

## miR-205 在肿瘤中的研究进展\*

张 文 综述, 曹志国 审校  
(皖西卫生职业学院, 安徽六安 237000)

**摘 要:** 近年来, 在多种类型肿瘤中均发现微小 RNA-205(miR-205) 的表达, miR-205 可通过靶向关键基因, 调控下游信号传导途径, 从而发挥促进或抑制肿瘤发生、发展的作用。该文论述了 miR-205 的结构特征、生物学作用及其在不同类型肿瘤中的表达和调控机制, 并探讨了其潜在的诊断和治疗价值, 以期为肿瘤的临床研究提供参考。

**关键词:** 微小 RNA-205; 肿瘤; 靶基因; 治疗

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.025

**中图法分类号:** R730.231

**文章编号:** 1673-4130(2020)12-1512-04

**文献标识码:** A

## Research progress of miR-205 in tumors\*

ZHANG Wen, CAO Zhiguo

(West Anhui Health Vocational College, Lu'an, Anhui 237000, China)

**Abstract:** In recent years, the expression of microRNA-205 (miR-205) has been found in many types of tumors, miR-205 can promote or inhibit the occurrence and development of tumors by targeting key genes to regulate the downstream signal transduction pathway. In the paper, the structural characteristics, biological functions, expression and regulatory mechanisms of miR-205 in different types of tumors are discussed, and its potential diagnostic and therapeutic value are also discussed, in order to provide reference for clinical research of tumors.

**Key words:** microRNA-205; tumor; target gene; treatment

微小 RNA(miRNA)是一类长 19~25 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 其主要通过沉默或降解信使 RNA(mRNA)在转录后调节基因表达, 阻碍 mRNA 翻译成蛋白质<sup>[1]</sup>。miRNA 的异常表达可能导致肿瘤的发生和发展<sup>[2]</sup>。目前关于微小 RNA-205(miR-205)的作用仍然存在争议, 其被证明既可促进肿瘤细胞增殖, 又可作为肿瘤抑制因子发挥抑制肿瘤侵袭的作用<sup>[3]</sup>。因此, 关于 miR-205 在不同肿瘤中的具体作用机制还有待进一步研究。

## 1 miR-205 的结构特征与生物学作用

miR-205 属于小型非编码 RNA, 与 miR-200 家族有关<sup>[4]</sup>。在人体内, miR-205 位于 1 号染色体长臂的第 2 个内含子上, 不靠近其他 miRNA, 其编码的基因序列为 5'-UCCUUCAUCCACCGGAGUCUG-3'。研究表明, miR-205 的细胞特异性表达被定位在上皮组织中<sup>[5]</sup>。在胚胎发育过程中, miR-205 被检测到作为内外胚层分化和精原形成两种生理过程的关键调控因子之一, miR-205 的诱导表达可刺激多能性胚胎干细胞的胚外内胚层细胞形成和黏附, 或触发多能性细胞的祖细胞, 调节精子形成<sup>[6]</sup>。miR-205 还被发现与人类原代滋养细胞的发育有关, miR-205 的表达水平升高能够抑制胎盘发育调节因子<sup>[7]</sup>。miR-205

的另一个重要生理作用是通过靶向前脂肪细胞中的糖原合酶激酶 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ), 导致  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的去磷酸化、Wnt 信号通路的激活, 从而抑制脂肪形成<sup>[8]</sup>。miR-205-5p 可通过靶向 Smad2 和抑制 Akt 信号通路抑制增生性瘢痕成纤维细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 在增生性瘢痕形成中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。miR-205 还可通过靶向人类表皮生长因子受体 3(ErbB3)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)、ZEB2 等在乳腺癌、黑色素瘤、肾癌、胶质母细胞瘤和肺癌中发挥抑癌作用, 以及通过调节乳腺癌、鼻咽癌和肺鳞癌中的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶(PTEN)、肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TRAF2)和含 SH2 结构域的肌醇 5 磷酸酶 2(SHIP2)发挥肿瘤启动子的双重作用<sup>[10]</sup>。同时, miR-205 还与肿瘤的放射抗性、化学疗法抗性有关, 对肿瘤的预后预测有重要意义<sup>[11]</sup>。

## 2 miR-205 在肿瘤中的表达及意义

**2.1 miR-205 与乳腺癌** 乳腺癌是全球主要的公共卫生问题之一, 我国乳腺癌的发病率和病死率也在迅速增加。乳腺癌是一种复杂的疾病, 具有显著的分子异质性。XIAO 等<sup>[12]</sup>研究发现, 在具有高度迁移能力和侵袭性的三阴乳腺癌(TNBC)细胞中, miR-205 表达水

\* 基金项目:安徽省自然科学基金一般项目(KJ2017B02)。

本文引用格式:张文,曹志国.miR-205 在肿瘤中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(12):1512-1515.

