



PiRNAs y proteínas PIWI-like como nuevos biomarcadores en cáncer

PiRNAs and PIWI-like proteins as new biomarkers in cancer

» León Darío Ortiz Gómez MD. MSc. PhD*



*Editor en Jefe Revista Colombiana de Hematología y Oncología Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

DOI: <https://doi.org/10.51643/22562915.711>

En este fascículo de la Revista se hace una excelente revisión de este nuevo biomarcador en mieloma múltiple y cáncer de mama.

Los piRNA son secuencias de 24 a 32 nucleótidos estables debido a la presencia de un grupo metilo en su extremo 3' y una preferencia por uridina en su extremo 5'. El proceso de biogénesis es similar al de cualquier RNA pequeño, difiriendo en que los piRNAs recién producidos se asocian a proteínas específicas de la familia argonauta denominada PIWI (y conocidas en humanos como HIWI-HILI o proteínas PIWI-like), la cual cuenta con actividad endonucleasa que le permite regular transposones.

Su transcripción surge a partir de regiones intergénicas repetitivas y no se ha encontrado una región promotora específica en la secuencia a ser transcrita. La evidencia emergente sugiere que los PiRNA, además de expresarse en la línea germinal de los mamíferos, también se expresan de manera específica en una variedad de tejidos humanos y modulan vías de señalización clave a nivel transcripcional,

postranscripcional¹ y acelerando las interacciones de múltiples proteínas.²

Su papel primordial es en el neurodesarrollo ya que su función principal está relacionada con el silenciamiento génico en células germinales, siendo esenciales para la estabilidad del genoma durante la reprogramación de todo el genoma, que ocurre principalmente en la línea germinal primordial. Participan además en la conservación del genoma mediante la represión de transposomas (antes denominados genes saltarines) y vuelven a ser protagonistas en las neoplasias malignas, regulando y, por qué no, en ocasiones activando anormalmente ciertos procesos en las células madre, entre otras.

Los transposones juegan un papel importante en el organismo, debido a que pueden causar mutaciones en el DNA durante sus “saltos”, alterando la conformación del genoma y repercutiendo posiblemente en el desarrollo de cáncer, por lo que los organismos deben controlar la movilidad de los transposones, en especial en células germinales y así, asegurar que la próxima

generación no tendrá efectos derivados por los elementos transponibles, ya que alteraciones en este tipo de células pueden pasar a la descendencia. Por esto, las células germinales han desarrollado métodos efectivos para el control y silenciamiento mediante los llamados piRNAs.³

Los dos métodos mayormente descritos son: el silenciamiento génico mediante “ping pong” y el silenciamiento epigenético.

- El mecanismo más conocido es el de ping-pong, en el cual el complejo que conforma a todo el piRNA sufre algunas modificaciones estructurales que finalmente le permitirán silenciar: una de estas es la unión con la proteína ZUC en el extremo 3' lo cual permitirá que el piRNA se una a la proteína Aubergine (AUB). La unión con la proteína ZUC es importante debido a su función de endonucleasa, por otro lado, la proteína AUB tiene preferencia por fragmentos que contienen uracilo en su extremo 5' terminal. Posteriormente la proteína HEN-1 catalizará la metilación del oxígeno en 2' del piRNA. La modificación más relevante finalmente es la incorporación de dimetil arginina simétrica (sDMA) al extremo 3' del piRNA, causando cambios en su grupo amino terminal. Este sDMA es detectado y encapsulado por un complejo proteico situado en los transposones llamado krimper (Krim), que encapsula al grupo sDMA para que, posteriormente, el piRNA pueda degradar el transposoma.⁴
- En el silenciamiento por epigenética, el piRNA es transferido al núcleo después de que HEN-1 medió la metilación como parte de las modificaciones estructurales que sufrió el piRNA. Ya en el núcleo el piRNA tendrá la capacidad demetilar a las histonas presentes en la cromatina induciendo la

formación de heterocromatina, lo que trae como consecuencia que el transposón ya no sea transcripcionalmente activo. Además, se sabe que los piRNAs actúan en la vía de señalización de DNMT3L, proteína perteneciente a la familia de las ADN metiltransferasas, la cual juega un papel esencial en la metilación y represión de transposones estableciendo patrones de metilación.⁵

