فصلنامه رویکردهای نوین در تحقیقات علوم پایه، فنی و مهندسی
سال پنجم، شماره ۱۷،تابستان ۱۴۰۱
ISSN:۲۲٦٤٥-٥٤٣٩
www.jonarbset.ir

نقش piRNA/piwi در سرطان

کوثر مرادی،*[۱]
[۱] کارشناسی ارشد زیست سلولی مولکولی؛ دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات تهران

چکیده

سرطان یک جمعیت ناهمگن بافتی و ژنتیکی از سلول های تومور است که مشخصات مولکولی متمایزی را که با تغییرات اپی ژنتیکی تعیین می شود، نشان می دهد. piRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی در سرطان تشخیص و درمان زود هنگام برای پیش آگهی سرطان مفید است، از آنجا که piRNA ها عمدتا به عنوان ناظر عمل می کنند، اهمیت بسیار بالایی در تشخیص و درمان زودهنگام سرطان دارند. Piwi مولکولهای کوچک RNA غیر کد کننده جدیدی با طول تقریبی ۲۴ تا ۳۱ نوکلئوتید را تشکیل می دهند که اغلب به اعضای خانواده پروتئین پیوی متصل می‌شوند تا نقش تنظیم کننده را ایفا کنند. در این مقاله، ما به بررسی نقش piRNA/piwi ، در سرطان پرداختیم و بینش جدیدی در مورد کاربردهای بالقوه piRNA ها و پروتئین های piwi در تشخیص سرطان و درمان بالینی ارائه می‌دهیم. اگرچه بیان piRNA ها را می توان از طریق توسعه فناوری توالی یابی نسل بعدی به راحتی تشخیص داد، اما بسیاری از piRNA های ناشناخته به دلیل مکانیسم های پیچیده ای که از طریق آنها ایجاد میشود، مشکل در شناسایی آنها ، عدم وجود قوانین جهانی برای نامگذاری piRNA ، همچنان وجود دارد. نتایج نشان داده که پروتئین های piRNA و PIWI ، که به طور غیرطبیعی در سرطان های مختلف بیان می شوند، ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی جدید و اهداف درمانی برای تشخیص و درمان تومور عمل کنند. با این حال، عملکرد piRNAها در سرطان و مکانیسم های زمینه ای آنها هنوز به طور کامل شناخته نشده است.

واژه‌های کلیدی: piRNA، PIWI، سرطان

مقدمه

سرطان به عنوان مجموعه ای از بیماری ها که ناشی از ناهنجاری های ژنتیکی پیشرونده است، از جمله جهش در ژن های سرکوب کننده تومور، انکوژن‌ها و ناهنجاری های کروموزومی و تغییرات نادرست اپی ژنتیکی توصیف شده تغییرات اپی ژنتیکی شناسایی شده در سرطان شامل هیپومتیلاسیون جهانی DNA ، به ویژه در مناطق تکراری، بلکه در مناطق داخلی و کد کننده ژن‌ها است. این تغییرات ممکن است منجر به فعال شدن مجدد ترانسپوزون ها، از بین رفتن ثبات کروموزومی و الگوهای حکاکی شود. یکی دیگر از تغییرات اپی ژنتیکی، هیپرمتیلاسیون DNA اختصاصی ژن است، به ویژه در مناطق پروموتور ژنهای سرکوب کننده تومور، تعدیل الگوهای اصلاح هیستون و در نتیجه تغییر در بیان ژن. علاوه بر این ، مقررات زدایی کوچک RNA غیر کد کننده (ncRNA) در انواع مختلف سرطان در سالهای اخیر به طور مفصل مورد مطالعه قرار گرفته است. همه این تغییرات، تبدیل سلولهای نوع وحشی به تومور بسیار بدخیم متشکل از سلولهای نئوپلاستیک با پتانسیل متاستاتیک و ظرفیت تکثیر نامحدود را در پی دارد (لیتوین[۱] و همکاران، ۲۰۱۷).

سرطان سالانه ۱,۲ میلیون مرگ و میر در چین دارد و سالانه ۱,۶ میلیون نفر دیگر تشخیص داده می شود درمانها اغلب به دلیل تشخیص نسبتاً دیرهنگام بیماری همراه با میزان بالای متاستاز و عود بی اثر هستند، که نیاز به نشانگرهای زیستی جدید تشخیص و پیش آگهی سرطان را همراه با اهداف جدید برای رویکردهای درمانی موثر برجسته می‌کند. قابل توجه است که مطالعات متعددی مجموعه piRNAs/piwi را در بروز، توسعه، متاستاز و عود سرطان سینه (BC)، ریه (LC) دخیل کرده اند(لیو و همکاران، ۲۰۱۹). پروتئین[۲]های PIWI برای اولین بار در Drosophila کشف شدند، که در آنها نقش مهمی در نگهداری و تجدید سلول های بنیادی ژرم لاین ایفا می کنند. در اینجا، PIWIsبه طور کلی به پروتئین PIWI اشاره می کند، در حالی که Piwi به پروتئین فردی اشاره می کند. سه نوع پروتئین Argonaute شامل Aub ، Piwiو AGO3 (اندونوکلئازها) در سلول های ژرم ژل وجود دارد که متعلق به زیر خانواده پروتئین‌های PIWI است (کارمل[۳] و همکاران، ۲۰۰۷). به عنوان یک پروتئین هسته ای، Piwiعملکردهای مهمی در خاموش کردن رتروترانسپوزون ها و کنترل تحرک ژرم ژنهای مردانه دارد. علاوه بر این، پیوی در تولید اسپرم نیز نقش دارد. جهش های ناشی از پروتئین Piwi می تواند منجر به نقص در رشد اسپرم شود. اخیراً، چندین مطالعه عملکرد piRNA ها و پروتئین های PIWI را در سرطان تأیید کرده اند(سایتو[۴] و همکاران، ۲۰۰۶). با این حال، عملکردها و مکانیسم‌های زیر بنایی piRNA ها و پروتئین‌های PIWI وجود دارد که نیاز به توضیح بیشتری دارد.

در این مقاله، ابتدا در مورد بیوژنز و عملکرد piRNA ها بحث خواهیم کرد. سپس ما در مورد piRNA ها و پروتئین های PIWIدر توسعه سرطان، مجموعه داده های piRNA و همچنین پیش بینی های piRNA صحبت می کنیم، که کاربردهای احتمالی piRNA ها و پروتئین های PIWI را در تشخیص سرطان و درمان بالینی ارائه می دهد.

