© С.М. Шляпников и др., 2024
УДК 616-006-079
ББК 55.6-20
DOI: 10.31917/2501074

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии

(Сочи, Россия)

РОЛЬ piРНК В ОНКОГЕНЕЗЕ: ОБЗОР АССОЦИАЦИЙ

С.М. Шляпников, А.А. Агумава, А.В. Панченко, С.В. Орлов

THE ROLE OF piRNAs IN ONCOGENESIS: A REVIEW OF ASSOCIATIONS

С.М. Шляпников
Кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, д. 177.
ORCID: 0000-0002-2981-6949.
SPIN-code: 5301-6656.
А.А. Агумава
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0003-2675-4057.
SPIN-code: 5103-6356.
А.В. Панченко
Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологи Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0002-5346-7646.
SPIN-code: 4741-1855.
С.В. Орлов
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0001-6080-8042.
SPIN-code: 7517-4104.
S.M. Shlyapnikov
Cand. Sci. (Agr.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
354376, Krasnodar krai, Sochi, Adler region, Veseloe, Mira ul., 177.
ORCID: 0000-0002-2981-6949.
SPIN-code: 5301-6656.
A.A. Agumava
Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0003-2675-4057.
SPIN-code: 5103-6356.
A.V. Panchenko
Dr. Sci. (Med.), MD, Chief Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0002-5346-7646.
SPIN-code: 4741-1855.
S.V. Orlov
Corresponding Member of RAS, Professor, Dr. Sci. (Med.), MD, Scientific Director of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0001-6080-8042.
SPIN-code: 7517-4104.

Актуальность. Накопление данных о молекулярно-генетических событиях при онкогенезе трансформировало представление о роли малых некодирующих РНК в этом процессе. Наиболее крупный класс этих молекул представлен piРНК. В последние годы значительно выросло число экспериментальных исследований функций piРНК; в частности, их роли в опухолевой трансформации клетки. Эти знания могут быть применены как в фундаментальной, так и в практической онкологии.

Цель. Обобщить данные опубликованных научно-исследовательских работ об ассоциации piРНК со злокачественными опухолями человека.

Материал и методы. Проведен анализ исследований о влиянии piРНК на онкогенез у человека. Поиск выполнен в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием комбинаций терминов («Канцерогенез/ Онкогенез» ИЛИ «Рак») И «piРНК», а также фильтра «Humans» с ограничением по дате публикации до 01 января 2008 года.

Результаты. В обзор включены 25 публикаций, в которых с применением различных молекулярно-генетических методов (секвенирование и полимеразная цепная реакция в разных модификациях) в опухолевых тканях или культурах клеток человека показан эктопический уровень эндогенной экспрессии piРНК: для 36 – повышенный, для 19 – пониженный, а для piR-823 и piR-651 – в зависимости от одного из девяти видов опухолей аберрантный разнонаправленный. Модуляция уровня экспрессии piРНК во многих опухолях связана с изменением пролиферации клеток, апоптоза, роста опухоли и метастазирования, чувствительности к химиотерапевтическому воздействию и другими эффектами.

Заключение. Некодирующие piРНК играют важную роль в онкогенезе, определение их уровня в опухолях может иметь диагностическое или прогностическое значение, а модуляция уровня их экспрессии может представлять эффективную противоопухолевую лечебную стратегию.

Ключевые слова: *онкогенез, ген, экспрессия, некодирующие РНК, piРНК.*

Background. The cumulation of data on molecular genetic events associated with oncogenesis resulted into transformation of the understanding of the role of small non-coding RNAs in the process. The largest class of these molecules is represented by piRNAs. In recent years, there has been a significant increase in the number of experimental studies uncovering functions of piRNAs, in particular, on their role in tumor cell transformation. This knowledge can be applied both in fundamental and practical oncology.

Aim. To summarize data from published scientific papers on the association of piRNAs with human malignancies.

Material and methods. The review represents analysis of studies on the effect of piRNAs on oncogenesis in humans. PubMed and eLIBRARY.RU databases were searched using the combinations of the terms («Carcinogenesis/Oncogenesis» OR «Cancer/Tumor») AND «piRNA», and the «Humans» as filter. Search was limited by the publication date until 01 January 2008.

Results. 25 studies were included in the review. Among them with the aid of various molecular genetic methods ectopic levels of endogenous piRNAs expression were demonstrated in human tumor tissues or cell cultures, of which: for 36 piRNAs – increased, for 19 piRNAs – decreased, and for the piR-823 and piR-651 – aberrant multidirectional depending on one of nine tumor types. Modulation of piRNAs expression levels in many tumors was associated with changes in cell proliferation, apoptosis, tumor growth and metastasis, sensitivity to chemotherapeutic treatments, and other effects.

Conclusion. Non-coding piRNAs play an important role in oncogenesis, determination of their level in tumors may have diagnostic or prognostic significance and modulation of the level of their expression may represent an effective antitumor therapeutic strategy.

Key words: *oncogenesis, gene, expression, non-coding RNAs, piRNAs.*

Введение

Современные представления о молекулярно-генетических механизмах онкогенеза за последние годы претерпели значительные изменения: возникло понимание сложности регуляторных взаимоотношений внутри клетки, вовлеченных в данный процесс.

В соответствии с мутационной теорией онкогенеза, процессу превращения нормальной клетки в опухолевую может предшествовать ряд мутаций в группах генов, регулирующих деление, рост, дифференцировку, апоптоз клеток и репарацию ДНК [1–6], в частности, точечные мутации в онкогенах или амплификации последних, точечные мутации в генах супрессоров опухолей или их делеции, драйверные аберрации хромосом или их потери [7].

Не менее важными механизмами канцерогенеза являются эпигенетические, такие как метилирование или деметилирование ДНК, модификация гистонов или ремоделирование хроматина. Такие эпигенетические изменения вызывают подавление или активацию некодирующих РНК, контролирующих экспрессию до нескольких сотен генов [8–10].

Установление того факта, что лишь ~2–3% генома человека транскрибируется и затем транслируется в белок, привело к росту интереса к некодирующим РНК, ранее упускавшимся из виду. Интерес вызвали, прежде всего, их роль в клеточных функциях и патогенезе заболеваний (в том числе онкологических), а также потенциал в качестве онкомаркеров или терапевтических средств, до сих пор недостаточно раскрытые [11, 12]. Регуляторные некодирующие РНК в зависимости от их молекулярного размера подразделяются на длинные некодирующие РНК – днРНК (long non-coding RNAs – lncRNAs; длина транскриптов превышает 200 нуклеотидов) и малые некодирующие РНК, которые способны к РНК-интерференции. Последняя пред-

ставляет собой регуляцию экспрессии определенных нуклеиновых кислот-мишеней при их распознавании посредством полного или частичного спаривания оснований, а также за счет направления кофакторов и белков семейства Argonaute, участвующих в образовании РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RNA-induced silencing complex – RISK) [13]. При этом белки Argonaute делятся на два подсемейства: собственно Argonaute (AGO) и PIWI (P-element Induced WImpy testis) [14]. В число малых некодирующих РНК входят:

1) образующиеся из двухцепочечных предшественников с участием Dicer (рибонуклеазы из семейства РНКазы III) и связывающиеся с белками подсемейства AGO (малые интерферирующие РНК – миРНК; small interfering RNAs – siRNAs) и микроРНК (microRNAs – miRNAs);

2) формирующиеся из одноцепочечных предшественников посредством Dicer-независимого механизма – РНК, взаимодействующие с белками PIWI, или piРНК (piwi-interacting RNAs – piRNAs), которые, согласно разным источникам, имеют длину от 21 до 35 нуклеотидов [11, 13–15].

Более 90% первичных piРНК происходят из специфических геномных локусов – кластеров piРНК, в которых они выстраиваются конец-в-конец или слегка перекрываются специфичным для цепи образом. В зависимости от происхождения piРНК могут быть разделены на пять групп:

1) производные транспозонов;
2) производные мРНК;
3) производные тРНК;
4) производные днРНК;
5) производные малых ядрышковых РНК – мякРНК (small nucleolar RNAs – snoRNAs).

Транспозонные piРНК возникают из одноцепочечных кластеров, транскрибируемых с образованием смысловых и антисмысловых piРНК. Те piРНК, которые являются производными мРНК, возникают из 3′-нетранслируемых областей (3′UTR) мРНК и узнают мРНК, с которой они процессируются. Происходящие от тРНК piРНК образуются из половинок 5′-тРНК, а не из зрелых тРНК; piРНК из группы производных днРНК образуются из экзонных областей днРНК. И наконец, piРНК, происходящие от мякРНК, процессируются из мякРНК, расщепленных по середине их последовательностей, содержащих C/D-боксы и C’/D’-боксы. Эти мотивы C(C′)/D(D′) критичны для связывания с белками и необходимы для функционирования данного класса piРНК [11]. У людей большинство геномных piРНК происходят из генов, кодирующих белки или днРНК, а не из транспозонов, что указывает на специфику piРНК человека – они могут иметь функции, выходящие за рамки сайленсинга транспозонов [14].

