

piRNA 在卵巢癌中的研究进展

Research progress on piRNA in ovarian cancer

严莹 综述; 阳志军 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇科, 区域高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530021)

[摘要] PIWI蛋白相互作用RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA)及PIWI蛋白通过表观遗传沉默影响肿瘤的发生发展,并与恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移和预后不良密切相关,是潜在的新型肿瘤标志物和预后判断因子。卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一,晚期易复发转移、产生耐药和病死率高,目前仍缺乏有效的早期肿瘤标志物和诊断方法。近年有研究表明,piRNA和PIWI蛋白在卵巢癌中呈异常表达,通过转录后机制参与调控卵巢癌的发生发展。本文主要从piRNA的生物学特性、在肿瘤中表观遗传沉默的相关机制和piRNA在卵巢癌中的作用及其机制最新研究进展进行综述,为研究早期诊断卵巢癌的分子标志物提供参考依据。

[关键词] PIWI蛋白相互作用RNA(piRNA);PIWI蛋白;卵巢癌;侵袭;转移;预后标志物

[中图分类号] R737.31;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0452-05

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一,其病死率居妇科恶性肿瘤的首位,因早期缺乏典型症状及有效的检测手段,约70%的患者临床确诊时已是晚期。上皮性卵巢癌患者对化疗药物敏感,大部分晚期患者经过规范治疗后常可以达到临床缓解,但最终会因复发、耐药而导致死亡。因此,探索能用于卵巢癌早期诊断、预后及耐药判断的生物标志物具有重要的临床意义。PIWI蛋白相互作用RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA)是一类小非编码RNA,长度多在24~31 bp^[1]。不同于小核核糖核酸(small nuclear ribonucleic acid, snoRNA)和微小核糖核酸(microRNA, miRNA),最初的piRNA源自基因间基因座的重复相关piRNA,称为piRNA簇。piRNA与PIWI蛋白结合形成piRNA/PIWI复合物,从而影响转座子沉默、精子发生、基因组重排、表观遗传调控、蛋白质调控和生殖干细胞维持等生物学过程^[2]。近年研究发现,piRNA/PIWI复合物参与多种肿瘤的发生发展,并与恶性肿瘤的生长、侵袭、转移和预后不良密切相关。本文重点阐述piRNA相关作用机制,尤其是piRNA在卵巢癌中的作用及其机制最新研究进展,为研究早期诊断卵巢癌的分子标志物提供参考依据。

1 piRNA及PIWI家族

1.1 piRNA的生物学特性

目前,人类基因组中已鉴定出23 439个piRNA,这一数字与mRNA编码的蛋白质(约20 000个)相当,多于miRNA家族,表明piRNA在基因转录调控中可能发挥着重要作用^[3-4]。piRNA簇在经转录、PIWI蛋白切割作用和不断扩增后,最终形成具有生物学

活性的成熟piRNA^[5],见图1。piRNA与PIWI蛋白结合形成具有沉默效应的复合物,即piRISC,其对靶标的抑制有两种形式:转录基因沉默(transcriptional gene silencing, TGS)和转录后基因沉默(post-transcriptional gene silencing, PTGS),从而维持种系基因组完整性^[1,6]。piRISC通过诱导表观遗传抑制在转录水平上调节转座子的表达,诸如组蛋白H3K9me3和DNA甲基化的标记^[7]。传统的mRNA靶向机制常常需要miRNA/siRNA与其靶标mRNA之间具有高度互补性,且靶标mRNA会被普遍的RNA降解机制降解,而piRNA和靶标mRNA之间不需要广泛的碱基配对。据推测是由于靶标mRNA和piRNA之间存在许多错配,因此该调控并不要求高互补性^[8]。piRNA具有2'-O-甲基化结构,对周期性处理具有抗性并且对Taq-Man小RNA测定敏感,而miRNA和siRNA含有在处理后被修饰的末端2',3'-羟基^[9]。siRNA和miRNA容易通过核酸酶快速降解,而piRNA能够在血清中保持相对稳定,因此有望成为诊断及预测疾病进展的潜在标志物。

1.2 PIWI蛋白

PIWI家族蛋白是进化上保守的蛋白,同时包含PAZ和PIWI结构域,PAZ域优先将piRNA中间体与5'尿嘧啶结合,它们在干细胞自我更新、RNA沉默和多种生物体的翻译调控中起重要作用^[10]。在人体中,

