



Derleme (Review)

Sayı 1 Cilt 1: 5-8 / Ocak 2018

(Volume 1 Issue 1: 5-8 / January 2018)

VİRAL ENFEKSİYONLARIN PATOGENEZİNDE UZUN KODLAMA YAPMAYAN RNA'LAR

Burcu BAYYURT^{1*}, Serdal ARSLAN

¹ Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, 58140, Sivas, Türkiye

Gönderi: 27 Aralık 2017; **Yayınlanma:** 22 Ocak 2018

(Submission: December 27, 2017; **Published:** January 22, 2018)

Özet

Viral enfeksiyonlar hücrenin tüm gen ifade profilinde önemli modifikasyonlara sebep olurlar. Virüsler, enfekte ettikleri konağın bağışıklık sistem ile savaşmak ve replikasyonlarını artırmak için birkaç yol geliştirmiştir. Enfekte hücrelerde virüs, replikasyonunu artırmaya; konak ise savunmaya yönelik stratejiler geliştirmektedir. Son yıllarda enfekte hücrelerde, virüs konak ilişkisinde uzun kodlama yapmayan RNA (lncRNA)'ların önemli rolü olduğu ortaya çıkmıştır. İnsan genomunun büyük bir kısmı protein kodlamayan RNA'lardan oluşmaktadır. Kodlama yapmayan RNA'lar ise içerdikleri nükleotid sayısına göre sınıflandırılırlar. Uzun kodlama yapmayan RNA'lar, genellikle 200 nükleotitten daha uzun ve protein kodlama kapasitesine sahip olmayan fonksiyonel RNA molekülleridir. Bazı uzun kodlama yapmayan RNA'ların transkripsiyondan sonra düzenleyici fonksiyonlarını yerine getirmek üzere proteinlerle, DNA ya da diğer RNA'larla etkileştiği bilinmektedir. Birçok uzun kodlama yapmayan RNA'nın viral enfeksiyonda ve antiviral cevapta rol oynadığı görülmektedir. Virüsle enfekte olmuş bir hücrede uzun kodlama yapmayan RNA ifadesi virüs tarafından uyarılır ve bu RNA'lar replikasyonunu artırmak üzere virüs tarafından kullanılır. Benzer bir şekilde enfekte edilmiş hücre, viral enfeksiyona karşı hücreyi koruyan uzun kodlama yapmayan RNA'ların ifade olmasına sebep olur. Bu çalışmada son yıllarda viral enfeksiyonların hastalık seyri, tanısı ve tedavisinde önemli rol oynadığı düşünülen lncRNA'ların viral enfeksiyonlarla ilişkisi derlenmiştir. Uzun kodlama yapmayan RNA'ların hastalığın seyrine, tanısına ve tedavisine yönelik etkileri değerlendirilmiştir. Son yıllarda viral enfeksiyonlarla mücadele etmede hastalığın prognozunda etkili olabileceği düşünülen uzun kodlama yapmayan RNA'ların belirlenmesi ile tedaviye yönelik biyobelirteç olabilecekleri düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Viral enfeksiyon, Patogenez, Uzun kodlama yapmayan RNA

Long Non-Coding RNAs in Pathogenesis of Viral Infections

Abstract: Viral infections lead significant modifications in the total gene expression profile of the cell. Viruses have developed several ways to combat the immune system and increase their replication. In infected cells, the virus can be used to increase replication; while the host develops strategies to defend. In recent years, it has been shown that long non-coding RNAs (lncRNAs), in infected cells, plays an important role in the virus host relationship. Most of human genome is composed of RNAs that do not encode proteins. Non-coding RNAs are classified according to the number of nucleotides. Long non-coding RNAs are functional RNA molecules that are generally longer than 200 nucleotides and do not have protein coding capacity. It is known that some long non-coding RNAs interact with proteins, DNA, or other RNAs to perform regulatory functions after transcription. Many long non-coding RNAs, has been implicated in viral infection and antiviral response. Expression of long non-coding RNAs in a virus-infected cell is stimulated by the virus,

and these RNAs are used by the virus to increase replication. Similarly, the infected cell results in the expression of long non-coding RNAs that protect the cell against viral infection. In this study, relationship between viral infections and lncRNAs, which are thought to play an important role in disease progression, diagnosis and treatment of viral infections in recent years, has been reviewed. In recent years, for combating viral infections, it is thought that long non-coding RNAs, which are thought to be effective in the prognosis of the disease, may be identified as therapeutic biomarkers.

