

# CÁNCER DE PRÓSTATA: MODULACIÓN POR miRNAs Y SU POSIBLE REGULACIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Sandra Viridiana Salgado Hernández<sup>1</sup>, Virginia Sánchez Monroy<sup>1</sup>, Consuelo Gómez García<sup>1</sup>, Olivia Medel Flores<sup>1</sup>, y David Guillermo Pérez Ishiwara<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Biomedicina Molecular I, Programa Institucional de Biomedicina Molecular. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, Guillermo Massieu Helguera No.239, Fracc. La Escalera, Col. Ticomán, México D.F. C.P.07320. Teléfono y Fax 5729-6300 Ext.55534.

## Resumen

El cáncer de próstata (CaP), es una de las neoplasias con las mayores tasas de incidencia y mortalidad en México y en todo el mundo. Es una enfermedad heterogénea en la cual se ha evidenciado que la modulación genética desempeña un rol primordial. Recientemente, se ha sugerido que los microRNAs (miRNAs) tienen un papel fundamental en la evolución de esta patología. Los miRNAs son RNAs no codificantes, que inhiben la expresión génica de una gran variedad de genes. Diversos trabajos, sugieren que los miRNAs son regulados por algunas oncoproteínas virales como las del Virus del Papiloma Humano (VPH). La inflamación crónica y persistente resultado de la infección por VPH puede ser un factor importante para el desarrollo de la carcinogénesis de la glándula prostática. Por lo que en esta revisión nos enfocamos a mostrar diversas evidencias que documentan la modulación de la expresión génica efectuada por miRNAs en CaP, así como la posible regulación de estos miRNAs por las proteínas virales del VPH.

## Abstract

Prostate Cancer (PCa) is a neoplasia with the high rates of incidence and mortality worldwide. It is a heterogeneous disease, where it has been demonstrated that genetic modulation has a fundamental role. Recently, it has been suggested that microRNAs (miRNAs) display a fundamental role in the evolution of this pathology. The miRNAs are non-coding RNAs that inhibit the genetic expression of a variety of genes. Several works, suggest that miRNAs are regulated by some virus, such as the Human Papilloma Virus (HPV). Chronic and persistent inflammation due HPV infection could be an important factor for the development of prostatic gland carcinogenesis. In this review, we focus our efforts to show different evidences about the modulation of gene expression in PCa made by miRNAs as well as the possible regulation of these miRNAs by HPV viral proteins.

**Palabras clave:** miRNAs, Cáncer de Próstata, VPH.

## Introducción

El cáncer de próstata (CaP), es una de las neoplasias con las mayores tasas de incidencia y mortalidad en el mundo. Constituye la segunda neoplasia más frecuente en el hombre a nivel mundial y ocupa el quinto lugar en mortalidad y el segundo en incidencia. En México, es uno de los principales problemas de salud pública, que afecta a la población masculina adulta ocupando los primeros lugares en cuanto a mortalidad e incidencia (Ferlay, et al, 2015). El cáncer es una enfermedad heterogénea, en la cual se han evidenciado alteraciones moleculares como la inestabilidad cromosomal, el silenciamiento epigenético y la modulación genética, la cual consiste primordialmente en la pérdida de la capacidad para controlar la proliferación, la diferenciación y la muerte celular (Sun, et al, 2015).

En años recientes se ha determinado que los microRNAs (miRNAs) tienen un papel fundamental en la modulación de la expresión genética de la glándula prostática. Los miRNAs son RNAs no codificantes, con tamaño aproximado de 22 nucleótidos, que inhiben la expresión génica a nivel post-transcripcional uniéndose por complementariedad a un mRNA. Los miRNAs fueron identificados por primera vez en *Caenorhabditis elegans* (Lee, et al, 1993).

La primera evidencia de miRNAs en la transformación tumoral fue descrita por la disminución de expresión de miRNA-15 y miRNA-16-1 en leucemias (Calin, et al, 2002), posteriormente diversos estudios han reportado cambios de expresión de miRNAs en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el de próstata (Porkka, et al, 2007; Volinia et al, 2005). Actualmente en CaP se han reportado evidencias que sugieren que ciertos perfiles de expresión de miRNAs son útiles tanto como biomarcadores de diagnóstico para su detección y clasificación (Sapre and Selth, 2013; Yin, et al, 2016), como para su pronóstico (Lo, et al, 2013) y terapia. Adicionalmente, se ha descrito un papel importante de la modulación genética de los miRNAs por algunas oncoproteínas virales tales como las del Virus del Papiloma Humano (VPH), por ejemplo, en cáncer cervicouterino y orofaríngeo (Ben, et al, 2015; Mirghani, et al, 2015).

