Archive of SID

بررسی پروفایل بیانی miRNAs ها با عملکردهای تنظیم کنندگی در مسیرهای متابولیکی و سیگنالینگ بیماریهای انگلی

سعید پیرمرادی[1*]، هدیه جعفری[2]

۱- دکتری بیوشیمی،گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲-دکتری انگل شناسی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم رازی، سازمان تحقیقات و آموزش و ترویج کشاورزی (AREEO)، اهواز، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۲ / بهار ۱۴۰۰ / مسلسل ۸۷

چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۱۲/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۱

مقدمه: MicroRNA ها (miRNA ها) یک زیر کلاس از RNA های تنظیمی کوچک هستند که تقریباً توسط همه متازواها و تک یاخته ها بیان می شوند. آنها بیان ژنها را یا با شکافت مستقیم و یا با سرکوب ترجمه mRNA های هدف و از طریق جفت شدن پایه مکمل جزئی انجام می‌دهند. واحد فعال و کاربردی miRNA یک مجموعه از پروتئین های ارگونات معروف به کمپلکس خاموش کننده ناشی از microRNA(miRISC) است. عملکرد آن ها تنظیم فرآیندهای مختلف رشد و فیزیولوژیک می‌باشد. اختلال بیان miRNA در سلول های انسانی عوارضی مانند سرطان، اختلالات عملکرد قلب و عروق، آسیب کبدی، اختلال عملکرد ایمنی، سندرم های متابولیک و عفونت های بیماری زا را به همراه دارد. تعداد فزاینده ای از مطالعات نشان داده است که miRNA ها در واقع یکی از اجزای اصلی تعاملات میزبان و عوامل بیماری زا هستند و نقش مهمی در پاسخ های ایمنی میزبان نسبت به میکروارگانیسم ها دارند miRNA در حال ظهور به عنوان ابزاری مهم برای مطالعه ژنتیکی، توسعه درمانی و تشخیص عفونت های بیماری زای انسانی ناشی از ارگانیسم های مختلف بیماریزا مانند ویروس ها، باکتری ها، انگل ها و قارچ های شناخته شده اند. بسیاری از عوامل بیماری زا از سیستم miRNA میزبان برای منافع خود، از جمله پاتوژنز، بقا در داخل سلول میزبان و عبور برخی از موانع ایمنی میزبان استفاده می کنند. سایر عوامل بیماری زا، miRNA خود را در داخل میزبان بیان می‌کنند و به تکثیر، بقا و یا تأخیر آنها کمک می کنند. این مقاله با هدف بررسی و مروری بر برجسته سازی نقش و اهمیت miRNA در رابطه با برخی از بیماری های انگلی مهم انجام گرفته است.

واژه‌های کلیدی: MicroRNA، بیماریهای انگلی، تنظیم سیگنالینگ بیان ژنی،تنظیم متابولیسم.

***آدرس مکاتبه: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده دامپزشکی، گروه بیوشیمی.**

پست الکترونیک: pirmoradi150@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

میکرو RNA ها (miRNAs) زیر مجموعه ای از RNA های غیر کدکننده تنظیمی و کوچک هستند که تقریباً توسط تمام متازوها و تک یاخته ها بیان می شوند. آنها بیان ژنتیکی را با کاهش یا مهار ترجمه mRNA های هدف از طریق جفت شدن جزیی جفت بازهای مکمل ناحیه seed با mRNA های هدف خود تنظیم می‌کنند. واحد فعال و کاربردی miRNA ها ترکیب پیچیده ای است که به همراه آن پروتئین های شناخته شده ای بنام آرگونات وجود دارد که با هم به عنوان مجموعه خاموش ناشی از میکرو RNA بنام کمپلکس RISC (miRISC) نامیده می شوند که فرآیندهای مختلف مربوط به رشد و عملکردهای فیزیولوژیکی را در موجود تنظیم می کنند. تغییرات بیان miRNA ها در سلولهای انسانی با گروههای متنوعی از اختلالات مانند سرطان، اختلالات قلبی عروقی، آسیب های کبدی، عملکرد سیستم ایمنی، سندرم متابولیک و عفونت های بیماری زا در ارتباط است. امروزه تعداد زیادی از مطالعات نشان داده‌اند که miRNA ها در واقع یک جزء مهم تعاملی بین میزبانها و پاتوژنها هستند و نقش مهمی در پاسخ های ایمنی میزبان در برابر میکروارگانیسم ها دارند. miRNA به عنوان یک ابزار مهم برای مطالعات ژنتیکی و توسعه شیوه های درمانی و تشخیص عفونت های بیماری زای انسانی ناشی از ارگانیسم های مختلف بیماری زا، مانند ویروس ها، باکتری ها، انگل ها و قارچ ها به شمار می‌آیند. بسیاری از این عوامل بیماری زای شناخته شده، برای بقاء خود در داخل سلول میزبان و عبور از برخی موانع سیستم ایمنی میزبان، از miRNA میزبان به نفع خود بهره می‌برند. عده ای دیگر از این عوامل بیماری زا جهت بقاء تکثیر و یا رکود، miRNA های خود را در داخل میزبان بیان می کنند.

عملکردهای تنظیمی میکرو RNA ها

miRNA ها، RNA های غیر کد کننده کوچک درون زایی هستند که بیان ژنها را از طریق اتصال به mRNA های سلولهای هدف و القاء سرکوب ترجمه یا کاهش ترجمه در آنها تنظیم می کنند (۱). miRNA ها توسط مکانیسم های پردازشی دقیقی تولید می شوند. بطور کل بیان اختصاصی بافتی آنها بیانگر این است که فرایند بیان سلولی آنها، کاملاً فرایندی تنظیم شده است. miRNA های پروتوزواها با miRNA های شناخته شده در گیاهان و حیوانات همسانی قابل توجهی ندارند. ژن های عوامل RISC (Dicer، Argonaute و Piwi) در انگل های تک یاخته ای در یک سلسله فیلوژنتیک بصورتی مجزا از متازواها رمزگذاری می شوند (۱، ۲، ۳). علاوه بر این، تک یاخته ها نیز فاقد یک ساختار همولوگ برای Drosha (نوعی RNaseIII هسته ای) هستند، که این نشانگر وجود مسیر مستقل از Drosha، در این انگل‌ها می باشد. امروزه محققین در فرایندهای تحقیقاتی خود، ژنهای RNA وابسته به RNA پلیمراز که در کد کردن آنزیم های دخیل در تکثیر pre-miRNAs، نقش دارند را در *Giardia lamblia*، *Entamoeba histolytica* و *Toxoplasma gondii* شناسایی کرده‌اند (۳). همچنین آنها اجزای RISC مانند Argonaute، Piwi، Dicer، RNAseIII و miRNA ها را در *Trypanosoma brucei*، *T. congolense*، *Leishmania braziliensis*، *T. gondii*، *Neospora caninum*، *G. lamblia*، *Trichomonas vaginalis* و *E. histolytica* شناسایی کرده اند که این نشان می دهد که این موجودات دارای مسیرهای RNAi کلاسیک هستند. (۴، ۵، ۲). مطالعات بیوانفورماتیک و تجزیه و تحلیل های کاربردی گسترده نشان داده اند که *Trypanosoma rangeli*،

www.SID.ir

Archive of SID

T. cruzi ،*L.major* ،*L. donovani* و *Plasmodium falciparum* ارگانیسم هایی هستند که دارای نقایصی در RNAi هستند (۶ ، ۷ ، ۸ ، ۹، ۳) . از طرف دیگر و در همین راستا مشاهده شده است که ارتولوگهای اجزاء RNAi، فقط در شبه *T. rangeli*، *L. major* ،*L.infantum* و *L.mexicana* وجود دارند (۲،۳). بدین خاطر تجزیه و تحلیل‌های عملکردی بیشتری به منظور تأیید عملکرد پروتئین و همولوگهای پروتئینی با استفاده از بیوانفورماتیک در پایگاه داده های ژنوم، جهت شناسایی RNA، از این انگل ها ضروری به نظر می‌رسد.

در مهره داران مشخص شده است که miRNA می توانند بیان چندین ژن مختلف را تنظیم کنند. به این خاطر است که آنها را به عنوان "MasterSwitch " می شناسند زیرا می توانند به طور مؤثر چندین مسیر و فرآیند سلولی را با همدیگر هماهنگ کنند. با تأکید بر اهمیت آنها در پستانداران، میتوان گفت که میزان غلظت miRNA، با شروع و توسعه و پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماریها از جمله سرطان همراه است. اخیراً مشخص شده است که وقتی سلول ها با میکروارگانیسم ها روبرو می شوند، مسیرهای نظارتی مبتنی بر miRNA، نیز دچار اختلال می شوند که این تغییرات در ایجاد پاسخ و دفاع سلول میزبان نقش دارند. بدین خاطر و بر اساس مطالعاتی که چند سال گذشته انجام شده، اهمیت miRNA ها در چندین نوع از آسیب شناسی انگلی مشخص شده است.