[作者简介] 严莹(1993-),女,硕士生,主要从事卵巢癌基础与临床研究,E-mail: yy_lour@163.com

[通信作者] 阳志军(YANG Zhijun, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事妇科肿瘤基础与临床研究,E-mail: yzj7528@126.com

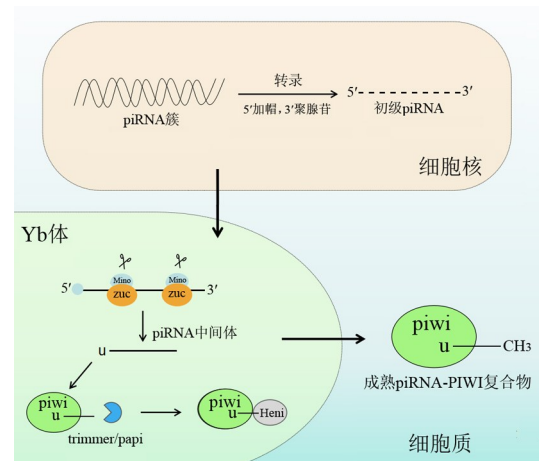
已发现PIWI样蛋白1(PIWIL1,也称为HIWI)、PIWIL2(HIWI2)、PIWIL4(HIWI2)和PIWIL3(HIWI3)四种类型^[1]。不同类型PIWI蛋白参与肿瘤增殖、侵袭、转移、耐药,引起不良预后,见表1。

1.3 piRNA/PIWI表观遗传沉默的相关机制

1.3.1 转座子元件的阻遏 piRNA/PIWI复合物可以通过沉默转座子来维持基因组的完整性。LUO等^[22]研究发现,piRNA通过形成转座子的插入片段,对转座子的积累起到有效的阻遏作用。HUANG等^[23]发现,piRNA互补序列插入异位位点会导致PIWI和异染色质的HP1a募集到该位点,以及H3K9me2/3富集和RNA聚合酶II减少,导致异染色质状态,从而使转座子在表观遗传上沉默。

1.3.2 DNA甲基化 人类基因组的piRNA总数远多于调控人类转座子类别所需,说明很大一部分piRNA的调控功能仍未知。全基因组甲基化分析显示,高拷贝的piRNA主要来自内含子和基因间区域,细胞在转染单拷贝piRNA后,许多基因位点发生甲基化变化,表明单拷贝piRNA的子集可能在非转座子基因位点诱导DNA甲基化^[24]。piRNA可能是肿瘤中DNA甲基化的重要调节剂之一。在正常卵巢和上皮性卵巢癌中发现^[25],PIWIL基因和MAEL的表达与重

复元件的表达增加相关,表明PIWI基因的活性可以对TE的甲基化和表达以及基因组不稳定性产生影响。



源自基因间基因座的piRNA簇,在细胞核中经过5端加帽、3端聚腺苷酸化产生初级piRNA。随后被转运到细胞质,在Yb体中进行加工。通过核酸酶zuc及其辅助因子Mino切割作用,产生带有50个尿嘧啶的piRNA中间体。PIWI蛋白中的PAZ域优先结合到piRNA的u端,经外切核酸酶“trimmer”和辅助因子papi切割以及Hen1的甲基化作用后,形成成熟的piRNA-PIWI复合物

图1 piRNA生物合成过程

表1 PIWI蛋白在人类肿瘤中的表达

PIWI	肿瘤类型	表达情况	生物学作用	参考文献
PIWIL1/HIWI	胃癌	↑	促进肿瘤侵袭、转移	[11]
	肺腺癌	↑	促进肿瘤增殖、转移	[12]
	结直肠癌	↑	提示预后不良	[13]
PIWIL2/HILI	卵巢癌	↑	耐药	[14]
	膀胱上皮癌	↑	提示预后不良	[15]
	小细胞肺癌	↑	促进肿瘤增殖	[16]
PIWIL3/HIWI3	肝细胞癌	↑	提示预后不良	[17]
	神经胶质瘤	↓	促进细胞凋亡	[18]
PIWIL4/HIWI2	乳腺癌	↑	提示预后不良	[19]
	卵巢癌	↑	提示预后不良	[20]
	神经胶质瘤	↑	促进侵袭转移	[21]