Un meta-análisis realizado por Yang et al. (2015) ha evidenciado una correlación importante y significativa del VPH como factor de riesgo para el desarrollo y progresión del CaP. De igual manera, otros estudios han dado evidencia de la asociación entre prostatitis

y CaP (Dennis and Dawson, 2002; Jiang, et al, 2012), sugiriendo que la inflamación resultado de la infección puede ser un mecanismo importante para el inicio del desarrollo de la carcinogénesis. Otros autores han descrito que las oncoproteínas virales inducen modificaciones de las rutas celulares que promueven tumorigénesis, debido a la desregulación continua del sistema inmune y al microambiente inflamatorio creado por células inflamatorias, así como por una gran variedad de mediadores que incluyen citocinas, quimiocinas, enzimas, entre otros (Chiantore, et al, 2016; Coussens and Werb, 2002). En adición, un gran número de miRNAs involucrados en la regulación de la inflamación han sido reconocidos como moduladores en el desarrollo del cáncer y en su progresión (Williams et al, 2008).

## miRNAs en CaP

Los primeros perfiles de expresión de los miRNAs asociados a CaP fueron realizados por Porkka et al. en el 2005. Actualmente, diversos estudios han descrito numerosos miRNAs que participan en el inicio y evolución CaP, pero principalmente se ha identificado la desregulación de los miR-15, miR-16, miR-34a, miR-143 y miR-145, los cuales presentan una disminución en su expresión; y de los miR-221, miR-222, miR-106a, miR-375 y miR-21, que se encuentran sobre-expresados en esta neoplasia (Lo, et al, 2013). Los miR-15 y miR-16 participan en el control de la proliferación celular, la supervivencia y la invasión y se expresan como un clúster de miRNAs (Zheng and Wang, 2011). Estos miRNAs se encuentran principalmente asociados a la progresión del cáncer y la disminución en su expresión se ha encontrado en el 80% de las neoplasias prostáticas (Jackson, et al, 2014).

Por otra parte, la expresión de miR-34a participa en la inducción del arresto del ciclo celular en la fase G1, la apoptosis y la senescencia (Duan, et al, 2015); asimismo, inhibe las características de las células madre en el carcinoma, la regeneración del tumor y la metástasis de las células (Li, et al, 2015). Lo que sugiere que este miRNA puede ejercer su función en diferentes etapas de la progresión del CaP (Lo, et al, 2013). Con respecto a miR-143 y miR-145, pueden actuar suprimiendo la proliferación, invasión / metástasis del tumor en la glándula prostática y en metástasis óseas derivadas del CaP donde se han encontrado niveles de expresión reducidos (Goto, et al, 2015).



La sobreexpresión de miR-221/miR-222 se ha encontrado frecuentemente en el CaP y esta correlacionada con los fenotipos de Carcinoma resistente a la castración metastásico. De la misma manera, se ha observado una correlación inversa entre la expresión de miR-221 / miR-222 y p27<sup>Kip1</sup> en CaP primario y varios estudios demostraron que estos miRNAs pueden regular la sobre-expresión de Skp2, la ciclina A y la ciclina D1 al inhibir a p27<sup>Kip1</sup>, dando lugar a la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S (le Sage, et al, 2007).

Además se ha demostrado que miR-106a, se encuentra altamente expresado en la hiperplasia benigna prostática y en el carcinoma prostático de bajo grado (Endzelinš, et al, 2016). En el caso de miR-375, se han encontrado altos niveles de expresión en pacientes con mayor puntuación de Gleason y un estadio patológico más avanzado, así como en metástasis de los ganglios linfáticos regionales (Costa-Pinheiro, et al, 2015).