---

[۱] Litwin

[۲] Liu

[۳] Carmell

[۴] Saito

بیوژنز piRNA ها

مسیر زیست زایی piRNA ها از مسیر دروزفیلا[۵] مشتق شده است. زیست شناسی piRNA ها با خاموش شدن ژن های هدف همراه است و به سه پروتئین PIWI، یعنی PIWI، ۳-Argonaute(AGO3) و Aubergine (Aub) نیاز دارد. پروتئین های PIWI عمدتا در هسته سلولهای سوماتیک و سلولهای زایا قرار دارند، در حالی که AGO3 و AUB در سیتوپلاسم سلولهای زایا مشاهده می شوند بر خلاف miRNA ها ، بیوژنز piRNA ها نیازی به پیش ساز دو رشته ای و آنزیم Dicer ندارد.(اسکات و همکاران، ۲۰۱۲). piRNAهای اولیه توسط کدو سبز اندونوکلئاز (Zuc) تعریف می شون ، که مشاهده شد در سلولهای جوانه ای و سوماتیک، در حالی که بیوژنز piRNA های ثانویه در سلولهای زایا بسته به برش متقابل هدایت piRNA در حس و رونویسی ضد حس، که منجر به تقویت piRNA (چرخه پینگ پنگ) شد، این برای حفظ سطوح piRNAها و خاموش کردن ژن های هدف در هسته، رونویسی های اولیه piRNA ها ابتدا توسط Zuc ، یک آنزیم ریبواندونوکلئاز، بریده می شوند و یک پسماند ۵′-فسفات تولید می کنند. سپس، قطعه ۳′ رونوشت ها با PIWI ترکیب شده و یک اگزونوکلئاز ۳′ تا ۵′ رونویسی ها را به طول نهایی آنها کوتاه می کند. گروه ۲′-هیدروکسی در انتهای ۳′ توسط Hen ۱ متیله می شود. باقی مانده ۵ درجه piRNA ها که با PIWI ترکیب شده اند، تعصبی قوی برای بقایای U نشان می دهد. پس از صادر شدن به مراکز تولید سیتوپلاسمی ، رونویسی های خوشه ای به توالی های کوچکتر پردازش می شوند و به شرکای خود می رسند تا مجتمع piRNA -PIWI را تشکیل دهند(ژانگ و همکاران، ۲۰۱۵). بنابراین piRNA[۷]ها تنظیم کننده های رونویسی هستند که عمدتا با جذب هیستون متیل ترانسفرازها بر روی توالی TE عمل می کنند.

سه گروه از piRNA ها بر اساس منشأ چندگانه وجود دارد:

piRNA های مشتق از ترانسپوزون،

piRNA های مشتق از mRNA

و piRNA های مشتق از lncRNAبه عنوان تنها نوع piRNAs که به خوبی شناخته شده است، piRNA های مشتق از ترانسپوزون از هر دو رشته ژنومی رونویسی میشوند و هر دو piRNA های حس و ضد حس را تولید می کنند. piRNA های مشتق شده از mRNA پردازش می شوند و اغلب از ۳ ناحیه ترجمه نشده (UTRs) سرچشمه می‌گیرند. piRNA های مشتق از lncRNA از کل رونویسی تولید می‌شوند (ویک و همکاران، ۲۰۱۴) برخلاف پیش‌سازهای حلقه ساقه یا دو رشته miRNA ها و siRNA ها که توسط RNAse III Dicer پردازش می شوند، piRNA ها عمدتاً به عنوان پیش سازهای

[۵] Drosophila

[۶] Scott

[۷] Zhong

[۸] Weick

تک رشته ای بزرگ (تا ۲۰۰ کیلوبایت) رونویسی می شوند که مستقل از ریبونوکلئاز Dicer پردازش می شوند (گو و همکاران، ۲۰۱۶). هیچ ساختار ثانویه قابل توجهی از ساختارهای حلقه ساقه در پیش سازهای piRNA ها که در مناطق پیرامون piRNA ها تشخیص داده شده اند متفاوت از miRNA ها وجود ندارد. همچنین piRNA ها هیچ مرحله ای را در یک دنباله خوشه ای نشان نمی دهند یا مانند siRNA ها با یکدیگر همپوشانی ندارند (ماسی و همکاران، ۲۰۱۶). با این وجود، پیش سازهای piRNA ها نیاز به پردازش بیشتر پس از رونویسی دارند تا مانند دیگر ncRNA های کوچک تنظیم کننده کوچک که به خوبی مورد بررسی قرار گرفته اند، بالغ شوند.

شواهد در حال ظهور وجود زیر مجموعه ای از piRNA ها با بیان ناهنجار در سلول های تومور را نشان می دهد (لو و همکاران ، ۲۰۲۰). هاشم و همکاران (۲۰۱۴) در یک مطالعه اخیر نشان داند که-piRNA ۳۶۷۱۲ در مقایسه با گروه کنترل سالم در بافت های تومور سینه تنظیم نشده و با نتایج ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط دارد. گزارش شده است که مجتمع piR-932 و PIWIL2 متیلاسیون ناحیه پروموتر جزیره CpG ژن لاتکسین را تقویت می کند، بیان لاتکسین را تغییر می دهد و در نتیجه متاستاز سرطان پستان را مسدود می کند (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۳). این piRNA ها بیان تغییر یافته ای را در سلول های سرطانی، به ویژه در سلول های بنیادی سرطانی (CSCs) نشان دادند. اگرچه قرار است piRNAها تومور زایی و پیشرفت تومور را با تنظیم اپی ژنتیک در سطح DNA ژنوم و/یا ترجمه ژن در سطح RNA پیام تنظیم کنند، اما مکانیسم های تنظیم کننده CSC ها هنوز مشخص نشده است. سرطان پستان یکی از شایع ترین بدخیمی ها و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است به طور کلی بر اساس الگوهای بیان گیرنده پروژسترون (PR) ، گیرنده استروژن (ER) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان (Her2) به چهار زیرگروه شامل luminal ، Her۲+، basal-likeو normal-like طبقه بندی می شود (Odle، ۲۰۱۷)

کشف piRNA ها

برای اولین بار در سال ۲۰۰۶ ، چهار گروه به طور مستقل این طبقه از RNA های کوچک را از سلولهای زایای نر موش شناسایی کردند. ویژگی های piRNA ها در موش و انسان گزارش شده است. آنها:

۱) عمدتا در سلولهای زایا وجود دارند.