平极低,其可通过下调整合素  $\alpha 5$  抑制 TNBC 细胞转移。MAYORAL-VARO 等<sup>[13]</sup>也发现,在 SUM159PT 细胞(属于 TNBC 细胞系)中,miR-205 可抑制其靶标 VEGFA、ErbB3、ZEB1、Fyn 和 Lyn A/B 的表达,从而减少细胞增殖。GUAN 等<sup>[14]</sup>也发现,miR-205 是一种针对基底样乳腺癌(BLBC)的 miRNA 特异性基因,其可通过直接靶向和负调控原癌基因 Krüppel 样因子 12(KLF12)发挥抑癌基因的作用,miR-205 和 KLF12 可作为 BLBC 诊断和治疗的潜在生物标志物。谷氨酰胺转移酶 2(TG2)在多种肿瘤中可诱导上皮细胞间质转化(EMT)。SEO 等<sup>[15]</sup>研究发现,在乳腺癌中 TG2 通过抑制 miR-205 的表达来诱导乳腺癌细胞中的 EMT,而 miR-205 又可通过下调 EMT 标记物 ZEB1 的表达来抑制 EMT。STANKEVICINS 等<sup>[16]</sup>对从同一患者乳腺癌进展的不同阶段获得的 21T 系列细胞系进行了 miRNA 全局表达分析,发现与非侵入性细胞相比,miR-205-5p 是在转移细胞系中唯一下调的 miRNA,提示乳腺癌细胞迁移能力与 miR-205-5p 表达水平呈负相关。MA 等<sup>[17]</sup>也证明了 miR-205-5p 可能通过抑制内质网蛋白 29(ERp29)表达来抑制乳腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。上述研究均证实了 miR-205 在乳腺癌发生、发展中发挥着抑癌作用,但其机制还需进一步研究。

**2.2 miR-205 与结直肠癌(CRC)** CRC 是人类最常见的胃肠道恶性肿瘤之一,其早期转移是 CRC 患者死亡的主要原因<sup>[18]</sup>。有研究表明,在 CRC 患者的肿瘤标本中,蛋白酶激活受体 2(PAR2)水平与 miR-205 表达水平呈负相关,与骨成型蛋白受体 1B(BMPR1B)表达水平呈正相关。PAR2 的激活可减少 miR-205 表达水平,其可通过 miR-205/BMPR1B 途径促进 CRC 肿瘤细胞迁移<sup>[19]</sup>。LI 等<sup>[20]</sup>研究发现,miR-205 在 CRC 组织和细胞系中的表达水平明显下调,体外研究显示,miR-205 的过表达抑制了 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭。此外,cAMP 反应元件结合蛋白 1(CREB1)被鉴定为 miR-205 的靶标,miR-205 通过靶向 CREB1 基因抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭,从而发挥肿瘤抑制因子作用。LONG<sup>[21]</sup>发现 FBXW7 $\alpha$ /miR-205 途径在肿瘤相关巨噬细胞极化中起着重要作用,因此,可通过调节肿瘤微环境中巨噬细胞 FBXW7 $\alpha$ /miR-205 途径阻止 CRC 进一步发展。国内相关研究发现,CRC 转移患者 miR-205 表达水平明显低于未转移患者和健康对照者,且 miR-205 表达水平与特异 AT 序列结合蛋白 2(SATB2)表达水平呈明显正相关,推测 miR-205 可能在 CRC 肿瘤细胞侵袭、转移中发挥作用<sup>[22]</sup>。因此,miR-205 有望成为 CRC 的潜在治疗靶标。

**2.3 miR-205 与卵巢癌** 卵巢癌是最常见的致命性肿瘤之一,卵巢癌患者的 5 年生存率 $<45\%$ <sup>[23]</sup>。研究发现,miR-205 的表达水平在卵巢癌组织中显著上调,并与卵巢癌患者不良预后相关,miR-205 过表达可促进体外卵巢癌细胞增殖和侵袭,且高水平 miR-

