اولین کنگره ملی رویکردهای نوآورانه در سیستم بیولوژی و داروسازی و صنایع غذایی

تهران، دی ۱۴۰۰

Investigating the biomarker role of piRNAs in the diagnosis of colorectal cancer

Fatemeh Khavari[1], Hamed Manoochehri Khoshinani[2], Massoud Saidijam[3], Fatemeh Nouri[4*]

1. *Student, Student research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
2. *Student, Department of Molecular Medicine and Genetics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
3. *Professor, Department of Molecular Medicine and Genetics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
4. *Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

Abstract

Background & objectives: Colorectal cancer (CRC) is the most common gastric cancer and third lethal cancer worldwide. Despite development in diagnostic and treatment methods, due to the lack of typical symptoms in the early stages, most patients are diagnosed in the end stages. Therefore, finding simple, inexpensive, highly sensitive and specific diagnostic methods for early detection and prognosis of colorectal cancer is important. piRNAs are one of the things that can be paid special attention to. In this review article, the function of these biomolecules in tumorigenesis are studied for diagnosis.

Materials & Methods: The bibliographic search was performed on PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Any language or date restrictions were not applied. Identified studies were screened by title, abstract, and full text.

Results: piRNA expression is dysregulated in different tumor tissues such as and colorectal cancer compare with normal tissues. This regulatory RNAs role as oncogene or tumor suppressor in signaling pathways related to survival, proliferation, invasion, and metastasis of cancer cells. Some piRNAs expressions correlate with clinicopathologic features of cancer. Due to their small molecular size piRNAs can pass through cellular membrane and enter the bloodstream.

Conclusions: Some piRNAs such as piR-5937, piR-28876, piR-020450 and piR-020619 elevate in serum of CRC patients as compared with healthy people and could be used as early diagnostic biomarkers with higher sensitivity and specificity compared to carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, Piwi-Interacting RNA , Biomarker

Correspondence to: Fatemeh Nouri
Tel: +98 918 859 6549
E-mail: Fatemenouri1@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5315-8923

بررسی نقش بیومارکری piRNAها در تشخیص سرطان کلورکتال

فاطمه خاوری[۱]، حامد منوچهری خوشینانی[۲]، مسعود سعیدی جم[۳]، فاطمه نوری[۴*]

۱. دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. دانشجو، گروه پزشکی مولکولی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان،، همدان، ایران
۳. استاد، گروه پزشکی مولکولی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان،، همدان، ایران
۴. استادیار، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

آدرس نویسنده مسئول: همدان، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، فاطمه نوری
(**email:** fatemenouri1@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-5315-8923

۱. فاطمه خاوری **ORCID:** 0000-0003-2695-4198
۲. حامد منوچهری **ORCID:** 0000-0002-7117-1857
۳. مسعود سعیدی جم **ORCID:** 0000-0001-8910-556X
۴. فاطمه نوری **ORCID:** 0000-0002-5315-8923

چکیده

سابقه و اهداف: سرطان کلورکتال شایع‌ترین سرطان گوارشی و سومین سرطان کشنده در دنیا محسوب می‌شود. علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه تشخیص و درمان، این نوع سرطان در مراحل اولیه فاقد علائم مشخص است و معمولا در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده می‌شود. بنابراین یافتن روش‌های تشخیصی ساده، ارزان و با حساسیت و اختصاصیت بالا برای تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی سرطان کلورکتال اهمیت دارد. از مواردی که می‌توان به آن توجه ویژه داشت، piRNAها می‌باشند. در این مقاله مروری به بررسی عملکرد این مولکول‌های زیستی در فرایند تومورزایی جهت تشخیص پرداخته می‌شود.

روش بررسی: جستجوی کتابخانه‌ای در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus و Web of Science بدون درنظر گرفتن محدودیت در زبان و زمان انجام شد. مطالعات بدست آمده براساس عنوان، چکیده و متن کامل غربالگری و بررسی شدند.

یافته ها: میزان بیان piRNA در بافت‌های توموری مختلف ازجمله سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال تغییر می‌کند. این RNAهای تنظیمی می‌توانند به عنوان آنکوژن یا سرکوبگر تومور، در تنظیم مسیرهای سیگنال رسانی مرتبط با تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی نقش ایفا کنند. به دلیل اندازه کوچک به راحتی از غشا سلولی عبور کرده و وارد خون می‌شوند؛ همچنین نسبت به نوکلئازها مقاوم هستند.