تک یاخته های داخل سلولی

تهاجم و تکثیر در داخل سلولهای پستانداران یک استراتژی متداول است که توسط تک یاخته های انگلی، برای فرار از سیستم ایمنی میزبان استفاده می شود. بدین خاطر به منظور زنده ماندن در محیط داخل سلولی انگل های تک یاخته ای، با تغییر در بیان miRNA های میزبان، فرآیندهای بیولوژیکی مختلفی را در آنها تنظیم می کنند. در مقابل، miRNA های میزبان نیز با هدف قرار دادن ژنهای اساسی انگل، مانع از تکثیر این سری میکروارگانیسم ها می شوند. بنابراین هرگونه تغییر در پروفایل miRNA ممکن است یا یک استراتژی براندازی توسط انگل و یا یک مکانیسم دفاعی توسط سلولهای میزبان باشد (۵).

تغییر miRNA های میزبان توسط *Apicomplexans*

انگل های داخل سلولی *Plasmodium sp.* ، *T. gondii* و *Cryptosporidium parvum* که از نظر پزشکی مهم هستند و به شاخه Apicomplexa تعلق دارند، به عنوان انگل داخل سلولی، از مکانیسم های مختلفی برای سازماندهی مجدد عملکرد در سلول های میزبان استفاده می کنند تا از این طریق بقاء و تکثیر شان را در سلول های میزبان امکان پذیر کنند (۱۲). شواهد قابل ملاحظه، نشان دهنده نقش miRNA ها در عفونت های ناشی ازapicomplexans ها است. اگرچه مکانیسم‌های خاموش کنندگی miRNA در برخی از apicomplexans ها وجود ندارد، اما برخی از مطالعات اخیر نقش miRNA ها را در تعامل چند میزبان و انگل گزارش کرده اند. در داخل بدن، انگل ها بیان برخی ژنها در میزبان را تنظیم می کنند تا توانایی های خود را در عفونت و تکثیر سلول های میزبان را بهبود بخشند. این امر معمولاً از طریق مهار پاسخ های ایمنی میزبان، به ویژه از طریق عوامل درگیر در آپوپتوز و تولید سایتوکاینها انجام می شود (۱۲). اخیرا یک سری شواهد نشان داده اند که انگلها برخی ویژگیهای miRNA میزبان را اصلاح می کنند، که این تایید کننده اهمیت miRNA ها در تعامل میزبان و انگل می باشد. برخی از تغییرات ناشی از miRNA های میزبان توسط انگلهای apicomplexans مانند Plasmodium، Cryptosporidium و Toxoplasma در ادامه بررسی شده است. یکی از نمونه های اولیه شناخته شده

www.SID.ir

Archive of SID

نقش miRNA در عفونت های کریپتوسپوریدیوم است. مشخص است که هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی برای رفع کریپتوسپوریدیوزیس و همچنین مقاومت در برابر عفونت های بعدی ضروری هستند. (۱۲،۱۳). چندین miRNA درگیر در مسیرهای سیگنالینگ Toll-4 (TLR-4)و NF-Kb، عفونتهای ناشی از *C. parvum* را تنظیم می‌کنند (۱۴). با استفاده از یک مدل in vitro از کریپتوسپوریدیوزیس انسان نشان داده شد که عفونت کریپتوسپوریدیوم کلانژیوسیتهای انسانی، باعث کاهش بیان mi-ARN-7 از طریق مکانیسم وابسته به NF-κB می شود. این مهار تنظیم بیشتر بواسطه تنظیم TLR-4 (let-7 target)صورت می‌گیرد و در نتیجه یک واکنش دفاعی مناسب تر در اپیتلیال در برابر انگل ایجاد می شود. علاوه بر این، let-7 همراه با miR-98 با تنظیم منفی، بیان سیگنالینگ سیتوکین التهابی (SOCS/CIS) و سیگنالینگ NF-κB را تغییر می دهند (۱۵). القای SOCS/CIS باعث تخریب IkBα و در نتیجه فعال سازی فاکتور رونویسی NF-κB می شود و همچنین قادر به بیان یک سری از miRNA ها مانند miR-125b، miR-21 و miR-30b در طی عفونتهای ناشی از این انگل می‌باشند. القای این miRNA ها با بقای بهتر انگل در داخل سلولهای میزبان همراه است. به عنوان مثال، القای بیان miR-21 پس از آلودگی به *C. Parvum* منجر به نوعی از تنظیم فیدبکی منفی سیگنالینگ در مسیر TLR-4/NF-κB می شود، زیرا miR-21 ترکیب PDCD4 را هدف قرار می دهد که یک پروتئین ضد التهابی است و باعث فعال شدن NF-κB و مهار اینترلوکین ۱۰ می شود (۱۶). سایر miRNA های پاسخگو NF-κB که در طی عفونت کریپتوسپوریدیوم تغییر یافته اند شامل miR-27b و miR-221 هستند. بیان MiR-27b در طول عفونت تنظیم می شود، بنابراین بیان mRNA هدف، KSRP4 را مسدود می-کند که مهار تنظیم KSRP4، مقدار سطح iNOS را تنظیم می کند (۱۷) که این به بقای انگل کمک می کند. عفونت *C. parvum* همچنین منجر به کاهش بیان miR-221 در سلولهای اپیتلیال آلوده می شود. از آنجا که مولکول چسبندگی بین سلولی ۱ (ICAM-1)، به عنوان هدف مستقیم miR-221 می‌باشد، بدین خاطر مهار تنظیم miR-221 احتمالاً در افزایش نفوذ لنفوسیت ها به مخاط روده نقش دارد (۱۷). پروفایل بیان فراگیر miRNA برای سلولهای میزبان آلوده به توکسوپلاسما نیز نتایج جالبی را نشان داده است. بدینگونه که این انگل به طور خاص بیان miRNA های مهم میزبان در هنگام عفونت (۱۸) را تنظیم می کند بطوری که پس از ۲۴ ساعت، عفونت *T. gondii* حدود ۱۴٪ از miRNA های میزبان را تغییر داد و در فیبروبلاست های پوست انسان، منجر به فعال شدن سیگنالینگ NF-kB شد (۱۹). پس مشخص شده که رونوشت های اولیه برای miR-17~92 و miR-106b~25 نقش مهمی در تنظیم چرخه سلولی پستانداران دارند که اینها از نو تنظیم شده اند و هر دو این miRNA ها بر مسیرهای عملکردی در هم تنیده آپوپتوز و پیشرفت چرخه سلولی G1/S تأثیر می گذارند (۲۰). در مطالعات دیگر مشخص شد که آلودگی به توکسوپلاسما در ماکروفاژهای انسانی مجموعه هایی از miRNA ها را تنظیم می کند (miR-125، miR-30c، miR-125 و miR-19a/b) که توسط سیگنالینگ STAT-3 کنترل می شوند. این miRNA ها به طور عمده در پاسخ به عفونت آپوپتوز در پاسخ به عفونت *T. gondii* (۲۱) نقش دارند. مطالعات اخیر همچنین دو miRNAs-miR-155 ایمنی و miR-146a-T را با عفونت *T. gondii* مرتبط دانسته اند MiR-146a یک تنظیم کننده پاسخ ایمنی کلیدی است که TRAF6 و IRAK1 را هدف قرار می دهد (۲۲). این miRNA ها

