

外泌体在肿瘤诊治中的研究进展

刘 敏¹, 王俊娥², 帖妍玥¹, 尹树慧¹

(1. 内蒙古国际蒙医医院 检验科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古国际蒙医医院 功能检查科)

摘 要: 外泌体是由多囊泡体(MVBS)与细胞膜融合并接触形成的, 它能释放纳米以及有生物活性的小囊泡; 直径为 30~100nm, 几乎所有活细胞均可分泌, 尤以肿瘤细胞分泌更为旺盛。根据其特性使得外泌体在肿瘤的诊断中有着很大的开发前景。

关键词: 外泌体; 肿瘤; 研究进展

中图分类号: R1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)05-0558-03

RESEARCH PROGRESS OF EXOSOMES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMORS

LIU Min, WANG Jun-e, TIE Yan-yue, et al.

(Optometry Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: Exosomes are formed by the contact and fusion of MVBS and cell membrane, and release nano and bioactive vesicles; the diameter is 30~100nm, almost all living cells can secrete exosomes, especially tumor cells. According to its characteristics, exosomes have a great development prospect in the diagnosis of tumors.

Key words: exosomes; tumors; research progress

外泌体在 1983 年被首次报道, 在网织红细胞中发现, 但由于早期对外泌体认识的不足, 所以在起初, 其仅被人们认为是细胞外的“垃圾”。在正常组织细胞中, 外泌体主要参与调节免疫应答反应以及细胞的突触生理功能^[1]。在病理组织细胞中, 人们主要是研究外泌体在肿瘤诊治中的作用和功能。研究表明, 外泌体通过细胞间的交流通讯广泛参与肿瘤的进程^[2], 例如: 肿瘤的侵袭, 生长以及血管的生成等多种功能相关^[3-5], 还参与肿瘤周围环境的变化^[6, 7]。肿瘤的外泌体来源于生物的多种体液, 比如胸腔积液^[8]、尿液^[9]、血液^[10]以及唾液^[11], 同时其具有独特的生物学特性, 因此其逐渐成为人们关注的热点。

肿瘤细胞之间通过外泌体传导分子信息, 并且外泌体还影响肿瘤细胞生长及扩散和迁徙等各个方面。机体的肿瘤细胞主要通过间质细胞的信号

传递作用, 影响肿瘤细胞的周围环境, 进而促进肿瘤细胞的生长及抑制其凋亡^[12]。现有关研究表明, 肿瘤来源的外泌体可以通过诱导相关肿瘤细胞上皮-间质的转化(ETM)以及通过基质细胞作用于机体的微环境加速肿瘤新生血管的生成和免疫抑制, 以及癌相关成纤维细胞的转化等相关机制来促进肿瘤的生长及转移。近几年来, 肿瘤外泌体的研究越来越受到人们的关注, 现就性肿瘤来源的外泌体在肿瘤进展中的作用进行综述。

1 外泌体影响机体的免疫细胞

相关研究表明, 机体受到外来物质刺激, 或者外界的肿瘤细胞, 会刺激机体产生免疫细胞及外泌体, 它们能够调节免疫系统, 并且外泌体可以调节

收稿日期: 2020-06-14; 修回日期: 2020-08-15

基金项目: 2017 年度自治区卫生计生科研计划项目(201703046)

作者简介: 刘敏(1984-), 女, 内蒙古国际蒙医医院检验科中级检验师。

通讯作者: 王俊娥, 主任医师, E-mail: zw831025@163.com 内蒙古国际蒙医医院功能检查科, 010020

免疫细胞,参与免疫应答。

来源于肿瘤细胞的外泌体可以携带肿瘤相关抗原并且能刺激机体的免疫细胞产生抗肿瘤免疫应答,但也可以干扰免疫识别,抑制T细胞、组织相关细胞及自然杀伤细胞等与免疫相关的细胞,进而加速肿瘤细胞的逃逸及转移。

来源于肿瘤细胞的外泌体,可通过降低NK细胞的毒性,抑制树突状细胞的分化及成熟障碍,并且诱导组织细胞的极化和抑制细胞毒性T细胞的损伤以及诱导调节性T细胞分泌免疫抑制因子(转化生长因子- β 11、白细胞介素-10)的产生,并可通过调控B细胞的活化来逃避免疫细胞的攻击^[13]。外泌体还可以通过释放MHCI类抗原配体A和B,结合NK细胞的WKG2D受体,通过下调NK细胞对NKG2D受体的表达进而阻止NK细胞杀伤肿瘤细胞^[14]。外泌体中表达的上皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)有抗白细胞粘附性的作用,阻活化的内皮细胞与白细胞粘附,抑制免疫应答^[15]。