بحث: برخی از piRNAها مانند piR-5937، piR-28876، piR-020450 و piR-020619 در بافت سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال غیرتوموری به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابند و می‌توانند به عنوان بیومارکر تشخیص زودهنگام این بیماری با حساسیت و اختصاصیت بیشتر به نسبت بیومارکرهای رایج کارسینوامبریونیک آنتی ژن (CEA) و آنتی ژن کربوهیدراتی۹-۱۹ (CA19-9) استفاده شوند.

کلمات کلیدی: سرطان کلورکتال، RNA برهمکنش دهنده با piwi، بیومارکر

مقدمه

در حال حاضر سرطان، پس از بیماری های قلبی ـ عروقی دومین عامل مرگ‌و میر در دنیا محسوب می‌شود(۱). سرطان کلورکتال[۱] در میان ده نوع سرطان گوارشی، از همه شایع‌تر است (۲). همچنین به ترتیب سومین و دومین سرطان رایج در مردان و زنان، و چهارمین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا محسوب می‌شود(۳). تنها در سال ۲۰۲۰، بیش از ۹۴۰۰۰۰ نفر در سراسر جهان در اثر این بیماری جان باختند(۴). علاوه بر این، سرطان کلورکتال یکی از سرطان‌های رایج در ایران است که ابتلا به آن در سال‌های اخیر روبه افزایش است. هرچند وقوع آن در ایران در مقایسه با کشورهای توسعه‌یافته کمتر است؛ اما همچنان یافتن روش‌های پیشگیری و تشخیص زودهنگام بیماری حائز اهمیت است (۵).

بر اساس مطالعات مختلف، بیش از ۹۰٪ ژنوم انسان بصورت نواحی بیان شونده می‌باشد. این در حالیست که کمتر از ۳٪ ژن‌ها پس از رونویسی ترجمه می‌شوند و در واقع فرم عملکردی به خود می‌گیرند، بنابراین بیشتر محتوای رونویسی شده[۲] به صورت RNAهای غیرکدکننده[۳](ncRNA) هستند (۶). RNAهای غیرکدکننده براساس اندازه مولکولی می‌توانند به دو دسته‌ی کوچک و بزرگ تقسیم شوند؛ RNAهای غیرکدکننده بزرگ، طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند؛ و ازجمله آنها می توان RNAهای غیر کدکننده بلند[۴] را نام برد (۷). RNA های غیرکدکننده کوچک[۵] کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید طول دارند و هتروژن هستند؛ از جمله میکرو (miRNA) RNA[۶]، RNA مداخله‌گر کوچک[۷] (siRNA) و RNA برهمکنش دهنده با piwi[۸](piRNA) (۸). درمیان RNAهای غیرکدکننده کوچک، miRNAها بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. همچنین نقش آنها در تنظیم مسیرهای مرتبط با سرطان، از جمله مسیرهای PI3K/AKT، MAPK/ERK، NF-KB و TGF-β مورد مطالعه قرار گرفته است(۹-۱۱).

نخستین بار در سال ۲۰۰۱، Aravin و همکاران RNAهای مداخله‌گر کوچک خاصی یافتند؛ که از عناصر ژنومی تکراری مشتق می‌شدند. هر چند در آن زمان ویژگی‌های بیولوژیک این RNA های غیرکدکننده کوچک ناشناخته ماند. تا اینکه در سال ۲۰۰۶ بیولوژیست‌ها موفق به جداسازی و خالص‌سازی piRNAها از سایر RNAهای غیرکدکننده کوچک شدند. در سال‌های بعد مطالعات بیشتری صورت گرفت و امروزه کاملا اثبات شده است که piRNAها در فرآیندهای مختلف بیولوژیک مانند تنظیم بیان ژن و اسپرماتوژنز نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۲, ۱۳).

piRNAها، RNAهای غیرکدکننده تنظیمی با طولی بین ۲۶ تا ۳۱ نوکلئوتید، حاوی یوراسیل در انتهای '۵ و '۲-o-متیلاسیون در انتهای '۳ هستند (۱۴). همچنین می‌توانند به صورت اختصاصی به پروتئین‌های زیرخانواده piwi متصل شوند. این RNAهای تنظیمی می‌توانند، با کنترل و خاموش سازی عناصر متحرک[۹] از ژنوم محافظت کنند؛ زیرا بیان کنترل نشده عناصر متحرک می‌تواند باعث از بین رفتن یکپارچگی ژنوم و بروز ناهنجاری‌های مختلف از جمله سرطان گردد(۱۵). تغییر بیان piRNA در بافت‌های توموری مختلف شامل سرطان‌های سینه، کلیه، مالتیپل میلوما، پروستات و کلورکتال مشاهده شده که با تکثیر، مهاجرت، تهاجم و مقاومت

