

piRNA在癌症治疗中的临床研究进展

宋佳栩¹, 马馨¹, 张孟宇¹, 王晓敏^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学再生医学与检验创新研究院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月26日

摘要

piRNA是一类小的非编码RNA分子, 在癌症的发生发展中发挥着重要作用。近年来, piRNA在癌症治疗中的潜力逐渐被挖掘, 受到越来越多的关注。本文从piRNA直接发挥治疗作用、协同其他药物增强疗效以及克服耐药三个方面进行分类阐述, 探讨piRNA在癌症临床治疗中的潜在应用价值。通过深入研究piRNA的作用机制, 可以为开发新的癌症治疗药物提供理论依据, 有望改善癌症患者的治疗效果和生活质量。

关键词

piRNA, 癌症, 化疗, 免疫治疗, 表观遗传调控

Clinical Research Progress of piRNA in Cancer Treatment

Jiaxu Song¹, Xin Ma¹, Mengyu Zhang¹, Xiaomin Wang^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Institute of Regenerative Medicine and Laboratory Innovation, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 26th, 2025

Abstract

piRNAs are small non-coding RNAs that play an important role in the initiation and development of cancer. In recent years, the potential of piRNA in cancer therapy has received increasing attention. In this review, the potential application of piRNA in cancer therapy is discussed from three aspects: direct therapeutic effect of piRNA, synergistic effect with other drugs and overcoming drug resistance. The in-depth study on the mechanism of action of piRNA can provide theoretical basis for

*通讯作者。

文章引用: 宋佳栩, 马馨, 张孟宇, 王晓敏. piRNA 在癌症治疗中的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1717-1722. DOI: 10.12677/acm.2025.1551548

the development of new cancer treatment drugs and strategies, and is expected to improve the treatment effect and quality of life of cancer patients.

Keywords

piRNA, Cancer, Chemotherapy, Immunotherapy, Epigenetic Regulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症是全球主要的公共卫生问题之一，其发生发展可能受到多种因素的影响，其中遗传因素和表观遗传调控等内部机制已成为癌症研究的关键领域[1] [2]。在人类基因组中，非编码 RNA 是一类不包含蛋白质编码序列的 RNA，主要包括 siRNA、miRNA 和 piRNA。piRNA 是一类新兴的非编码短 RNA 家族[3]，其作用机制与 miRNA 和 siRNA 有所不同：piRNA 通过与 PIWI 蛋白亚家族结合发挥作用[4]，而 miRNA 和 siRNA 则与 AGO 蛋白亚家族相互作用。值得注意的是，piRNA 最初被认为是在生殖细胞中发挥作用，保护基因组免受转座子活动的破坏[5]。然而，越来越多的研究表明，piRNA 在多种肿瘤中存在异常表达，且 piRNA 在癌症中的具体作用可能是双重的，即既可以发挥致癌作用，也可能具有抑癌功能[6]-[8]。因此，piRNA 有望成为癌症治疗的新靶点。本文将从 piRNA 直接发挥治疗作用、用于协同其他药物增强疗效以及克服耐药三个方面进行详细探讨。

2. piRNA 直接发挥治疗作用

piRNA 在癌症治疗中作用机制多样且复杂，能够通过调控基因表达、影响细胞周期和凋亡以及表观遗传修饰等多种机制，直接对癌细胞产生治疗效果。这种复杂性使其在癌症治疗中极具吸引力的靶点。以下将详细探讨 piRNA 通过这些机制直接发挥治疗作用的具体方式。

2.1. 通过调控基因表达

piRNA 通过与靶基因碱基互补配对，在转录或转录后水平调控靶基因表达，从而抑制肿瘤细胞增殖和转移。例如，piR-38736 在胃癌中表达上调，通过下调 SMAD4 这一抑癌基因表达，促进癌细胞增殖和肿瘤生长[9]。此外，piR-823 在多种癌症中表达下调[6] [10]，其通过与靶基因碱基互补配对，在转录或转录后水平调控靶基因表达，从而抑制肿瘤细胞增殖和转移，有望成为癌症治疗的潜在靶点。