Keywords: Viral Infections, Pathogenesis, Long Non-Coding RNA

*Corresponding author: Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, 58140, Kayseri, Türkiye

Email: ebayyurt@yahoo.com.tr (B. BAYYURT)

1. Giriş

Ülkemizdeki; Bugüne kadar birçok araştırma, genomun sadece %2'lik kısmının transkribe olup sonrasında proteine dönüştüğü üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde ise kalıtsal materyalin büyük bir kısmının kodlama yapmayan RNA'lar (ncRNA'lar) olarak transkribe olduğu gözlenmiştir (Cawley ve ark., 2004). Kodlama yapmayan genom içinde uzun kodlama yapmayan RNA'lar (lncRNA'lar) özellikle zengin bir kategoridir. Bazı araştırmalar, insan genomunun 90.000'den fazla gen içerdiğini ve bunun yaklaşık 60.000'inin lncRNA'lardan oluştuğunu; bazıları ise lncRNA genlerinin sayısının 200.000'e yaklaştığını ileri sürmektedir (Iyer ve ark., 2015).

Virüsler konak hücredeki fonksiyonlara benzer moleküler mekanizmaları benimsemişlerdir. Bu yolla virüs, konak hücre mekanizmalarını kullanabilmektedir. Konak hücrelerde ifade olan birçok lncRNA virüsler tarafından da ifade edilmektedir. Virüsler hücrede güçlü seçici baskı altındadır. Özellikle RNA virüsleri bu baskıdan kurtulmak için ncRNA'ları kullanmaktadırlar. Bunun nedeni ise; lncRNA'ların kodlama yapan genlere göre mutasyonları daha iyi tolere etmesidir (Ulitsky ve ark., 2011). Hücresel antiviral algılayıcılara görünmez olması protein faktörleri ile karşılaştırıldığında lncRNA'ların bir avantajıdır. Enfeksiyona karşı hücresel yanıt, hücresel proteomu etkiler. Yeni proteinlerin translasyonu protein kinaz R (PKR) aktivasyonu tarafından bloke edilir. Omurgalılarda lncRNA'lar bu protein karşıtı çevreye karşı bağışıktırlar. Birçok lncRNA viral enfeksiyonda ve antiviral cevapta rol oynar. Enfekte olmuş bir hücrede hücresel lncRNA'ların ekspresyonu virüs tarafından indüklenmekte ve bu lncRNA'lar, replikasyonunu artırmak üzere virüs tarafından kullanılmaktadır. Benzer bir şekilde enfekte edilmiş hücre, viral enfeksiyona karşı koyan hücresel lncRNA'ların da ifade olmasına sebep olur. Farklı virüslerle enfekte edilmiş hücrelerdeki transkriptom analizi, enfeksiyondan sonra ifadesi değişen viral ve hücresel lncRNA'ların teşhisine aracılık etmiştir (Fortes ve Morris, 2016).