---

[1] Colorectal cancer (CRC)
[2] Transcriptome
[3] Non-coding RNAs (ncRNAs)
[4] Long non-coding RNAs (lncRNAs)
[5] Small non-coding RNAs (sncRNAs)
[6] MicroRNA (miRNA)
[7] Small interfering RNA (siRNA)
[8] Piwi-interacting RNA (piRNA)
[9] Transposable elements

سلول‌های توموری به دارو مرتبط است(۱۶, ۱۷). محققان در سراسر دنیا به مطالعات مختلفی در جهت بررسی میزان بیان piRNA در نمونه سرم، بافت سرطانی و بافت نرمال بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال پرداخته‌اند. همچنین ارزش تشخیصی و پیش آگهی تعدادی از این piRNAها را با سایر بیومارکرها و تست‌های تشخیصی رایج برای سرطان کلورکتال مقایسه نمودند. در این مطالعه به مرور نقش piRNAها به عنوان بیومارکر در CRC پرداخته می‌شود، که نسبت به miRNAها جدیدتر هستند و مطالعات کمتری روی آنها انجام شده است.

روش کار

جستو جو در پایگاه‌های داده الکترونیکی PubMed، Scopus، Web of Science و موتور جستو جوی Google scholar با استفاده از کلید واژه‌های Colorectal cancer، Piwi-Interacting RNA و Biomarker انجام شد. هیچ محدودیتی برای زمان و زبان مقالات اعمال نشد. سپس مقالات بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل بررسی و مقالات مرتبط با هدف مطالعه، انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل مطالعاتی بود که به بررسی میزان بیان piRNA در بافت یا سرم بیماران مبتلا به سرطان در مقایسه با بافت نرمال مجاور تومور یا نمونه افراد سالم پرداخته بودند. معیارهای خروج شامل مقالات تکراری و مروری بود.

بیوژنز و عملکرد piRNA

برخلاف miRNAها، بیوژنز piRNAها به پیش ساز دو رشته‌ای و آنزیم دایسر[1] احتیاج ندارند و ساختار ثانویه سنجاق سری[2] ایجاد نمی‌شود (۱۸). پیش‌ساز piRNAها رونوشت‌های تک رشته‌ای هستند که معمولا از روی نواحی ژنومی خاص حاوی عناصر تکراری ساخته می‌شوند (۱۹). بیوژنز piRNA شامل دو مسیر اصلی است: مسیر تکثیر اولیه و مسیر تکثیر ثانویه، که به آن چرخه پینگ-پنگ هم گفته می‌شود(۲۰).

شناخته‌شده‌ترین عملکرد piRNA ها حفاظت از ژرم لاین برابر فعالیت ترنسپوزون‌ها است. ترنسپوزون‌ها می‌توانند بیماری‌های ژنتیکی مختلف؛ ازجمله سرطان را تحت تاثیر قراردهند(۲۱). سرکوب ترنسپوزون توسط piRNA با مکانیسم‌های مختلفی صورت می‌گیرد؛ در طی رونویسی، piRNA می‌تواند از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA، تغییر هیستون[3] و ایجاد ساختار هتروکروماتین، بیان ژن را تحت تاثیر قرار دهد. از دیگر مکانیسم‌های این مولکول‌ها می‌توان به فعالیت‌های پس از رونویسی اشاره نمود که در طی این فرایند، پروتئین PIWI از طریق یک فعالیت برشی مشابه عملکرد miRNAها باعث تخریب mRNA[4] هدف می‌گردد (۲۲).

piRNAها در سرطان

در فرآیند پیشرفت سرطان، piRNAها هم به عنوان انکوژن[5] و هم سرکوبگر تومور[6] عمل می‌کنند. برخلاف miRNAها، piRNAها اغلب با mRNA ژن هدف مکمل نیستند که این نشان می‌دهد piRNAها احتمالا از طریق تنظیم اپی‌ژنتیک[7] در کنترل فرآیندهای

---

[1] Dicer
[2] Hairpin
[3] Histone modification
[4] Messenger RNA (mRNA)
[5] Oncogene
[6] Tumor suppressor
[7] Epigenetic regulation