www.SID.ir

Archive of SID

در کنترل میزان وزن انگلی در میزبان نقش دارند. همچنین همبستگی بالایی بین سطح miRNA پلاسما و عفونت *T. gondii* گزارش شده است (۲۳). هنگامی که پروفایل بیان miRNA در موشهای آلوده به *T. gondii* با موش های سالم مقایسه شد نیز مشاهده شد که در میان همه miRNA های تنظیمی، سه miRNA های (miR-712، miR-511 و miR-217) مورد تایید قرار گرفتند. مشخص شد که علاوه بر نقش تنظیم بالادستی این miRNA ها در پاسخ ویژه به آلودگی *T. gondii* همچنین با سایر عوامل بیماری زا مانند *P. berghei*، *P. yoelii*، *Plasmodium chabaudi* و *C. parvum*، منجر به تنظیم پایین دستی این miRNA ها نیز شدند. miR-712، miR-511 و miR-217 به عنوان نشانگرهای زیستی خاص انگلی خوبی، برای عفونت *T. gondii* به شمار می آیند. یکی دیگر از انگلهای درون سلولی بسیار مهم، پلاسمودیوم است که تبادل مواد قابل توجهی بین سلول میزبان و این انگل در طی چرخه رشد در داخل گلبول قرمز رخ می دهد. جالب است که Xue و همکاران حضور miRNA انسانی در انگل را تشخیص دادند اما با این حال، آنها نتوانستند miRNA مخصوص انگل را پیدا کنند (۲۴) که این مطابق با گزارش های قبلی است که نتوانسته بودند مؤلفه های اصلی RISC و ترکیب Dicer را در ژنوم *P. falciparum* شناسایی کنند (۲۵و ۲۶). بنابراین، به دلیل عدم وجود ترکیبات miRNA خودی در انگل، احتمالاً انگل، miRNA های انسانی را برای کارکردهای خود وارد می کند. از ۱۳۲مورد RNA کوتاه که توسط Xue و همکاران در سال۲۰۰۸ یافت شد، ۵۴ مورد rRNA و tRNA از خون انسان و پلاسمودیوم بودند، ۱۸ قطعه از تخریب خون انسان و mRNAتخریب شده Plasmodium، ۲۶ مورد miRNA انسانی بودند و ۲۴ مورد نیز با ژنوم Plasmodium و با ژنوم انسانی مطابقت نداشتند. مطالعات مختلف بیان بالایی از miR-451 در RBC بیماران انگلی (pRBC) نسبت به RBC افراد طبیعی غیر عفونی مشاهده کرده اند. با این حال، درک بهتری از نقش miR-451 در عفونت های پلاسمودیوم طی یکسری از مطالعات و با استفاده از مطالعه گلبول های قرمز داسی (HbS) افراد بیمار حاصل شد. در این سری مطالعات، محققین موفق به شناسایی نقش miRNA ها در گلبولهای قرمز HbS افراد الوده به انگل پلاسمودیوم و نقش موثر آنها در ایجاد مقاومت در برابر مالاریا شدند (۲۸). این اولین گزارشی است که در آن انتقال miRNA های انسانی به انگل مشخص می شود. با استفاده از Real-time RCR، حضور ۱۰۰ مورد miRNA انسانی در انگل ها مشاهده شد که این یافته نشان می دهد که انتقال miRNA های انسانی به *P. falciparum* یک مکانیسم دفاعی در گلبول های قرمز و یک عامل مهم ایجاد مقاومت به مالاریا در گلبول های قرمز داسی شکل است. اگرچه گلبولهای قرمز حاوی هسته نیستند اما این سلولها دارای مقدار زیادی از miRNA ها هستند. نکته قابل توجه بیان miR-451 در گلبول قرمز است که بسیار تنظیم شده هستند. بدین خاطر سطح بالایی از آن در هنگام تولید گلبول های قرمز بالغ وجود دارد (۲۹ ، ۲۸). هنگامی که افزایش miRNA در چرخه رشد در داخل گلبول قرمز مشاهده شد، نشان داده شد که بیان miR-451 پس از ۳۲ ساعت به اوج خود رسیده است که این نشان دهنده افزایش پویایی miRNA ها در این دوره زمانی است. محققین در این مطالعه همچنین شواهدی ارائه دادند که درآن مشخص شد که miR-451 اتصالاتی کیمریک با mRNA های *P. falciparum* را تشکیل می دهد. همچنین مشاهده شد که miR-451 در رونوشتهای *P. falciparum* با PKA-R ادغام می‌شود و منجر به کاهش ترجمه زیر واحد PKA

www.SID.ir

Archive of SID

تنظیمی و در نتیجه افزایش فعالیت کاتالیزوری PKA می شود. تنظیم دقیق فعالیت PKA در طی چند مرحله از توسعه انگل، از جمله تهاجم و بقای گلبول های قرمز، تحرک اسپوروزوئیت، تهاجم کبدی و همچنین القای گامتوسیتوژنز ضروری است. (۳۲،۳۰، ۳۱). از این رو اختلال در این مسیر توسط میزبان، فرصتی عالی برای مختل ساختن عملکرد انگل است. همچنین در بررسی ارتباط این بیماری با سلول های داسی شکل، مشاهده کردند که بیان دو miRNA (let-7i و miR-451) که اثر منفی بر رشد انگل دارند، در گلبول های سلول داسی افزایش یافته است. بنابراین بیان بالای این miRNA ها به مقاومت در برابر مالاریا در هر دو گلبولهای قرمز HbAS و HbSS کمک می کند. این مطالعه اولین داده های مربوط به miRNA های انسانی را که بیان ژن پلاسمودیوم را تنظیم می کند، ارائه کرد و احتمال وجود miRNA ها در انگل های مالاریا را در بر داشت. علاوه بر این، در مطالعه اخیر دیگر، تغییرات miRNA های پلاسما با واسطه *P. vivax* بررسی شد که در آن میزان مهار miR-451 و miR-16 در عفونت مالاریایی بواسطه *P. vivax* (۳۳) را نشان دادند. اخیراً نشان داده شده است که miRNA های گلبول قرمز نقش مهمی در ارتباط بین سلولهای میزبان هنگام عفونت پلاسمودیوم دارند. گلبولهای آلوده، وزیکول خارج سلولی (EVS) حامل miRNA های عملکردی (Argonaute 2 complexes, enriched with miR-451 and let-7b) را در جریان خون آزاد می کنند که پس از آن سلول های اندوتلیال این EV ها را دریافت می کنند و miRNA های وارد شده به آنها از این طریق، بیان ژن سلولهای گیرنده را تغییر می دهند که این به تغییر در خصوصیات سلولهای اندوتلیال منجر می شود (۳۴). مشخصات بیان miRNA ها نیز در مدلهای مالاریا بصورت تجربی بررسی شد و هنگامی که اصلاحات در miRNA های کبدی در موش های آلوده به مالاریا *P. chabaudi* (۳۵) مورد بررسی قرار گرفت، مشاهده شد که عفونت های اولیه می توانند یک پاسخ ایمنی را ایجاد کنند که باعث ایجاد تغییرات در miRNA های کبدی شود که طی آن مشخص شد که تغییر در miRNA های کبدی معمولاً با پاسخ های ایمنی اکتسابی در ارتباط است . همچنین اثر miR-26b، MCMV-miR-M23-1-5p ، و miR-1274a در تنظیم بالادستی ۱۶ گونه miRNA (let-7g ،let-7a ،miR-101b) ، miR-193a-3p، miR-192، miR-142-5p، miR-465d، miR-677، miR-98، miR-694، miR-374، miR-450b-5p، miR-464، miR-377، miR-20a ، و miR-466d-3p) که بصورت پایین دستی تنظیم می شدند، کشف شد. بنابراین تغییرات در miRNA با بهبود عفونت انگلی و در نتیجه تولید پاسخ ایمنی و سازگاری بالا در برابر عفونت های ثانویه در ارتباط است. اگرچه این داده ها مکانیسم های اساسی تغییرات در بیان miRNA ها را توضیح نمی دهند اما مخصوصاً برای عفونت مالاریا و در ایمنی محافظت شده در مقابل *P. chabaudi* به نظر مهم می رسند. نتایج حاصل از یکسری از گزارشات اخیر نیز حاکی از تنظیم بالادستی قابل توجهی ناشی از miR155 در کبد پس از عفونت با انگل های ضعیف ژنتیکی (GAP) است (۳۶). علاوه بر این مشخص شده که تزریق GAP بر بیان TNF-α و IFN-γ که دو تنظیم کننده بالادستی شناخته در miR-155 هستند اثر می کند، بنابراین همه اینها بر اهمیت miRNA در شروع یک واکنش ایمنی قوی در برابر انگل تأکید می کنند. پاتوژنز مالاریا مغزی، فرایندی چند وجهی است و شواهد نشان می دهد سیستم ایمنی میزبان نقش عمده ای در پاتوفیزیولوژی این بیماری دارد. در مطالعات قبلی مشاهده شده است که تنظیمات ایمنی (۳۷)، آپوپتوز (۳۸)، سیتوژنز لکوسیت ها (۳۹) و هیپوکسی (۴۰) نیز در فرایند پاتوژنز این بیماری دخیل