Al ser moléculas pequeñas pueden pasar al torrente sanguíneo y ser detectadas a través de biopsia líquida,^{6,7} por lo que está permitiendo relacionarlas en pacientes con neoplasias conocidas con progresión tumoral; en algunos casos detectar su disminución como indicador de una adecuada respuesta o inclusive se están haciendo esfuerzos para utilizarlas como prueba de tamizaje o clivaje en la detección de ciertos tipos de neoplasias.⁸

Se están usando como biomarcador en otros tipos de neoplasias como cáncer de cavidad oral, esófago y estómago,⁹ colangiocarcinoma y cáncer de la vía biliar,¹⁰ páncreas,¹¹ colon,^{6,12,13} pulmón,¹⁴ tumores testiculares de células germinales,¹⁵ cuello uterino,¹⁶ pene,¹⁷ papilar de tiroides¹⁸ y gliomas,^{19,20} entre otros. Y en otros campos diferentes a la oncología como en enfermedades del neurodesarrollo, neurodegenerativas,²¹ artritis reumatoidea,²² diabetes y enfermedad cardiovascular,²³ alteraciones en la fertilidad masculina,²⁴ endometriosis,²⁵ entre otras.

Fuera de que puede servir como un biomarcador versátil, el conocer los mecanismos reguladores, pueden adaptarse fácilmente para editar el epigenoma, y es así como el mecanismo de silenciamiento de transposones de los piRNA de la línea germinal podría diseñarse para metilar específicamente un gen determinado.²⁶

Referencias

- Liu Y, Dou M, Song X, Dong Y, Liu S, Liu H, et al. The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer. *Mol Cancer* [Internet] 2019 Dec;18(1):123. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1052-9>
- Chen S, Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, et al. The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer. *J Hematol Oncol* [Internet] 2021 Jun 12;14(1):93. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01104-3>. PMID: 34118972; PMCID: PMC8199808.
- Pérez-Alvarado J, Moreno-Ortiz JM. piRNAs, un nuevo campo de biomarcadores en cáncer. *Rev Bioméd* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2024 Jun 14];28(2). Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.560>
- Czech B, Hannon GJ. One Loop to Rule Them All: The Ping-Pong Cycle and piRNA-Guided Silencing. *Trends Biochem Sci* [Internet] 2016 Apr;41(4):324-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.008>
- Iwasaki YW, Siomi MC, Siomi H. PIWI-Interacting RNA: Its Biogenesis and Functions. *Annu Rev Biochem* [Internet] 2015 Jun 2;84(1):405-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034258>
- Raza A, Khan AQ, Inchakalody VP, Mestiri S, Yoosuf ZSKM, Bedhafi T, et al. Dynamic liquid biopsy components as predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet] 2022 Dec;41(1):99. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02318-0>
- Limanówka P, Ochman B, Świętochowska E. PiRNA Obtained through Liquid Biopsy as a Possible Cancer Biomarker. *Diagnostics* [Internet] 2023 May 29;13(11):1895. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111895>. PMID: 37296747; PMCID: PMC10252662.
- Xiong Q, Zhang Y. Small RNA modifications: regulatory molecules and potential applications. *J Hematol Oncol* [Internet] 2023 Jun 22;16(1):64. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01466-w>. PMID: 37349851; PMCID: PMC10286502.
- Halajzadeh J, Dana PM, Asemi Z, Mansournia MA, Yousefi B. An insight into the roles of piRNAs and PIWI proteins in the diagnosis and pathogenesis of oral, esophageal, and gastric cancer. *Pathol - Res Pract* [Internet] 2020 Oct;216(10):153112. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153112>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32853949.
- Gu X, Wang C, Deng H, Qing C, Liu R, Liu S, et al. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim Biophys Sin* [Internet] 2020 May 1;52(5):475-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa028>. PMID: 32369104.
- Peng JF. Noncoding RNAs and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2016;22(2):801. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.801>. PMID: 26811626; PMCID: PMC4716078.
- Ray SK, Mukherjee S. Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and Colorectal Carcinoma: Emerging Non-invasive diagnostic Biomarkers with Potential Therapeutic Target Based Clinical Implications. *Curr Mol Med*. [Internet] 2023 May;23(4):300–11. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1566524022666220124102616>. PMID: 35068393.
- 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* [Internet] 2018 Dec;17(1):16. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0767-3>. PMID: 29382334; PMCID: PMC5791351.