2. Enfekte Hücrelerde Uzun Kodlama Yapmayan Rna'ların Çalışma Mekanizmaları

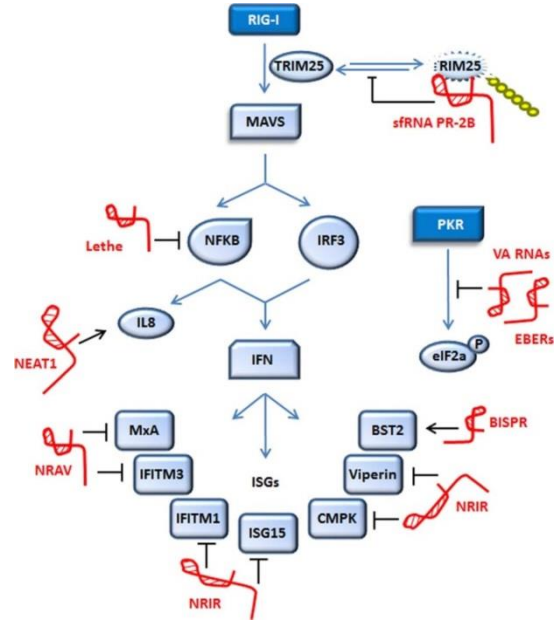
Enfekte ve sağlıklı hücrelerin transkriptomu karşılaştırıldığında özellikle lncRNA'larda belirgin değişiklikler görülmektedir. Patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP) aktivasyonu ya da interferon (IFN) tedavisi vasıtasıyla transkripsiyonu indükleyen mekanizmalar pek çok lncRNA'nın ifadesinde değişikliklere sebep olmaktadır (Aune ve Spurlock, 2016). Bu lncRNA'lardan bazılarının ifadesi viral proteinlerin ekspresyonuna cevapta değişmektedir. Örneğin; insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) ile enfeksiyon sonrası erken evrede negatif düzenleyici faktörün (Nef) ekspresyonu, aktive edilmiş T hücreleri nükleer faktörünün (NFAT) kodlama yapmayan baskılayıcısının (NRON) ifadesini azaltmaktadır (Lazar ve ark., 2015). NRON, NFAT'ın baskılayıcısı olduğu için, NRON'un azalmış seviyesi enfeksiyon sonrası erken evrede HIV genlerinin NFAT ile düzenlenmiş transkripsiyonuna izin vermektedir. HIV ile enfeksiyon sonrası geç evrede benzersiz viral proteinin (Vpu) ifadesi NRON ekspresyonunu artırmaktadır. Bu da NFAT'ın fonksiyonel yetersizliği ve viral yayılımının öncüsü olan geç evredeki HIV genlerinin transkripsiyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı HIV enfeksiyonu boyunca değişen NRON düzeyi, transkripsiyonun düzenlenmesine aracılık etmektedir. Bu sonuç enfekte hücrelerde lncRNA düzeylerinin doğru değerlendirilmesinin, enfeksiyon sonrası farklı zamanlarda yapılması gerektiğini göstermektedir (Fortes ve Morris, 2016).

3. Uzun Kodlama Yapmayan Rna'lar Vasıtasıyla Antiviral Cevabın Düzenlenmesi

Hücresel lncRNA'ların, enfeksiyon yoluyla indüklendiğinde antiviral cevabın süresini ve etkisini kontrol etmek için IFN sentezini ve sinyalini ya artırdığı ya da azalttığı gözlemlenirken; viral lncRNA'ların antiviral cevabı azalttığı belirtilmiştir (Fortes ve Morris, 2016).