www.SID.ir

Archive of SID

هستند. E. asad و همکاران مقایسه سطح بیان miRNA های منتخب درگیر در تعدیل ایمنی، آپوپتوز، cytoadhesion شدن لکوسیت ها و هیپوکسی را بررسی کردند (۴۱). در این آزمایش، مشخصات miRNA موش های آلوده به *P. berghei* ANKA (سویه مالاریا مغزی) با موشهای آلوده به سویه های مالاریا غیر مغزی (Pb-K173 یا PbK) مقایسه شدند و مشخص شد که برخی از miRNA های خاص مانند let-7i، miR-27a و miR-150 در بافت مغز موشهای آلوده به *P. berghei* ANKA که در تنظیمات ناحیه بالادستی نقش دارند مانند let-7i برای کنترل تکثیر سلولی و پاسخ ایمنی ذاتی و (۴۲)، miR-150 در مونوسیت ها به شدت بیان شده و این فرایند با تکثیر سلولی و آپوپتوز در ارتباط بود. این مطالعه همچنین نشان داد که miR-150 در کنترل تجمع مونوسیت ها در مویرگها نقش دارد که یکی از مهمترین ویژگیهای مالاریای مغزی کشنده است. افزایش بیان miR-27a با آپوپتوز، افزایش حساسیت به TNF، تنظیم تکثیر سلول T و مسیر سیگنالینگ NF-κB در حین التهاب همراه بود (۴۹، ۴۴). تعدیل این miRNA ها در مالاریای مغزی بیانگر نقش خاص برای این miRNA ها در سندرم مالاریای مغزی- عصبی می‌باشد. اخیراً نشان داده شد که miR-155 نیز نقش مهمی در پاتوژنز مالاریا مغزی دارد. MiR-155 در تنظیم منفی یکپارچگی سد خونی-مغزی و عملکرد سلول T نقش دارد.

در یک مدل آزمایشی موش از مالاریای مغزی، محققین نشان داده اند که مهار عملکرد miR-155 با حذف ژن یا با آنتاگومیر miR-155، باعث تقویت quiescence اندوتلیال، یکپارچگی سلولی مغزی و بقای میزبان می شود (۴۵). بنابراین تحقیقات بیشتر در مورد استفاده بالقوه درمانی miR-155 در درمان مالاریای مغزی مفید خواهد بود. روی هم رفته این مطالعات اهمیت miRNA ها در عفونت پلاسمودیوم را برجسته می کند و به شدت نشان می دهد که برنامه ریزی مجدد بیان miRNA می تواند عملکرد تنظیمی موثری در پاتوژنز مالاریا داشته باشد.

تنظیم microRNome میزبان توسط *Kinetoplastids*

کینتوپلاستیدها موجودات یوکاریوتی تک سلولی فلاژله شده هستند. این گروه شامل انگل هایی است که مسئول تعدادی از بیماری ها در انسان و حیوانات هستند. مهمترین ارگانیسم هایی که باعث ایجاد بیماری در انسان می شوند، *Trypanosoma cruzi* و *Leishmania sp* هستند. یکی از ویژگی های اصلی اعضای کینتوپلاستیدها، توانایی آنها در زندگی به عنوان اجزای داخل سلولی اجباری در سلول های مختلف از جمله ماکروفاژها است که سلول های اصلی سیستم ایمنی هستند و به عنوان اولین خط دفاع میزبان عمل می کنند. مشخص شده است که *T. cruzi* موارد مختلفی از وزیکول خارج سلولی (EVS) را که شامل مجموعه های مختلفی از RNA های کوچک است را منتشر می کند (۴۷،۴۶). این وزیکولها بین سلولهای *T. cruzi* منتقل می شوند و سرعت فرآیند تمایز در آنها را افزایش می دهند و همچنین بین انگل ها و سلول های میزبانان پستاندار باعث ایجاد تغییر در بیان ژنها می شوند (۴۹). در مطالعات اخیر همچنین نشان داده شد که سلولهای پستانداران انکوبه شده با *T. cruzi* می توانند EV هایی را که به تریپوموستیگوتها متصل می شوند را آزاد کنند و با ایجاد یک سیستم مکمل از آنها محافظت کنند (۴۹ ،۵۰). همچنین نمونه هایی از ضایعات التهابی در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی مزمن بیماری Chagas (CCC) در مدلهای موش که دارای عفونت *T. cruzi* هستند، مشاهده شده است. طی مطالعات مختلف مشخص شد که ها EVs در *T. cruzi* دارای فاکتورهایی هستند که درمان موشها با آنها می تواند حتی قبل از عفونت، باعث آسیب شناسی و

www.SID.ir

Archive of SID

التهاب شدید قلبی شود. در این مطالعات سطح بالایی از سیتوکین های ضد التهابی و اکسید نیتریک مشاهده شد که نشان می دهد EV ها در آسیب شناسی های مرتبط با بیماری دخیل هستند (۵۲،۵۱). پروفایل miRNA تغییر یافته در بیماران مبتلا به CCC در مقایسه با کاردیومیوپاتیال dilated ایدیوپاتیک، بیانگر نقش miRNA انگلی در تنظیم پاتوژنز CCC می باشد (۵۳،۵۵،۵۴). بنابراین ممکن است که miRNA ها به عنوان وزیکول خارج سلولی از انگل آزاد شوند. ولی در حال حاضر هیچ گزارشی از وجود چنین مکانیسمی در تریپانوزوم ها موجود نیست. با این حال گزارشهای اخیر حاکی از آن است که اگزوزومها در تریپانوزومها در ساختارهای چندوجهی (MVB) و با استفاده از یک مکانیسم مشابه در ترشح میکرو RNA در سلولهای پستانداران، تشکیل می شوند. مطالعات انجام شده در مدل های موشی نشان داده اند که عفونت *T. cruzi* همچنین می تواند باعث تغییر در سطح miRNA های سلولهای اپیتلیال تیموس (۵۶) شود. بررسی EV های حاوی RNA، نشان می دهد که بسته بندی توالی RNA خاص در EVs ممکن است یک پدیده محافظت شده باشد (۵۷). مطالعات بیشتر همچنین نشان داده است که عفونت ماکروفاژها (۵۸، ۵۷) و سلولهای دندریتیک (۵۹) توسط لیشمانیا، ویژگیهای بیان miRNA سلول میزبان را تغییر می دهند. با این حال مکانیسم های تنظیمی در مورد چنین تغییراتی به روشنی در این مطالعات مشخص نشده است. *L. donovani* ، می تواند از miRNA ها برای تنظیم متابولیسم چربیها استفاده کند. کلسترول بالای سرم باعث مقاومت در برابر عفونت *L. donovani* می شود در حالی که کبد آلوده به *L. don*ovani حاوی مقادیر کم کلسترول و بیان ژنهای متابولیک لیپید است که بسیاری از آنها اهداف مستقیم یا غیرمستقیم miR-122 هستند. گلیکوپروتئین GP63، یک متالوپروتئاز حاوی روی درسطح *L. donovani* است که ترکیب pre-miRNA پردازنده DICER1 را هدف قرار می دهد تا از تولید miRNA، از جمله miR-122 جلوگیری کند. از این رو، *L. donovani* با سرکوب Dicer و تنظیم پایین دستی miRNAs که سطح کلسترول خون را پایین می آورند و از طریق اثر بر متابولیسم در کبد میزبان برای کمک به ایجاد عفونت عمل می کند (۶۰). یک گزارش اخیر نقش تنظیمی miR30 را بعنوان عضوی از خانواده، miR30A-3p که تعدیل کننده اصلی اتوفاژی سلول میزبان است را پس از عفونت با *L. donovani* نیز مشخص کرده است. در این مطالعه نشان داده شد که BECN1/Beclin 1، یک پروتئین اصلی تشدید کننده اتوفاژی و یک هدف بالقوه miR30A-3p است که در تنظیم منفی بیان BECN1 نقش دارد. بیان بالای MIR30A-3p در طی عفونت *L. donovani*، نقش تنظیمی این miRNA را در تنظیم اتوفاژی سلول میزبان نشان می دهد (۶۱). که این مکانیسم جدیدی را برای توضیح اختلال در تنظیم بیان miRNA سلول میزبان توسط *L. donovani* مطرح کرده است. آنها پیشنهاد کردند که عفونت *L. donovani* با هدف قرار دادن پروتئین اندوزوم HRS (فاکتور رشد کبدی تنظیم بستر تیروزین کیناز) بلوغ اندوزومها را به مرحله late endosome مسدود می کند. مهار تنظیم HRS در ماکروفاژهای آلوده به *L. donovani* مانع از قطع رابطه متقابل mRNA-AGO، مسدود کردن تخریب پیامهای ترجمه شده سرکوب شده و بازیافت miRNP می شود. ارتباط این فرایند با ایمونولوژی بیماری آنها نشان می دهد که به دلیل این جدا نشدن، let-7a miRNPs به هدف قرار دادن mRNA ها محدود می شود و این باعث می شود که در سرکوب mRNA های تازه شکل یافته ژن IL-6 موفق نشود که در نتیجه منجر به افزایش

www.SID.ir

Archive of SID

ترجمه ژن IL-6 در سلول های میزبان، و سپس در تولید IL-6 بیشتر به انگل کمک می کند تا فعالیت ماکروفاژ میزبان را مهار کند و عفونت را تقویت کند (۶۲).