2.2. 通过影响细胞周期和凋亡

piRNA 可以影响细胞周期抑制肿瘤细胞的生长。例如，piR-651 在胃癌中通过上调细胞周期相关蛋白 cyclin D1 和 CDK4，保证肿瘤细胞的增殖，其抑制物可以抑制胃癌细胞生长并使其停留在 G2/M 期[11]。piRNA-8041 在胶质母细胞瘤中低表达，通过增加肿瘤抑制因子 RASSF1 的表达，抑制 cyclin D1 的积累，阻滞细胞周期从 G1 期向 S 期的转换。同时，其下调 ERK1/2 信号通路也抑制了细胞周期进程，进一步增强了其抗肿瘤作用[12]。此外，piRNA 还可以通过调控凋亡相关基因的表达来促进癌细胞的凋亡。在结肠癌细胞中，piRNA 通过调控 FAS 基因的过表达来促进癌细胞的凋亡[13]。

2.3. 通过表观遗传调控

piRNA 在癌症治疗中通过表观遗传调控机制发挥着至关重要的作用。piRNA 能够调控 DNA 甲基化, 例如, piR-932 在肺癌干细胞中高表达, 可能通过促进基因甲基化影响其行为, 显示出作为潜在化疗靶点的前景[14]。piR-651 在乳腺癌中的过表达通过 PIWIL2 将 DNMT1 招募至 PTEN 启动子区, 导致 PTEN 启动子甲基化, 降低其表达, 从而促进癌细胞的增殖和侵袭[15]。piR-823 在食管鳞癌中的过表达则通过 DNMT3B 介导的 DNA 甲基化促进癌细胞的进展[16]。此外, Fu 等人[17]发现 piR-021285 通过促进 ARHGAP11A 的甲基化来下调其表达。值得注意的是, piRNA 还能够调控 m6A 修饰。例如, piR-36741 通过调控 BMP2 的 METTL3 依赖性 m6A 甲基化, 影响成骨细胞分化[18]。这些研究表明, piRNA 通过调控表观遗传修饰相关的信号通路发挥重要作用, 为开发新的靶向治疗药提供了理论依据。

3. piRNA 用于协同其他药物增强疗效

piRNA 在癌症治疗中不仅能够直接发挥治疗作用, 还可以通过与其他药物的协同作用显著增强治疗效果。

3.1. 与化疗药物协同作用

piRNA 可以增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 从而提高化疗的疗效。近年来相关研究[19][20]证明 piRNA 水平与大多数接受蒽环类和紫杉烷类辅助化疗的患者的无进展生存期相关, 因此谭等人的团队发现了 piRNA-36712 会影响这些药物对乳腺癌细胞的治疗作用。他们的实验结果[21]表明, piRNA-36712 在乳腺癌细胞中的过表达显著降低了对紫杉醇或阿霉素的半数抑制浓度, 而 piRNA-36712 的敲低则显著增加了这两种药物的半数抑制浓度, 显示出与紫杉醇和多柔比星(两种用于乳腺癌的化疗剂)的协同抗癌作用。还有研究[22]表明, piR-hsa-211106 与顺铂在体外和体内均具有协同作用。在体外实验中, 顺铂可以浓度依赖性方式抑制 A549 细胞的增殖, 过表达 piR-hsa-211106 可以与顺铂协同作用, 抑制 A549 细胞增殖并促进凋亡, 而敲低 piR-hsa-211106 则逆转了顺铂的功能。在体内实验中, 注射 piR-hsa-211106 类似物可以抑制裸鼠肿瘤的生长, 与顺铂联合治疗后, 肿瘤生长受抑最为明显, piR-hsa-211106 可作为肺癌的治疗靶点, 与顺铂化疗药物有协同作用。

3.2. 与免疫治疗药物协同作用

piRNA 能够通过调控肿瘤微环境中的免疫细胞浸润, 提高免疫治疗药物对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。张等人的研究[23]发现, piRNA-137463 在肺腺癌中通过调控胆固醇代谢促进肿瘤增殖、转移和免疫逃逸。抑制 piRNA-137463 可减少胆固醇合成, 降低 PD-L1 表达, 既可以增强 T 细胞杀伤能力, 又能与 PD-1 抑制剂联合使用时表现出协同抗肿瘤效果。