В настоящее время только у человека известно приблизительно 8 400 000 аннотированных piРНК. Впрочем, существует мнение, что повсеместное распространение данных секвенирования малых РНК (RNA-seq) может «загрязнять» базы данных, а многочисленные фрагменты РНК иногда ошибочно интерпретируются как piРНК. Поэтому подлинность некоторых piРНК, зарегистрированных в соматических и опухолевых клетках, и их взаимодействие с белками PIWI заслуживают дальнейшего изучения. Считалось, что комплекс piРНК/PIWI играет ключевую роль только в поддержании целостности генома стволовых клеток зародышевой линии млекопитающих путем сайленсинга транспозонов и перехода хроматина в гетерохроматин. Однако недавно piРНК обнаружили в жидких средах организма и соматических негонадных клетках человека. Там они регулируют транскрипцию генов-мишеней путем метилирования ДНК в транспозонных и нетранспозонных локусах, установления гистоновых меток, трансляции и стабильности мРНК, модификации белков и взаимодействия с ними [12–14, 16]. Молекулы piРНК преимущественно регулируют гены, отличающиеся от их собственного происхождения (гетеросайленсинг), путем ингибирования трансляции, усиления деградации их мРНК, но главным образом, посредством эпигенетического сайленсинга последних в ядре [14]. Также установлено, что белки PIWI и piРНК связаны с поддержанием опухолевых стволовых клеток, а аберрантная (измененная) экспрессия piРНК является уникальным и отличительным признаком многих заболеваний, включая различные виды опухолей человека [12–14].

В ряде обзорных статей указывается, что одни piРНК подавляют опухолевый рост, другие имеют онкогенные эффекты, а некоторые из них – дуалистическую роль [11, 13, 14]. Именно в последние годы наблюдается значительный рост числа экспериментальных исследований и новых данных о функциях piРНК. Поэтому наш обзор посвящен обобщению современных представлений о роли piРНК в онкогенезе.

Материал и методы

Настоящий обзор выполнен в соответствии с принципами, перечисленными в Руководстве по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA) [17].

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с применением следующих комбинаций терминов ко всем полям текста: («Канцерогенез/ Онкогенез/Carcinogenesis» ИЛИ/OR «Рак/Cancer/Tumor») И/AND («piРНК/piRNA»), а также фильтра «Humans». Последний поиск был произведен 23 августа 2023 г. с ограничением по дате публикации до 01 января 2008 г.

Исследования, включавшиеся в обзор, соответствовали следующим сформулированным нами критериям:

- в них должен был быть оценен уровень экспрессии piРНК в опухолевых тканях или культурах клеток человека;
- этот уровень должен значительно отличаться от такового в неопухолевых тканях или культурах клеток либо по отношению к генам домашнего хозяйства;

• в них должно было оцениваться влияние изменения уровня экспрессии piРНК на опухолевый рост и/или должна была быть показана клиническая роль piРНК.

Описательные и систематические обзоры исключались. Также были исключены исследования, в которых не приводились данные об уровне экспрессии piРНК в опухолевых тканях или культурах клеток и/или не была проведена оценка влияния изменения уровня экспрессии piРНК на опухолевый рост.

Всего была идентифицирована 91 публикация. Из них исключили 35, поскольку в них не освещался уровень экспрессии piРНК при злокачественных новообразованиях у человека, а также 21 обзор и 10 публикаций из-за недоступности полного текста.

В итоге 25 публикаций удовлетворили критериям включения в настоящий обзор. Окончательный отбор исследований провели два рецензента. Для обобщения данных они указывали характер ассоциации piРНК и онкогенеза, клиническое значение (диагностическое, прогностическое, терапевтическое), а также основные сведения об ассоциации (табл. 1).

Результаты

В табл. 1 обобщены данные исследований, опубликованных с января 2008 по август 2023 года, в которых с использованием различных молекулярно-генетических методов (секвенирование и полимеразная цепная реакция в разных модификациях) в опухолевых тканях или культурах клеток человека для 57 piРНК показан эктопический уровень эндогенной экспрессии. У 36 из них наблюдался повышенный уровень экспрессии, у 19 – пониженный, а у двух (piR-823 и piR-651) – разнонаправленный в зависимости от вида опухоли при 9 нозологических формах. Кроме того, из данных табл. 1 следует, что для рассматриваемых в обзоре piРНК направленность изменений и степень аберрантности уровня их эндогенной экспрессии зависит как от самой piРНК, так и от конкретного вида злокачественного новообразования.

Повышенный уровень экспрессии определен для следующих piРНК в опухоли или/и культуре опухолевых клеток или/и плазме (сыворотке) крови: piR-823 [18, 19]; piR-54265 [20, 21], piR-001773 и piR-017184 [22]; piR-651 [23, 24]; piR-30473 [25]; piR-31115 [26]; piR-31470 [27]; piR-162725 [28]; piR-18849, piR-19521 и piR-17724 [29]; piR-31335 и piR-48966 [30]; piR-52681 [31]; hsa_piR: 001170, 016975, 017724, 019951, 020828, 020829, 020498, 013306 [32]; piR_LLi: 7, 54, 1977, 13491, 24259, 28197, 30517, 30581, 24894, 30552 [32]; piR-39980 [33]; piR-4987, piR-Hep1 [18]; piR-598 (rs149336947) [34]; piR-021285 (rs1326306) [35].

Для ряда piРНК характерен пониженный уровень экспрессии в опухоли или/и культуре опухолевых клеток или/и плазме (сыворотке) крови: piR-017061 [36]; piR-823 [37]; piR-651 [38]; piR-57125 [39]; piR-36712 [40]; piRABC (piR_DQ594040) [31]; piR-366845 [28], piРНК: DQ598918, DQ589977 и DQ601609 [41]; hsa_piR: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450 [32]; piR-5937, piR-28876, piR-23210 и piR-32159 [42].

Следует отметить, что для доказательства роли piРНК принято оценивать не только уровень экспрессии по сравнению с неопухолевыми или другими контрольными тканями, но и влияние изменения экспрессии на опухолевый рост. Так, в ряде исследований эндогенный аберрантно повышенный в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека уровень piРНК подавляли специфическим ингибитором, что приводило к следующим противоопухолевым эффектам:

• снижению скорости образования колоний клеток (piR-823) [19];

• усилению апоптоза, подавлению способности клеток к образованию колоний, миграции и инвазии *in vitro*, снижению скорости роста и уменьшению размеров ксенотрансплантата *in vivo*, повышению чувствительности к химиотерапевтическому воздействию опухолей, перевитых подкожно мышам, уменьшению метастазирования клеток (piR-54265) [20];

• снижению скорости пролиферации, способности клеток к миграции и инвазии, (piR-001773 и piR-017184) [22];

• дозозависимому подавлению роста опухолевой клеточной культуры (ОКК) (piR-651) [23];

• подавлению пролиферации *in vitro*, уменьшению объема ксенотрансплантата, ингибированию активности клеток лимфомы *in vitro* и *in vivo* (piR-30473) [25];

• подавлению пролиферации, миграции и инвазии ОКК (piR-31115) [26];

• дозозависимому ингибированию пролиферации и инвазии клеток, активации апоптоза, подавлению экспрессии онкогенов, уменьшению метилирования промотора и облегчению экспрессии PTEN (piR-651) [24];

• индукции апоптоза, подавлению пролиферации, проангиогенной активности *in vitro* и *in vivo* (piR-823) [18];

• подавлению гиперметилирования промотора гена GSTP1 и, соответственно, усилению экспрессии GSTP1 в ОКК (piR-31470) [27];

• дозозависимому уменьшению жизнеспособности, числа мигрирующих, инвазивных и доли клеток в фазе G1, скорости слияния монослоя после нанесения царапины (piR-39980) [33].

Однако в части работ эндогенный аберрантно повышенный уровень piРНК, обнаруженный в опухолевых тканях или культурах клеток человека, дополнительно увеличивали, что приводило к следующим эффектам:

• усилению способности к образованию колоний ОКК, подавлению апоптоза, увеличению способности клеток КРР к миграции и инвазии *in vitro* (piR-54265) [20];

Таблица 1.