۲) به صورت منظم بیان می شوند؛

۳) نقشه از طریق خوشه ها به ژنوم؛

۴) تمایل شدید به اوریدین (U) در انتهای ۵ show نشان دهید.

[۹] Gao

[۱۰] Masi

[۱۱] Lu

۵) هر دو جهت معقول و ضد حس داشته باشند.

۶) ساختار حلقه ساقه وجود ندارد.

۷) دارای ۵'-فسفات و ۳'-OH؛

۸) بیوژنز Dicer مستقل از piRNA ها است.

و ۹) تعامل با پروتئین هایPIWI .

آنها یکی از فراوان ترین RNA های کوچک هستند که هر اسپرماتید انسان تقریباً ۱ میلیون piRNA دارد. در موش، پروتئین های PIWI در طول اسپرماتوژنز به صورت زمانی بیان می شوند، که بیانگر وابستگی زمان به piRNA ها است. سه گروه از piRNAها وجود دارد ، یعنی piRNA های مشتق از lncRNA ، مشتق از mRNA و مشتق از ترانسپوزون. (جنسن[۱] و همکاران، ۲۰۲۰)کل رونوشت lncRNA منبع معمولی piRNA های مشتق از lncRNA است piRNAهای مشتق شده از mRNAاز مناطق ۳′ ترجمه نشده mRNA (UTRs) ها سرچشمه می گیرند و نسبت به mRNA که از آنها پردازش می شود حساس هستند piRNAهای ترانسپوزونی مشتق از دو رشته ژنومی هستند و هر دو piRNA های حس و ضد حس را تولید می کنند. در میان این سه piRNA ، فقط عملکرد piRNA های مشتق از ترانسپوزون نسبتاً خوب مطالعه شده است. در انسان، چند piRNA به TE نگاشت می شوند، در حالی که بیشتر آنها در مناطق بین ژنی نقشه برداری می شوند، که نشان می دهد تنظیم ترانسپوزون ها ممکن است عملکرد اصلی piRNA ها نباشد. در مطالعه کریشنا[۲] و همکاران(۲۰۱۶)، piRNA ها از بیضه بزرگسالان انسان نشان داده شد و مشخص شد که هم lncRNA ها و هم نواحی ژنی ژن های کد کننده پروتئین می توانند منابع piRNA ها در انسان باشند. دومی شامل مناطق کدگذاری، ۳ UTR-′و ۵ UTR-′است، در حالی که ۳-′ UTRمنشا غنی piRNA ها هستند. سطوح piRNA ها به شدت با بیان ژنهای میزبان مربوطه ارتباط نداشت، و این یک مکانیسم اضافی برای تولید piRNA از ژنهای کد کننده پروتئین است. مطالعات دیگر نشان داد که RNA های انتقال دهنده (tRNAs)و snoRNA ها ممکن است منابع piRNA ها باشند، زیرا برخی از ژن های piRNA در محدوده snoRNA ها و tRNAها وجود دارد(هوندا[۳] و همکاران، ۲۰۱۷).

مکانیسم های بیوژنز و ویژگی های piRNA ها

تحقیقات در مورد مکانیسم های بیوژنز piRNA در حال افزایش است اما کافی نیست. منشاء piRNA های اولیه از مکانهای ژنومی خاصی به نام خوشه های piRNA نشأت می گیرد که در آنها piRNA ها سر به سر می شوند یا کمی به صورت رشته ای با یکدیگر همپوشانی دارند و بخش بزرگی از piRNA ها را می توان به صورت منحصر به فرد به این خوشه ها ترسیم کرد.

[۱] Jensen

[۲] Krishna

[۳] Honda

بیش از ۹۰ درصد piRNA ها مستقیماً از خوشه های piRNA مشتق می شوند(لو[۱] و همکاران، ۲۰۰۶)به طور کلی، تأیید شده که piRNA ها را می‌توان بر اساس منشأ به پنج گروه طبقه بندی کرد: مشتق از ترانسپوزون ، مشتق از mRNA ، منتقل شده از (tRNA) RNA، RNA غیر رمزگذاری طولانی (lncRNA) و piRNA ها مشتق از ترانسپوزون از خوشه های تک رشته ای رونویسی شده منشا می گیرند و هر دو piRNA های حس و ضد حس را تولید می کنند. piRNA های مشتق شده از mRNA ها از مناطق ترجمه نشده ۳ mRNA (′UTRs۳) سرچشمه می‌گیرند و mRNA را که از آنها پردازش می‌شود تشخیص می دهند. piRNA های مشتق شده از tRNA از نیمه های ′۵-tRNA تولید می شوند و tRNA های بالغ نیستند. piRNA های مشتق شده از lncRNA ها از مناطق اگزونی lncRNA تولید می شوند(ها[۲] و همکاران، ۲۰۱۴). با این حال ، مکانیسم های تولید و برش و پروتئین های کمکی piRNA های اولیه هنوز نامشخص است و نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