205 与卵巢癌患者的高病理分级和晚期临床分期相关<sup>[24]</sup>。CHU 等<sup>[25]</sup>研究发现,PTEN 和 Smad4 是 miR-205 的关键靶基因,在卵巢癌组织中,PTEN 和 Smad4 的表达水平明显下调;在体外研究中,miR-205 过表达明显抑制 Smad4 和 PTEN 的表达。WEI 等<sup>[26]</sup>也发现,miR-205 对卵巢癌细胞系(OVCAR-5、OVCAR-8 和 SKOV-3)的侵袭具有促进作用,miR-205 通过直接靶向转录因子 21(TCF21)减弱了 TCF21 对细胞侵袭的抑制作用。基质金属蛋白酶(MMP)在肿瘤侵袭和转移中起重要作用,TCF21 可抑制 MMP-2 和 MMP-10,降低卵巢癌细胞的侵袭能力。miR-205 在卵巢癌中主要发挥促癌作用。

**2.4 miR-205 与肝癌** 肝癌是全球癌症相关死亡的第 3 大常见原因。目前,在肝癌诊断和治疗等方面的研究虽取得了一定进展,但由于肝癌复发率高,对常见化疗、放疗药物的耐药性等原因,导致肝癌患者的预后仍然较差,肝癌患者和肝内或肝外转移癌患者的 5 年生存率 $<5\%$ <sup>[27-28]</sup>。研究表明,miR-205 在肝癌细胞、组织和细胞系中表达水平下调,异位 miR-205 表达可抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭。此外,VEGFA 被鉴定为肝癌细胞中 miR-205 的功能性下游靶标,miR-205 通过直接靶向 VEGFA 抑制肝癌细胞的生长和转移<sup>[29]</sup>。但有研究发现,miR-205 可能通过靶向肝癌细胞中的 3'非翻译区负向调节泛素特异性肽酶 7(USP7)蛋白的表达水平,而 USP7 蛋白的表达水平下调通常有助于肿瘤转化<sup>[30-32]</sup>。在分子水平上,USP7 已被确定为 p53 信号通路的关键调节因子,其具有稳定和防止 p53 蛋白降解的作用,故 USP7 缺乏会导致诱变的基因组不稳定性增加<sup>[33]</sup>。SHAO 等<sup>[34]</sup>研究发现,经 5-氟尿嘧啶(5-Fu)处理后的 Bel-7402 细胞中 miR-205-5p 的表达水平上调,抑制 miR-205-5p 的表达可通过 PTEN/JNK/ANXA3 途径逆转肝癌对 5-Fu 的化学治疗抗性。因此,在已有文献报道中,miR-205 在肝癌中发挥的作用具有双重性。

**2.5 miR-205 与其他肿瘤** ZHANG 等<sup>[35]</sup>研究发现,膀胱癌中脑源性神经营养因子(BDNF)rs6265 的多态性可抑制 miR-205 的表达,从而上调细胞周期蛋白 J 在膀胱癌中的表达,促进膀胱癌细胞的增殖。LI 等<sup>[36]</sup>研究发现,甲状腺癌组织中 miR-205 的表达水平降低,miR-205 可通过靶向 Yes 相关蛋白 1(YAP1)抑制肿瘤细胞生长和侵袭,其可能成为治疗甲状腺癌的新靶点。此外,有研究表明,miR-205 在胶质母细胞瘤组织和细胞系中的表达水平下降,miR-205 可通过靶向和负调控 ZEB1,抑制 Akt/mTOR 信号传导途径激活,阻止 EMT 进程,从而抑制胶质母细胞瘤的迁移和侵袭<sup>[37]</sup>。一项关于口腔鳞状细胞癌的研究发现,miR-205-5p 可直接调节金属蛋白酶-2(TIMP2),从而抑制前基质 TIMP2 活化,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。