Краткие сведения об изменении уровня piРНК при злокачественных новообразованиях у человека

ЗНО	piРНК	Тип образца	Уровень piРНК	Клиническое значение	Основные сведения	Ссылки
1	2	3	4	5	6	7
РПЖЖ	piR-017061	РПЖЖ и прилегающие ткани	↓ в РПЖЖ	НД	У пациентов с более ↑ уровнем ↑ общая выживаемость	[36]
		ОКК PANC-1 и BxPC-3. ИКК протоков ПЖЖ HPDE6-C7	↓ в ОКК	НД	ТФм: ↓ пролиферация, ↑ апоптоз ТФи: ↑ пролиферация, ↓ апоптоз	
			В ОКК при ТФм ↑ более чем в 3 раза, при ТФи ↓ на 80%	П, Т		
		Ксенотрансплантат ТФм или ТФи ОКК PANC-1	Соответственно ↑ или ↓	П, Т	ТФм: ↓ объём и вес ксенотрансплантатов, ↑ апоптоз ТФи: ↑ объём и вес ксенотрансплантатов, ↓ апоптоз. Инъекции миметика в ксенотрансплантат ↓ его объем и вес	
	piR-366845	Протоковая аденокарцинома, внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, нетрансформированная ткань ПЖЖ. ОКК PANC 04.03, PL45, BxPC3, RWP1 и PANC-1. ИКК протоков поджелудочной железы hTERT-HPNE	Экспрессия ассоциирована с неопухолевым фенотипом. ↓ в ИКК hTERTHPNE с подавленным PIWIL4	НД	piR-366845 под модуляцией PIWIL4 предполагается как защитный фактор, связанный с нормальным нетрансформированным фенотипом	[28]
	piR-162725		↑ в образцах опухолей, плазме крови и ОКК PANC 04.03 и RWP1	Д	В RWP1 с подавленным PIWIL3 экспрессия ↓ по сравнению с RWP1 с подавленным PIWIL4. piR-162725 под модуляцией PIWIL3 возможный онкогенный фактор. Самостоятельный биомаркер для жидкой биопсии, эффективнее при сочетании с CA19-9	
Рак желудка	piR-31335 piR-48966	Рак желудка, прилегающие ткани и неопухолевые ткани желудка	По сравнению с неопухолевыми образцами биопсии желудка ↑, не отличается от морфологически нормальной прилегающей ткани	Д	piR-48966 и piR-31335 участвуют в полевом эффекте. piR-31335 эксклюзивна для рака желудка и прилегающих тканей. Предсказанными целевыми генами для piR-31335 являются PIKFYVE и BIN1, для piR-48966 – LYN+	[30]
	piR-651	Аденокарцинома и неопухолевая ткань желудка	↑ в аденокарциноме	Д	piR-651 – потенциальный онкомаркер (может быть вовлечена в развитие рака желудка и других)	[23]
		ОКК MGC-803 и SGC-7901. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	ТФи: дозозависимо ↓ рост ОКК	
			ТФи: ↓ в ОКК	Т		
	piR-823	Рак и неопухолевая ткань желудка	↓ при раке	НД	–	[37]
		ОКК MGC-803 и SGC-7901. ИКК эпителия желудка GES-1	↓ в ОКК	НД	ТФм: дозозависимо ↓ рост ОКК	
			ТФм: ↑ в ОКК	Т		
		Ксенотрансплантат ТФм ОКК MGC-803	↑	Т	ТФм дозозависимо ↓ объем и вес ксенотрансплантатов. Активация piR-823 подавляла рост рака желудка и трансплантированных опухолей	

1	2	3	4	5	6	7
КРР	piR-5937 piR-28876 piR-23210 piR-32159	Образцы сыворотки крови от пациентов с КРР и здоровых доноров	↓ в сыворотке от пациентов с КРР. При прогрессирующей клинической стадии КРР ↓ для piR-5937 и piR-28876	НД. ВД – для piR-5937 и piR-28876 с CEA и CA19-9	Нет корреляции между экспрессией piРНК и степенью, расположением и размером опухоли. Уровни piРНК ↑ в сыворотке через месяц после операции	[42]
	piR-651	КРР и неопухолевая ткань	↑ в КРР	Д	–	[23]
	piR-823	КРР и прилегающие ткани	↑ в КРР	Д	↑ колоректального онкогенеза	[19]
		ОКК DLD1, HCT116, HCT15, SW480, HT29 и Caco2. ПКК эпителия толстой кишки эмбриона FHC	↑ в ОКК DLD1 и HCT116	Д	ТФи: ↓ пролиферацию ОКК, ↑ апоптоз, ↓ уровни HSP27, HSP60, HSP70, HTRA и IGFBP5 в клетках HCT116. ТФм: ↑ пролиферацию клеток FHC. piR-823 ↓ апоптоз и ↑ пролиферацию клеток с помощью HSP через HSF1	
		ТФи ОКК HCT116, DLD1. ТФм ПКК FHC	Соответственно ↓ и ↑	Т		
	piR-54265	КРР и прилегающие ткани, сыворотка крови	↑, особенно при распространенном и метастатическом КРР	Д, П	Высокие уровни в КРР или сыворотке крови достоверно ассоциировались с худшей выживаемостью пациентов	[20]
		ТДм или ТДи ОКК HCT116 и LoVo	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТДм: ↑ пролиферацию, ↓ апоптоз, ↑ миграцию и инвазию. ТДи: ↓ пролиферацию, ↑ апоптоз, ↓ миграцию и инвазию	
		Ксенотрансплантаты ТДм или ТДи ОКК HCT116 и LoVo	Соответственно ↑ или ↓	Т	Подкожный ксенотрансплантат: ТДм ↑ рост; ТДи ↓ рост. При сверхэкспрессии ↑ устойчивость к химиотерапии. Инъекции ингибитором в ксенотрансплантат ↓ метастазирование и ↑ продолжительность жизни. Внутривенное введение ТДм ОКК ↑ метастазирование, а ТДи ОКК – ↓	
		Образцы крови пациентов с КРР, доброкачественными колоректальными опухолями, здоровых добровольцев	↑ в сыворотке, но не в цельной крови больных КРР	Д, П	piR-54265 в сыворотке (среди прочих злокачественных опухолей ЖКТ) – специфичный биомаркер КРР и индикатор его рецидива. С прогрессированием КРР была тенденция к ↑ уровня в сыворотке. После удаления КРР уровень в сыворотке ↓	[21]
		ОКК HCT116, LoVo, SW480, SW620, HT29 и DLD1. ИКК эпителия толстой кишки NCM460. ОКК прочих ЗНО ЖКТ	↑ в ОКК КРР, чем в ОКК прочих ЗНО ЖКТ, в последних ↑, чем в нормальных клетках эпителия толстой кишки	Д, П	piR-54265 – КРР-специфический маркер	
	piR-18849 piR-19521 piR-17724	КРР и прилегающие ткани	↑ в КРР	Д	↑ piR-18849 в КРР ↓ дифференцировку и ↑ метастазирование в ЛУ. Уровень piR-19521 отрицательно коррелировал с дифференцировкой КРР	[29]

1	2	3	4	5	6	7
РПЖ	piR-31470	РПЖ и прилегающие ткани	↑ в РПЖ	Д	↑ piR-31470 ↑ метилирование промотора гена глутатион-Sтрансферазы Pi1 (GSTP1)	[27]
		ТФм или ТФи ОКК PC-3 и DU145	Соответственно ↑ или ↓	–	ТФм: ↑ метилирование и ↓ уровень GSTP1 в ОКК и ИКК, ↑ пролиферацию, уязвимость к окислительному стрессу и повреждение ДНК в клетках ИКК. piR-31470 связывалась с PIWIL4 и рекрутировала её в свою мишень GSTP1. ТФи: ↓ метилирование и ↑ уровень GSTP1 в ОКК	
		ТФм ИКК эпителиальных клеток простаты RWPE-1. ТФи ОКК LNCaP	Соответственно ↑ и ↓	Т		
	piR-001773 piR-017184	РПЖ и прилегающие ткани	↑ в РПЖ	Д	Уровни piR-001773 и piR-017184 положительно связаны с оценкой по шкале Глисона	[22]
		ТФм или ТФи ОКК PC-3 и DU145	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТФм: ↑ скорость пролиферации, способность клеток к миграции и инвазии, ↓ ингибирующее действия PCDH9 на белок pAKT, ↑ уровни белков pHDM2, pGSK3β и циклина D1. ТФи: ↓ пролиферацию, способность клеток к миграции и инвазии, ↑ уровни мРНК и белка PCDH9, ↓ уровни белков pAKT, pHDM2, pGSK3β и циклина D1. PCDH9 – генмишень piR-001773/piR-017184	
		Ксенотрансплантаты ТДи ОКК PC3	↓	Т	ТДи: ↓ вес и объем опухоли, а также долю Ki67-позитивных клеток в опухоли	
Опухоли яичка	DQ598918 DQ589977 DQ601609	ОКК 833K, SuSa и GCT27. Первичные семиномы и несеминомы (эмбриональные и хориокарциномы, опухоли желточного мешка)	↓ в первичных семиномах и несеминомах по сравнению с нормальным яичком	НД	Сайленсинг PIWIL1, PIWIL2, PIWIL4 и TDRD1 вследствие гиперметилирования CpG-островков их промоторов и потери метилирования ДНК целевого геномного локуса комплекса PIWI/piРНК – транспозона LINE-1	[41]
РШМ	piR-651	ОКК HeLa. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
Мезо-телиома	piR-651	ОКК MSTO-211H. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
Рак легкого	piR-651	Рак легкого и неопухолевая ткань. ОКК NCI-H446. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ при раке легкого и ОКК	Д	–	[23]
РМЖ	piR-021285 (дикого типа и rs1326306)	Участники Коннектикутского исследования случайконтроль с РМЖ. ОКК MCF-7 и MDA-MB-231	Подтверждение эндогенной экспрессии piR021285 в ядре MCF7	Д	ТФм дикого типа ОКК: отсутствие изменения миграции клеток. ТФм rs1326306 ОКК: тенденция ↑ миграции, ↑ экспрессии мРНК генов AATF, ARHGAP11A и DLC1, связанное с изменением уровня их метилирования	[35]