文献来源: Pubmed、the Human Protein ATLAS、TCGA 数据库

1.3.3 与靶mRNA相互作用产生阻遏抑制 piRNA的功能不止于DNA甲基化和转座子沉默。piRNA/PIWI通过在转录后调节携带逆转录转座子衍生序列mRNA的表达,实现对基因表达的调控机制^[26]。这类复合物通过募集一般沉默机制来诱导共转录抑制。此外,赖氨酸特异性脱甲基酶1(lysine-specific histone demethylase 1, LSD1)通过从转座子启动子区域去除H3K4me2标记,导致在转录水平上有效抑制转座子^[6]。由于逆转录转座子可以引起支持结构的改变,

提供替代的启动子、剪切连接和外显子使用,凭借这种强大的变化能力,piRNA可以通过插入逆转录转座子轻松调节基因表达,最终导致疾病发生^[27]。

2 piRNA与肿瘤

近年来,piRNA在肿瘤进展中的重要作用日益得到认识。研究^[28]表明,piR-1245是大肠癌中新发现的致命性促癌基因,其表达与肿瘤进展以及侵袭转移显著相关,可作为大肠癌独立的预后生物标志物。

林东昕等^[29]通过数据库挖掘和后期验证发现,与非肿瘤组织相比,piRNA-54265在结直肠癌中过表达,并且肿瘤组织或血清中piRNA-54265更高的表达水平与患者的不良生存率显著相关,提示piRNA-54265是可能的治疗靶标。在乳腺癌中,piRNA-36712可能是一种新型的肿瘤抑制因子,其下调导致较高的硒蛋白W1(selenoprotein W1, SEPW1)表达,SEPW1可能

抑制肿瘤抑制因子P53,从而促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移;piRNA-36712还与紫杉醇(paclitaxel)、多柔比星(doxorubicin)两种化疗药存在协同抗肿瘤作用^[30],见表2。上述研究表明,piRNA在肿瘤中发挥着促癌或者抑癌作用,与肿瘤进展、晚期转移和预后存在广泛联系,深入研究其作用机制具有重要意义。

表2 piRNA在人类肿瘤中的表达

piRNA	肿瘤类型	表达水平	临床相关性	文献
piR-31470	前列腺癌	↑	促进GSTP1甲基化,促肿瘤进展	[31]
piR-36712	乳腺癌	↓	通过抑制SEPW1表达,抑制癌细胞增殖、侵袭和迁移	[30]
piR-54265	结直肠癌	↑	促进肿瘤细胞增殖、转移和化学耐药性	[29]
piR-1245	胃癌	↑	OS和PFS率显著下降,提示预后不良	[32]
	结直肠癌	↑	促进肿瘤增殖、侵袭转移	[28]
piR-52207	卵巢癌	↑	DNA甲基化水平升高,促进肿瘤进展	[33]
piR-33733	卵巢癌	↑	抑制Arp11,促进肿瘤进展	[33]
piR-39980	神经胶质瘤	↑	抑制细胞凋亡、增加化疗耐药性,促进肿瘤进展	[34]
piR-1037	口腔鳞状细胞癌	↑	增加化学耐药性,促进侵袭转移	[35]
piR-823	肝细胞癌	↑	促进肿瘤进展、侵袭转移	[36]
piR-30924	肾细胞癌	↑	促进肿瘤转移	[37]
piR-38756				

↑:升高;↓:降低;GSTP1:谷胱甘肽硫转移酶P1;SEPW1:硒蛋白W1;OS:总生存期;

PFS:无进展生存期;Arp11:肌动蛋白相关蛋白11

3 piRNA与卵巢癌

3.1 piRNA与卵巢癌侵袭转移

近年来,piRNA在卵巢癌中作用的研究取得了一定进展。CHEN等^[20]研究发现,4种PIWI蛋白在晚期卵巢癌原发灶和腹膜转移灶、淋巴结转移灶中均表达上调,并且4种PIWI蛋白在原发灶和腹膜转移组织中的表达阳性率均显著高于邻近的正常组织($P < 0.01$),表明PIWI蛋白可能是参与卵巢癌转移的生物标志物。PIWIL2与肿瘤侵袭转移密切相关,PIWIL2可通过触发上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并促进癌细胞的转移^[38]。LIM等^[25]在体外侵袭试验结果表明,piRNA相关蛋白PIWIL1和MAEL的过表达对卵巢癌细胞的侵袭具有抑制作用。piRNA途径在卵巢癌发生发展中的调控作用是复杂的,仍需进一步研究。