14. Fathizadeh H, Asemi Z. Epigenetic roles of PIWI proteins and piRNAs in lung cancer. *Cell Biosci* [Internet] 2019 Dec;9(1):102. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0368-x>
15. Gainetdinov IV, Skvortsova YV, Kondratieva SA, Klimov A, Tryakin AA, Azhikina TL. Assessment of piRNA biogenesis and function in testicular germ cell tumors and their precursor germ cell neoplasia in situ. *BMC Cancer* [Internet] 2018 Dec;18(1):20. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3945-6>. PMID: 29301509; PMCID: PMC5755174.
16. Kunnummal M, Angelin M, Das AV. PIWI proteins and piRNAs in cervical cancer: a propitious dart in cancer stem cell-targeted therapy. *Hum Cell* [Internet] 2021 Aug 9;34(6):1629–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00590-4>. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34374035.
17. Pinho JD, Silva GEB, Teixeira-Júnior AAL, Rocha TMS, Batista LL, De Sousa AM, et al. Non-Coding RNA in Penile Cancer. *Front Oncol* [Internet] 2022 May 13;12:812008. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.812008>
18. Chang Z, Ji G, Huang R, Chen H, Gao Y, Wang W, et al. PIWI-interacting RNAs piR-13643 and piR-21238 are promising diagnostic biomarkers of papillary thyroid carcinoma. *Aging* [Internet] 2020 May 19;12(10):9292–310. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103206>. Epub 2020 May 19. PMID: 32428871; PMCID: PMC7288952.
19. Jacobs DI, Qin Q, Lerro MC, Fu A, Dubrow R, Claus EB, et al. PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet] 2016 Jul 1;25(7):1073–80. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103206>. Epub 2020 May 19. PMID: 32428871; PMCID: PMC7288952.
20. Tamtaji OR, Behnam M, Pourattar MA, Hamblin MR, Mahjoubin-Tehran M, Mirzaei H, et al. PIWI-interacting RNAs and PIWI proteins in glioma: molecular pathogenesis and role as biomarkers. *Cell Commun Signal* [Internet] 2020 Dec;18(1):168. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00657-z>. PMID: 33109195; PMCID: PMC7590611.
21. Abdelhamid RF, Ogawa K, Beck G, Ikenaka K, Takeuchi E, Yasumizu Y, et al. piRNA/PIWI Protein Complex as a Potential Biomarker in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol* [Internet] 2022 Mar;59(3):1693–705. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00657-z>. PMID: 33109195; PMCID: PMC7590611.
22. Ren R, Tan H, Huang Z, Wang Y, Yang B. Differential expression and correlation of immunoregulation related piRNA in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* [Internet] 2023 May 30;14:1175924. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1175924>. PMID: 37325646; PMCID: PMC10266269.
23. Zeng Q, Cai J, Wan H, Zhao S, Tan Y, Zhang C, et al. PIWI-interacting RNAs and PIWI proteins in diabetes and cardiovascular disease: Molecular pathogenesis and role as biomarkers. *Clin Chim Acta* [Internet] 2021 Jul;518:33–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.011>. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33746016.
24. Olotu O, Ahmedani A, Kotaja N. Small Non-Coding RNAs in Male Reproduction. *Semin Reprod Med* [Internet] 2023 Nov;41(06):213–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779726>. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38346711.
25. Dabi Y, Suisse S, Marie Y, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. New class of RNA biomarker for endometriosis diagnosis: The potential of salivary piRNA expression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet] 2023 Dec;291:88–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.015>. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37857147.

26. Perera BPU, Morgan RK, Polemi KM, Sala-Hamrick KE, Svoboda LK, Dolinoy DC. PIWI-Interacting RNA (piRNA) and Epigenetic Editing in Environmental Health Sciences. *Curr Environ Health Rep* [Internet] 2022 Aug 2;9(4):650-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00372-6>. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35917009.