1	2	3	4	5	6	7
РМЖ	piR-651	РМЖ и неопухолевая ткань МЖ	↑ в РМЖ	Д	–	[23]
	piR-651	ОКК Bcap-37. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
		РМЖ и прилегающие ткани	↑ в РМЖ	Д	–	[24]
		ОКК MDA-MB-231, MCF-7, AU565 и HCC38. ИКК эпителия МЖ Hs-578Bst	↑ в ОКК, особенно MDA-MB-231	Д	–	
		ТФм или ТФи в разных дозах ОКК MDA-MB-231 и MCF-7	Соответственно дозозависимо ↑ или ↓	Т	ТФм: дозозависимо ↓ апоптоз, ↑ пролиферацию и инвазию, экспрессию онкогенов, ↑ метилирование промотора и ↓ экспрессию PTEN в ОКК. ТФи дозозависимо ↑ апоптоз, ↓ пролиферацию и инвазию, экспрессию онкогенов, ↓ метилирование промотора и ↑ экспрессию PTEN в ОКК	
	piR-36712	РМЖ и неопухолевая ткань МЖ	↓ в РМЖ	НД, П	У пациентов с более ↑ уровнем ↑ общая выживаемость У лиц с высоким уровнем piR-36712 более длительная выживаемость без прогрессирования (независимый прогностический фактор). Подавление piR-36712 при РМЖ с метастазами в ЛУ по сравнению с раком без метастазов в ЛУ	[40]
		ТФм или ТФи ОКК: с диким типом P53 - MCF-7, ZR75-1, HCC1428, с мутантным P53 - T47D, BT-474 и MDA-MB-231	Подтверждение эндогенной экспрессии в ОКК MCF-7 и ZR-751 в цитоплазме	Т	ТФм ОКК с диким типом P53, но не с мутантным P53, ↓ их пролиферацию, миграцию и инвазию. ТФи ОКК с диким типом P53 ↑ их пролиферацию, миграцию и инвазию. piR-36712 действует как супрессор опухоли за счет активации P53. piR-36712 взаимодействует с РНК, продуцируемой SEPW1P, и подавляет экспрессию SEPW1. Повышение экспрессии SEPW1 при снижении уровня piR-36712 при РМЖ может подавлять P53, приводя к повышению уровня SLUG и снижению уровней P21 и E-кадгерина, способствуя пролиферации, инвазии и миграции опухолевых клеток	
		Ксенотрансплантаты ТДм или ТДи ОКК MCF-7 и ZR75-1	Соответственно ↑ или ↓	Т	Подкожная ксенотрансплантация: ТДм ↓ объем ксенотрансплантата; ТДи – ↑. При сверхэкспресии ↓ устойчивость к химиотерапии; при нокдауне – ↑. Внутривенное введение ОКК: ТДи ↑ метастазирование. Инъекции миметика в ксенотрансплантат ↓ его объем. piR-36712 обладает синергическим противоопухолевым действием с паклитакселом и доксорубицином	

1	2	3	4	5	6	7
НМРЛ	piR-651	ТФи ОКК A549 и HCC827	↓	П, Т	ТФи: ↓ скорость пролиферации, способность клеток к миграции и инвазии, индуцировала и ↑ апоптоз. piR-651 влияет на онкогенез: ↑ пролиферацию и ↓ апоптоз НМРЛ. Снижение эндогенной экспрессии piR-651 подавляет миграцию и инвазию клеток НМРЛ	[38]
ГЦК	piR-651	ОКК HepG2. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
	hsa_piR-001170, hsa_piR-016975, hsa_piR-017724, hsa_piR-019951, hsa_piR-020828, hsa_piR-020829, hsa_piR-020498, hsa_piR-013306, piR_LLi-7, piR_LLi-54, piR_LLi-1977, piR_LLi-13491, piR_LLi-24259, piR_LLi-28197, piR_LLi-30517, piR_LLi-30581, piR_LLi-24894, piR_LLi-30552	Прогрессирующая и ранняя ГЦК, диспластические узлы (ДУ) высокой и низкой степени, циррозные узлы (ЦУ)	↑ на разных стадиях	Д	hsa_piR-017724, hsa_piR-020829 и hsa_piR-004309 дифференциально экспрессируются между ЦУ и ГЦК, а hsa_piR-017724 и hsa_piR-020829 не регулируются уже в ДУ – возможно участвуют в пролиферации гепатоцитов. piR_LLi-30552 и hsa_piR-020498 ↑ от ДУ высокой степени выраженности до прогрессивной ГЦК, но hsa_piR-013306 – только в ГЦК	[32]
	hsa_piR-001078, hsa_piR-001207, hsa_piR-001346, hsa_piR-017061, hsa_piR-017295, hsa_piR-019420, hsa_piR-020450	Прогрессирующая и ранняя ГЦК, ДУ высокой и низкой степени, ЦУ	↓ на разных стадиях	НД	↑ уровень на разных стадиях – от ДУ низкой степени выраженности до прогрессивной ГЦК	

1	2	3	4	5	6	7
РМП	piR-52681	РМП и прилегающие ткани	↑ в РМП	Д	–	[31]
	piR-ABC (DQ594040)	РМП и прилегающие ткани	↓ в РМП	НД	–	
		ОКК EJ	ТФм: сверхэкспрессия	Т	ТФм: ↓ пролиферацию, ↑ апоптоз	
ДВКЛ	piR-30473	ДВКЛ	↑ у пациентов с плохим прогнозом по сравнению с благоприятным прогнозом	Д, П	–	[25]
		ТФи ОКК SU-DHL-8	↓	Т	ТФи: ↓ пролиферацию, экспрессию WTAP на уровне мРНК и белка. Сверхэкспрессия WTAP устраняет эффекты ингибирования piR-30473. WTAP – функционально важная мишень piR-30473 и играет онкогенную роль в ДВКЛ	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК SU-DHL-8	↓	Т	ТФи: ↓ объем ксенотрансплантата, уровень WTAP в ксенотрансплантате ДВКЛ. Сайленсинг piR-30473 ингибирует активность клеток ДВКЛ in vitro и in vivo	
СККП	piR-31115 (NCBI: DQ571003)	СККП и прилегающие ткани	↑ в СККП	Д	–	[26]
		ОКК CAKi-1, CAKi-2, 786-O, ACHN, 769-P; ИКК почечных эпителиальных клеток HK-2	↑ в ОКК	Д	–	
		ТФи ОКК CAKi-1 и 786-O	↓	Т	ТФи: ↓ пролиферацию, миграцию и инвазию ОКК. Фосфорилирование экспрессии AKT и PI3K ↓ после ТФи. piR-31115 может активировать процесс эпителиально-мезенхимального перехода и сигнальный путь PI3K/AKT при СККП	
	piR-57125	СККП и прилегающие ткани	↓ в СККП	НД	–	[39]
		ТФм или ТФи ОКК 786-O и OSRC-2	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТФм: ↓ миграцию и инвазию ОКК. ТФи: ↑ миграцию и инвазию ОКК	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК OSRC-2	↓	Т	ТФи: ↑ метастазирование СККП. piR-57125 играет роль опухолевого супрессора при метастазировании СККП и может быть биомаркером, связанным с метастазами. piR-57125 подавляет метастазирование СККП, ингибируя ось CCL3/AKT/ERK. Уровень CCL3 повышается при СККП, способствуя метастазированию	

1	2	3	4	5	6	7
Нейробластома	piR39980	ОКК IMR-32	Эндогенно аберрантно ↑. ТФм: ↑ в 1300 раз	Д, Т	ТФм: дозозависимо ↑ жизнеспособность, число мигрирующих, инвазивных и долю клеток в фазе G1, слияние монослоя после царапины. ТФи: дозозависимо ↓ жизнеспособность (не путём апоптоза), число мигрирующих, инвазивных и долю клеток в фазе G1, скорость слияния монослоя после царапины	[33]
ММ	piR-823	Биоптаты костного мозга, ткани, инфильтрированные CD138+ клетками ММ ОКК RPMI8226, ARH-77, U266 и KM3. ПКК эндотелиальных клеток пупочной вены	↑ в образцах опухолей (биоптатах) и ОКК ММ	Д, П	↑ у пациентов с ММ II и III стадий по сравнению с пациентами с ММ I стадии и здоровыми лицами	[18]
		ТФи ОКК RPMI8226 и ARH-77	↓	Т	ТФи запускала апоптоз, ↓ пролиферацию, общее и метилирование p16INK4A, проангиогенную активность ОКК	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК RPMI8226 или ARH-77	↓	Т	ТФи: ↓ объема опухоли. Инъекции ингибитора в ксенотрансплантат больше ↓ рост опухоли, чем его предварительные трансфекции. Лечение ингибитором ↓ ангиогенез и экспрессию CD31, CD34, а также Ki67, Bcl2, циклина D1, мРНК DNMT3A и DNMT3B; ↑ экспрессию расщепленной каспазы 3 и p16 INK4A	
	piR-4987 piR-Hep1	Первичные клетки CD138+ ММ	↑ при ММ III стадии по сравнению со здоровыми людьми	Д, П	piРНК гетерогенны у пациентов с ММ и могут играть различную роль в патогенезе ММ	
Глиома	piR-598 (дикого типа и rs149336947)	Данные о генотипе участников когортного исследования GliomaScan. ОКК U87 и A172. ИКК астроцитов NHA	↑ в U87 по сравнению с A172 и NHA	Д, П	Статистически значимая связь между rs149336947 и риском глиомы. ТФм дикого типа ОКК: ↓ пролиферации U87 и A172, колониеобразования U87. ТФм rs149336947 ОКК: ↓ торможение пролиферации, ↑ колониеобразования U87 более чем в 4 раза	[34]