بیولوژیکی مختلف مانند تومورزایی[۱] نقش ایفا می‌کنند. از جمله تغییرات اپی‌ژنتیکی که سهم عمده‌ای در مسیر فعالیت piRNAها دارند، می‌توان به هایپومتیلاسیون DNA و هایپواستیلاسیون هیستون‌ها اشاره کرد که منجر به خاموش شدن ژن‌های سرکوبگر تومور و فعال شدن انکوژن‌ها می‌شوند(۲۳).

piRNA ها در سرطان کلورکتال

برخی از piRNAها در کارسینوژنز و متاستاز انواع سرطان‌ها بویژه سرطان کلورکتال نقش دارند. بیان بالای piR-1245 باعث تسهیل رشد سلول‌ها، تقویت مهاجرت، تهاجم و مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطان کلورکتال می‌شود. piR-1245 به صورت مکمل به نواحی اینترونی mRNA ژن‌های هدف متصل می‌شود و شامل ژن‌های ATF-3، BTG1، DUSP1، FAS، NFKBIA، UPP1، SESN2، TP53INP1 و MPα1 هستند که در مسیرهای کلیدی سرکوب تومور نقش دارند. در سرطان کلورکتال بین بیان این ژن‌ها و piR-1245 رابطه معکوس وجود دارد و این piRNA باعث تنظیم کاهشی ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شود(۱۶).

piR-54265، دیگر piRNA است که بیان آن در بافت سرطان کلورکتال افزایش می‌یابد، از طریق تشکیل کمپلکس PIWIL2/STAT3/p-SRC باعث تقویت تکثیر سلولی، متاستاز و مهار آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌شود. در طی این فرآیند ابتدا STAT3 توسط p-SRC فسفریله و فعال می‌گردد. در ادامه بیان فاکتور ضدآپوپتوزی BCL-xl و فاکتورهای پیش‌متاستازی ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ افزایش می‌یابد. همچنین سطح بالای piR-54265 با بقا بدون پیشرفت[۲] و بقا کلی[۳] کمتر بیماران مرتبط است(۲۴).

piR-823 نیز در بافت سرطان کلورکتال افزایش می‌یابد و بواسطه HSF1، یک فاکتور رونویسی متداول که بیان پروتئین‌های شوک حرارتی را تنظیم می‌کند، باعث تقویت تکثیر سلولی و سرکوب آپوپتوز می‌شود. piR-823 به صورت اختصاصی با HSF1 برهمکنش برقرار کرده و با تقویت فسفریلاسیون سرین ۳۲۶، باعث فعال شدن HSF1 و در نتیجه تقویت تکثیر سلولی و کاهش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین کمپلکس piR-823/piwil2 با فسفریلاسیون STAT3 و فعال کردن مسیر سیگنال‌رسانی STAT3/BCL-xL/cyclin D1 می‌تواند باعث القای بیان مهار کننده CDK و تنظیم پیشرفت سلول در فاز G1 شود(۲۵).

پروتئین های PIWI در سرطان

پروتئین‌های PIWI که زیر خانواده‌ای از پروتئین‌های آرگونات[۴] هستند، در میان گونه‌های مختلف بسیار حفاظت شده‌اند. در انسان چهار نوع پروتئین PIWI به نام‌های پروتئین شبهPIWI1[۵] (PIWIL1)، PIWIL2، PIWIL3 و PIWIL4 یافته شده است (۲۶). مطالعات مختلف بیان بالای پروتئین PIWI را در سرطان‌های کلورکتال، سینه، کارسینومای هپاتوسلولار و... نشان داده‌اند. فعال شدن PIWIL1 می‌تواند علی‌رغم کاهش کلی متیلاسیون[۶] DNA، باعث افزایش متیلاسیون[۷] ژن‌های سرکوبگر تومور خاص ازجمله PTEN شود. همچنین درصورتی‌که بیان پروتئین PIWIL2 مهار شود، بیان ژن ضدآپوپتوزی BCL-xL و STAT3 سرکوب می‌شود، که منجر به تقویت آپوپتوز می‌شود(۲۷, ۲۸). علاوه براین، PIWIL2 با القای بیان انکوژن‌های c-MYC، CDK2 و

---

[1] Tumorigenesis
[2] Progression-free survival (PFS)
[3] Overall survival (OS)
[4] Argonaute
[5] Piwi-like protein
[6] Hypomethylation
[7] Hypermethylation

سیکلینA باعث تقویت تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود(۲۹, ۳۰). در بافت تومور اولیه سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال افزایش قابل توجهی در بیان PIWIL2 مشاهده می‌شود و این افزایش بیان با کاهش بقای بیماران مرتبط است(۳۱).