Viral enfeksiyonlarda antiviral cevap, PAMP'ların belirlenmesiyle indüklenmektedir. PAMP'lar ise retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I) ya da PKR gibi sensörler tarafından tespit edilmektedir (Arnaud ve ark., 2011). Şekil 1'de de görüldüğü üzere RIG-I'in, mitokondriyal antiviral sinyal proteini (MAVS) ile etkileşime geçebilmesi için E3 ubikülin ligaza (TRIM25) ihtiyacı vardır (Gack ve ark., 2007). MAVS'lar uyarıldığında ise interferon (IFN) düzenleme faktörü (IRF) 3'ün ve nükleer faktör kappa B (NF-KB)'nin aktivasyonuna sebep olmaktadır (Loo ve Gale, 2011). Daha sonra IRF3 ve NF-KB, tip I IFN'nin transkripsiyonunu indüklemektedir. Buna ek olarak IRF3 ve NF-KB, IFN vasıtasıyla düzenlenen gen (ISG)'lerin ve sitokinlerin transkripsiyonunu indükleyebilmektedir. Diğer taraftan PKR, bir IFN indüklü kinazdır (Dabo ve Meurs, 2012). Aktivasyondan sonra PKR'nin anahtar fonksiyonlarından bir tanesi ökaryotik translayon başlangıç faktör 2a (eIF2a)'nın fosforilasyonudur. eIF2a'nın fosforilasyonu ise translayonu bloke eden bir olaydır. Anlatılan tüm bu mekanizmalarda antiviral cevap boyunca ifadesi değişen birkaç hücrel lncRNA'nın ve viral lncRNA'ların fonksiyonu Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hücrel lncRNA'nın çoğunun, birkaç mekanizma ile inflamasyonu ve antiviral gen ekspresyonunu düzenlediği görülmektedir. Bunlardan bazıları interlökin 8 (IL8) miktarını artıran ve çekirdekte bol bulunan zenginleştirilmiş transkript 1 (NEAT1) (Imamura ve ark., 2014), genler arası uzun kodlama yapmayan RNA-siklooksijenaz 2 (lincRNA-COX2), Lethe, interlökin 7 reseptörü (IL7R), antiviral cevabın negatif düzenleyicisi (NRAV) veya IFN cevabının negatif düzenleyicisi (NRIR)'dir (Ouyang ve ark., 2014). Bu da bugüne kadar çalışılan enfeksiyonla ilişkili lncRNA'ların büyük bir kısmının negatif regülatör olarak rol oynadığını ve dolayısıyla bu lncRNA'ların yangı ve IFN yolağının susturulmasında anahtar fonksiyona sahip olabileceğini önermektedir. Şekil 1'de de belirtildiği üzere Lethe'nin NF-κB'yi baskıladığı, NRAV'ın ise tip I IFN'ler ile muamele edilen hücrelerde aktive edilen hücrel protein (MxA) ve IFN indüklü transmembran protein 3 (IFITM3)'ü baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca NRIR'ın IFITM1, ISG15, sitidin monofosfat (CMP) kinazı (CMPK) ve viperin gibi ISG'leri baskıladığı; kemik iliği hücre antijeni 2 (BST2) IFN ile uyarılan pozitif regülatörün (BSPR) ise diğer hücrel lncRNA'ların aksine BST2'yi aktive ettiği görülmektedir. Viral ncRNA'lar ise; toll benzeri reseptör 3 (TLR3), RIG-I, PKR gibi bazı PAMP sensörü tarafından tespit edilebilmekte ve bu sayede antiviral yolağı indükleyebilmektedir. Bu yolda rolü olan viral lncRNA'lardan sfRNA PR-2B'nin TRIM25 oluşumunu, virüsle ilişkili (VA) RNA'nın ve Epstein-Barr virüsünün kodladığı RNA'nın (EBER'in) ise PKR yolağını inhibe ettiği belirtilmiştir (Fortes ve Morris, 2016).



Şekil 1. Antiviral yolağı düzenleyen bazı lncRNA'lar (Fortes ve Morris, 2016). Hücrel cevapta inflamatuvar yanıt molekülleri ve bunları etkileyen lncRNA'lar önemli yer tutar. RIG-I: Retinoik asitle indüklenebilir gen I, TRIM25: E3 ubikülin ligaz, MAVS: Mitokondriyal antiviral sinyal proteini, NFKB: Nükleer faktör kapa B, IRF3: İnterferon düzenleme faktörü 3, IFN: İnterferon, PKR: Protein kinaz R, VA RNA: Virüsle ilişkili RNA, EBER: Epstein-Barr virüsünün kodladığı RNA, IL8: İnterlökin 8, MxA: Tip I interferonlar ile muamele edilen hücrelerde aktive edilen hücrel protein, IFITM: İnterferon indüklü transmembran protein, ISG: İnterferon vasıtasıyla düzenlenen gen, CMPK: Sitidin monofosfat kinaz, BST2: Kemik iliği hücre antijeni 2, NRAV: Antiviral cevabın negatif düzenleyicisi, NRIR: İnterferon cevabının negatif düzenleyicisi, BISPR: İnterferon ile uyarılan pozitif regülatör.

4. Sonuç ve Değerlendirme

Viral enfeksiyonlarda lncRNA'ların fonksiyonunun araştırılması dünyada başlangıç aşamasındadır, ülkemizde de çok az çalışma vardır. Enfekte hücrelerde lncRNA transkriptomunun nasıl değiştiğinin ve bu değişikliklerin de viral ve hücrel döngüyü nasıl etkilediğinin iyi bir şekilde anlaşılması için çeşitli çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu çalışmaların yeni hücrel yolların belirlenmesine yardım edeceği üzerinde durulmuştur. Bunlara ek olarak, enfekte hücrelerde lncRNA çalışmalarının bu RNA'lar ve terapötik etkileri arasındaki ilişkinin gelişmesine ön ayak oluşturması beklenmektedir.