Перечень сокращений: ЗНО – злокачественное новообразование; РПЖЖ – аденокарцинома/протоковая аденокарцинома; КРР – колоректальный рак; РПЖ – рак предстательной железы; РШМ – рак шейки матки; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; РМП – рак мочевого пузыря; СККП – светлоклеточная карцинома почки; РМЖ – рак молочной железы/карцинома протоков молочной железы; ММ – множественная миелома; piR_LLi (piRNA-like RNA) – piРНК-подобная РНК; ОКК – опухолевая клеточная культура; ИКК – иммортализованная клеточная культура; ПКК – первичная клеточная культура; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ТФм/ТДм – трансфекция/трансдукция миметиком; ТФи/ТДи – трансфекция/трансдукция ингибитором; трансф. – трансфицированный; трансд. – трансдуцированный; Д – диагностическое; НД/ВД – низкое/высокое диагностическое; П – прогностическое; Т – терапевтическое; ЛУ – лимфатические узлы.

- увеличению скорости пролиферации, способности клеток к миграции и инвазии (piR-001773 и piR-017184) [22];
- образованию комплекса PIWIL4/piR-31470, который индуцирует гиперметилирование промотора гена GSTP1 и, соответственно, снижение уровня GSTP1 в ОКК и ИКК, что в свою очередь повышает способность клеток ИКК к пролиферации, а также их уязвимость к окислительному стрессу и повреждению ДНК (piR-31470) [27];
- дозозависимому усилению пролиферации и инвазии клеток, ингибированию апоптоза, повышению экспрессии онкогенов, усилению метилирования промотора и ограничению экспрессии PTEN (piR-651) [24];
- дозозависимому увеличению жизнеспособности, числа мигрирующих и инвазивных клеток, а также доли клеток в фазе G1, ускорению слияния монослоя после нанесения царапины (piR-39980) [33];
- тенденции к усилению миграции, повышению экспрессии мРНК генов AATF, ARHGAP11A и DLC1, связанному с изменением уровня их метилирования (piR-021285 (rs1326306)) [35];
- трансфекции миметиком piR-598 (дикого типа), которая резко снижала пролиферацию клеток U87 и A172, колониеобразование клеток U87 в 2 раза, в то время как трансфекция миметиком piR-598 (с rs149336947) ослабляла торможение пролиферации и происходил рост колониеобразования клеток U87 более чем в 4 раза (piR-598 (rs149336947)) [34].

В некоторых исследованиях эндогенный аберрантно пониженный в опухолевых тканях или культурах клеток человека уровень piРНК увеличивали, что сопровождалось следующими противоопухолевыми событиями:

- ингибированием пролиферации (ростом клеток и количества колоний), индукцией апоптоза, уменьшением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-017061 [36]);
- дозозависимым подавлением роста клеток ОКК, уменьшением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-823) [37];
- увеличением скорости апоптоза, подавлением скорости пролиферации клеток, миграции и закрытия раны (piR-651) [38];
- подавлением миграции и инвазии ОКК, способности к метастазированию (piR-57125) [39];
- подавлением пролиферации, миграции и инвазии ОКК с диким, но не с мутантным типом P53; снижением скорости роста ксенотрансплантатов (piR-36712) [40];
- ингибированием пролиферации, индукцией апоптоза (piRABC (piR_DQ594040)) [31].

В отдельных работах эндогенный аберрантно пониженный уровень piРНК, обнаруженный в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека, дополнительно уменьшали, что сопровождалось следующими онкогенными эффектами:

- стимуляцией роста клеток, ингибированием апоптоза, увеличением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-017061) [36];
- усилением метастазирования (piR-57125) [39];
- усилением пролиферации, миграции и инвазии ОКК с диким типом P53, увеличением скорости роста ксенотрансплантатов и метастазирования (piR-36712) [40].

Таким образом, представленные данные убедительно доказывают роль многих piРНК в канцерогенезе, а модуляция их уровня экспрессии может представлять эффективную терапевтическую стратегию.

Обсуждение

Анализ проведенных исследований позволяет заключить, что на сегодняшний день при изучении роли piРНК в онкогенезе принято придерживаться следующей методологии. Сначала определяется уровень их эндогенной экспрессии в опухолевых тканях или культурах клеток по сравнению с нормальными тканями или культурами клеток, либо при сопоставлении с уровнем экспрессии малой ядрышковой РНК U6 (эндогенный контроль для нормализации). Для дальнейших исследований отбираются те piРНК, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантный уровень эндогенной экспрессии. Одним из основных общепринятых методических приемов, используемых при установлении функциональной роли молекулы piРНК, является искусственное (экзогенное) изменение их уровня в клетках. Если для оценки эффектов молекулы piРНК достаточно кратковременного изменения ее уровня, то применяется транзиентная трансфекция (введение в клетку нуклеиновой кислоты без ее включения в геном), то для обеспечения воздействий долговременного характера используется трансдукция (введение в клетку нуклеиновой кислоты и ее включение в геном посредством вектора вирусного происхождения). При этом в ряде работ изучение piРНК проведено только на клеточных культурах без оценки на клиническом материале. К таким относятся следующие: piR-021285 (дикого типа и rs1326306) [35], piR-598 (дикого типа и rs149336947) [34], piR-39980 [33].

Следует отметить, что в двух работах изучалось функциональное влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) piРНК на вероятность возникновения опухоли, при этом сравнивались эффекты их мутантного вариантного и дикого типов. Показано, что существуют SNP в последовательностях, ассоциированных с piРНК, которые имеют функциональную роль в онкогенезе [34, 35].

В качестве одного из параметров для определения роли piРНК в канцерогенезе оценивается их влияние на метилирование промоторов онкогенов и онкосупрессоров. Это связано с тем, что активные гены обычно идентифицируют по отсутствию метилирования промоторной ДНК при наличии

метилирования тела гена по CpG-сайтам. При злокачественной трансформации статус метилирования меняется на противоположный с гиперметилированием промотора или гипометилированием генома. Предполагается, что piРНК обладают способностью как инактивировать гены-супрессоры опухолей посредством гиперметилирования аберрантного промотора, так и активировать онкогены посредством гипометилирования тела гена [14]. Можно отметить, что для тех piРНК, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантно высокий уровень эндогенной экспрессии, характерно гиперметилирование промоторов генов-онкосупрессоров (piR-31470 [27], piR-651 [24]) или генов, блокирующих инвазию опухолевых клеток (piR-021285 (дикого типа и rs1326306) [35]). В то же время для piРНК, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантно низкий уровень эндогенной экспрессии, характерно онкоспецифическое гиперметилирование CpG-островков промоторов генов (*PIWIL1, PIWIL2, PIWIL4, TDRD1*), ассоциированных с piРНК (DQ598918, DQ589977 и DQ601609) [41].

В обобщениях работ по ассоциации piРНК и онкогенеза, выполнявшихся другими исследователями ранее, отмечались различия в направленности изменений и степени аберрантности уровня их эндогенной экспрессии в зависимости от молекулы piРНК и конкретного злокачественного новообразования. В метаанализе, охватывающем исследования с 2010 по 2020 годы, выделяются две группы piРНК – с онкогенным и опухолесупрессорным эффектами [14].

При обобщении piРНК по эффектам, представленным в табл. 1, можно выделить две группы:

1) piРНК с онкогенным эффектом. В опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека данные piРНК характеризуются эндогенным аберрантно повышенным уровнем. При его дополнительном увеличении наблюдается прогрессирование опухолевого роста за счет усиления пролиферации, миграции и инвазии, ингибирования апоптоза, увеличения экспрессии онкогенов; при понижении в клетке уровня таких piРНК, напротив, усиливается апоптоз, подавляются пролиферация, миграция и инвазия, а также экспрессия онкогенов;

2) piРНК с опухолесупрессорным эффектом, которые характеризуются аберрантно пониженным в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека эндогенным уровнем. При его повышении наблюдаются ингибирование пролиферации, миграции и инвазии, а также индукция апоптоза; при его дополнительном понижении стимулируются пролиферация и метастазирование, ингибируется апоптоз.