### Posible modulación de miRNAs por VPH

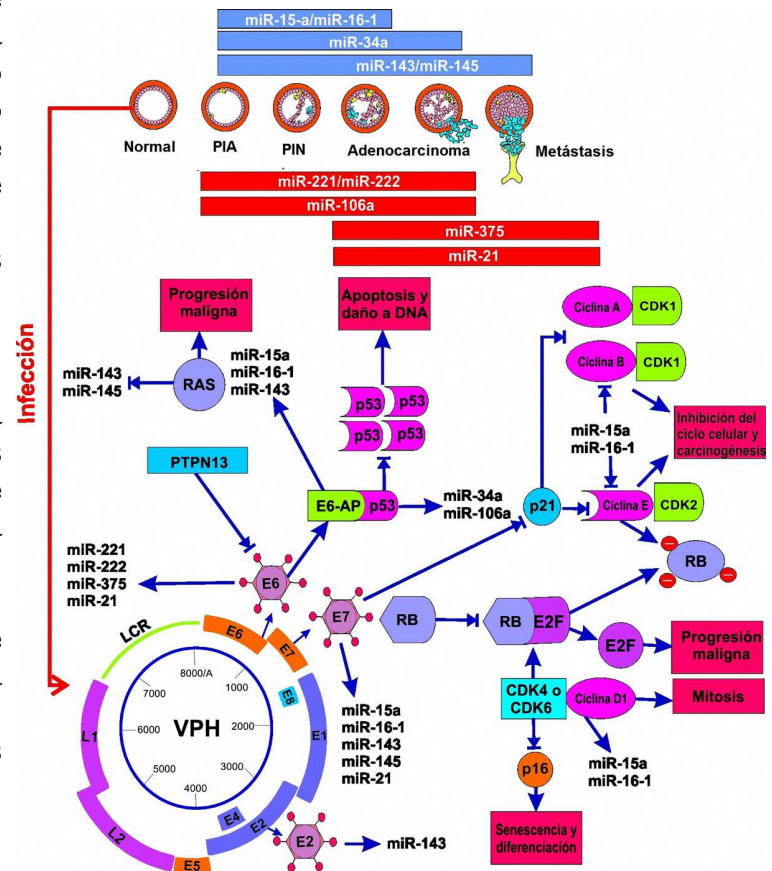
Como en otros procesos tumorales, se ha documentado que muchos virus humanos intervienen en la desregulación génica durante el proceso oncogénico y de igual manera se ha reportado que diversos virus como el del VPH producen sus propios miRNAs virales; por ejemplo, varios estudios han reportado que la regulación de algunas proteínas virales del VPH, está relacionada con la expresión celular de diversos miRNAs, algunos de los cuales son coincidentes con los ejemplificados anteriormente para el CaP (Pillai, 2012), tal y como se muestra en la figura 1.

Por un lado, en el cáncer cervicouterino se ha encontrado que la expresión de miR-15a y miR-16-1 está elevada lo que podría atribuirse a la oncoproteína viral E7, que media la degradación del gen supresor de tumores pRB (Wang, et al, 2014).

En el caso de miR-34a se ha visto que está regulado transcripcionalmente por el gen supresor tumoral p53, que se une y activa el promotor del gen que codifica el miRNA y la oncoproteína E6 de VPH, lo que conduce al aumento de la expresión de múltiples genes, que son el blanco de miR-34a (J. Chen and Zhao, 2015). La regulación positiva de estos genes aumenta la proliferación de células neoplásicas,

la supervivencia y la migración en los carcinomas asociados a la infección por VPH (Ribeiro, et al, 2015).

Los niveles de expresión de miR-143 se encuentran también disminuidos debido a la regulación por las oncoproteínas E7 y E2, lo que además aumenta los niveles de proteína de Bcl-2 (Gómez-Gómez, et al, 2016). En cuanto a miR-145, la reducción en los niveles de expresión también esta mediada por E7 que puede suprimir la actividad de varios supresores de tumores celulares.



**Figura 1. Modulación de proteínas virales en la expresión de miRNAs y cáncer de próstata.** A. Se esquematizan los principales miRNAs que muestran una baja expresión (azul) y alta expresión (rojo) en la progresión del CaP, desde PIA (atrofia inflamatoria proliferativa), PIN (neoplasia intraepitelial prostática) hasta el desarrollo de un carcinoma metastásico. Actualmente, con base a diversas evidencias se ha propuesto que hay una relación entre la activación de la respuesta inflamatoria debido a la infección por VPH (flecha roja) y el desarrollo del CaP. B. Se representa la posible regulación de los miRNAs que participan en la infección por VPH los cuales se encuentran principalmente desregulados por las oncoproteínas virales E6, E7 y E2, permitiendo la transformación maligna ya que desregulan diferentes procesos biológicos, primordialmente aquellos relacionados con el ciclo celular.