4. piRNA 克服耐药

肿瘤耐药是癌症治疗中的一个重大挑战, piRNA 可以通过调控肿瘤细胞的多药耐药蛋白(MDR)表达, 降低肿瘤细胞对化疗药物的外排作用, 从而增强化疗药物在肿瘤细胞内的蓄积, 提高化疗效果[24]。研究表明, piRNA-PIWI 通路在肿瘤干细胞中高表达, 通过沉默转座子与调节基因表达影响干细胞功能, 从而在肿瘤发生发展中抑制凋亡通路、提高耐药性、扰乱 miRNA 系统、维持肿瘤干细胞的干性与过度甲基化。此外, 研究[25]发现 piRNA-17560 通过与乳腺癌细胞中 FTO mRNA 的 3'UTR 结合增强其稳定性, 进而促进 FTO 的表达, 上调的 FTO 则通过降低 RNA m6A 促进肿瘤细胞 ZEB1 的表达, 从而增强乳腺癌细胞的耐药性这种调控机制减少了肿瘤细胞对化疗药物(如多柔比星和紫杉醇)的外排作用, 从而增强了化

疗药物在肿瘤细胞内的蓄积,提高了化疗效果。然而, piRNA 在 MDR 中的具体作用机制仍需进一步研究以深入理解。之前的研究[26]发现, piR-39980 在多柔比星耐药的 HT1080 纤维肉瘤细胞中表达下调。但纤维肉瘤中多柔比星耐药的确切分子机制尚未完全阐明。因此,印度的一个实验室进一步研究纤维肉瘤中多柔比星耐药的分子机制和克服这种耐药的治疗策略,发现 piR-39980 通过直接结合核糖核苷酸还原酶 M2 亚基(RRM2)和药物代谢酶 CYP1A2 的 3'UTR 负向调控其表达,逆转耐药性[27]。其中, RRM2 通过促进 DNA 修复减轻多柔比星诱导的损伤[28] [29], CYP1A2 则通过减少细胞内多柔比星积累来增强耐药性[30] [31]。卵巢癌中 piRNA 基因表达存在差异,研究揭示了某些基因(如 PIWIL3)在化疗耐药性中的潜在作用,提示这些基因可能作为卵巢癌治疗的新靶点[32]。

Table 1. Expression pattern and mechanism of piRNA in different cancers

表 1. piRNA 在不同癌症中的表达模式和作用机制

piRNA 名称	癌症类型	表达模式	作用机制	参考文献
piR-38736	胃癌	表达上调	下调 SMAD4, 促进癌细胞增殖和肿瘤生长	[9]
piR-651	胃癌	表达上调	上调 Cyclin D1 和 CDK4, 促进细胞周期进程	[11]
piRNA-8041	胶质母细胞瘤	表达下调	增加 RASSF1 表达, 抑制细胞周期进程	[12]
piR-932	肺癌	表达上调	促进基因甲基化, 影响肿瘤细胞行为	[14]
piR-823	食管鳞癌	表达上调	通过 DNMT3B 介导的 DNA 甲基化促进癌细胞进展	[16]
piRNA-36712	乳腺癌	表达下调	降低细胞对紫杉醇或阿霉素的半数抑制浓度	[21]
piR-hsa-211106	肺腺癌	表达上调	与顺铂协同作用, 抑制肿瘤细胞增殖	[22]
piR-137463	肺腺癌	表达上调	通过调控胆固醇代谢促进肿瘤增殖和免疫逃逸	[23]
piRNA-17560	乳腺癌	表达下调	促进 FTO 的表达增强乳腺癌细胞的耐药性	[25]
piR-39980	纤维肉瘤	在 DOX 耐药细胞中表达下调	负向调控 RRM2 和 CYP1A2, 逆转耐药性	[26] [27]
PIWIL2	卵巢癌	在化疗敏感细胞中表达, 而在化疗耐药细胞中不表达	具体机制需进一步研究	[32]

5. 结论

piRNA 在癌症的临床治疗中发挥着重要作用, 其通过多种机制调控基因表达并影响细胞的增殖、侵袭、凋亡和免疫逃逸(表 1)。但 piRNA 在不同癌症中的作用机制仍需进一步探索, 尤其是在癌症发生、进展及耐药性相关方面的研究, 仍处于早期阶段。未来的研究应聚焦于 piRNA 在特定癌症中的具体机制, 以及 piRNA 与其他非编码 RNA 的相互作用。随着研究的深入, piRNA 在癌症中的生物学过程将被更详细地阐明, 我们有望开发出针对 piRNA 的新型治疗策略, 提高癌症的临床治疗效果。