piRNAها در سرطان

piRNAها دارای تومورهای انکوژنیک و سرکوب کننده تومور در ایجاد سرطان هستند. برخلاف miRNA ها، piRNAها اغلب مکمل mRNA ژن های هدف نیستند، این نشان می دهد که piRNA ها نقش تنظیم کننده اپی ژنتیکی در کنترل عملکردهای بیولوژیکی، از جمله سرطان دارند. تغییرات اپی ژنتیکی، مانند هیپومتیلاسیون DNA و هیپواستیله شدن هیستون، منجر به خاموش شدن سرکوب‌کننده تومور می شود.(ویلسون[۳] و همکاران، ۲۰۰۷) در سلول[۴]های عادی، مجموعه محدودی از ژنها توسط piRNA ها تنظیم می شوند، اجازه می دهد تا امضای بافت منحصر به فرد بر اساس مشخصات piRNAهای بیان شده در بافتهای مشخص، تعریف شود. یک مطالعه نشان داد که بیان piRNA در بافت های سوماتیک انسان تفاوت قابل توجهی دارد درجات مختلف ناهمگنی در الگوهای بیان در انواع مختلف بافت ها مشاهده می شود. تنها چند piRNAبه طور مداوم در هر دو بافت تومور و طبیعی بیان می شود، علیرغم این واقعیت که اکثر آنها در ژنوم انسان رمزگذاری شده اند. ویژگیهای بالینی در بافتهای بدخیم که نشان دهنده نقش مهم piRNA ها در انواع مختلف سرطان است. تعداد زیادی شواهد نشان می دهد که piRNA ها با تکثیر، تمایز، پیشرفت و متاستاز سلول‌های سرطانی مرتبط هستند، که می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی پیش آگهی و تشخیصی در طول توسعه سرطان در نظر گرفته شوند(گائو[۵] و همکاران، ۲۰۱۴). piRNA های غیرعادی بیان شده در انواع سرطان، از جمله سرطان شناسی زنان باروری، سرطان تنفس، سرطان دستگاه گوارش و دستگاه گوارش و تومورهای دستگاه ادراری و سایر موارد مشاهده می‌شود. در سرطانهای زنان باروری، piRNA ها می‌توانند تکثیر، آپوپتوز، تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی را تعدیل کنند، احتمالاً با هدف قرار دادن لاتکسین یا GPAT2 ، که با مرحله TNM، OS، RFS در کلینیک همراه است. piRNA ها در سرطان پروستات ممکن است به

---

[۱] Lau

[۲] Ha

[۳] Wilson

[۴] Guo

عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند، در حالی که piRNA ها در سرطان دهانه رحم با سیستم عامل در کلینیک ارتباط دارند(هوانگ[۱] و همکاران، ۲۰۱۳). عملکرد piRNA ها در سرطان تخمدان ممکن است NUDT۴ یا MTREIF۲S۳ را هدف قرار دهد، در حالی که عملکرد piRNA ها در TGCT ممکن است از طریق TDRD1 انجام شود. در تومورهای سیستم تنفسی، piRNA ها می توانند تکثیر سلول های سرطانی ریه، آپوپتوز، تهاجم و مهاجرت را از طریق p-ERM، caspase-۳ ، Akt/mTOR و سایر موارد تنظیم کنند. در سرطان های گوارشی و گوارشی، piRNA در سرطان معده تکثیر سلولی و چرخه سلولی را تنظیم می کند و با مرحله TNM، OS، RFS در کلینیک ارتباط دارد. تکثیر سلولهای سرطانی کولورکتال، آپوپتوز و چرخه سلولی نیز می تواند توسط piRNA ها از طریق HSF1 ، BTG1 و FAS تنظیم شود. و با مرحله TNM و RFS مرتبط باشد. در سرطان کبد piRNA ها با هدف قرار دادن مسیرهای پیام رسانی p-AKT و VEGF، تکثیر و تهاجم سلول ها را تعدیل می‌کنند، در حالی که piRNA ها ممکن است دارای ارزش بالینی نشانگرهای زیستی تشخیصی در سرطان پانکراس باشند(ریوز[۲] و همکاران، ۲۰۱۷). piRNA ها می‌توانند تکثیر سلول‌های مثانه، آپوپتوز و تشکیل کلونی را از طریق TNFSF۴ تعدیل کنند. piRNA ها با متاستاز تومور، مرحله TNM، OS، RFS و TFS در سرطان کلیه ارتباط دارند.

PIWI-piRNAدر توسعه سرطان

عملکرد PIWI در خط زایا به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. بیان پروتئین PIWI انسانی PIWIL1 عمدتا در سلولهای زایا و سلولهای بنیادی خونساز توصیف شده است. PIWIL1 در خوشه تمایز انسانی (CD) ۳۴+ سلول های پیش ساز خون ساز تشخیص داده شده است، اما در جمعیت های سلولی با تمایز خوب مشاهده نشده است (شارما[۳] و همکاران، ۲۰۰۱). با این حال ، چندین خط شواهد نشان داده است که پروتئین PIWI انسان PIWIL1 و PIWIL2 به طور ناهنجاری در انواع مختلف سرطان بیان می شود. مطالعات اولیه نشان می دهد که بیان بیش از حد و بیان خارج رحمی PIWIL1 با چندین نوع تومور همراه است. در درجه اول بر اساس مطالعات ایمونوهیستوشیمی، افزایش PIWIL1 در سرطان سینه، مری، لوزالمعده، معده و آندومتر تشخیص داده شد. در اکثر موارد، افزایش سطح PIWIL1با درجه تومور بافت شناسی پیشرفته، مرحله بالینی پیشرفته و نتیجه بالینی ضعیف تر برای بیماران همراه بود. رنگ آمیزی مثبت PIWIL1 در بافت سرطان کولورکتال به عنوان نشانگر پیش آگهی ضعیف برای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ شناخته شده است. افزایش بیان PIWIL۱ در کارسینوم کبدی (HCC) با اندازه تومور و متاستاز ارتباط مثبت داشت و با میزان بقا ارتباط منفی داشت(ژائو و همکاران، ۲۰۱۲). لیو[۴] و همکاران (۲۰۱۶) در مقایسه با بافت گردن رحم نوع وحشی، افزایش میزان بیان PIWIL1 را در ضایعات سنگفرشی داخل اپیتلیال درجه بالا و سرطان دهانه رحم تشخیص دادند. تغییرات در سطح

---

[۱] Huang

[۲] Reeves

[۳] Sharma

[۴] Liu

PIWIL1با مرحله آسیب شناسی پیشرفته و مقاومت سیس پلاتین سرطان همراه بود. سطوح پروتئین و رونوشت PIWIL1 به طور قابل توجهی در بافت داخل توموری بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول های کوچک (NSCLC) در مقایسه با بافت های توموری تنظیم شد. علاوه بر این، با استفاده از استراتژی های افزایش عملکرد و از دست دادن عملکرد، یک ارتباط مثبت بین بیان PIWIL1 و تکثیر رده سلولی NSCLC ۵۴۹ مشخص شد (۴۲). کاو و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که PIWIL۱ با تنظیم سطح بیان گیرنده های فاکتور رشد β ، کیناز وابسته به سیکلین (CDK)۴، CDK۶ و CDK۸ در سرطان پستان (چرخه سلولی) را تحت تأثیر قرار می دهد. بیان بیش از حد PIWIL1 در رده های سلولی سرطان روده باعث تکثیر و ایجاد متیلاسیون جهانی DNA در شرایط آزمایشگاهی می شود..