A su vez, se ha encontrado que el clúster de los miRNAs, miR-221/miR-222 presentan una sobre-expresión en carcinomas asociados con el VPH no solo de carcinoma cervical (Chiantore et al,2016), sino también de carcinoma oral y oro-faríngeo de células escamosas, en donde se ha encontrado una regulación de estos miRNAs directamente por la oncoproteína E6 (Salazar, et al, 2014).

El miR-106a se ha evidenciado que está también regulado por p53, esta proteína se une al promotor del miRNA e induce su represión, por lo que se infiere que miR-106a además de estar regulado por p53 también está afectado directamente por la oncoproteína E6 del VPH (Díaz-González, et al, 2015). Para el caso del miR-375, se ha observado que presenta un aumento en su expresión y está desregulación se ha localizado a nivel epigenético, debido a la hipermetilación de su promotor en células de cáncer de cuello uterino, mediada por la proteína viral E6 de VPH (Song et al,2015). Por último miRNA-21, se ha encontrado sobre-expresado diferencialmente en lesiones positivas a VPH que presentaron un mayor nivel de la oncoproteína E6 (Zheng and Wang,2011).

## Conclusiones

En resumen, existe una fuerte evidencia que sugiere que estos miRNAs se pueden encontrar modulados por el VPH, lo que apunta fuertemente a que además de participar en la evolución y progresión del CaP, se podrían proponer como nuevos biomarcadores tempranos que permitan definir si la modulación de la infección por el VPH, correlaciona con el desarrollo y evolución del CaP.

## Referencias

1. Ben, W., Yang, Y., Yuan, J., Sun, J., Huang, M., Zhang, D., and Zheng, J. 2015. Human papillomavirus 16 E6 modulates the expression of host microRNAs in cervical cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 54(4): 364–370.
2. Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Croce, C. M. 2002. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99(24):15524–15529.
3. Chen, J., and Zhao, K.N. 2015. HPV-p53-miR-34a axis in HPV-associated cancers. *Annals of Translational Medicine*. 3(21):331.
4. Chiantore, M. V., Mangino, G., Iuliano, M., Zangrillo, M. S., De Lillis, I., Vaccari, G., and Romeo, G. 2016. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins affect the expression of cancer related microRNAs: additional evidence in HPV induced tumorigenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.142(8):1751–1763.
5. Costa-Pinheiro, P., Ramalho-Carvalho, J., Vieira, F. Q., Torres-Ferreira, J., Oliveira, J., Gonçalves, C. S., Jerónimo, C. 2015. MicroRNA-375 plays a dual role in prostate carcinogenesis. *Clinical Epigenetics*. 7(1): 42.
6. Coussens, L. M., and Werb, Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*. 420(6917): 860–867.
7. Dennis, L. K., and Dawson, D. V. 2002. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*.13(1): 72–79.
8. Díaz-González, S. del M., Deas, J., Benítez-Bojiseauneau, O., Gómez-Cerón, C.,