لزوم استفاده از بیومارکرها در تشخیص سرطان کلورکتال

تشخیص سرطان کلورکتال در مراحل اولیه بیماری بدلیل عدم وجود علائم و نشانه‌های مشخص دشوار است (۳۲). تشخیص زودهنگام سرطان کولون می‌تواند نقش مهمی در کاهش مرگ‌و میر ناشی از آن و بهبود درمان بیماران داشته باشد. در حال حاضر انواع مختلف تست‌های غربالگری برای تشخیص و ارزیابی سرطان کولون مورد استفاده قرار می‌گیرد، که شامل روش‌های غیرتهاجمی و کم هزینه مانند تست آزمایش خون مخفی مدفوع[1](FOBT) و تست ایمونوشیمی مدفوع[2] (FIT) تا روش‌های تهاجمی و هزینه‌بر سیگموئیدوسکوپی و کلونوسکوپی می‌باشند(۳۳). تست ایمونوشیمی مدفوع (FIT) یک تست مدفوع برپایه DNA است، ۷۸٪ حساسیت و ۹۶٪ اختصاصیت دارد اما مشکل آن هزینه بربودن آن است. کولونوسکوپی، استاندارد طلایی[3]برای تشخیص سرطان کلورکتال است اما تهاجمی بودن، هزینه بالا و پیچیدگی آماده سازی روده استفاده از این روش را برای غربالگری در مقیاس وسیع نامناسب ساخته‌اند(۳۴). از این رو یافتن وگسترش آزمایش‌های ساده و ارزان برپایه نمونه خونی که در طی بررسی‌های روتین گرفته می‌شود، برای تشخیص زودهنگام سرطان کلورکتال می‌تواند باعث بهبود سرعت غربالگری شود.

بیومارکرها، الگوهای مولکولی هستند که می‌توانند به عنوان ابزاری برای تشخیص زود هنگام و درمان شخصی سرطان کلورکتال استفاده شوند. بیومارکرها می‌توانند کاربردهای تشخیصی، پیش‌آگهی و پیش‌بینی کننده داشته باشند. بنابراین در مراحل مختلف بیماری به منظورتمایز بافت خوش خیم و بدخیم، تعیین stage تومور و حالت متاستازی، پیش بینی پاسخ به درمان، تعیین پیشرفت بیماری، عود مجدد و به عنوان مارکری برای تعیین بهترین روش درمان فردی استفاده می‌شوند(۳۵, ۳۶). استفاده از مارکرهای توموری خون بدلیل ساده بودن، اقتصادی بودن و غیرتهاجمی بودن برای غربالگری سرطان کاربرد دارد. هرچند دو بیومارکر متداول سرطان کلورکتال، کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن و آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۹-۱۹ به دلیل حساسیت پایین برای تشخیص زودهنگام بیماری کارایی بالایی ندارند(۳۷).

استفاده از piRNA به عنوان بیومارکر تشخیص سرطان کلورکتال

مطالعات مختلف تغییرات معنی‌داری در میزان بیان piRNAهای مختلف در بافت‌های توموری از جمله بافت سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال نشان داده‌اند. افزایش بیان یکسری از piRNAها با تظاهرات بالینی سرطان ارتباط دارد؛ بنابراین این RNAهای تنظیمی می‌توانند به عنوان بیومارکرهای تشخیصی کاربرد داشته باشند(۳۸). به عنوان مثال بیان piR-020619 و piR-020450 در سرم بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد؛ اما این افزایش بیان در سرم بیماران مبتلا به سرطان‌های ریه، سینه و گوارش مشاهده نشده است. این piRNAها می توانند بیماران مبتلا به CRC را با حساسیتی[4] (۸۱,۶۹٪) بیشتر از CEA[5] و CA19-9[6] و اختصاصیتی[7] (۹۰,۹۴٪) مشابه این دو مارکر توموری تشخیص دهند. بنابراین piR-020619 piR-020450

---

[1] Fecal occult blood test (FOBT)
[2] Fecal immunochemical test (FIT)
[3] Gold standard
[4] Sensitivity
[5] Carcinoembryonic antigen
[6] Carbohydrate antigen 19-9
[7] Specificity