### 3 结 语

miR-205 在多种类型肿瘤中均发挥着重要的生物学作用,其既具有促进肿瘤发生、发展的促癌作用,

也具有抑制肿瘤发生、发展的抑癌作用,为临床肿瘤的诊断、治疗提供了新的思路。但目前关于 miR-205 在肿瘤中的作用机制尚不完全明确,仍需进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] IBRAHIM S A, HASSAN H, GOETTE M. MicroRNA regulation of proteoglycan function in cancer[J]. FEBS J, 2014, 281(22):5009-5022.
- [2] MCGUIRE A, BROWN J A, KERIN M J. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring[J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34(1):145-155.
- [3] WANG D, QIU C X, ZHANG H J, et al. Human MicroRNA oncogenes and tumor suppressors show significantly different biological patterns: from functions to targets[J]. PLoS One, 2010, 5(9):e13067.
- [4] GREGORY P A, BERT A G, PATERSON E L, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(5):593-601.
- [5] WANG H, CHEN B, DUAN B, et al. MiR205 suppresses cell proliferation, invasion, and metastasis via regulation of the PTEN/AKT pathway in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4):3343-3349.
- [6] LI C, FINKELSTEIN D. Arf tumor suppressor and miR-205 regulate cell adhesion and formation of extraembryonic endoderm from pluripotent stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(12):e1112-e1121.
- [7] MOUILLET J F, CHU T, NELSON D M, et al. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts[J]. FASEB J, 2010, 24(6):2030-2039.
- [8] YU J, CHEN Y, QIN L, et al. Effect of miR-205 on 3T3-L1 preadipocyte differentiation through targeting to glycogen synthase kinase 3 beta[J]. Biotechnol Lett, 2014, 36(6):1233-1243.
- [9] QI J, LIU Y F, HU K, et al. MicroRNA-205-5p regulates extracellular matrix production in hyperplastic scars by targeting Smad2[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6):2284-2290.
- [10] QIN A Y, ZHANG X W, LIU L, et al. MiR-205 in cancer: an angel or a devil? [J]. Eur J Cell Biol, 2013, 92(2):54-60.
- [11] PAN F, MAO H, BU F F, et al. Sp1-mediated transcriptional activation of miR-205 promotes radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(4):5735-5752.
- [12] XIAO Y J, LI Y F, TAO H, et al. Integrin  $\alpha 5$  down-regulation by miR-205 suppresses triple negative breast cancer stemness and metastasis by inhibiting the Src/Vav2/Rac1 pathway[J]. Cancer Lett, 2018, 433:199-209.
- [13] MAYORAL-VARO V, CALCABRINI A, SANCHEZ-BAILON M P. MiR-205 inhibits stem cell renewal in SUM159PT breast cancer cells[J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0188637.
- [14] GUAN B, LI Q, SHEN L, et al. MicroRNA-205 directly targets Krüppel-like factor 12 and is involved in invasion and apoptosis in basal-like breast carcinoma[J]. Int J Oncol, 2016, 49(2):720-734.
- [15] SEO S, MOON Y, CHOI J, et al. The GTP binding activity of transglutaminase 2 promotes bone metastasis of breast cancer cells by downregulating microRNA-205[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(3):597-607.
- [16] STANKEVICINS L, BARAT A, DESSEN P, et al. The microRNA-205-5p is correlated to metastatic potential of 21T series: a breast cancer progression model[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0173756.
- [17] MA C, SHI X, GUO W, et al. MiR-205-5p downregulation decreases gemcitabine sensitivity of breast cancer cells via ERp29 upregulation[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5):3525-3533.
- [18] CHAFFER C L, WEINBERG R A. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331(6024):1559-1564.
- [19] YANG X, YANG L, MA Y M, et al. MicroRNA-205 mediates proteinase-activated receptor 2 (PAR2)-promoted cancer cell migration[J]. Cancer Invest, 2017, 35(9):601-609.
- [20] LI P, XUE W J, FENG Y, et al. MicroRNA-205 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1) [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(10):2053-2059.
- [21] LONG Y. Identification of FBXW7 $\alpha$ -regulated genes in M1-polarized macrophages in colorectal cancer by RNA sequencing[J]. Saudi Med J, 2019, 40(8):766-773.
- [22] 王桂琦, 谷敬锋, 高英超, 等. 调控结直肠癌转移相关基因 SATB2 中重要 miRNAs 在直肠癌肿瘤进展中作用研究 [J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(6):551-554.
- [23] MAHDIAN-SHAKIB A, DOROSTKAR R, TAT M, et al. Differential role of microRNAs in prognosis, diagnosis, and therapy of ovarian cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:592-600.
- [24] NIU K, SHEN W, ZHANG Y, et al. MiR-205 promotes motility of ovarian cancer cells via targeting ZEB1 [J]. Gene, 2015, 574(2):330-336.
- [25] CHU P, LIANG H, JIANG A L, et al. MiR-205 regulates the proliferation and invasion of ovarian cancer cells via suppressing PTEN/Smad4 expression [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5):7571-7578.
- [26] WEI J, ZHANG L H, LI J, et al. MicroRNA-205 promotes cell invasion by repressing TCF21 in human ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1):33-39.
- [27] WU Y, CAIN-HOM C, CHOY L, et al. Therapeutic antibody targeting of individual notch receptors[J]. Nature, 2010, 464(7291):1052-1057.
- [28] HUANG X L, QIN J J, LU S. Up-regulation of miR-877 induced by paclitaxel inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation though targeting FOXM1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2):1515-1524.
- [29] ZHAO X Y, ZHOU S, WANG D Z, et al. MicroRNA-205 is downregulated in hepatocellular carcinoma and inhibits cell growth and metastasis via directly targeting vascular

endothelial growth factor A[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2207-2214.