تک یاخته های خارج سلولی

تعامل بین انگل های تک یاخته خارج سلولی و سلول های میزبان، برای چسبندگی بافتی و آسیب بسیار مهم است. *E. histolytica* و *T. vaginalis* دو انگل خارج سلولی پزشکی مهم هستند که به ترتیب در دستگاه گوارش و و مجاری ادراری تناسلی زندگی می کنند. برای ایجاد کانونهای عفونت مهم است که این انگلها به سلولهای اپیتلیال متصل باشند. تروفوزوییتهای *T. vaginalis* فاکتورهای چسبندگی را بیان می کنند که اجازه اتصال انگل به سلولهای اپیتلیال را می دهد (۶۳). طی یکسری تحقیقات نشان داده شد که تروفوزوئیت ها، اگزوزوم هایی را که حامل RNA های کوچک و پروتئین های مخصوص انگل هستند را آزاد می کنند که با سلول های میزبان ترکیب می شوند و محموله های خود را درون انها آزاد می کنند. همچنین نشان داده شد که اگزوزوم *T. vaginalis* ترشح سیتوکین های التهابی مانند IL-6 و IL-8 را تنظیم می کند، بنابراین به انگل اجازه می دهند عفونت مزمن را حفظ کند (۶۳). همچنین مشاهده شده که عفونت *T. vaginalis* کنترل بیان این سایتوکاین ها را با تنظیم miRNA های میزبان انجام می دهند. این مطالعه همچنین نشان می دهد که EVs آزاد شده از یک سویه بسیار چسبنده *T. vaginalis*، قادر به تقویت اتصال یک سویه باچسبندگی ضعیف به سلولهای اپیتلیال واژن و پروستات می شود. از این مدل تغییرات پروفایل miRNA سلولهای میزبان در عفونتهای آمیبی نیز رخ می دهد. *E. histolytica* با القاء سیگنال های وابسته به کلسیم منجر به مرگ سلول می شود و سلولهای اپیتلیال روده را پس از اتصال تروفوزوییت به غشای سلول میزبان از بین می برد. این به دنبال یک واکنش التهابی قوی و تهاجم به کریپت های روده بزرگ توسط تروفوزوئیت ها رخ می دهد. ماری و همکاران با استفاده از یک کتابخانه miRNA در سراسر ژنوم سلول های اپیتلیال انسانی مستعد کشتن توسط *E. histolytica* را نمایش دادند. بنابراین، با استفاده از این روش آنها قادر به شناسایی عوامل میزبان خاص مورد نیاز برای سمیت سلولی آمبیک بودند (۶۴). *T. brucei* یک انگل خارج سلولی است که توسط یک ناقل از حشرات (tsetse fly) به میزبانان پستاندار منتقل می شود. اشکال مختلف انگل در هر دو میزبان، خارج سلولی هستند. مهاجرت به بافت میزبان خاص برای توسعه انگل و پاتوژنز ضروری است. تریپوماستیگوت هایی که در جریان خون هستند می توانند از رگهای خونی خارج شده و به بافتهای خارج عروقی از جمله سیستم عصبی مرکزی حمله کنند. در حشرات ناقل، اپی‌ماستیگوت ها به سلولهای اپیتلیال در غده بزاقی متصل می شوند و در تریپوماستیگوتهای متاسیکلیک، که برای انسان عفونی هستند، کاملا از هم متمایز می شوند. اخیراً گزارش شده است که *T. brucei* نیز EVs تولید می کند (۶۵). وزیکولهای خارج سلولی تولید شده توسط *T. bruceirhodesiense* حاوی پروتئین مرتبط با مقاومت به سرم (SRA) است که برای عفونت انسانی لازم است. علاوه بر این مشخص شده است که وزیکولهای خارج سلولی، *T. brucei* با گلبول های قرمز پستانداران فیوز می شود و باعث تغییر در خصوصیات فیزیکی غشاء و ایجاد لیز و کم خونی ناشی از کاهش گلبولهای قرمز می شود (۶۵). با وجود این کار جالب، اما هیچ گزارشی از انتقال RNA های غیر کد کننده در *T. brucei* تا به امروز گزارش نشده است (۶۵). اما با این حال، یک گزارش اخیر حاکی از وجود اگزوزومها در *T. brucei* با استفاده از مکانیسم مشابه ترشح به شیوه MVB میکرو RNA در سلول های پستانداران می‌باشد (۶۶).

www.SID.ir

Archive of SID

miRNA در کرمهای انگلی

کرم های انگلی متعلق به شاخه Nemathelminthes(نماتدها) و Platyhelminthes (از جمله ترماتودا وسستودا) رایج ترین انگل هایی هستند که بر انسان تأثیر می گذارند. فقدان ژن های رمزگذاری کننده برای آنزیم های مهم پردازش کننده miRNA مانند Dicer و Argonaute یک ویژگی متمایز در این چند نوع انگل تک یاخته (به عنوان مثال، Plasmodium spp) است که این نشان دهنده استفاده آنها از miRNA میزبان توسط این انگل ها در مسیرهای تنظیمی عملکردی آنها است (۶۷). بر خلاف موجودات تک سلولی، نشان داده شده است که پروتئین های اصلی درگیر در پردازش miRNA در همه کرمهای های انگلی مختلف حفاظت شده هستند (۶۸،۶۹). داده های قابل توجهی در مورد پروفایل miRNA مربوط به کرمهای انگلی و تغییرات miRNA های میزبان در پاسخ به عفونت کرمهای انگلی در دسترس است (۷۰،۷۱). با استفاده از ابزارهای پیش بینی miRNA، جمعیت های مختلفی از miRNA، در حدود ۳۵ گونه از کرمهای انگلی شناسایی شده است. چرخه زندگی پیچیده انگل ها نشان دهنده نیاز ثابت آنها برای پاسخ به تغییر شرایط محیطی است. به عنوان مثال، حداقل هفت مرحله رشدی گسسته در ارتباط با چرخه زندگی شیستوزوما وجود دارد. بنابراین چرخه زندگی آنها شامل تغییرات مورفولوژیکی و رونویسی چشمگیر در میزبان واسط و میزبان قطعی آنها می شود (۷۲ ، ۷۳). مشخص شده است که در انگل با زندگی آزاد *C. elegans*، miRNA let-7 در مسیر هتروکرونیک که کنترل الگوی موقت توسعه لارو را کنترل می کند نقش اساسی دارد (۷۴). همچنین نشان داده شده است که خانواده let-7 در *C. elegans* که پاسخ های ایمنی ذاتی را تنظیم می کند در ارتباط با تنظیم زمانبندی وقایع شدید رشد در هنگام استرسهای بیماری زایی می باشد (۷۵). بنابراین و با توجه به این سری مشاهدات، miRNA های مختلفی در مراحل مختلف رشدی در کرمهای انگلی بیان می شوند (۷۶،۷۷) و نقش نظارتی ویژه ای برای این miRNA های انگلی مشخص شده است miRNA ها نقش مهمی در تنظیم تعامل میزبان و پاتوژن دارند. مشخص شده است که پس از عفونت انگلی، miRNA های میزبان بصورتی غیرعادی از میزبان خارج می شوند و در تنظیم آسیب های مرتبط با پاتوژن نقشی ظریف اما تعیین کننده ایفا می کنند. بنابراین در طی عفونت با کرم های انگلی مختلف از روش هایی مانند توالی یابی پرتوان و ریزآرایه miRNA برای کشف پروفایل miRNA میزبان درفرایند پاتولوژی استفاده می شود. همچنین در مورد عفونت *S. japonicum*، بیان متفاوت miRNA های میزبان در بافت های مختلف (به عنوان مثال، ریه، طحال و کبد) در مدل های موشی مشاهده شده است (۷۸). مطابق با مسیر مهاجرتی در حال توسعه شیستوزوما، ریه یکی از مستعدترین بافت ها در مرحله اولیه عفونت است که این ویژگی با توجه به تنظیمات تعداد نسبتاً بالایی از miRNA ها در بافت ریه منعکس می شود. برخی از این miRNA ها (به عنوان مثال miR-125a-5p، miR-200a، miR-181a/b/c و miR-150) که تنظیم کننده های کلیدی ژن های مختلف پاسخ دهنده ایمنی هستند شناخته شده اند، بنابراین این نشان می دهد که پاسخ های ایمنی ذاتی و روند بهبود زخم، عملکردهای مهمی هستند که در مراحل اولیه *S. japonicum* به شکل گیری فرایندهای تنظیمی در ریه های میزبان نیاز دارد. در طی یک مرحله فعال از عفونت شیستوزوما و تجزیه و تحلیل زمانی از miRNA میزبان در کبد نشان داده شد که یک تعداد منحصر به فرد از miRNA ها از قبل تنظیم نشده اند (۷۹،۸۰،۸۱). همچنین در این مورد، مشاهده شد که miRNA های اختصاصی سلولهای