参考文献

- [1] Fathizadeh, H. and Asemi, Z. (2019) Epigenetic Roles of PIWI Proteins and piRNAs in Lung Cancer. *Cell & Bioscience*, **9**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0368-x>
- [2] Skoulidis, F. and Heymach, J.V. (2019) Co-Occurring Genomic Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer Biology and Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 495-509. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>
- [3] Liu, Y., Dou, M., Song, X., Dong, Y., Liu, S., Liu, H., et al. (2019) The Emerging Role of the piRNA/PIWI Complex in

- Cancer. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1052-9>
- [4] Tamtaji, O.R., Behnam, M., Pourattar, M.A., Hamblin, M.R., Mahjoubin-Tehran, M., Mirzaei, H., *et al.* (2020) PIWI-Interacting RNAs and PIWI Proteins in Glioma: Molecular Pathogenesis and Role as Biomarkers. *Cell Communication and Signaling*, **18**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00657-z>
 - [5] Lin, H. (2007) piRNAs in the Germ Line. *Science*, **316**, 397. <https://doi.org/10.1126/science.1137543>
 - [6] Cheng, J., Deng, H., Xiao, B., Zhou, H., Zhou, F., Shen, Z., *et al.* (2012) piR-823, a Novel Non-Coding Small RNA, Demonstrates *in Vitro* and *in Vivo* Tumor Suppressive Activity in Human Gastric Cancer Cells. *Cancer Letters*, **315**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.10.004>
 - [7] Lee, J.H., Jung, C., Javadian-Elyaderani, P., Schwyer, S., Schütte, D., Shoukier, M., *et al.* (2010) Pathways of Proliferation and Antiapoptosis Driven in Breast Cancer Stem Cells by Stem Cell Protein Piwil2. *Cancer Research*, **70**, 4569-4579. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-2670>
 - [8] Reeves, M.E., Firek, M., Jliedi, A. and Amaar, Y.G. (2017) Identification and Characterization of RASSF1C piRNA Target Genes in Lung Cancer Cells. *Oncotarget*, **8**, 34268-34282. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15965>
 - [9] Liu, D., Wang, C., Ge, H. and Yu, H. (2025) piR-38,736 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation by Downregulating SMAD4 Expression. *Journal of Molecular Histology*, **56**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10412-8>
 - [10] Yin, J., Jiang, X., Qi, W., Ji, C., Xie, X., Zhang, D., *et al.* (2017) piR-823 Contributes to Colorectal Tumorigenesis by Enhancing the Transcriptional Activity of HSF1. *Cancer Science*, **108**, 1746-1756. <https://doi.org/10.1111/cas.13300>
 - [11] Li, D., Luo, Y., Gao, Y., Yang, Y., Wang, Y., Xu, Y., *et al.* (2016) piR-651 Promotes Tumor Formation in Non-Small Cell Lung Carcinoma through the Upregulation of Cyclin D1 and CDK4. *International Journal of Molecular Medicine*, **38**, 927-936. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2671>
 - [12] Jacobs, D.I., Qin, Q., Fu, A., Chen, Z., Zhou, J. and Zhu, Y. (2018) piRNA-8041 Is Downregulated in Human Glioblastoma and Suppresses Tumor Growth *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncotarget*, **9**, 37616-37626. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26331>
 - [13] Weng, W., Liu, N., Toiyama, Y., Kusunoki, M., Nagasaka, T., Fujiwara, T., *et al.* (2018) Novel Evidence for a PIWI-Interacting RNA (piRNA) as an Oncogenic Mediator of Disease Progression, and a Potential Prognostic Biomarker in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0767-3>
 - [14] 马传胜, 段超, 周传江. 肺癌中 piR-932 的表达及其生物学行为机制研究[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(12): 1390-1392.
 - [15] Liu, T., Wang, J., Sun, L., Li, M., He, X., Jiang, J., *et al.* (2021) PIWI-Interacting RNA-651 Promotes Cell Proliferation and Migration and Inhibits Apoptosis in Breast Cancer by Facilitating DNMT1-Mediated PTEN Promoter Methylation. *Cell Cycle*, **20**, 1603-1616. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1956090>
 - [16] Su, J., Zhao, F., Gao, Z., Hou, Y., Li, Y., Duan, L., *et al.* (2020) piR-823 Demonstrates Tumor Oncogenic Activity in Esophageal Squamous Cell Carcinoma through DNA Methylation Induction via DNA Methyltransferase 3B. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 152848. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152848>
 - [17] Fu, A., Jacobs, D.I., Hoffman, A.E., Zheng, T. and Zhu, Y. (2015) PIWI-Interacting RNA 021285 Is Involved in Breast Tumorigenesis Possibly by Remodeling the Cancer Epigenome. *Carcinogenesis*, **36**, 1094-1102. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv105>
 - [18] Liu, J., Chen, M., Ma, L., Dang, X. and Du, G. (2021) piRNA-36741 Regulates BMP2-Mediated Osteoblast Differentiation via METTL3 Controlled m6A Modification. *Aging*, **13**, 23361-23375. <https://doi.org/10.18632/aging.203630>
 - [19] Mamounas, E.P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S.M., Fisher, B., *et al.* (2005) Paclitaxel after Doxorubicin Plus Cyclophosphamide as Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 3686-3696. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.10.517>
 - [20] Fan, W. (1999) Possible Mechanisms of Paclitaxel-Induced Apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, **57**, 1215-1221.
 - [21] Tan, L., Mai, D., Zhang, B., Jiang, X., Zhang, J., Bai, R., *et al.* (2019) PIWI-Interacting RNA-36712 Restrains Breast Cancer Progression and Chemoresistance by Interaction with SEPW1 Pseudogene SEPW1P RNA. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0940-3>
 - [22] 刘永梅. piR-hsa-211106 对肺癌的调控作用及其机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021.
 - [23] Zhan, Y., Tian, F., Fan, W., Li, X., Wang, X., Zhang, H., *et al.* (2024) Targeting piRNA-137463 Inhibits Tumor Progression and Boosts Sensitivity to Immune Checkpoint Blockade via *de Novo* Cholesterol Biosynthesis in Lung Adenocarcinoma. *Advanced Science*, **12**, e2414100. <https://doi.org/10.1002/adv.202414100>
 - [24] Bossennec, M., Di Roio, A., Caux, C. and Ménétrier-Caux, C. (2018) MDR1 in Immunity: Friend or Foe? *OncoImmunology*, **7**, e1499388. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1499388>
 - [25] Ou, B., Liu, Y., Gao, Z., Xu, J., Yan, Y., Li, Y., *et al.* (2022) Senescent Neutrophils-Derived Exosomal piRNA-17560