2 外泌体促进新生血管形成

血管生成:是指在毛细血管或毛细血管后静脉形成的新的血管;血管的形成需要是促血管形成因子和抑制血管生成因子的相互作用,正常情况下身体处于相对稳定中,但由于外界环境的影响会促使血管生成系统激活或抑制。

肿瘤细胞的生存发展需要营养物质的供给以及代谢产物的排出。肿瘤来源的外泌体是促进血管生成的重要机制之一。研究表明,外泌体含有的蛋白miRNA, LncRNA等可通过激活VEGF/VEGFR通路直径促进血管新生,或可通过Notch通路间接促进血管的生成,进而对肿瘤的产生起重要作用^[16]。外泌体中的miR-23a可通过紧密连接蛋白EO-1和靶向脯氨酰羟化酶来影响机体血管的生长。外泌体IncANAs[(CAT2, DOU3F3),它来源于神经胶质瘤,它的功能是促进肿瘤细胞血管的生长^[17]。并且在缺氧的环境下,肿瘤细胞的外泌体,被机体内皮细胞消化后,影响相关血管的生长^[18]。此外外泌体中的miR-105,它作用于紧密连接蛋白1(ZO-1),影响机体血管内皮细胞的紧密连接,加速肿瘤细胞发生远处转移,侵袭^[19]。

3 外泌体促进肿瘤的进展及转移

上皮间充质转化(EMT)参与肿瘤细胞的转移与侵袭^[20, 21]。相关研究表明,肿瘤来源的外泌体通过影响相关细胞的生物活性,以及机体细胞EMT的转化,进而促进肿瘤细胞的发生发展^[22]。此外,Zhang等研究发现在缺氧的情况下,来源于骨髓的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)它可以释放大量的外泌体,这些外泌体通过激活STAT3信号转导通路,诱发上皮间充质转化,通过miR-210-3p、miR-193a-3p和miR-5100作用于相应的受体细胞,进而促进肿瘤细胞的转移与侵袭^[23]。此外,来源于外泌体的miRNAs还通过增加血管的通透性或增强远处器官的转移,促进肿瘤细胞的扩散与侵袭。骨转移将会对机体产生严重的破坏作用,Valencia等研究表明,来源于外泌体的miR-192通过减少骨溶解以及抑制肿瘤血管生成,抑制肺癌的骨转移^[24]。

肿瘤源性外泌体通过抑制免疫细胞生长、分化成熟或通过调节相关细胞因子表达水平影响细胞信号转导通路从而抑制机体免疫功能,从而促进肿瘤进一步发展COSTA-SILVA等^[25]发现,胰腺癌分泌的外泌体中的巨噬细胞移动抑制因子(MIF),通过激活纤维化信号通路使肝脏星状细胞产生大量纤连蛋白并募集大量巨噬细胞及中性粒细胞促进转移前微环境形成,介导胰腺癌肝转移。

来源于肿瘤细胞的外泌体,可通过降低NK细胞的毒性,抑制树突状细胞的分化及成熟障碍,并且诱导组织细胞的极化和阻止细胞毒性T细胞的免疫损伤并且能促使调节性T细胞调节机体的免疫应答反应。来源于乳腺癌的外泌体可刺激巨噬细胞极化,从而促进机体的肿瘤细胞侵袭与转移。来源于前列腺癌细胞的外泌体,通过Fas配体及剂量依赖方式的作用,阻止细胞毒性T细胞的增值。

总之,来源于肿瘤细胞的外泌体,通过与机体免疫细胞的密切联系,促使肿瘤细胞逃脱免疫系统的识别,从而促进肿瘤的发展及转移。

4 外泌体作为药物载体的作用

由于外泌体具有脂质双分子层结构,它的疏水区能与疏水性药物结合,通过脂质双分子层游走于机体的各种屏障,由于外泌体是来源于机体的自身细胞,因此在机体内具有良好的稳定性,它通过自身膜蛋白与靶细胞相互识别,把包裹的药物准确无误的送达到受体细胞。此外,由于外泌体的体积

小,它不能被单核吞噬细胞吞噬,因此外泌体可以把自身携带的药物送达到药物不能送达的器官,并能提高药物在机体的利用率。目前化疗是治疗肿瘤重要方式,但化疗有一定的副作用,化疗在杀死癌细胞的同时也能损害自身正常细胞。外泌体是来源于机体自身细胞,它可以通过磷脂质双层结构包裹药物,当遇到靶细胞时,通过与肿瘤细胞的质膜融合,释放药物,已达到靶向治疗,这种功能避免药物对机体正常细胞的损伤。肿瘤增长的主要原因是由于其内部血管过度增生。阿霉素可以通过抑制肿瘤内部血管的增生,来抑制肿瘤的增长。