- Bermúdez-Morales, V. H., Rodríguez-Dorantes, M., Peralta-Zaragoza, O. 2015. Utility of microRNAs and siRNAs in cervical carcinogenesis. *BioMed Research International*, 2015, 374924.
9. Duan, K., Ge, Y.C., Zhang, X.P., Wu, S.Y., Feng, J.-S., Chen, S.L., Fu, C.H. 2015. MiR-34a inhibits cell proliferation in prostate cancer by downregulation of SIRT1 expression. *Oncology Letters*.10(5):3223–3227.
10. Endzelinš, E., Melne, V., Kalniņa, Z., Lietuviets, V., Riekstina, U., Llorente, A., and Line, A. 2016. Diagnostic, prognostic and predictive value of cell-free miRNAs in prostate cancer: a systematic review. *Molecular Cancer*.15(1): 41.
11. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*.136(5): E359–E386.
12. Gómez-Gómez, Y., Organista-Nava, J., Ocádiz-Delgado, R., García-Villa, E., Leyva-Vazquez, M. A., Illades-Aguar, B., Gariglio, P. 2016. The expression of miR-21 and miR-143 is deregulated by the HPV16 E7 oncoprotein and 17β-estradiol. *International Journal of Oncology*. 49(2): 549–558.
13. Goto, Y., Kurozumi, A., Enokida, H., Ichikawa, T., and Seki, N. 2015. Functional significance of aberrantly expressed microRNAs in prostate cancer. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*. 22(3): 242–252.
14. Jackson, B. L., Grabowska, A., Ratan, H. L., Lee, R., Feinbaum, R., Ambros, V., Grasser, F. 2014. MicroRNA in prostate cancer: functional importance and potential as circulating biomarkers. *BMC Cancer*.14(1): 930.
15. Jiang, Q., Yeh, S., Wang, X., Xu, D., Zhang, Q., Wen, X., Chang, C. 2012. Targeting androgen receptor leads to suppression of prostate cancer via induction of autophagy. *The Journal of Urology*. 188(4): 1361–1368.
16. Lee, R. C., Feinbaum, R. L., and Ambros, V.1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 75(5):843–854.
17. le Sage, C., Nagel, R., Egan, D. A., Schrier, M., Mesman, E., Mangiola, A., Agami, R. 2007. Regulation of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *The EMBO Journal*. 26(15):3699–3708.
18. Li, J., Lam, M., Reproducibility Project: Cancer Biology, R. P. C., Abel, E., Angel, J., Kiguchi, K., Bader, A. 2015. Registered report: the microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *eLife*, 4, e06434.
19. Lo, U.G., Yang, D., and Hsieh, J.T. 2013. The role of microRNAs in prostate cancer progression. *Translational Andrology and Urology*. 2(3): 228–241.
20. Mirghani, H., Casiraghi, O., Amen, F., He, M., Ma, X.J., Saulnier, P., Vielh, P. 2015. Diagnosis of HPV-driven head and neck cancer with a single test in routine clinical practice. *Modern Pathology*. 28(12): 1518–1527.
21. Pillai, M. 2012. Interplay Between HPV Oncoproteins and MicroRNAs in Cervical Cancer. *InTech*. 347–360.
22. Porkka, K. P., Pfeiffer, M. J., Waltering, K. K., Vessella, R. L., Tammela, T. L. J., and Visakorpi, T. 2007. MicroRNA Expression Profiling in Prostate Cancer. *Cancer Research*. 67(13): 6130–6135.
23. Ribeiro, J., Marinho-Dias, J., Monteiro, P., Loureiro, J., Baldaque, I., Medeiros, R., and Sousa, H. 2015. MiR-34a and miR-125b expression in HPV Infection and Cervical Cancer Development. *BioMed Research International*. 2015, 304584.
24. Salazar, C., CalvoPiña, D., and Punyadeera, C. 2014. MiRNAs in human papilloma virus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Expert Review of Molecular Diagnostics*.14(8): 1033–1040.
25. Sapre, N., and Selth, L. A. 2013. Circulating MicroRNAs as Biomarkers of Prostate Cancer: The State of Play. *Prostate Cancer*. 2013, 539680.
26. Song, L., Liu, S., Zeng, S., Zhang, L., and Li, X. 2015. MiR-375 Modulates Radiosensitivity of HR-HPV-Positive Cervical Cancer Cells by Targeting UBE3A through the p53 Pathway. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 21: 2210–2217.
27. Sun, T., McKay, R., Lee, G.-S. M., and Kantoff, P. 2015. The role of miRNAs in prostate cancer. *European Urology*. 68(4):589–590.
28. Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C.-G., Ambs, S., Cimmino, A., Petrocca, F., Croce, C. M. 2005. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(7):2257–61
29. Wang, X., Wang, H.-K., Li, Y., Hafner, M., Banerjee, N. S., Tang, S., Zheng, Z.M. 2014. MicroRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.111(11): 4262–4267.
30. Williams, A. E., Perry, M. M., Moschos, S. A., Larner-Svensson, H. M., and Lindsay, M. A. 2008. Role of miRNA-146a in the regulation of the innate immune response and cancer. *Biochemical Society Transactions*. 36(6): 1211–1215.
31. Yin, C., Luo, C., Hu, W., Ding, X., Yuan, C., Wang, F., Wang, F. 2016. Quantitative and Qualitative Analysis of Circulating Cell-Free DNA Can Be Used as an Adjuvant Tool for Prostate Cancer Screening: A Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2016, 1–12.
32. Zheng, Z.M., and Wang, X. 2011. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. *Biochimica et Biophysica Acta*.1809(11–12):668–677.