می‌توانند به عنوان بیومارکرهای اختصاصی تشخیص سرطان کلورکتال در مراحل اولیه بیماری محسوب شوند(۳۹). همچنین piR-5937 و piR-28876 با حساسیتی بیشتر از بیومارکرهای CEA و CA19-9 می‌توانند بیماران مبتلا به سرطان کولون را از افراد سالم تشخیص دهند(۴۰). Qu و همکاران طی پژوهشی دریافتند، بیان پنج piRNA؛ piR-001311، piR-004153، piR-017723، piR-017724 و piR-020365 به طور معنی‌داری در افراد مبتلا به سرطان کلورکتال و افراد سالم متفاوت است. در مرحله‌ی اعتبارسنجی[1]، ارزش تشخیصی این piRNAها با CEA و CA19-9 مقایسه شد و در نهایت مشخص شد این piRNAها می‌توانند به عنوان بیومارکر برای پیش‌آگهی و تشخیص زودرس سرطان کلورکتال استفاده شوند(۳۸). piRNA دیگری که نقش بیومارکری آن مورد مطالعه قرار گرفته piR-24000 است که یک آنکو-piR محسوب می‌شود. در مطالعه‌ای، با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی[2]، میزان بیان piR-24000 در بافت توموری کلورکتال و بافت نرمال مجاور آن، در ۸۷ بیمار مبتلا به این نوع سرطان، اندازه‌گیری و مورد بررسی قرارگرفت. مشخص شد، میزان این piRNA در بافت سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال مجاور آن، به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که این افزایش بیان با تمایزکمتر، متاستاز پیشرفته و stage بالای بیماری مرتبط است (۴۱).

جدول ۱: نقش piRNA های مختلف در سرطان کلورکتال

منابع	توضیحات	تغییرات بیان	منشا	نوع سرطان	piRNA
(25)	مهار آن در سلولهای رده سرطان کلورکتال باعث کاهش تکثیر سلولی، توقف سیکل سلولی و القا آپوپتوز می‌شود.	افزایش	سرم	سرطان کلورکتال	**piR-823**
(16)	بیان آن با بیان ژنهای سرکوبگر تومور رابطه عکس دارد. ژنهای پایین دست آن، در تنظیم مسیرهای بقا سلول نقش دارند.	افزایش	بافت توموری	سرطان کلورکتال	**piR-1245**
(24)	باعث فعال‌سازی سیگنال‌رسانی STAT3 و تقویت تکثیر، متاستاز و مقاومت سلولهای CRC به شیمی درمانی می‌شود	افزایش	سرم/بافت توموری	سرطان کلورکتال	**piR-54265**
(40)	تشخیص بیماران مبتلا به سرطان در stage یک بیماری با حساسیتی بیشتر از CEA و CA19-9	کاهش	سرم	سرطان کولون	**piR-5937** **piR-28876**
(39)	تشخیص بیماران CRC در مراحل اولیه بیماری	افزایش	سرم	سرطان کلورکتال	**piR-020450** **piR-020619**
(41)	مقدار آن با تمایز کمتر، متاستاز پیشرفته و stage بالاتر بیماری مرتبط است.	افزایش	بافت توموری	سرطان کلورکتال	**piR-24000**
(38)	مقدار پایین‌تر آن در سرم بیماران CRC با بقا کمتر بیماران مرتبط است.	کاهش	سرم	سرطان کلورکتال	**piR-017724**

بحث و نتیجه گیری

piRNAها نخستین بار بیش از ده سال پیش کشف شدند و با پیشرفت تکنیک‌های توالی‌یابی بسیار مورد توجه قرارگرفتند؛ بخصوص بدلیل نقشی که در تنظیم ژن در سیتوپلاسم و هسته دارند. بسیاری از piRNAها در بافت توموری افزایش یا کاهش می‌یابند و می‌توانند به عنوان آنکوژن یا سرکوبگر تومور عمل کنند. تعدادی از piRNAها ازجمله؛ piR-823، piR-020619، piR-020450، piR-5937، piR-28876 وpiR-24000 در بافت سرطان کلورکتال در مقایسه با بافت نرمال غیرتوموری به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابند و می‌توانند به عنوان بیومارکر تشخیص زودهنگام این بیماری با حساسیت و اختصاصیت بیشتر به نسبت بیومارکرهای رایج کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن (CEA) و آنتی‌ژن کربوهیدراتی۹-۱۹ (CA19-9) استفاده شوند. با اینکه مطالعات مختلف این تغییر میزان بیان piRNA در بافت توموری به نسبت بافت نرمال را نشان داده‌اند اما جامعه آماری این مطالعات از نظر تعداد و مکان اغلب محدود بوده‌است، بطور مثال در یک مطالعه تنها چند صد بیمار یک بیمارستان خاص بررسی شدند. بنابراین مطالعات بیشتری برای شناخت بیشتر piRNAها و مکانیسم عمل آنها در فرآیند سرطان و انجام بررسی‌های تکمیلی لازم است. جهت تحقق این امر ضروری است تا این گونه مطالعات برروی جامعه آماری بزرگتر و در ابعاد گسترده‌تر به منظور تایید نقش بیومارکری piRNAها صورت پذیرد.