Son olarak bazı lncRNA'lar tedaviye ait hedefler olarak kullanılabilir. Bu durum özellikle latent enfeksiyonlarda ifade olan lncRNA'larla ilişkili olabilir. Ayrıca, virüsle ilişkili lncRNA'lar seruma salgılanır ve hastalığın

ilerlemesinde prognostik markır olarak kullanılabilir. Birkaç lncRNA'nın IFN cevabının indükleyicisi ya da inhibitör olarak davranması, IFN cevabını artıran ya da baskılayan bu lncRNA'ların hücrese seviyeleri ile düzenlenir. Bu alvea yapılan her yeni araştırmanın, viral enfeksiyonlarda farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve yeni hücrese yolakların tanımlanmasına katkıda bulunabileceği savunulmaktadır (Fortes ve Morris, 2016). Papa ve ark. (2015), viral enfeksiyonlarla mücadele etmek için çeşitli terapötiklerin geliştirilmesine odaklanılması gerektiğini belirterek, gelecekte araştırma öncelikleri için bir yol haritası oluşturmuşlardır. LncRNA'ların viral enfeksiyonların patogenezinin düzenlenmesinde göz ardı edilemez işlevlere sahip olması, tedaviye yönelik hedef olabilecekleri kanısını güçlendirmektedir.

Kaynaklar

- Arnaud N, Dabo S, Akazawa D, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Hugon J, Wakita T, Meurs EF. 2011. Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response. *PLOS Path*, 7 (10), e1002289.
- Aune TM, Spurlock CF. 2016. Long non-coding RNAs in innate ve adaptive immunity. *Virus Res*, 212: 146-160.
- Cawley S, Bekiranov S, Ng HH, Kapranov P, Sekinger EA, Kampa D, Piccolboni A, Sementchenko V, Cheng J, Williams AJ, Wheeler R, Wong B, Drenkow J, Yamanaka M, Patel S, Brubaker S, Tamma H, Helt G, Struhl K, Gingeras TR. 2004. Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 ve 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs. *Cell*, 116: 499-509.
- Dabo S, Meurs, EF. 2012. dsRNA-dependent protein kinase PKR ve its role in stress, signaling ve HCV infection. *Viruses*, 4 (11): 2598-2635.
- Fortes P, Morris KV. 2016. Long noncoding RNAs in viral infections. *Virus Res*, 212: 1-11.
- Gack MU, Shin YC, Joo CH, Urano T, Liang C, Sun L, Takeuchi O, Akira S, Chen Z, Inoue S, Jung JU. 2007. TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature*, 446 (7138): 916-920.
- Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K, Kato A, Kawaguchi Y, Sato H, Yoneda M, Kai C, Yada T, Suzuki Y, Yamada T, Ozawa T, Kaneki K, Inoue T, Kobayashi M, Kodama T, Wada Y, Sekimizu K, Akimitsu N. 2014. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Molec Cell*, 53: 393-406.
- Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, Barrette TR, Prensner JR, Evans JR, Zhao S, Poliakov A, Cao X, Dhanasekaran SM, Wu YM, Robinson DR, Beer DG, Feng FY, Iyer HK, Chinnaiyan AM. 2015. The lvescape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nature Genet*, 47: 199-208.
- Lazar DC, Morris KV, Saayman SM. 2016. The emerging role of long non coding RNAs in HIV infection. *Virus Res*, 2: 114-126.
- Loo YM, Gale M. 2011. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immun*, 34 (5): 680-692.
- Ouyang J, Zhu X, Chen Y, Wei H, Chen Q, Chi X, Qi B, Zhang L, Zhao Y, Gao GF, Wang G, Chen JL. 2014. NRAV, a long noncoding RNA, modulates antiviral responses through suppression of interferon-stimulated gene transcription. *Cell Host Mic*, 16 (5): 616-626.
- Papa A, Weber F, Hewson R, Weidmann M, Koksai I, Korukluoglu G, Mirazimi A. 2015. Meeting report: First International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res*, 120: 57-65.
- Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, Sive H, Bartel DP. 2011. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. *Cell*, 147: 1537-1550.