В большинстве исследований показано, что аномальная экспрессия piРНК может приводить к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток вследствие хронической дерегуляции пролиферативных сигналов (с последующей активацией классических сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR), ведущей к неограниченной репликации и пролиферации клеток.

Не все piРНК, несмотря на наличие ассоциации с онкогенезом, удобно применять в качестве диагностического биомаркера. Это обусловлено тем, что в клинической практике биомаркер проще использовать, если он основан на повышенном, а не на пониженном уровне экспрессии [28]. Среди рассмотренных нами piРНК к таким маркерам с низкой диагностической ценностью можно отнести: piR-017061 [36]; piR-823 [37]; piR-651 [38]; piR-57125 [39]; piR-36712 [40]; piRABC (piR_DQ594040) [31]; piR-366845 [28], piРНК: DQ598918, DQ589977 и DQ601609 [41]; hsa_piR_: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450 [32]; piR-5937, piR-28876, piR-23210 и piR-32159 [42].

Некоторые piРНК, в частности piR-823 и piR-651, при опухолях разного гистологического типа имеют разнонаправленные изменения экспрессии. Это не позволяет рассматривать их в качестве высокоспецифических маркеров, но, несмотря на подобный недостаток, данные piРНК обладают определенной терапевтической значимостью в отношении конкретных видов опухолей.

Заключение

Некодирующие piРНК играют важную роль в канцерогенезе. Определение их уровня в опухолях может иметь диагностическое или прогностическое значение, а модуляция уровня их экспрессии может представлять эффективную противоопухолевую лечебную стратегию. Проанализированные в обзоре 57 piРНК по клинической значимости могут быть выделены в следующие группы:

1) 41 piРНК только с диагностической значимостью: piR-366845, piR-162725, piR-5937, piR-28876, piR-23210, piR-32159, piR-18849, piR-19521, piR-17724, DQ598918, DQ589977, DQ601609, piR-31335, piR-48966, hsa_piR: 001170, 016975, 017724, 019951, 020828, 020829, 020498, 013306, hsa_piR: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450, piR_LLi: 7, 54, 1977, 13491, 24259, 28197, 30517, 30581, 24894, 30552, piR-021285, piR-52681;

2) 7 piРНК с диагностической и терапевтической значимостью: piR-31470, piR-001773, piR-017184, piR-31115, piR-57125, piR-39980, piRABC (piR_DQ594040);

3) 3 piРНК с диагностическим и прогностическим значением: piR-4987, piR-Hep1, piR-598);

4) 6 piРНК, обладающих диагностическим, прогностическим значением и терапевтическим потенциалом: piR-017061, piR-54265, piR-30473, piR-36712, piR-823, piR-651.

В качестве малоинвазивной диагностики возможно определение в крови (плазме/сыворотке) следующих piРНК: при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы – piR-162725, при

колоректальном раке – piR-5937, piR-28876, piR-23210, piR-32159 и piR-54265. Для повышения диагностической эффективности при определении piR-162725, piR-5937 и piR-28876 целесообразно их сочетать с другими онкомаркерами.

Можно ожидать, что определение уровня экспрессии piРНК или их терапевтическое применение найдут свое место в клинической онкологии, но это зависит от объема будущих клинических исследований в этой области.

Конфликт интересов
Отсутствует.
Финансирование
Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

Список литературы

1. *Belikov A.V.* The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – 12170.

2. *Belikov A.V., Vyatkin A., Leonov S.V.* The Erlang distribution approximates the age distribution of incidence of childhood and young adulthood cancers // PeerJ. – 2021. – Vol. 9. – e11976.

3. *Croce C.M.* Oncogenes and Cancer // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 5. – P. 502–511.

4. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. – 1990. – Vol. 61, № 5. – P. 759–767.

5. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer // Nature Reviews Cancer. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 157–162.

6. *Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Lin J., Sjöblom T., Leary R.J., Shen D., Boca S.M., Barber T., Ptak J., Silliman N., Szabo S., Dezso Z., Ustyanksky V., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Karchin R., Wilson P.A., Kaminker J.S., Zhang Z., Croshaw R., Willis J., Dawson D., Shipitsin M., Willson J. K., Sukumar S., Polyak K., Park B.H, Pethiyagoda C.L., Pant P.V., Ballinger D.G., Sparks A.B., Hartigan J., Smith D.R., Suh E., Papadopoulos N., Buckhaults P., Markowitz S.D., Parmigiani G., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B.* The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers // Science. – 2007. – Vol. 318, № 5853. – P. 1108–1113.

7. *Vyatkin A.D., Otnyukov D.V., Leonov S.V., Belikov A.V.* Comprehensive patient-level classification and quantification of driver events in TCGA PanCanAtlas cohorts // PLOS Genetics. – 2022. – Vol. 18, № 1. – e1009996.

8. *Balaguer F., Link A., Lozano J.J., Cuatrecasas M., Nagasaka T., Boland C.R., Goel A.* Epigenetic Silencing of miR-137 is an Early Event in Colorectal Carcinogenesis // Cancer Research. – 2010. – Vol. 70, № 16. – P. 6609–6618.

9. *Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // Nature. – 2005. – Vol. 433, № 7027. – P. 769–773.

10. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Эпигенетика канцерогенеза // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 60–67.

11. *Chen S., Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, Fan L, Du M, Zhang Z, Wang M.* The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer // Journal of Hematology & Oncology. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 93.

12. *Weng W., Li H., Goel A.* Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer. – 2019. – Vol. 1871, № 1. – P. 160–169.

13. *Жарикова А.А., Миронов А.А.* piРНК: биология и биоинформатика // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 80–88.

14. *Su J.-F., Concilla A., Zhang D.Z., Zhao F., Shen F.F., Zhang H., Zhou F.Y.* PIWI-interacting RNAs: Mitochondria-based biogenesis and functions in cancer // Genes & Diseases. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 603–622.

15. *Lin Y., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNAs in human cancer // Seminars in Cancer Biology. – 2021. – Vol. 75. – P. 15–28.

16. *Krishnan P., Damaraju S.* The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics // International Journal of Genomics. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–18.

17. *Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М.* Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? // Морская медицина. – 2022. – Т. 8, № 2. – С. 88–101.

18. *Yan H. , Wu Q.L., Sun C.Y., Ai L.S., Deng J., Zhang L., Chen L., Chu Z.B., Tang B., Wang K., Wu X.F., Xu J., Hu Y.* piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma // Leukemia. – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 196–206.

19. *Yin J., Jiang X.Y., Qi W., Ji C.G., Xie X.L., Zhang D.X., Cui Z.J., Wang C.K., Bai Y., Wang J., Jiang H.Q.* piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF 1 // Cancer Science. – 2017. – Vol. 108, № 9. – P. 1746–1756.

20. *Mai D., Ding P., Tan L., Zhang J., Pan Z., Bai R., Li C., Li M., Zhou Y., Tan W., Zhou Z., Li Y., Zhou A., Ye Y., Pan L., Zheng Y., Su J., Zuo Z., Liu Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Li W., Wu S., Jia W., Zou S., Wu C., Xu R.H., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma // Theranostics. – 2018. – Vol. 8, № 19. – P. 5213–5230.

21. *Mai D., Zheng Y., Guo H., Ding P., Bai R., Li M., Ye Y., Zhang J., Huang X., Liu D., Sui Q., Pan L., Su J., Deng J., Wu G., Li R., Deng S., Bai Y., Ligu Y., Tan W., Wu C., Wu T., Zheng J., Lin D.* Serum piRNA-54265 is a New Biomarker for

early detection and clinical surveillance of Human Colorectal Cancer // Theranostics. – 2020. – Vol. 10, № 19. – P. 8468–8478.

22. *Zhang L., Meng X., Li D., Han X.* piR-001773 and piR-017184 promote prostate cancer progression by interacting with PCDH9 // Cellular Signalling. – 2020. – Vol. 76. – 109780.

23. *Cheng J., Guo J.M., Xiao B.X., Miao Y., Jiang Z., Zhou H., Li Q.N.* piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells // Clinica Chimica Acta. – 2011. – Vol. 412, № 17–18. – P. 1621–1625.

24. *Liu T., Wang J., Sun L., Li M., He X., Jiang J., Zhou Q.* Piwi-interacting RNA-651 promotes cell proliferation and migration and inhibits apoptosis in breast cancer by facilitating DNMT1-mediated PTEN promoter methylation // Cell Cycle. – 2021. – Vol. 20, № 16. – P. 1603–1616.

25. *Han H., Fan G., Song S., Jiang Y., Qian C., Zhang W., Su Q., Xue X., Zhuang W., Li B.* piRNA-30473 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m6A RNA methylation in DLBCL // Blood. – 2021. – Vol. 137, № 12. – P. 1603–1614.

26. *Du X., Li H., Xie X., Shi L., Wu F., Li G., Lai C., Heng B.* piRNA-31115 Promotes Cell Proliferation and Invasion via PI3K/AKT Pathway in Clear Cell Renal Carcinoma // Disease Markers. – 2021. – Vol. 2021. – 6915329.