---

[1] Validation
[2] Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان برای حمایت‌های مالی اعلام می‌دارند.

منابع (References)

.۱ Hulvat MC. Cancer incidence and trends. Surg Clin. 2020;100(3):469-81.

.۲ Grabovac I, Smith L, Jackson SE, Yang L. Gastrointestinal Cancer. In: Rattan SIS, editor. Encyclopedia of Biomedical Gerontology. Oxford: Academic Press; 2020. p. 128-35.

.۳ Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1291-305.

.٤ Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in ۲۰۲۰ and projections to 2040. Transl Oncol. 2021;14(10):101174.

.٥ Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, Shahrestanaki E, Pirouzi A, Khalili F, et al. Survival rate of colorectal cancer in Iran: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev.۱۳:(۱)۲۰;۲۰۱۹ .

.٦ Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS. The eukaryotic genome as an RNA machine. science. 2008;319(5871):1787-9.

.۷ Malih S, Saidijam M, Malih N. A brief review on long noncoding RNAs: a new paradigm in breast cancer pathogenesis ,diagnosis and therapy. Tumor Biol. 2016;37(2):1479-85.

.۸ Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1310.

.۹ Manoochehri H, Sheykhhasan M, Samadi P, et al. System biological and experimental validation of miRNAs target genes involved in colorectal cancer radiation response. Gene Rep. 2019;17:100540. .

.۱۰ Jafarzadeh-Samani Z, Sohrabi S, Shirmohammadi K, Effatpanah H, Yadegarazari R, Saidijam M. Evaluation of miR-22 and miR-20a as diagnostic biomarkers for gastric cancer. Chin Clin Oncol. 2017;6(2):16.-

.۱۱ Khoshinani HM, Afshar S, Pashaki AS, Mahdavinezhad A, Nikzad S, Najafi R, et al. Involvement of miR-155/FOXO3a and miR-222/PTEN in acquired radioresistance of colorectal cancer cell line. Jpn J Radiol. 2.۷۲-٦٦٤:(۱۱)۳٥;۰۱۷

.۱۲ Aravin A, Gaidatzis D, Pfeffer S, Lagos-Quintana M, Landgraf P, Iovino N, et al. A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes. Nature. 2006;442(7099):203-7.

.۱۳ Girard A, Sachidanandam R, Hannon GJ, Carmell MA. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. Nature. 2006;442(7099):199-202.

.۱٤ Kawaoka S, Izumi N, Katsuma S, Tomari Y. 3′ end formation of PIWI-interacting RNAs in vitro. Mol Cell. 2011;43(6):1015-22.

.١٥ Wang J, Song Y-X, Ma B ,Wang J-J, Sun J-X, Chen X-W, et al. Regulatory roles of non-coding RNAs in colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2015;16(8):19886-919·

.١٦ Weng W, Liu N, Toiyama Y, Kusunoki M, Nagasaka T, Fujiwara T, 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. Mol cancer. 2018;17(1):1-12·

.١٧ Tan L, Mai D, Zhang B, Jiang X, Zhang J, Bai R, et al. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. Mol cancer. 2019;18(1):1-15·

.١٨ Weick E-M, Miska EA. piRNAs: from biogenesis to function. Development. 2014;141(18):3458-71·

.١٩ Grishok A, Tabara H, Mello CC. Genetic requirements for inheritance of RNAi in C. elegans. science. 2000;287(5462):2494-7·

.٢٠ Girardi E, Miesen P, Pennings B, Frangeul L, Saleh M-C, van Rij RP. Histone-derived piRNA biogenesis depends on the ping-pong partners Piwi5 and Ago3 in Aedes aegypti. Nucleic Acids Res. 2017;45(8):4881-92·

.٢١ Chénais B. Transposable elements and human cancer: a causal relationship? Biochim Biophys Acta - Rev Cancer. 2013;1835(1):28-35·