www.SID.ir

Archive of SID

ایمنی (مانند miR-155، miR-146a/b و miR-223) بطور عمده تنظیم مجدد شده اند (۷۹). این امر حاکی از آن است که وجود miRNA ها به عنوان امضاهای مولکولی برای نفوذ سلولهای ایمنی (مثلاً نوتروفیلها) و فعال سازی و سکنی گزینی در سلولهای کبد عمل می کنند که بیشتر منجر به هپاتوپاتولوژی شیستوزومایی می شوند (۸۲). این سری مطالعات نقش نظارتی miRNA ها را در تنظیم پاسخ ایمنی در هنگام عفونت انگلی برجسته می کند. گزارش های بعدی همچنین نشان می دهد که توسعه برخی آسیب شناسی های مرتبط با بافت نیز ممکن است سطح miRNA در سیستم گردش خون را بیشتر تغییر دهد. این فرضیه وجود دارد که miRNA ها ممکن است در حین نکروز سلولی منفعلانه رها شوند یا به طور فعال در ساختارهای وزیکولی مانند اگزوزوم ترشح شوند. این miRNA های عاری از سلول را می توان در طیف گسترده ای از مایعات بدن مانند ادرار، پلاسما یا سرم به طور پایدار تشخیص داد (۸۴، ۸۳). بطور کلی سه عامل مسئول پایداری بالای miRNA های موجود در مایعات سلولی هستند: (i) ترکیب آنها در اگزوزومها یا سایر وزیکولهای خارج سلولی (EV) (ii) تشکیل یک مجموعه پروتئین /miRNA (iii) و اندازه کوچک آنها (۸۹).

miRNAهای در گردش خون به عنوان نشانگرهای تشخیصی امیدوارکننده در بیماری های مختلف از جمله آسیب کبدی، سرطانها و عفونت های ویروسی به شمار می آیند (۸۵،۸۶). در صورت آلودگی به *S. japonicum*، miRNA در گردش خون میزبان بنام miR-223 به عنوان یک نشانگر تجاری امیدوار کننده برای این آلودگی پیشنهاد می شود (۸۵). با این حال گزارش شده است که سطح سرمی miR-223 در سایر انواع بیماریها، مانند سپسیس تنظیم شده است (۸۷)، که این حاکی از محدودیت استفاده محدود از این miRNA به عنوان یک نشانگر امضا تشخیصی است. این نشان می دهد که یک پانل از miRNA ها، می تواند ویژگی های تشخیص بیماری های انگلی را بهتر تضمین کند. در حال حاضر miRNA های درون مایعات بیولوژیکی به عنوان نشانگرهای مرتبط با بیماری مورد مطالعه قرار گرفته و به عنوان ابزاری قدرتمند برای حل بسیاری از مشکلات در تشخیص و درمان ظاهر شده اند. در شرایط پاتولوژیک، تغییر یک miRNA خاص، در مقایسه با یک نمونه کنترل سالم، می تواند به عنوان یک نشانگر تجاری برای پیش بینی وضعیت بیمار استفاده شود. مطالعات در مدل های موش نشان داده است که سطح سرمی سه miRNA(miR-21، miR-122 و miR-34a)در موش های BALB/c به طور قابل توجهی تنظیم شده است، اما در موش های C57BL/6 اینگونه نیست. این مشاهده با درجات مختلف نکروز کبدی در هر دو موش ارتباط داشت. بنابراین فرض بر این بود که سطح سرمی این سه miRNA میزبان در گردش ممکن است منعکس کننده نتایج مختلف کبدی به علت پاسخهای ایمنی مختلف ناشی در هر دو موش پس از عفونت *S. japonicum* باشد (۸۸). تعداد فزاینده ای از داده ها در مورد miRNA امضاء مرتبط با کرمهای انگلی وجود دارد. با این حال سوالات بی شماری در مورد عملکردهای بیولوژیکی کامل miRNA ها و نقش آنها در توسعه آسیب شناسی میزبان بی پاسخ مانده است. همچنین تجزیه و تحلیل پتانسیل گردش miRNA ها به عنوان یک ابزار جدید تشخیصی مهم است.

شواهد در حال رشد وجود دارد که نشان می دهد miRNA ها به طور فعال نتیجه عفونت ها را تغییر می دهند. اختلال در تنظیم miRNA های میزبان با اختلال در پاسخ ایمنی و افزایش استعمار میزبان توسط پاتوژن همراه بوده است. در مقابل، میزبان همچنین از miRNA ها به عنوان مکانیسم دفاع در برابر انگل

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده می کند. در برخی مطالعات، وزیکولهای خارج سلولی به عنوان واسطه در این ارتباط شناخته شده اند اما در بیشتر موارد دقیقاً مشخص نیست که چه مولکول هایی درگیر هستند. به نظر می رسد که انگلها برای مداخله در miRNome میزبان خود باید زنده باشند. همچنین مشاهده شده است که الگوی بیان miRNA بستگی به زمان عفونت و تعدد عفونت دارد. این نشان می دهد که تغییر miRNome میزبان توسط یک عامل محلول یا یک مؤلفه غشایی مانند الگوهای مولکولی پاتوژن (PAMPs) ایجاد نمی شود بلکه در عوض از طریق یک مکانیسم فعال کنترل شده توسط انگل مهاجم صورت می گیرد. علاوه بر اینها، مطالعات مشابه نه تنها به درک ما از تعامل میزبان و پاتوژن کمک می کند، بلکه به بررسی بیوژنز و عملکرد miRNA ها در سلول های انسانی سالم و غیر عفونی نیز کمک می کند. miRNA ها علاوه بر پتانسیل خود به عنوان ابزارهای تشخیصی و پیش آگهی، همچنین می توانند به عنوان اهداف بالقوه برای راهبردهای شیمی درمانی و ایمنی درمانی برای بیماریهای انگلی عمل کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان محترم از زحمات خانم دکتر هدیه جعفری بخاطر زحمات فراوان در تهیه این مقاله تشکر فراوان بعمل می آورند.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell .2004;116(2):281-297.
2. Zheng Y, X Cai, Bradley JE . microRNAs in parasites and parasite infection.RNA Biol .2013;10(3): 371-379.
3. Bayer-Santos E , Marini MM, Da Silveira JF. Non-coding RNAs in host–pathogen interactions: Subversion of mammalian cell functions by protozoan parasites.Front Microbiol.2017; 8: 474.
4. Militello KT, Refour P, Comeaux CA. Antisense RNA and RNAi in protozoan parasites: Working hard or hardly working? Mol Biochem Parasitol. 2008; 157(2): 117-126.
5. Hakimi MA , Cannella D. Apicomplexan parasites and subversion of the host cell microRNA pathway. Trends Parasitol .2011; 27(11): 481-486.
6. Robinson KA, Beverley SM. Improvements in transfection efficiency and tests of RNA interference (RNAi) approaches in the protozoan parasite Leishmania. Mol Biochem Parasitol. 2003; 128(2): 217-228.
7. DaRocha WD, Otsu K, Teixeira SM. Tests of cytoplasmic RNA interference (RNAi) and construction of a tetracycline-inducible T7 promoter system in Trypanosoma cruzi. Mol Biochem Parasitol .2004; 133(2): 175-186.
8. Baum J, Papenfuss AT, Mair GR . Molecular genetics and comparative genomics reveal RNAi is not functional in malaria parasites. Nucleic Acids Res.2009; 37(11): 3788-3798.
9. Atayde VD, Tschudi C, Ullu E. The emerging world of small silencing RNAs in protozoan parasites. Trends Parasitol. 2011; 27(7): 321-327.
10. Stoco PH , Wagner G, Talavera-Lopez C. Genome of the avirulent humaninfective trypanosome—Trypanosoma rangeli. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(9): e3176.
11. Plattner F, Soldati-Favre D. Hijacking of host cellular functions by the Apicomplexa. Annu Rev Microbiol. 2008; 62: 471-487.
12. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol.2004; 4(7): 499-511.
13. Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to Cryptosporidium parvum via activation of NF-kappaB. J Immunol.2005; 175(11): 7447-7456.
14. Zhou R, Hu G, Liu J. NF-kappaB p65-dependent transactivation of miRNA genes following Cryptosporidium parvum infection stimulates epithelial cell immune responses. PLoS Pathog. 2009; 5(12): e1000681.
15. Hu G, Zhou R, Liu J. MicroRNA-98 and let-7 regulate expression of suppressor of cytokine signaling 4 in biliary epithelial cells in response to Cryptosporidium parvum infection. J Infect Dis. 2010. 202(1): 125-135.