GARIMA等^[33]在卵巢正常组织和上皮性卵巢癌全基因组piRNA分析中鉴定出多组差异表达的piRNA,发现piRNA通过转录后调控参与卵巢癌的生物过程。在子宫内膜样卵巢癌中,piR-52207通过靶向抑制5-甲基四氢叶酸-同型半胱氨酸甲基转移酶(5-methyltetrahydrofolate-homocysteine

methyltransferase, MTR),导致DNA甲基化水平升高促进肿瘤进展,在浆液性卵巢癌中piR-33733则通过抑制抗氧化剂硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)和肿瘤抑制因子肌动蛋白相关蛋白10(actin related protein 10, APR10)的表达,进一步下调抗凋亡基因(Mcl-1和Bcl-xL)和上调促凋亡基因Bim,导致细胞骨架和细胞黏附基因的转录调控失败,引起肿瘤进展。

3.2 piRNA与卵巢癌耐药

卵巢癌顺铂(cisplatin, DDP)化疗耐药的分子机制已被广泛研究,确定的几种机制包括:(1)穿膜转运引起细胞内DDP积累减少;(2)DNA损伤修复途径激活;(3)异常的DNA高甲基化;(4)EMT的增强。研究^[39]发现,乳腺癌1号(breast cancer 1, BRCA1)和BACA2基因甲基化的逆转是遗传性卵巢癌患者对铂类耐药的机制之一。因此可以推测,piRNA可能通过调控DNA甲基化水平影响卵巢癌耐药性。有研究^[34,40]证明,piRNA在宫颈癌、成神经细胞瘤中参与诱导化学耐药。PIWIL2在卵巢癌细胞中的过表达导致肿瘤细胞对DDP的耐药性增加,在细胞系中敲除PIWIL2表达可增强它们对DDP的敏感性,并降低对DDP诱导的DNA内链交联(Pt-GG)的修复^[41]。这