.٢٢ Tóth KF, Pezic D, Stuwe E, Webster A. The piRNA pathway guards the germline genome against transposable elements. Non-coding RNA and the Reproductive System. 2016:51-77·

.٢٣ Yu Y, Xiao J, Hann SS. The emerging roles of PIWI-interacting RNA in human cancers. Cancer Manag Res. 2019;11:5895·

.٢٤ Mai D, Ding P, Tan L, Zhang J, Pan Z, Bai R, et al ·PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. Theranostics. 2018;8(19):5213·

.٢٥ Yin J, Jiang XY, Qi W, et al. piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF 1. Cancer Sci. 2017;108(9):1746-56· ·

.٢٦ Sasaki T, Shiohama A, Minoshima S, Shimizu N. Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome☆. Genomics. 2003;82(3):323-30·

.٢٧ Van Tongelen A, Loriot A, De Smet C. Oncogenic roles of DNA hypomethylation through the activation of cancer-germline genes. Cancer Lett. 2017;396:130-7·

.٢٨ Lee JH, Schütte D, Wulf G, Füzesi L, Radzun H-J, Schweyer S, et al. Stem-cell protein Piwil2 is widely expressed in tumors and inhibits apoptosis through activation of Stat3/Bcl-XL pathway. Hum Mol Genet. 2006;15(2):201-11·

.٢٩ 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(1):1-10·

.٣٠ Yao Y, Li C, Zhou X, Zhang Y, Lu Y, Chen J, et al. . PIWIL2 induces c-Myc expression by interacting with NME2 and regulates c-Myc-mediated tumor cell proliferation. Oncotarget. 2014;5(18):8466·

.٣١ Li D, Sun X, Yan D, Huang J, Luo Q, Tang H, et al. Piwil2 modulates the proliferation and metastasis of colon cancer via regulation of matrix metallopeptidase 9 transcriptional activity. Exp Biol Med. 2012;237(10):1231-40·

.٣٢ Yin J, Qi W, Ji CG, Zhang DX, Xie XL, Ding Q, et al. Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer. Oncol Rep. 2019;42(1):263-72·

.٣٣ Schreuders EH, Grobbee EJ, Spaander MC, Kuipers EJ. Advances in fecal tests for colorectal cancer screening. Curr treatm opt gastroenterol. 2016;14(1):152-62·

.٣٤ Werner S, Krause F, Rolny V, Strobl M, Morgenstern D, Datz C, et al. Evaluation of a 5-Marker Blood Test for Colorectal Cancer Early Detection in a Colorectal Cancer Screening SettingA 5-Marker Blood Test for CRC Early Detection. Clin Cancer Res. 2016;2·٣٣-١٧٢٥:(٧)٢

.٣٥ Pellino G, Gallo G, Pallante P, Capasso R, De Stefano A, Maretto I, et al. Noninvasive biomarkers of colorectal cancer: role in diagnosis and personalised treatment perspectives. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018·

.۳٦ Enfield KS, Martinez VD, Marshall EA, Stewart GL, Kung SH, Enterina JR, et al. Deregulation of small non-coding RNAs at the DLK1-DIO3 imprinted locus predicts lung cancer patient outcome. Oncotarget. 2016;7(49):80957.

.۳۷ Vatandoost N, Ghanbari J, Mojaver M, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Nedaeinia R, et al. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142(2):341-51.

.۳۸ Qu A, Wang W, Yang Y, et al. A serum piRNA signature as promising non-invasive diagnostic and prognostic biomarkers for colorectal cancer. Cancer Manag Res. 2019;11:3703. .

.۳۹ Wang Z, Yang H, Ma D, Mu Y, Tan X, Hao Q, et al. Serum PIWI-Interacting RNAs piR-020619 and piR-020450 Are Promising Novel Biomarkers for Early Detection of Colorectal CancerCRC-Specific Noninvasive Early Detection Biomarkers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(5):990-8.

.٤٠ Vychytilova-Faltejskova P, Stitkovcova K, Radova L, Sachlova M, Kosarova Z, Slaba K, et al. Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon CancerCirculating PIWI-Interacting RNAs in Colon Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(9):1019-28.

.٤١ Iyer DN, Wan TM-H, Man JH-W, Sin RW-Y, Li X, Lo OS-H, et al. Small RNA profiling of piRNAs in colorectal cancer identifies consistent overexpression of piR-24000 that correlates clinically with an aggressive disease phenotype. Cancers. 2020;12(1):188.