ارتباطات piRNA و PIWI در سرطان

اگرچه مطالعات زیادی در مورد الگوی بیان piRNA ها یا پروتئین های PIWI در ایجاد تومور گزارش شده، مطالعات کمی در مورد نقش تداخل piRNA ها با پروتئین های PIWI انجام شده است. هنوز مشخص نیست که آیا پروتئین های PIWI تکثیر سلول های سرطانی، آپوپتوز، متاستاز و تهاجم به داخل سیتوپلاسم را به طور مستقل تنظیم می کنند یا پروتئین های PIWIبا انتقال به هسته با piRNA ها ، کنترل اپی ژنتیکی هموستاز را انجام می دهند(سان و همکاران، ۲۰۱۷). بنابراین ، تلاش دانشمندان برای ادامه یافتن مکانیسم های اساسی بین piRNA ها و پروتئین های PIWI در بیماریهای مرتبط با piRNAلازم است.

piRNAها و پروتئین هایPIWI

در حال حاضر، چندین روش درمانی با توجه به ویژگی های piRNA ها طراحی شده است جذاب ترین piRNAs مصنوعی است که می‌تواند سنتز پروتئین‌های مرتبط با سرطان را با اتصال به mRNA ها مسدود کند. متفاوت از miRNA ها ، که باید توسط آنزیم ها پردازش شوند و چندین mRNA را تنظیم کنند piRNAها این مزیت را دارند که نیازی به پردازش آنزیم ها و ویژگی بهتر برای اهداف ندارند. آنتی بادی های PIWI نوع دیگری از رویکرد احتمالی است که می تواند از نظر بالینی بر تکثیر سرطان تأثیر بگذارد. علاوه بر این، می توان آن را به عنوان یک رویکرد پس از ترجمه در درمان های ترکیبی سرطان های مختلف در نظر گرفت(ژنگ و همکاران، ۲۰۱۷) در واقع ، مسدود کردن تولید مولفه های مضر بهتر از این است که با اثرات نامطلوب یک مولکول در حال کارکرد در تضاد باشد. بنابراین ، خاموش کردن رونویسی جهت جذابی است و piRNA ها برای نقش آن در خاموش کردن رونویسی مناسب هستند piRNA .های مصنوعی خاص برای اتصال پروتئین های PIWI و خاموش کردن ژنومی بر روی ژن های PIWI در سطح رونویسی طراحی شده اند. آنتی ژنهای سرطان/بیضه (CTAs) نوعی آنتی ژن تومور است و به طور خاص در بافت طبیعی بیضه بیان می شود ، پروتئین های PIWI به دلیل بیان و عملکرد محدود کننده در تومورزایی می توانند نوعی CTA باشند. بنابراین ، استراتژی دیگر تمرکز بر پروتئین های PIWI است. برعکس مکانیسم معمول «پینگ پنگ» بیوژنز piRNA که piRNA های اضافی را برای افزایش خود فراهم می کند، تولید پروتئین

[۲۳] Cao

PIWIرا معکوس مسدود می کند (چن و همکاران، ۲۰۱۵) مطالعات قبلی قبلاً نشان داده بود که بیان پروتئین های PIWI با بقای بیماران ارتباط منفی دارد و مهار پروتئین های PIWI می تواند تعداد سلول های فاز G2/M را کاهش داده و بیان پروتئین p53 را افزایش دهد ، در نتیجه از تکثیر جلوگیری کرده و باعث آپوپتوز می شود. علاوه بر این، پروتئین های PIWI می توانند مقاومت در برابر داروهای شیمی درمانی مانند سیس پلاتین را افزایش دهند ، که به طور گسترده ای برای درمان بدخیمی ها استفاده می شود اما دارای محدودیت نفروتوکسیک وابسته به دوز است. بنابراین، کاهش بیان پروتئین های PIWI می تواند حساسیت سلول های سرطانی به سیس پلاتین (CDDP) را افزایش دهد و راهکارهای بالقوه ای برای غلبه بر مقاومت شیمیایی برای بیمارانی که شیمی درمانی دریافت می کنند، ارائه دهد(لیتوین و همکاران، ۲۰۱۸). درمان سرطان از طریق هدف قرار دادن piRNA ها و پروتئین های PIWI. piRNA های مصنوعی می توانند سنتز پروتئین های مرتبط با سرطان را با اتصال به mRNA ها در روش های رونویسی و پس از رونویسی مسدود کنند. آنتی بادی های PIWI می توانند تکثیر سرطان را از نظر بالینی در سطح پس از ترجمه تحت تأثیر قرار دهند "piRNAi" .برای اتصال پروتئین های PIWI و خاموش کردن ژنومی بر روی ژن های PIWI در هنگام رونویسی DNA طراحی شده است ، در حالی که شامل دنباله خاصی برای ارتباط با پروتئین های خانواده Argonaute هنگام هدف گیری mRNA است.

در درمان بالینی، استفاده از همه راهبردهای درمانی موجود می تواند به صورت ترکیبی برای استفاده کامل از هر روش مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، برای کاهش عوارض جانبی داروهای سیتوتوکسیک معمولی و بهبود پاسخ به درمان، می توان آنتی بادی های PIWI را برای رساندن داروها به سلول های سرطانی، که در دیگر آنتی بادی ها به عنوان استراتژی زایمان استفاده شده است، به کار گرفت (لی و همکاران، ۲۰۱۷). اگرچه تحقیقات روشهای درمانی روی piRNA ها هنوز در مرحله اولیه است ، اما با درک مکانیسم ها و عملکردهای piRNAs در سرطان تقویت شده در آینده نزدیک، روشهای درمانی بیشتری مورد استفاده قرار می گیرد.