27. *Zhang L., Meng X., Pan C., Qu F., Gan W., Xiang Z., Han X., Li D.* piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation // Cellular Signalling. – 2020. – Vol. 67. – 109501.

28. *Li W., Gonzalez-Gonzalez M., Sanz-Criado L., Garcia-Carbonero N., Celdran A., Villarejo-Campos P., Minguez P., Pazo-Cid R., Garcia-Jimenez C., Orta-Ruiz A., Garcia-Foncillas J., Martinez-Useros J.* A Novel PiRNA Enhances CA19-9 Sensitivity for Pancreatic Cancer Identification by Liquid Biopsy // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 24. – 7310.

29. *Yin J., Qi W., Ji C.G., Zhang D.X., Xie X.L., Ding Q., Jiang X.Y., Han J., Jiang H.Q.* Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer // Oncology Reports. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 263–272.

30. *Vinasco-Sandoval T., Moreira F.C., F Vidal A., Pinto P., Ribeiro-Dos-Santos A.M., Cruz R.L.S., Fonseca Cabral G., Anaissi A.K.M., Lopes K.P., Ribeiro-Dos-Santos A., Demachki S., de Assumpção P.P., Ribeiro-Dos-Santos Â., Santos S.* Global Analyses of Expressed Piwi-Interacting RNAs in Gastric Cancer // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 20. – 7656.

31. *Chu H., Hui G., Yuan L., Shi D., Wang Y., Du M., Zhong D., Ma L., Tong N., Qin C., Yin C., Zhang Z., Wang M.* Identification of novel piRNAs in bladder cancer // Cancer Letters. – 2015. – Vol. 356, № 2. – P. 561–567.

32. *Rizzo F., Rinaldi A., Marchese G., Coviello E., Sellitto A., Cordella A., Giurato G., Nassa G., Ravo M., Tarallo R., Milanesi L., Destro A., Torzilli G., Roncalli M., Di Tommaso L., Weisz A.* Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 34. – P. 54650–54661.

33. *Roy J., Das B., Jain N., Mallick B.* PIWI-interacting RNA 39980 promotes tumor progression and reduces drug sensitivity in neuroblastoma cells // Journal of Cellular Physiology. – 2020. – Vol. 235, № 3. – P. 2286–2299.

34. *Jacobs D. I., Qin Q., Lerro M.C., Fu A., Dubrow R., Claus E.B., DeWan A.T., Wang G., Lin H., Zhu Y.* PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 1073–1080.

35. *Fu A., Jacobs D.I., Hoffman A.E., Zheng T., Zhu Y.* PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome // Carcinogenesis. – 2015. – Vol. 36, № 10. – P. 1094–1102.

36. *Xie J., Xing S., Shen B.Y., Chen H.T., Sun B., Wang Z.T., Wang J.W., Lu X.X.* PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5 // Human Cell. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 550–563.

37. *Cheng J., Deng H., Xiao B., Zhou H., Zhou F., Shen Z., Guo J.* piR-823, a novel non-coding small RNA, demonstrates in vitro and in vivo tumor suppressive activity in human gastric cancer cells // Cancer Letters. – 2012. – Vol. 315, № 1. – P. 12–17.

38. *Zhang S.J,. Yao J., Shen B.Z., Li G.B., Kong S.S., Bi D.D., Pan S.H., Cheng B.L.* Role of piwi-interacting RNA-651 in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer // Oncology Letters. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 940–946.

39. *Ding L., Wang R., Xu W., Shen D., Cheng S., Wang H., Lu Z., Zheng Q., Wang L., Xia L., Li G.* PIWI-interacting RNA 57125 restrains clear cell renal cell carcinoma metastasis by downregulating CCL3 expression // Cell Death Discovery. – 2021. – Vol. 7, № 1. – 333.

40. *Tan L., Mai D., Zhang B., Jiang X., Zhang J., Bai R., Ye Y., Li M., Pan L., Su J., Zheng Y., Liu Z., Zuo Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Yang J., Tan W., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA // Molecular Cancer. – 2019. – Vol. 18, № 1. – 9.

41. *Ferreira H.J., Heyn H., Garcia del Muro X., Vidal A, Larriba S., Muñoz C., Villanueva A., Esteller M.* Epigenetic loss of the PIWI/piRNA machinery in human testicular tumorigenesis // Epigenetics. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 113–118.

42. *Vychytilova-Faltejskova P., Stitkovcova K., Radova L., Sachlova M., Kosarova Z., Slaba K., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Vyzula R., Cho W.C., Slaby O.* Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 2018. – Vol. 27, № 9. – P. 1019–1028.

References

1. *Belikov A.V.* The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence. Sci Rep. 2017 Sep 22; 7(1): 12170. Doi: 10.1038/s41598-017-12448-7. PMID: 28939880; PMCID: PMC5610194.

2. *Belikov A.V., Vyatkin A., Leonov S.V.* The Erlang distribution approximates the age distribution of incidence of

childhood and young adulthood cancers. PeerJ. 2021 Aug 6; 9: e11976. Doi: 10.7717/peerj.11976. PMID: 34434669; PMCID: PMC8351573.

3. *Croce C.M.* Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 31; 358(5): 502-11. Doi: 10.1056/NEJMra072367. PMID: 18234754.

4. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1; 61(5): 759-67. Doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i. PMID: 2188735.

5. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer. Nat Rev Cancer. 2001 Nov; 1(2): 157-62. Doi: 10.1038/35101031. PMID: 11905807.

6. *Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Lin J., Sjöblom T., Leary R.J., Shen D., Boca S.M., Barber T., Ptak J., Silliman N., Szabo S., Dezso Z., Ustyanksky V., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Karchin R., Wilson P.A., Kaminker J.S., Zhang Z., Croshaw R., Willis J., Dawson D., Shipitsin M., Willson J. K., Sukumar S., Polyak K., Park B.H, Pethiyagoda C.L., Pant P.V., Ballinger D.G., Sparks A.B., Hartigan J., Smith D.R., Suh E., Papadopoulos N., Buckhaults P., Markowitz S.D., Parmigiani G., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B*. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007 Nov 16; 318(5853): 1108-13. Doi: 10.1126/science.1145720. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17932254.

7. *Vyatkin A.D., Otnyukov D.V., Leonov S.V., Belikov A.V.* Comprehensive patient-level classification and quantification of driver events in TCGA PanCanAtlas cohorts. PLoS Genet. 2022 Jan 14; 18(1): e1009996. Doi: 10.1371/journal.pgen.1009996. PMID: 35030162; PMCID: PMC8759692.

8. *Balaguer F., Link A., Lozano J.J., Cuatrecasas M., Nagasaka T., Boland C.R., Goel A.* Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. Cancer Res. 2010 Aug 15; 70(16): 6609-18. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0622. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20682795; PMCID: PMC2922409.

9. *Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature. 2005 Feb 17; 433(7027): 769-73. Doi: 10.1038/nature03315. Epub 2005 Jan 30. PMID: 15685193.

10. [*Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K.* Epigenetics of carcinogenesis. *Creative surgery and oncology*. 2017; 7(3): 60-67. (In Russ)] Doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67.

11. *Chen S., Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, Fan L, Du M, Zhang Z, Wang M.* The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer. J Hematol Oncol. 2021 Jun 12; 14(1): 93. Doi: 10.1186/s13045-021-01104-3. PMID: 34118972; PMCID: PMC8199808.

12. *Weng W., Li H., Goel A.* Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019 Jan; 1871(1): 160-169. Doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.005. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30599187; PMCID: PMC6392428.

13. *Zharikova A.A., Mironov A.A.* piRNAs: Biology and bioinformatics. *Mol Biol* 2016 Mar 30; 50(1): 69-76. Doi: 10.1134/S0026893316010222.

14. *Su J.-F., Concilla A., Zhang D.Z., Zhao F., Shen F.F., Zhang H., Zhou F.Y.* PIWI-interacting RNAs: Mitochondria-based biogenesis and functions in cancer. Genes Dis. 2020 Oct 5; 8(5): 603-622. Doi: 10.1016/j.gendis.2020.09.006. PMID: 34291132; PMCID: PMC8278532.

15. *Lin Y, Zheng J, Lin D.* PIWI-interacting RNAs in human cancer. Semin Cancer Biol. 2021 Oct; 75: 15-28. Doi: 10.1016/j.semcancer.2020.08.012. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32877760.

16. *Krishnan P., Damaraju S.* The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics. Int J Genomics. 2018 Apr 30; 2018: 5848046. Doi: 10.1155/2018/5848046. PMID: 29854719; PMCID: PMC5952559.

17. [*Pochinkova P.A., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Grjibovski A.M.* Updated brief recommendations onwriting and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? Marine Medicine. 2022; 8(2): 88-101. (In Russ)] Doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101.

18. *Yan H., Wu Q.L., Sun C.Y., Ai L.S., Deng J., Zhang L., Chen L., Chu Z.B., Tang B., Wang K., Wu X.F., Xu J., Hu Y.* piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma. Leukemia. 2015 Jan; 29(1): 196-206. Doi: 10.1038/leu.2014.135. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24732595.