- [30] ZHU L, LIU R, ZHANG W, et al. MicroRNA-205 regulates ubiquitin specific peptidase 7 protein expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4652-4656.
- [31] LEE J T, GU W. The multiple levels of regulation by p53 ubiquitination[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 86-92.
- [32] COLLAND F. The therapeutic potential of deubiquitinating enzyme inhibitors[J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38(1): 137-143.
- [33] LEE M H, LOZANO G. Regulation of the p53-MDM2 pathway by 14-3-3 sigma and other proteins[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(3): 225-234.
- [34] SHAO P, QU W K, WANG C Y, et al. MicroRNA-205-5p regulates the chemotherapeutic resistance of hepatocellular carcinoma cells by targeting PTEN/JNK/ANXA3 pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9): 4300-4307.

[35] ZHANG J, SONG N, DUAN Z Q. Rs6265 polymorphism in brain-derived neurotrophic factor (Val/Val and Val/Met) promotes proliferation of bladder cancer cells by suppressing microRNA-205 and enhancing expression of cyclin J[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 7297-7308.

[36] LI D W, WANG Q, LI N, et al. MiR-205 targets YAP1 and inhibits proliferation and invasion in thyroid cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1674-1681.

[37] CHEN W, KONG K K, XU X K, et al. Downregulation of miR-205 is associated with glioblastoma cell migration, invasion, and the epithelial-mesenchymal transition, by targeting ZEB1 via the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2): 485-495.

[38] NAGAI H, HASEGAWA S, UCHIDA F, et al. MicroRNA-205-5p suppresses the invasiveness of oral squamous cell carcinoma by inhibiting TIMP2 expression[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(3): 841-850.

(收稿日期: 2019-09-26 修回日期: 2020-04-12)

• 综 述 •

## 寨卡病毒检测技术的研究进展\*

郑茂综述, 刘晓<sup>△</sup>, 袁成良 审校

(四川省德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000)

**摘要:** 寨卡病毒是一种经蚊媒传播的单链 RNA 病毒, 属于黄病毒科黄病毒属, 目前暂无靶向抗病毒药物及病毒疫苗。近年来, 全球范围内屡次暴发寨卡病毒疫情, 我国也陆续出现输入性感染病例, 已严重威胁公共安全。寨卡病毒的实验室检测主要包括病毒分离培养、血清学检测、核酸检测及生物传感器检测等, 该文就近年来寨卡病毒检测技术的研究进展进行综述。

**关键词:** 寨卡病毒; 早期感染; 检测技术; 酶联免疫吸附试验; 聚合酶链反应

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.026

**中图法分类号:** R511

**文章编号:** 1673-4130(2020)12-1515-05

**文献标识码:** A

### Research progress of Zika virus detection technology\*

ZHENG Mao, LIU Xiao<sup>△</sup>, YUAN Chengliang

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China)

**Abstract:** Zika virus is a single-stranded RNA virus transmitted by mosquitoes, which belongs to the flaviviridae flavivirus. Currently, there are no targeted antiviral drugs and virus vaccines. In recent years, there have been repeated outbreaks of Zika virus worldwide, and imported infection cases have also appeared in China, which has seriously threatened public safety. The laboratory detection of Zika virus mainly include virus isolation culture, serological detection, nucleic acid detection and biosensor detection. The paper reviews the recent research progress of Zika virus detection technology.

**Key words:** Zika virus; early infection; detection technology; enzyme-linked immunosorbent assay; polymerase chain reaction

寨卡病毒属于黄病毒科黄病毒属, 为单股正链 RNA 包膜病毒, 直径为 40~70 nm, 核酸长度约 10.7 kb, 分别编码 3 种结构蛋白(C、prM/M、E)和 7

种非结构蛋白(NS1、NS2a、NS2b、NS3、NS4a、NS4b、NS5)<sup>[1]</sup>。寨卡病毒进入人体后, 多以隐性感染为主, 引起低热、皮疹、结膜炎及关节肌肉痛等非特异性临

\* 基金项目: 四川省卫生健康委员会课题(18PJ579)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liuxiao89@163.com。

本文引用格式: 郑茂, 刘晓, 袁成良. 寨卡病毒检测技术的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1515-1519.