پروتئین های PIWIو سرطان

PIWIL1، که با هیپومتیلاسیون DNA تنظیم می شود، بیش از حد در بافت های تومور ریه بیان می شود، که ممکن است تکثیر، تهاجم و مهاجرت سلول های سرطانی را تسهیل کند و در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم ریه یا فنوتیپ های بدخیم سرطان ریه نقش دارد. قابل توجه، PIWIL1ممکن است یک هدف بالقوه برای درمان به عنوان یک ژن محرک اپی ژنتیک در LCباشد(ژی و همکاران، ۲۰۱۸). ۱PIWIL ممکن است نقش مهمی در مسیر سیگنال دهی GC ایفا کند و به عنوان یک هدف درمانی GC مفید باشد [۱۰۶PIWIL .]۱ عمدتا در سیتوپلاسم سلولهای توموری CRC قرار دارد. بیان بالای PIWIL1 در بافت تومور ارتباط تنگاتنگی با درجه تمایز تومور، عمق نفوذ، تهاجم عروق لنفاوی، متاستاز غدد لنفاوی و مرحله TNM دارد. بیان بالای PIWIL1 همچنین نشان دهنده پیش آگهی بیمار ضعیف است و PIWIL1 را به عنوان یک نشانگر مولکولی مهم برای پیش بینی پیش آگهی CRC نشان می دهد (سان و همکاران، ۲۰۱۷) علاوه بر این، ژنهای PIWIL1 به همراه piR-۸۲۳ در پاتوژنز RCC نقش دارند. کاهش یا عدم وجود بیان ژن PIWIL با فنوتیپ تومور تهاجمی تر و بقای بدتر همراه

[۲] Litwin

است، نشان می دهد که PIWIL1 می تواند به عنوان نشانگرهای زیستی پیش آگهی بالقوه در بیماران مبتلا به RCC عمل کند (لی و همکاران، ۲۰۱۷) علاوه بر این، تنظیم مجددPIWIL1 در EC باعث از بین رفتن فسفاتاز و تانسین همولوگ حذف شده در بیان کروموزوم ده (PTEN) می شود، که به عنوان یک نقش مهار کننده اصلی تومور در EC از طریق هیپرمتیلاسیون PTEN با واسطه DNMT1 عمل می کند (چن و همکاران، ۲۰۱۷) علاوه بر این، PIWIL1و PIWIL2 در کارسینوم مجرای تهاجمی (IDC) به طور قابل توجهی افزایش می یابد، که با متیلاسیون ناهنجار DNA باعث ایجاد سرطان می شود که منجر به خاموش شدن ژنومی و ایجاد حالت شبه سلولی سلولهای سرطانی می شود.

PIWIL2 (HILI)

PIWIL2به شدت در گلیوما بیان می شود و با پیش آگهی بیمار ضعیف ارتباط دارد. در شرایط in vivo ، شکست PIWIL2در سلول های گلیوما باعث توقف چرخه سلولی، افزایش آپوپتوز و مهار مهاجرت سلول های گلیوما میشود. انکوپروتئین های E6 و E7 ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) میتوانند PIWIL2 را در حین تومورزایی سرطان دهانه رحم (CC)دوباره فعال کنند، در حالی که بیش از حد Piwil2 باعث استیله شدن H3K9 می شود اما تری متیلاسیون H3K9 را کاهش می دهد، که به برنامه ریزی مجدد اپی ژنتیکی و نگهداری سلول های بنیادی جنینی (ESC) کمک می کند. بنابراین، PIWIL2نقش مهمی در تبدیل سلولهای اپیتلیال دهانه رحم به سلولهای شروع کننده تومور (TIC) با تنظیم اپی ژنتیک ایفا می کند (دینگکینگ و همکاران، ۲۰۱۶) PIWIL2هم در سطح RNA و هم در سطح پروتئین در بافتهای بدخیم سرطانی در NSCLC در مقایسه با بافت طبیعی مجاور تنظیم می شود. با افزایش بیان CDK2 و cyclinA ، که عوامل ضروری سنتز DNA و چرخه سلولی هستند، تکثیر سلولی را افزایش می دهد. برعکس، خاموش شدن PIWIL2 منجر به آپوپتوز و توقف چرخه سلولی G2/M می شود (کیو و همکاران، ۲۰۱۵). علاوه بر این، بیان PIWIL2 پایین با بقای ضعیف در بیماران مبتلا به RCC ارتباط دارد.

نتیجه گیری

piRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی در سرطان تشخیص و درمان زود هنگام برای پیش آگهی سرطان مفید است. از آنجا که piRNA ها عمدتا در جریان شبکه های مختلف نظارتی و مسیرهای سیگنالینگ عمل می کنند، اهمیت بسیار بالایی در تشخیص و درمان زودهنگام سرطان دارند.

piRNAها و پروتئین هایPIWI از زیست شناسی تا نقش آنها در سرطان به یکی از بزرگترین مشکلات تبدیل شده و هر روز جان افراد زیادی را تهدید می کند. راهکارهای مختلفی برای پیشگیری، پیش آگهی، کنترل و درمان این بیماری وجود دارد که بررسی اختلال در تنظیم عناصر درون سلولی یکی از آنهاست RNAهای متقابل PIWI (piRNAs) یکی از این عوامل درون سلولی هستند که نقش مهمی در کنترل بیماری های مختلف از جمله سرطان دارند piRNA ها RNA های سلولی کوچکی هستند که نقش کلیدی در فرآیندهای سلولی مانند متیلاسیون و اصلاح هیستون، خاموش کردن ترانسپوزون ها و همچنین خاموش کردن تغییرات پس از رونویسی و پایداری سلول های جنسی ایفا می کنند. یک زیر شاخه از پروتئین های خانواده Argonaute پروتئین های PIWI است که به طور معمول در خط جوانه بیان شده و به piRNA ها متصل می شوند