www.SID.ir

Archive of SID

16. Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. Nat Immunol 2010; 11(2): 141-147.
17. Zhou R, Gong AY, Eischeid AN. miR-27b targets KSRP to coordinate TLR4-mediated epithelial defense against Cryptosporidium parvum infection. PLoS Pathog. 2012; 8(5): e1002702.
18. Zeiner GM, Norman KL, Thomson JM. Toxoplasma gondii infection specifically increases the levels of key host microRNAs. PLoS One. 2010; 5(1): e8742.
19. Shapira S, Speirs K, Gerstein A. Suppression of NF-kappaB activation by infection with Toxoplasma gondii. J Infect Dis. 2002; 185 Suppl 1: S66-S72.
20. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system. Basic principles cell. 2009; 136(1): 26-36.
21. Cai P, Piao X, Liu S. MicroRNA-gene expression network in murine liver during Schistosoma japonicum infection. PLoS One. 2013 ; 8(6): e67037.
22. Saba R, Sorensen DL , Booth SA. MicroRNA-146a: A dominant, negative regulator of the innate immune response. Front Immunol. 2014; 5: 578.
23. Jia B, Chang Z, Wei X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for the early detection of Toxoplasma gondii infection. Parasie Vect 2014; 7: 433.
24. Xue X, Zhang Q, Huang Y. No miRNA were found in Plasmodium and the ones identified in erythrocytes could not be correlated with infection. Malaria J 2008; 7: 47.
25. Coulson RM, Hall N, Ouzounis CA. Comparative genomics of transcriptional control in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Genome Res .2004 ; 14(8): 1548-1554.
26. Hall N, Karras M, Raine JD.A comprehensive survey of the Plasmodium life cycle by genomic, transcriptomic, and proteomic analyses. Science. 2005; 307(5706): 82-86.
27. LaMonte G, Philip N, Reardon J. Translocation of sickle cell erythrocyte microRNAs into Plasmodium falciparum inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance. Cell Host Microbe. 2012; 12(2): 187-199.
28. Masaki S, Ohtsuka R, Abe Y. Expression patterns of microRNAs 155 and 451 during normal human erythropoiesis. Biochem Biophys Res Commun .2007 ; 364(3): 509-514.
29. Nelson PT, DePlanell-Saguer M, Lamprinaki SA novel monoclonal antibody against human Argonaute proteins reveals unexpected characteristics of miRNAs in human blood cells. RNA 2007; 13(10): 1787-1792.
30. Li J, Cox LS. Isolation and characterisation of a cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit gene from Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol. 2000;109(2):157-163.

www.SID.ir

Archive of SID

31. Ono T, Labrita-Santos L, Leitao R. Adenylyl cyclase alpha and cAMP signaling mediate Plasmodium sporozoite apical regulated exocytosis and hepatocyte infection. PLoS Pathog. 2008; 4(2): e1000008.
32. Trager W, Gill GS, Lawrence C. Plasmodium falciparum: Enhanced gametocyte formation in vitro in reticulocyte-rich blood. Exp Parasitol. 1999 ; 91(2): 115-118.
33. Chamnanchanunt S, Kuroki C, Desakorn V. Downregulation of plasma miR-451 and miR-16 in Plasmodium vivax infection. Exp Parasitol.2015; 155: 19-25.
34. Mantel PY, Hjelmqvist D, Walch M. Infected erythrocyte-derived extracellular vesicles alter vascular function via regulatory Ago2-miRNA complexes in malaria. Nat Com. 2016; 7: 12727.
35. Delic D, Dkhil M, Al-Quraishy S. Hepatic miRNA expression reprogrammed by Plasmodium chabaudi malaria. Parasitol Res. 2011; 108(5): 1111-1121.
36. Hentzschel F, Hammerschmidt-Kamper C, Borner K et al. AAV8-mediated in vivo overexpression of miR-155 enhances the protective capacity of genetically attenuated malarial parasites. Mol Ther. 2014; 22(12): 2130-2141.
37. Hunt NH, Grau GE. Cytokines: Accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. Trends Immunol .2003; 24(9): 491-499.
38. Lackner P, Burger C, Pfaller K. Apoptosis in experimental cerebral malaria: Spatial profile of cleaved caspase-3 and ultrastructural alterations in different disease stages. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007; 33(5): 560-571.
39. Costa FT, Lopes SC, Ferrer M. On cytoadhesion of Plasmodium vivax: Raison d'etre? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011; 106(1): 79-84.
40. Penet MF, Viola A, Confort-Gouny S. Imaging experimental cerebral malaria in vivo: Significant role of ischemic brain edema. J Neurosci .2005; 25(32): 7352-7358.
41. El-Assaad F, Hempel C, Combes V. Differential microRNA expression in experimental cerebral and noncerebral malaria. Infect Immun .2011; 79(6): 2379-2384.
42. O'Hara SP, Splinter PL, Gajdos GB. NFkappaB p50-CCAAT/enhancerbinding protein beta (C/EBPbeta)-mediated transcriptional repression of microRNA let-7i following microbial infection. J Biol Chem. 2010; 285(1): 216-225.
43. Chhabra R, Adlakha YK, Hariharan M. Upregulation of miR-23a-27a-24-2 cluster induces caspase-dependent and -independent apoptosis in human embryonic kidney cells. PLoS One.2009; 4(6): e5848.
44. Tourneur L, Chiocchia G. FADD: A regulator of life and death. Trends Immunol .2010; 31(7): 260-269.
45. Barker KR, Lu Z, Kim H. miR-155 Modifies inflammation, endothelial activation and blood-brain barrier dysfunction in cerebral malaria. Mol Med. 2017; 23: 24-33.

www.SID.ir

Archive of SID

46. Fernandez-Calero T, Garcia-Silva R, Pena A. Profiling of small RNA cargo of extracellular vesicles shed by Trypanosoma cruzi reveals a specific extracellular signature. Mol Biochem Parasitol.2015; 199(1–2): 19–28.
47. Bayer-Santos E, Lima FM, Ruiz JC. Characterization of the small RNA content of Trypanosoma cruzi extracellular vesicles. Mol Biochem Parasitol. 2014; 193(2): 71-74.
48. Garcia-Silva MR, dasNeves RF, Cabrera-Cabrera F. Extracellular vesicles shed by Trypanosoma cruzi are linked to small RNA pathways, life cycle regulation, and susceptibility to infection of mammalian cells. Parasitol Res.2014; 113(1): 285-304.
49. Cestari I, Ansa-Addo E, Deolindo P. Trypanosoma cruzi immune evasion mediated by host cell-derived microvesicles. J Immunol. 2012; 188(4): 1942-1952.
50. Ramirez MI, Deolindo P, de Messias-Reason IJ. Dynamic flux of microvesicles modulate parasite–host cell interaction of Trypanosoma cruzi in eukaryotic cells. Cell Microbiol.2017; 19(4).doi:10.1111/cmi19:e12672 .
51. Nogueira PM, Ribeiro K, Silveira AC. Vesicles from different Trypanosoma cruzi strains trigger differential innate and chronic immune responses. J Extracell Vesicles .2015; 4: 28734.
52. Torrecilhas AC, Schumacher RI, Alves MJ. Vesicles as carriers of virulence factors in parasitic protozoan diseases. Microbes Infect. 2012; 14(15): 1465-1474.
53. Ferreira LR, Frade AF, Santos RH. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-208a and miR-208b are dysregulated in chronic chagas disease cardiomyopathy.Int J Cardiol. 2014; 175(3): 409-417.
54. Linhares-Lacerda L, Morrot A. Role of small RNAs in trypanosomatid infections. Front Microbiol. 2016; 7: 367.
55. Navarro IC, Ferreira FM, Nakaya HI. MicroRNA transcriptome profiling in heart of Trypanosoma cruzi–infected mice: Parasitological and cardiological outcomes. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(6): e0003828.
56. Lambertz U, Oviedo Ovando ME, Vasconcelos EJ. Small RNAs derived from tRNAs and rRNAs are highly enriched in exosomes from both old and new world Leishmania providing evidence for conserved exosomal RNA packaging. BMC Genomics. 2015; 16: 151.
57. Frank B, Marcu A, de Oliveira Almeida Petersen A.L. Autophagic digestion of Leishmania major by host macrophages is associated with differential expression of BNIP3, CTSE, and the miRNAs miR-101c, miR-129, and miR-210. Parasite Vect .2015; 8:404.
58. Lemaire J, Mkannez G, Guerfali FZ. MicroRNA expression profile in human macrophages in response to Leishmania major infection. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(10): e2478.