- Promotes Chemoresistance and EMT of Breast Cancer via FTO-Mediated m6A Demethylation. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 905. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05317-3>
- [26] Das, B., Roy, J., Jain, N. and Mallick, B. (2018) Tumor Suppressive Activity of PIWI-interacting RNA in Human Fibrosarcoma Mediated through Repression of RRM2. *Molecular Carcinogenesis*, **58**, 344-357. <https://doi.org/10.1002/mc.22932>
- [27] Das, B., Jain, N. and Mallick, B. (2021) piR-39980 Mediates Doxorubicin Resistance in Fibrosarcoma by Regulating Drug Accumulation and DNA Repair. *Communications Biology*, **4**, Article No. 1312. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02844-1>
- [28] Zhan, Y., Jiang, L., Jin, X., Ying, S., Wu, Z., Wang, L., *et al.* (2021) Inhibiting RRM2 to Enhance the Anticancer Activity of Chemotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 110996. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110996>
- [29] Zhang, H., Liu, X., Warden, C.D., Huang, Y., Loera, S., Xue, L., *et al.* (2014) Prognostic and Therapeutic Significance of Ribonucleotide Reductase Small Subunit M2 in Estrogen-Negative Breast Cancers. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 664. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-664>
- [30] Volkova, M., Palmeri, M., Russell, K.S. and Russell, R.R. (2011) Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Doxorubicin Mediates Cytoprotective Effects in the Heart. *Cardiovascular Research*, **90**, 305-314. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr007>
- [31] AbuHammad, S. and Zihlif, M. (2013) Gene Expression Alterations in Doxorubicin Resistant MCF7 Breast Cancer Cell Line. *Genomics*, **101**, 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2012.11.009>
- [32] Lee, E., Lokman, N.A., Oehler, M.K., Ricciardelli, C. and Grutzner, F. (2020) A Comprehensive Molecular and Clinical Analysis of the piRNA Pathway Genes in Ovarian Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 4. <https://doi.org/10.3390/cancers13010004>