表明 PIWIL2 通过激活 STAT3/Bcl-XL 通路抑制细胞凋亡, 这可能是 PIWIL2 在肿瘤中促进 DDP 耐药的另一种机制。

4 结 语

综上所述, piRNA 及 PIWI 蛋白影响肿瘤的发生发展。piRNA 在促进肿瘤增殖、侵袭、转移和耐药性发挥重要作用; piRNA/PIWI 复合物通过转录后机制发挥表观沉默作用, 促进 DNA 甲基化和抑制下游靶标 mRNA 的表达, 引起肿瘤发生。piRNA 在卵巢癌中的作用是复杂的, 其参与介导卵巢癌侵袭转移和耐药, 在卵巢癌早期诊断和肿瘤进展中扮演着重要的角色。目前 piRNA 在卵巢癌中的研究仍处于初步阶段, 仍需进一步研究 piRNA 表达水平与卵巢癌病理类型、肿瘤分期、预后等临床病理因素的相关性, 为 piRNA 在卵巢癌的临床应用提供借鉴。piRNA 在卵巢癌中的差异表达, 以及对下游靶 mRNA 的相关调控作用, 使其有潜力成为卵巢癌早期诊断、预后和耐药相关的新标志物。piRNA 具有优于 miRNA 及其他小 RNA 的稳定性和特异性, 并在肿瘤中广泛表达, 值得进一步研究其具体作用机制和作用位点, 为研发卵巢癌诊断及预后的新型标志物提供参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] IWASAKI Y W, SIOMI M C, SIOMI H. PIWI-interacting RNA: its biogenesis and functions[J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84(1): 405-433. DOI:10.1146/annurev-biochem-060614-034258.
- [2] HAN Y N, LI Y, XIA S Q, et al. PIWI proteins and PIWI-interacting RNA: emerging roles in cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 1-20. DOI:10.1159/000484541.
- [3] WENG W H, LI H H, GOEL A. Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(1): 160-169[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392428/>. DOI:10.1016/j.bbcan.2018.12.005.
- [4] MARTINEZ V D, VUCIC E A, THU K L, et al. Unique somatic and malignant expression patterns implicate PIWI-interacting RNAs in cancer-type specific biology[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10423[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444957/>. DOI:10.1038/srep10423.
- [5] MOYANO M, STEFANI G. PiRNA involvement in genome stability and human cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 38[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412036/>. DOI:10.1186/s13045-015-0133-5.
- [6] CZECH B, HANNON G J. One loop to rule them all: the ping-pong cycle and piRNA-guided silencing[J/OL]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(4): 324-337[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819955/>. DOI:10.1016/j.tibs.2015.12.008.
- [7] LUTEIJN M J, KETTING R F. PIWI-interacting RNAs: from generation to transgenerational epigenetics[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(8): 523-534. DOI:10.1038/nrg3495.
- [8] WATANABE T, LIN H F. Posttranscriptional regulation of gene expression by Piwi proteins and piRNAs[J/OL]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 18-27[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185416/>. DOI:10.1016/j.molcel.2014.09.012.
- [9] BALARATNAM S, WEST N, BASU S. A piRNA utilizes HILI and HIWI2 mediated pathway to down-regulate ferritin heavy chain 1 mRNA in human somatic cells[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(20): 10635-10648[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237762/>. DOI:10.1093/nar/gky728.
- [10] ROSS R J, WEINER M M, LIN H F. PIWI proteins and PIWI-interacting RNAs in the soma[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 353-359. DOI:10.1038/nature12987.
- [11] ARAÚJO T, KHAYAT A, QUINTANA L, et al. Piwi like RNA-mediated gene silencing 1 gene as a possible major player in gastric cancer[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(47): 5338-5350[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305533/>. DOI:10.3748/wjg.v24.i47.5338.
- [12] XIE K P, ZHANG K, KONG J, et al. Cancer-testis gene PIWIL1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 157-166[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774002/>. DOI:10.1002/cam4.1248.
- [13] SUN R, GAO C L, LI D H, et al. Expression status of PIWIL1 as a prognostic marker of colorectal cancer[J/OL]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 1204937[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467314/>. DOI:10.1155/2017/1204937.
- [14] WANG Q E, HAN C H, MILUM K, et al. Stem cell protein Piwil2 modulates chromatin modifications upon cisplatin treatment[J/OL]. *Mutat Res*, 2011, 708(1/2): 59-68[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091508/>. DOI:10.1016/j.mrfmm.2011.02.001.
- [15] ECKSTEIN M, JUNG R, WEIGELT K, et al. Piwi-like 1 and -2 protein expression levels are prognostic factors for muscle invasive urothelial bladder cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17693[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283838/>. DOI:10.1038/s41598-018-35637-4.
- [16] QU X H, LIU J L, ZHONG X W, et al. PIWIL2 promotes progression of non-small cell lung cancer by inducing CDK2 and Cyclin A expression[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 301[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571108/>. DOI:10.1186/s12967-015-0666-y.
- [17] ZENG G P, ZHANG D Y, LIU X, et al. Co-expression of Piwil2/Piwil4 in nucleus indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4607-4617[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354858/>. DOI:10.18632/oncotarget.13491.
- [18] LIU X B, ZHENG J, XUE Y X, et al. PIWIL3/OIP5-AS1/miR-367-3p/CEBPA feedback loop regulates the biological behavior of glioma cells[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(4): 1084-1105[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817112/>. DOI:10.7150/thno.21740.
- [19] KRISHNAN P, GHOSH S, GRAHAM K, et al. Piwi-interacting RNAs and PIWI genes as novel prognostic markers for breast cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 37944-37956[2019-11-20].