www.SID.ir

Archive of SID

59. Geraci NS, Tan JC, McDowell MA. Characterization of microRNA expression profiles in Leishmania-infected human phagocytes. Parasite Immunol. 2015; 37(1): 43-51.
60. Ghosh J, Bose M, Roy S. Leishmania donovani targets Dicer1 to downregulate miR- 122, lower serum cholesterol, and facilitate murine liver infection. Cell Host Microbe. 2013; 13(3): 277-288.
61. Singh AK, Pandey RK, Madhubala R. MicroRNA expression profiling of Leishmania donovani–infected host cells uncovers the regulatory role of MIR30A-3p in host autophagy. Autophagy. 2016; 12(10): 1817-1831.
62. Bose M, Barman B, Goswami A, Bhattacharyya SN. Spatiotemporal uncoupling of microRNA-mediated translational repression and target RNA degradation controls microRNP recycling in mammalian cells. Mol Cell Biol. 2017; 37(4): e00464-16.
https://doi.org/10.1038/srep13613
63. Twu O, de Miguel N, Lustig G. Trichomonas vaginalis exosomes deliver cargo to host cells and mediate hostratioparasite interactions. PLoS Pathog. 2013; 9(7): e1003482.
64. Marie C, Verkerke HP, Theodorescu D. A whole-genome RNAi screen uncovers a novel role for human potassium channels in cell killing by the parasite Entamoeba histolytica. Sci Rep. 2015; 5: 13613.https://doi.org/10.1038/srep13613
65. Szempruch AJ, Sykes SE, Kieft R. Extracellular vesicles from Trypanosoma brucei mediate virulence factor transfer and cause host anemia. Cell. 2016; 164(1–2): 246-257.
66. Eliaz D, Kannan S, Shaked H. Exosome secretion affects social motility in Trypanosoma brucei. PLoS Pathog. 2017; 13(3): e1006245.
67. Cai P, Gobert GN, McManus DP. MicroRNAs in parasitic helminthiases: Current status and future perspectives. Trends Parasitol. 2016; 32(1): 71-86.
68. Gomes MS, Cabral FJ, Jannotti-Passos L. K. Preliminary analysis of miRNA pathway in Schistosoma mansoni. Parasitol Int. 2009; 58(1): 61-68.
69. Dalzell JJ, McVeigh P, Warnock ND. RNAi effector diversity in nematodes. PLoS Negl Trop Dis.2011; 5(6): e1176.
70. Hoogstrate SW, Volkers RJ, Sterken M. G. Nematode endogenous small RNA pathways. Worm .2014; 3: e28234.
71. He X, Sai X, Chen C. Host serum miR-223 is a potential new biomarker for Schistosoma japonicum infection and the response to chemotherapy. Parasite Vect. 2013; 6: 272.
72. Gobert GN, Moertel L, Brindley PJ. Developmental gene expression profiles of the human pathogen Schistosoma japonicum. BMC Genomics. 2009; 10: 128.
73. Fitzpatrick JM, Peak E, Perally S. Anti-schistosomal intervention targets identified by lifecycle transcriptomic analyses. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3(11): e543.

www.SID.ir

Archive of SID

74. Rausch M, Ecsedi M, Bartake HA genetic interactome of the let-7 microRNA in C. elegans. Dev Biol. 2015; 401(2): 276-286.
75. Sun L, Zhi L, Shakoor S. microRNAs involved in the control of innate immunity in Candida infected Caenorhabditis elegans. Sci Rep. 2016; 6: 36036.
76. Cai P, Hou N, Piao X. Profiles of small non-coding RNAs in Schistosoma japonicum during development. PLoS Negl Trop Dis. 2011; 5(8): e1256.
77. Cai P, Piao X , Hao L. A deep analysis of the small non-coding RNA population in Schistosoma japonicum eggs. PLoS One. 2013; 8(5): e64003.
78. Han H, Peng J, Hong Y. MicroRNA expression profile in different tissues of BALB/c mice in the early phase of Schistosoma japonicum infection. Mol Biochem Parasitol. 2013; 188(1): 1-9.
79. Cai Y, Chen H, Jin L. STAT3-dependent transactivation of miRNA genes following Toxoplasma gondii infection in macrophage. Parasite Vect. 2013; 6: 356.
80. He X, Xie J, Zhang D. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways. Hepatology. 2015; 61(6):2008-2017.
81. Hoy AM, Lundie RJ, Ivens A. Parasite-derived microRNAs in host serum as novel biomarkers of helminth infection. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(2): e2701.
82. Burke ML, McManus DP, Ramm GA. Co-ordinated gene expression in the liver and spleen during Schistosoma japonicum infection regulates cell migration. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4(5): e686.
83. Chen X, Ba Y, Ma L. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res. 2008; 18(10): 997-1006.
84. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM. Circulating microRNAs as stable bloodbased markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci.2008; U S A 105(30): 10513-10518.
85. Kosaka N, H Iguchi, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: A new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. Cancer Sci. 2010; 101(10): 2087-2092.
86. Starkey Lewis PJ, Merz M, Couttet P. Serum microRNA biomarkers for druginduced liver injury. Clin Pharmacol Ther .2012; 92(3): 291-293.
87. Wang JF, Yu ML, Yu G. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 394(1): 184-188.
88. da Paz VR ,Figueiredo-Vanzan D, dos Santos Pyrrho A. Interaction and involvement of cellular adhesion molecules in the pathogenesis of Schistosomiasis mansoni. Immunol Lett. 2019;206:8-11.
89. Zhu D, He X, Duan Y. Expression of microRNA-454 in TGF-beta1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with Schistosoma japonicum. Parasite Vectors.2014; 7: 148.

www.SID.ir

Archive of SID

90. Meningher T, Lerman G, Regev-Rudzki N, Gold D, Ben-Dov IZ, Sidi Y. Schistosomal microRNAs isolated from extracellular vesicles in sera of infected patients: a new tool for diagnosis and follow-up of human schistosomiasis. J Infect Dis. 2017;215:378-386.
91. Cai P, Mu Y, Olveda RM, Ross AG, Olveda DU, McManus DP. Circulating miRNAs as footprints for liver fbrosis grading in schistosomiasis. Ebiomedicine. 2018;37:334-343.
92. Zhang B, Wu X, Liu J, Song L, Song Q, Wang L. beta-Actin: not a suitable internal control of hepatic fbrosis caused by Schistosoma japonicum. Front Microbiol. 2019;10:66.

www.SID.ir

Archive of SID

Evaluation of expression profile of miRNAs with regulatory functions in metabolic pathways and signaling of parasitic diseases

***Pirmoradi S*[1*], *Jafari H*[2]**
1. PhD in Biochemistry, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran, pirmoradi150@gmail.com
2. PhD in Parasitology, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research and Training Organization (AREEO), Ahvaz, Iran

Received: *13 March 2021* Accepted: *10 April 2021*

Abstract

***Background*:** MicroRNAs (miRNAs) are a subset of small regulatory RNAs that are expressed by almost all metazoans and protozoans. They express genes either by direct cleavage or by suppressing the translation of target mRNAs by partial complementary base pairing. The active and functional unit of miRNA is a complex of Argonaute proteins known as microRNA-induced silencing complex (miRISC). They are known to regulate various growth and physiological processes. Irregular expression of miRNA in human cells is associated with a variety of disorders such as cancer, cardiovascular dysfunction, liver damage, immune dysfunction, metabolic syndromes, and pathogenic infections.

A growing number of studies have shown that miRNAs are in fact a major component of host interactions and pathogens and play an important role in host immune responses to microorganisms. Emerging miRNAs are recognized as important tools for the genetic study, therapeutic development, and diagnosis of human pathogenic infections caused by various pathogenic organisms such as viruses, bacteria, parasites, and fungi. Many pathogens use the host miRNA system for their own benefits, including pathogenesis, survival within the host cell, and crossing some host immune barriers. Other pathogens express their miRNA within the host and contribute to their replication, survival, or delay. This article aims to review the role and importance of miRNA in relation to some important parasitic diseases.

Keywords: *MicroRNA, Parasitic diseases, Regulation of gene expression signaling، Regulation of metabolism*

Citation: Pirmoradi S, Jafari. Evaluation of expression profile of miRNAs with regulatory functions in metabolic pathways and signaling of parasitic diseases. Yafte. 2021; 23(2):71-90.

www.SID.ir