19. *Yin J., Jiang X.Y., Qi W., Ji C.G., Xie X.L., Zhang D.X., Cui Z.J., Wang C.K., Bai Y., Wang J., Jiang H.Q.* piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF1. Cancer Sci. 2017 Sep; 108(9): 1746-1756. Doi: 10.1111/cas.13300. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28618124; PMCID: PMC5581525.

20. *Mai D., Ding P., Tan L., Zhang J., Pan Z., Bai R., Li C., Li M., Zhou Y., Tan W., Zhou Z., Li Y., Zhou A., Ye Y., Pan L., Zheng Y., Su J., Zuo Z., Liu Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Li W., Wu S., Jia W., Zou S., Wu C., Xu R.H., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. Theranostics. 2018 Oct 6; 8(19): 5213-5230. Doi: 10.7150/thno.28001. PMID: 30555542; PMCID: PMC6276099.

21. *Mai D., Zheng Y., Guo H., Ding P., Bai R., Li M., Ye Y., Zhang J., Huang X., Liu D., Sui Q., Pan L., Su J., Deng J., Wu G., Li R., Deng S., Bai Y., Ligu Y., Tan W., Wu C., Wu T., Zheng J., Lin D*. Serum piRNA-54265 is a New Biomarker for early detection and clinical surveillance of Human Colorectal Cancer. Theranostics. 2020 Jul 9; 10(19): 8468-8478. Doi: 10.7150/thno.46241. PMID: 32754257; PMCID: PMC7392023.

22. *Zhang L., Meng X., Li D., Han X.* piR-001773 and piR-017184 promote prostate cancer progression by interacting with PCDH9. Cell Signal. 2020 Dec; 76: 109780. Doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109780. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32949716.

23. *Cheng J., Guo J.M., Xiao B.X., Miao Y., Jiang Z., Zhou H., Li Q.N.* piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells. Clin Chim Acta. 2011 Aug 17; 412(17-18): 1621-5. Doi: 10.1016/j.cca.2011.05.015. Epub 2011 May 15. PMID: 21616063.

24. *Liu T., Wang J., Sun L., Li M., He X., Jiang J., Zhou Q*. Piwi-interacting RNA-651 promotes cell proliferation and migration and inhibits apoptosis in breast cancer by facilitating DNMT1-mediated PTEN promoter methylation. Cell Cycle. 2021 Aug; 20(16): 1603-1616. Doi: 10.1080/15384101.2021.1956090. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34313525; PMCID: PMC8409782.

25. *Han H., Fan G., Song S., Jiang Y., Qian C., Zhang W., Su Q., Xue X., Zhuang W., Li B*. piRNA-30473 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m6A RNA methylation in DLBCL. Blood. 2021 Mar 25; 137(12): 1603-1614. Doi: 10.1182/blood.2019003764. PMID: 32967010.

26. *Du X., Li H., Xie X., Shi L., Wu F., Li G., Lai C., Heng B*. piRNA-31115 Promotes Cell Proliferation and Invasion via PI3K/AKT Pathway in Clear Cell Renal Carcinoma. Dis Markers. 2021 Nov 8; 2021: 6915329. Doi: 10.1155/2021/6915329. PMID: 34790278; PMCID: PMC8592738.

27. *Zhang L., Meng X., Pan C., Qu F., Gan W., Xiang Z., Han X., Li D*. piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation. Cell Signal. 2020 Mar; 67: 109501. Doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109501. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31837464.

28. *Li W., Gonzalez-Gonzalez M., Sanz-Criado L., Garcia-Carbonero N., Celdran A., Villarejo-Campos P., Minguez P., Pazo-Cid R., Garcia-Jimenez C., Orta-Ruiz A., Garcia-Foncillas J., Martinez-Useros J*. A Novel PiRNA Enhances CA19-9 Sensitivity for Pancreatic Cancer Identification by Liquid Biopsy. J Clin Med. 2022 Dec 9; 11(24): 7310. Doi: 10.3390/jcm11247310. PMID: 36555927; PMCID: PMC9784851.

29. *Yin J., Qi W., Ji C.G., Zhang D.X., Xie X.L., Ding Q., Jiang X.Y., Han J., Jiang H.Q*. Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer. Oncol Rep. 2019 Jul; 42(1): 263-272. Doi: 10.3892/or.2019.7158. Epub 2019 May 13. PMID: 31115555.

30. *Vinasco-Sandoval T., Moreira F.C., F Vidal A., Pinto P., Ribeiro-Dos-Santos A.M., Cruz R.L.S., Fonseca Cabral G., Anaissi A.K.M., Lopes K.P., Ribeiro-Dos-Santos A., Demachki S., de Assumpção P.P., Ribeiro-Dos-Santos Â., Santos S*. Global Analyses of Expressed Piwi-Interacting RNAs in Gastric Cancer. Int J Mol Sci. 2020 Oct 16; 21(20): 7656. Doi: 10.3390/ijms21207656. PMID: 33081152; PMCID: PMC7593925.

31. *Chu H., Hui G., Yuan L., Shi D., Wang Y., Du M., Zhong D., Ma L., Tong N., Qin C., Yin C., Zhang Z., Wang M*. Identification of novel piRNAs in bladder cancer. Cancer Lett. 2015 Jan 28; 356(2 Pt B): 561-7. Doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.004. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25305452.

32. *Rizzo F., Rinaldi A., Marchese G., Coviello E., Sellitto A., Cordella A., Giurato G., Nassa G., Ravo M., Tarallo R., Milanesi L., Destro A., Torzilli G., Roncalli M., Di Tommaso L., Weisz A*. Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2016 Aug 23; 7(34): 54650-54661. Doi: 10.18632/oncotarget.10567. PMID: 27429044; PMCID: PMC5342370.

33. *Roy J., Das B., Jain N., Mallick B*. PIWI-interacting RNA 39980 promotes tumor progression and reduces drug sensitivity in neuroblastoma cells. J Cell Physiol. 2020 Mar; 235(3): 2286-2299. Doi: 10.1002/jcp.29136. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478570.

34. *Jacobs D. I. , Qin Q., Lerro M.C., Fu A., Dubrow R., Claus E.B., DeWan A.T., Wang G., Lin H., Zhu Y*. PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jul; 25(7): 1073-80. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0047. Epub 2016 May 13. PMID: 27197292.

35. *Fu A., Jacobs D.I., Hoffman A.E., Zheng T., Zhu Y*. PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome. Carcinogenesis. 2015 Oct; 36(10): 1094-102. Doi: 10.1093/carcin/bgv105. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26210741; PMCID: PMC5006152.

36. *Xie J., Xing S., Shen B.Y., Chen H.T., Sun B., Wang Z.T., Wang J.W., Lu X.X*. PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5. Hum Cell. 2021 Mar; 34(2): 550-563. Doi: 10.1007/s13577-020-00463-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389678.

37. *Cheng J., Deng H., Xiao B., Zhou H., Zhou F., Shen Z., Guo J*. piR-823, a novel non-coding small RNA, demonstrates in vitro and in vivo tumor suppressive activity in human gastric cancer cells. Cancer Lett. 2012 Feb 1; 315(1): 12-7. Doi: 10.1016/j.canlet.2011.10.004. Epub 2011 Oct 10. PMID: 22047710.

38. *Zhang S.J,. Yao J., Shen B.Z., Li G.B., Kong S.S., Bi D.D., Pan S.H., Cheng B.L*. Role of piwi-interacting RNA-651 in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer. Oncol Lett. 2018 Jan; 15(1): 940-946. Doi: 10.3892/ol.2017.7406. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29399156; PMCID: PMC5772788.

39. *Ding L., Wang R., Xu W., Shen D., Cheng S., Wang H., Lu Z., Zheng Q., Wang L., Xia L., Li G*. PIWI-interacting RNA 57125 restrains clear cell renal cell carcinoma metastasis by downregulating CCL3 expression. Cell Death Discov. 2021 Nov 3; 7(1): 333. Doi: 10.1038/s41420-021-00725-4. PMID: 34732692; PMCID: PMC8566597.

40. *Tan L., Mai D., Zhang B., Jiang X., Zhang J., Bai R., Ye Y., Li M., Pan L., Su J., Zheng Y., Liu Z., Zuo Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Yang J., Tan W., Zheng J., Lin D*. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. Mol Cancer. 2019 Jan 12; 18(1): 9. Doi: 10.1186/s12943-019-0940-3. PMID: 30636640; PMCID: PMC6330501.

41. *Ferreira H.J., Heyn H., Garcia del Muro X., Vidal A, Larriba S., Muñoz C., Villanueva A., Esteller M*. Epigenetic loss of the PIWI/piRNA machinery in human testicular tumorigenesis. Epigenetics. 2014 Jan; 9(1): 113-8. Doi: 10.4161/epi.27237. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24247010; PMCID: PMC3928173.

42. *Vychytilova-Faltejskova P., Stitkovcova K., Radova L., Sachlova M., Kosarova Z., Slaba K., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Vyzula R., Cho W.C., Slaby O*. Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Sep; 27(9): 1019-1028. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0318. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29976566.