5 小结及展望

肿瘤来源的外泌体可通过免疫逃逸,促进新生血管的形成,抑制机体免疫功能及促进转移前微环境形成中均发挥着重要作用。目前,虽已对外泌体的部分组成成份在肿瘤的发生及进展中的作用和机制有阐明,但因其组成复杂,更多成份的作用有待研究进一步揭开。同时,由于外泌体的低免疫源性,其可作为纳米载体的特性将为肿瘤微环境调节及靶向治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Wolfers, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming[J]. Nat Med, 2001;7(3):297-303
- [2] Chen S, Datta-Chaudhuri A, Deme P. Lipidomic characterization of extracellular vesicles in human serum. J Circ Biomark, 2019; 8:1-12
- [3] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. J Control Release, 2015;219:278-294
- [4] Li H, Luo Y, Zhu L, et al. Glia-derived exosomes: promising therapeutic targets. Life Sci, 2019
- [5] Li X, Li C, Zhang L, et al. The significance of exosomes in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. Mol Cancer, 2020;19(1): 1-11
- [6] Wan Z, Gao X, Dong Y, et al. Exosome-mediated cell-cell communication in tumor progression. Am J Cancer Res, 2018; 8(9): 1661-1673
- [7] Le M T, Hamar P, Guo C, et al. miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. J Clin Invest, 2014;124(12): 5109-5128
- [8] Roman-Canal B, Moiola C P, Gatiús S, et al. EV-associated miRNAs from pleural lavage as potential diagnostic biomarkers in lung cancer. Sci Rep, 2019;9(1): 15057
- [9] Bryzgunova OE, Zaripov MM, Skvortsova TE, et al. Comparative study of extracellular vesicles from the urine of healthy individuals and prostate cancer patients. PLoS One, 2016;11:6
- [10] Caby M P, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, et al. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. Int Immunol, 2005;17(7): 879-887
- [11] Ogawa Y, Kanai-Azuma M, Akimoto Y, et al. Exosome-like vesicles with dipeptidyl peptidase IV in human saliva. Biol Pharm Bull, 2008;31(6): 1059-1062
- [12] Meehan K, Vella LJ. The contribution of tumour-derived exosomes to the hallmarks of cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2016;53(2):121-31
- [13] Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity[J]. Onco-immunology, 2015;4(9): e1027472
- [14] Ashiru O, Boutet P, Fernandez-Messinall, et al. Natural killer Cell cytotoxicity is suppressed by exposure to the human NKG2d ligand MICA*008 that is shed by tumor cells in exosomes [J]. Cancer Res, 2010;70(2):481-189
- [15] Lee HM, Choi EJ, Kim JH, et al. A membranous form of ICAM-1 on exosomes efficiently blocks Leckaytle adhesion to activated endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010;397(2):251-256
- [16] 李冬阳, 金悦, 刘云鹏, 等. 肿瘤来源的外泌体在肿瘤发生发展中的作用及机制[J]. 解剖科学进展, 2019;25(04):461-464+468
- [17] 王超群, 孙钦. 外泌体与肿瘤侵袭转移相关研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2016;43(1):99-103
- [18] Kucharczyk P, Christianson HC, Welch, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013;110(18):7312-7317
- [19] Salehi M, Sharifi M. Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities: Exosomal miRNAs and cancer diagnosis[J]. J Cell Physiol, 2018;233(9):6370-6380
- [20] Tang H, Huang X, Wang J, et al. circKIF4A acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer. Mol Cancer, 2019;18(1): 23-31
- [21] Ye F, Gao G, Zou Y, et al. circFBXW7 Inhibits Malignant Progression by Sponging miR-197-3p and Encoding a 185-aa Protein in Triple-Negative Breast Cancer. Mol Ther Nucleic Acids, 2019;18:88-98
- [22] Kim J, Afshari A, Sengupta R, et al. Replication study: melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. Elife, 2018
- [23] Zhang X, Sai B, Wang F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT. Mol Cancer, 2019;18(1): 40-55
- [24] Valencia K, Luis-Ravelo D, Bovy N, et al. miRNA cargo within exosome-like vesicle transfer influences metastatic bone colonization. Mol Oncol, 2014;8(3): 689-703
- [25] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. Nat Cell Biol, 2015;17(6):816-826