علاوه بر این ، گزارش شده است که piRNA ها نیز به طور گسترده ای در سلولهای سوماتیک بیان می شوند و نقشهای نظارتی مانند خاموش کردن روند ژن رونویسی تنظیم ترجمه و ثبات mRNA ، حفظ عملکرد سلولهای بنیادی و تعامل با پروتئین های متعدد را ایفا می کنند تعداد فزاینده ای از محققان در حال تلاش برای کشف مکانیسم piRNA ها در ایجاد تومور و چشم انداز کاربرد آنها در تشخیص و درمان تومور هستند. گزارش شده است که piRNA ها در بروز سرطان های متعدد از جمله کارسینوم سلول های کلیوی، سرطان پروستات و لنفوم بزرگ B منتشر منتشر نقش دارند علاوه بر این، piRNAها به عنوان نشانگرهای تشخیصی بالقوه در تشخیص زودهنگام سرطان ریه، سرطان روده بزرگ و سرطان معده عمل می کنند piRNAها همچنین شاخص های پیش آگهی مهمی برای سرطان کلیه و سرطان روده بزرگ پس از درمان هستند. همچنین piRNA ها بر بقای سلول های توموری که در معرض داروهای شیمی درمانی قرار دارند تأثیر می گذارد و ممکن است به عنوان اهداف درمانی جدیدی برای سرطان انسان عمل کنند. بنابراین، بررسی مکانیسم مولکولی piRNA ها در فرآیند تومور زایی میتواند بینش جدیدی را در مورد اهداف درمانی و تحقیق در مورد مقاومت دارویی ارائه دهد ما دریافتیم که اکثر مطالعات قبلی تنها رابطه یک به یک، چند به یک، یا یک به چند بین piRNA ها و ژن های هدف آنها در تومورها را توصیف کرده اند بنابراین، اثرات ترکیبی piRNA های متعدد بر اهداف متعدد در تومورها نیز باید در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد و نتایج به درک جامع تری از نقش piRNA ها در پاتوژنز و پیشرفت تومورها کمک می کند.. در چند دهه گذشته، مطالعه مکانیسم های ایمنی سرطان افزایش چشمگیری داشته است. این که آیا piRNA ها در فرایندهای ایمنی فردی سرطان دخیل هستند، هنوز مشخص نیست. نقش piRNA ها در مقاومت در برابر عوامل انسداد ایست بازرسی ایمنی در سرطان ها مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، مطالعات بیشتری برای درک بهتر تنظیمات ایمنی درمانی سرطان با واسطه piRNAمورد نیاز است و نتایج به توسعه استراتژی های درمانی موثر جدید برای درمان سرطان منجر می شود.

piRNAها عمدتا در خط زایا توصیف می شوند ، اما شواهد در حال ظهور نشان می دهد که piRNA ها به صورت بافتی خاص در بین انواع مختلف بافت های بدن سوم انسان نیز بیان می شوند و نقش مهمی در خاموش شدن ترانسپوزون، تنظیم اپی ژنتیکی، تنظیم ژن و پروتئین، بازآرایی ژنوم ، اسپرماتوژنز دارند. تعداد زیادی از مطالعات نشان داده اند که چندین پروتئین piRNAو PIWI به طور ناهنجاری در انواع مختلف سرطان بیان می شوند و احتمالاً به عنوان نشانگر زیستی جدید و هدف درمانی برای درمان سرطان عمل می کنند. با این وجود، مکانیسم ها و عملکردهای خاص آنها نیاز به بررسی بیشتری دارد.

منابع و ماخذ

Amaar, Y. G., and Reeves, M. E. (2020). The impact of the RASSF1C and PIWIL1 on DNA methylation: the identification of GMIP as a tumor suppressor. *Oncotarget* 11, 4082–4092. doi: 10.18632/oncotarget.27795

Cao J, Xu G, Lan J, Huang Q, Tang Z, Tian L. High expression of piwi-like RNA mediated gene silencing ۱ is associated with poor prognosis via regulating transforming growth factor-β receptors and cyclin-dependent kinases in breast cancer. Mol Med Rep. ۲۰۱٦;۱۳:۲۸۲۹–۲۸۳٥. [PubMed] [Google Scholar]

Carmell MA, Girard A, van de Kant HJ, Bourc'his D, Bestor TH, de Rooij DG, Hannon GJ: MIWI۲ is essential for spermatogenesis and repression of transposons in the mouse male germline. Dev Cell ۲۰۰۷; ۱۲: ۵۰۳–۵۱٤.

Chen Z, Che Q, He X, Wang F, Wang H, Zhu M, et al. Stem cell protein Piwil1 endowed endometrial cancer cells with stem-like properties via inducing epithelial-mesenchymal transition. BMC Cancer. 2015;15:811.
Chen Z, Che Q, Jiang F-Z, Wang H-H, Wang F-Y, Liao Y, et al. Piwil1 causes epigenetic alteration of PTEN gene via upregulation of DNA methyltransferase in type I endometrial cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2015;463(4):876–80.
Dingqing Feng KY, Zhou Y, Liang H, Liang J, Zhao W, Dong Z, Ling B. Piwil2 is reactivated by HPV oncoproteins and initiates cell reprogramming via epigenetic regulation during cervical cancer tumorigenesis. Oncotarget. 2016;7(40):64575–88.

Forouzanfar, M. H., Foreman, K. J., Delossantos, A. M., Lozano, R., Lopez, A. D., Mur-ray, C. J. L., et al. (2011). Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 378, 1461–1484. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61351-2

Gao Y, Feng B, Han S, Lu L, Chen Y, Chu X, Wang R, Chen L: MicroRNA-۱۲۹ in Human Cancers: from Tumorigenesis to Clinical Treatment. Cell Physiol Biochem ۲۰۱٦; ۳۹: -۲۱۸٦ ۲۲۰۲.

Ginestier, C., Hur, M. H., Charafe-Jauffret, E., Monville, F., Dutcher, J., Brown, M., et al. (2007). ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 1, 555–567. doi: 10.1016/j.stem.2007.08.014

Guo Z, Maki M, Ding R, Yang Y, Zhang B, Xiong L. Genome-wide survey of tissue-specific microRNA and transcription factor regulatory networks in 12 tissues. *Sci Rep*. 2014;4:5150. doi:10.1038/srep05150

Ha H, Song J, Wang S, Kapusta A, Feschotte C, Chen KC, et al. A comprehensive analysis of piRNAs from adult human testis and their relationship with genes and mobile elements. BMC Genom. 2014;15:545.
He W, Wang Z, Wang Q, Fan Q, Shou C, Wang J, Giercksky KE, Nesland JM, Suo Z. Expression of HIWI in human esophageal squamous cell carcinoma is significantly associated with poorer prognosis. BMC Cancer. ۲۰۰۹;۹:٤۲٦. doi: ۱٤۷۱-۲٤۰۷-۹-٤۲٦/۱۰/۱۱۸٦.

Honda S, Kawamura T, Loher P, Morichika K, Rigoutsos I, Kirino Y. The biogenesis pathway of tRNA-derived piRNAs in Bombyx germ cells. Nucleic Acids Res. 2017;45:9108–20.

Huang G, Hu H, Xue X, et al. Altered expression of piRNAs and their relation with clinicopathologic features of breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(7):563–568. doi:10.1007/s12094-012-0966-0

Jensen S, Brasset E, Parey E, Roest Crollius H, Sharakhov IV, Vaury C. Conserved small nucleotidic elements at the origin of concerted piRNA biogenesis from genes and lncRNAs. Cells. 2020;18:1491.