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122362/>. DOI: 10.18632/oncotarget.9272.
- [20] CHEN C, LIU J H, XU G X. Overexpression of PIWI proteins in human stage III epithelial ovarian cancer with lymph node metastasis[J]. *Cancer Biomark*, 2013, 13(5): 315-321. DOI:10.3233/CBM-130360.
- [21] ZHENG J, LIU X B, WANG P, et al. CRNDE promotes malignant progression of glioma by attenuating miR-384/PIWIL4/STAT3 Axis [J/OL]. *Mol Ther*, 2016, 24(7): 1199-1215[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088760/>. DOI: 10.1038/mt.2016.71.
- [22] LUO S Q, LU J. Silencing of transposable elements by piRNAs in *Drosophila*: an evolutionary perspective[J/OL]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(3): 164-176[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487533/>. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.01.006.
- [23] HUANG X, YIN H, SWEENEY S, et al. A major epigenetic programming mechanism guided by piRNAs[J/OL]. *Dev Cell*, 2013, 24(5): 502-516[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600162/>. DOI:10.1016/j.devcel.2013.01.023.
- [24] FU A, JACOBS D I, ZHU Y. Epigenome-wide analysis of piRNAs in gene-specific DNA methylation[J/OL]. *RNA Biol*, 2014, 11(10): 1301-1312[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615395/>. DOI:10.1080/15476286.2014.996091.
- [25] LIM S L, RICCIARDELLI C, OEHLER M K, et al. Overexpression of piRNA pathway genes in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99687[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059699/>. DOI:10.1371/journal.pone.0099687.
- [26] ZHANG P, KANG J Y, GOU L T, et al. MIWI and piRNA-mediated cleavage of messenger RNAs in mouse testes[J/OL]. *Cell Res*, 2015, 25(2): 193-207[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650574/>. DOI:10.1038/cr.2015.4.
- [27] SIDDIQI S, MATUSHANSKY I. Piwis and piwi-interacting RNAs in the epigenetics of cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(2): 373-380. DOI:10.1002/jcb.23363.
- [28] WENG W H, LIU N, TOIYAMA Y, et al. Novel evidence for a PIWI-interacting RNA (PiRNA) as an oncogenic mediator of disease progression, and a potential prognostic biomarker in colorectal cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 16[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791351/>. DOI: 10.1186/s12943-018-0767-3.
- [29] MAI D M, DING P R, TAN L P, et al. PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5213-5230[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276099/>. DOI:10.7150/thno.28001.
- [30] TAN L P, MAI D M, ZHANG B L, et al. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 9[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330501/>. DOI:10.1186/s12943-019-0940-3.
- [31] ZHANG L, MENG X N, PAN C, et al. piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation[J]. *Cell Signal*, 2020, 67: 109501. DOI:10.1016/j.cellsig.2019.109501.
- [32] ZHOU X R, LIU J H, MENG A F, et al. Gastric juice piR-1245: a promising prognostic biomarker for gastric cancer[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2019: e23131[2019-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777102/>. DOI:10.1002/jcla.23131.
- [33] SINGH G, ROY J, ROUT P, et al. Genome-wide profiling of the PIWI-interacting RNA-mRNA regulatory networks in epithelial ovarian cancers[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190485[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761873/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0190485.
- [34] ROY J, DAS B, JAIN N, et al. PIWI-interacting RNA 39980 promotes tumor progression and reduces drug sensitivity in neuroblastoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2286-2299. DOI: 10.1002/jcp.29136.
- [35] LI G H, WANG X, LI C M, et al. Piwi-interacting RNA1037 enhances chemoresistance and motility in human oral squamous cell carcinoma cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10615-10627[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900317/>. DOI: 10.2147/OTT.S233322.
- [36] TANG X C, XIE X L, WANG X, et al. The combination of piR-823 and eukaryotic initiation factor 3 B (EIF3B) activates hepatic stellate cells via upregulating TGF- β 1 in liver fibrogenesis[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9151-9165[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319143/>. DOI:10.12659/MSM.914222.
- [37] BUSCH J, RALLA B, JUNG M, et al. Piwi-interacting RNAs as novel prognostic markers in clear cell renal cell carcinomas[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 61[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4467205/>. DOI: 10.1186/s13046-015-0180-3.
- [38] ZHANG H, REN Y, XU H M, et al. The expression of stem cell protein Piwil2 and piR-932 in breast cancer[J]. *Surg Oncol*, 2013, 22(4): 217-223. DOI:10.1016/j.suronc.2013.07.001.
- [39] ALKEMA N G, WISMAN G B, VAN DER ZEE A G, et al. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24: 55-69. DOI:10.1016/j.drug.2015.11.005.
- [40] LIU W, GAO Q, CHEN K L, et al. Hiwi facilitates chemoresistance as a cancer stem cell marker in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 1853-1860. DOI:10.3892/or.2014.3401.
- [41] LEE J H, SCHÜTTE D, WULF G, et al. Stem-cell protein Piwil2 is widely expressed in tumors and inhibits apoptosis through activation of Stat3/Bcl-XL pathway[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(2): 201-211. DOI:10.1093/hmg/ddi430.

[收稿日期] 2019-11-22

[修回日期] 2020-02-26

[本文编辑] 党瑞山