Krishna P, Ghosh S, Wang B, Heyns M, Li D, Mackey JR, et al. Genome-wide profiling of transfer RNAs and their role as novel prognostic markers for breast cancer. Sci Rep. 2016;6:32843.

Lau NC, Seto AG, Kim J, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Bartel DP, et al. Characterization of the piRNA complex from rat testes. Science. 2006;313:363–7.

Li J, Xu L, Bao Z, Xu P, Chang H, Wu J, et al. High expression of PIWIL2 promotes tumor cell proliferation, migration and predicts a poor prognosis in glioma. Oncol Rep. 2017;38(1):183–92.

Litwin M, Szczepanska-Buda A, Michalowska D, Grzegrzolka J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Aberrant expression of PIWIL1 and PIWIL2 and their clinical significance in ductal breast carcinoma. Anticancer Res. 2018;38(4):2021–30.

Liu JJ, Shen R, Chen L, Ye Y, He G, Hua K, Jarjoura D, Nakano T, Ramesh GK, Shapiro CL, et al. Piwil۲ is expressed in various stages of breast cancers and has the potential to be used as a novel biomarker. Int J Clin Exp Pathol. ۲۰۱۰;۳:۳۲۸–۳۳۷.

Liu W, Gao Q, Chen K, Xue X, Li M, Chen Q, Zhu G, Gao Y. Hiwi facilitates chemoresistance as a cancer stem cell marker in cervical cancer. Oncol Rep. ۲۰۱٦;۳۲:۱۸٥۳–۱۸٦۰. [PubMed] [Google Scholar]

Lü, J., Zhao, Q., Ding, X., Guo, Y., Li, Y., Xu, Z., et al. (2020). Cyclin D1 promotes secretion of pro-oncogenic immuno-miRNAs and piRNAs. *Clin. Sci. (Lond.)* 134, 791805.: 10.1042/20191318

Luteijn MJ, Ketting RF: PIWI-interacting RNAs: from generation to transgenerational epigenetics. Nat Rev Genet ۲۰۱۳; ۱٤: ٥۲۳–٥۳٤.

Masi LN, Serdan TD, Levada-Pires AC, Hatanaka E, Silveira LD, Cury-Boaventura MF, Pithon-Curi TC, Curi R, Gorjão R, Hirabara SM. Regulation of Gene Expression by Exercise-Related Micrornas. Cell Physiol Biochem ۲۰۱٦; ۳۹: ۲۳۹۷-۲۳۸۱.

Monika Litwin, Anna Szczepańska-Buda, Aleksandra Piotrowska,3 Piotr Dzięgiel, and Wojciech Witkiewicz(۲۰۱۷) The meaning of PIWI proteins in cancer development, Oncol Lett. 2017 May; 13(5): 3354–3362.

Odle, T. G. (2017). Precision medicine in breast cancer. *Radiol. Technol.* 88, 401M–421M.

Qu X, Liu J, Zhong X, Li X, Zhang Q. PIWIL2 promotes progression of non-small cell lung cancer by inducing CDK2 and cyclin a expression. J Transl Med. 2015;13:301.

Saito K, Nishida KM, Mori T, Kawamura Y, Miyoshi K, Nagami T, Siomi H, Siomi MC: Specific association of Piwi with rasiRNAs derived from retrotransposon and heterochromatic regions in the Drosophila genome. Genes Dev ۲۰۰٦; ۲۰: ۲۲۱٤–۲۲۲۲.

Scott MS, Ono M, Yamada K, Endo A, Barton GJ, Lamond AI. Human box C/D snoRNA processing conservation across multiple cell types. Nucleic Acids Res. 2012;40:3676–88.

Sharma AK, Nelson MC, Brandt JE, Wessman M, Mahmud N, Weller KP, Hoffman R. Human CD٣٤(+) stem cells express the HIWI gene, a human homologue of the Drosophila gene piwi. Blood. ٢٠٠١;٩٧:٤٢٦–٤٣٤.

Sun R, Gao CL, Li DH, Li BJ, Ding YH. Expression status of PIWIL1 as a prognostic marker of colorectal Cancer. Dis Markers. 2017;2017:1–7.
Tan Y, Liu L, Liao M, Zhang C, Hu S, Zou M, Gu M, Li X. Emerging roles for PIWI proteins in cancer. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) ٢٠١٥;٤٧:٣١٥ –٣٢٤. doi: ١٠/١٠٩٣/abbs/gmv٠١٨.

Weick EM, Miska EA: piRNAs, from biogenesis to function. Development ٢٠١٤; ١٤١: ٣٤٥٨–٣٤٧١.

Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1775(1):138–162. doi:10.1016/j.bbcan.2006.08.007

Xin Ding, Ya Li, Jinhui Lü, Qian Zhao, Yuefan Guo, Ziye Lu, Wenjing Ma, Pengfei Liu, Richard G. Pestell, Chunli Liang and Zuoren Yu (2021) piRNA-823 Is Involved in Cancer Stem Cell Regulation Through Altering DNA Methylation in Association with Luminal Breast Cancer, Front. Cell Dev. Biol., 15 March 2021

Xu, Z., Liu, C., Zhao, Q., Lü, J., Ding, X., Luo, A., et al. (2020). Long non-coding RNA CCAT2 promotes oncogenesis in triple-negative breast cancer by regulating stem-ness of cancer cells. *Pharmacol. Res.* 152:104628. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104628

Yongmei Liu, Mei Dou, Xuxia Song, Yanhan Dong, Si Liu, Haoran Liu, Jiaping Tao, Wenjing Li, Xunhua Yin & Wenhua Xu (٢٠١٩) The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer, Molecular Cancer volume 18, Article number: 123 (2019)

Zhao YM, Zhou JM, Wang LR, He HW, Wang XL, Tao ZH, Sun HC, Wu WZ, Fan J, Tang ZY, Wang L. HIWI is associated with prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. Cancer.

Zhong F, Zhou N, Wu K, Guo Y, Tan W, Zhang H, et al. A SnoRNA-derived piRNA interacts with human interleukin-4 pre-mRNA and induces its decay in nuclear exosomes. Nucleic Acids Res. 2015;43:10474–91.