

综述

外泌体调控肿瘤侵袭转移的研究进展

李 星, 何彩一, 刘 亮*

(河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 石家庄 050011)

摘要: 外泌体(exosomes)是一种由多种类型细胞分泌的磷脂双层膜囊泡, 直径在30~100 nm之间。它们存在于几乎所有体液中, 如血液、脑脊液、尿液、胆汁、乳汁等。外泌体能够携带多种物质, 介导细胞间通讯并反映来源细胞的状态。外泌体在肿瘤进展中发挥了重要的作用, 它们可以通过促进肿瘤细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、形成转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN)以及促进促炎症和免疫抑制微环境的形成, 促进肿瘤的侵袭转移。本文综述了外泌体调控肿瘤侵袭转移的作用机制, 包括外泌体介导的细胞间信号传递、外泌体调控肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等方面。此外, 本文还探讨了外泌体在肿瘤微环境中的作用及其与免疫逃逸的关系, 期望为深入研究外泌体对肿瘤的调控作用提供新的思路、为肿瘤治疗提供新的靶点和策略。

关键词: 外泌体; 肿瘤侵袭转移; 上皮-间质转化; 转移前微环境; 免疫抑制

Research progress of exosomes in the regulation of tumor invasion and metastasis

LI Xing, HE Caiyi, LIU Liang*

(Tumor Institute, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Exosomes are phospholipid bilayer membrane vesicles with a diameter of 30~100 nm that are secreted by various types of cells. They are present in almost all body fluids, such as blood, cerebrospinal fluid, urine, bile, breast milk and others. Exosomes can carry various cargoes to mediate cell-to-cell communication and reflect the state of donor cells. Exosomes play a crucial role in tumor progression by promoting the invasion and metastasis of tumors through facilitating epithelial-mesenchymal transition (EMT) of cancer cells, establishing pre-metastatic niche (PMN) and forming an inflammatory and immunosuppressive microenvironment. This paper provides a comprehensive overview of the mechanisms by which exosomes regulate tumor invasion and metastasis, encompassing their function in intercellular signaling, as well as their regulation of tumor cell proliferation, migration, and invasion. Additionally, this review explores the role of exosomes in the tumor microenvironment and their relationship with immune evasion, hoping to provide new insights on the regulatory function of exosomes in tumors and offer promising targets and strategies for cancer therapy.

Key Words: exosomes; tumor invasion and metastasis; epithelial-mesenchymal transition; pre-metastatic niche; immunosuppression

收稿日期: 2023-03-24

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题项目(20230140); 河北省引进国外智力项目(冀科专函[2022]11号); 河北省政府资助临床医学人才培养项目(冀卫办科教[2021]9号)

第一作者: E-mail: lixinglx2013@163.com

*通信作者: E-mail: LiangLhebm@hebm.edu.cn

肿瘤的侵袭转移是癌症死亡的主要原因，它是肿瘤细胞脱离原发部位并定植于远处继发部位的过程。肿瘤细胞要迁移到另一个部位并在其中增殖，就必须在一系列转移级联反应中存活下来，以往关于肿瘤转移的研究多集中在肿瘤细胞本身，近年来发现，肿瘤细胞与其他细胞间的信息交流在肿瘤侵袭转移中发挥着重要作用。外泌体是由多种细胞分泌的纳米级大小的囊泡，由脂质双层膜包裹，携带多种生物分子如蛋白质、多糖、脂质、核酸等，当外泌体被其他细胞摄取时，这些生物分子转移到受体细胞并影响受体细胞的表型，因此，外泌体被认为是细胞间通讯的重要媒介。近年来，外泌体在癌症中的作用受到越来越多的关注，在肿瘤转移过程中，外泌体可以通过多种机制促进肿瘤进展，包括促进肿瘤迁移和侵袭、调节肿瘤免疫逃逸等。另外，外泌体也可作为肿瘤治疗和液体活检的潜在靶点。对外泌体在肿瘤中的研究有助于进一步理解肿瘤发生发展的机制，为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和方法。本文将对外泌体在肿瘤侵袭转移过程中发挥的作用进行综述。

1 外泌体简介

1.1 外泌体的形成及生物学特征

外泌体是由多囊泡小体(multivesicular bodies, MVB)与质膜融合后释放的小泡，这一过程最初由Harding等^[1]在大鼠网织红细胞向成熟红细胞转变过程中发现。随后，在绵羊网织红细胞中同样观察到这种小泡并将其命名为外泌体^[2,3]。外泌体直径为30~100 nm，也有很多研究者认为其直径范围在30~150 nm，圆形双层膜结构，密度在1.13~1.19 g/mL之间，电镜下呈双凹圆盘状或杯状，囊泡内含有蛋白质、脂质及mRNA、micro-RNA(miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等多种生物活性物质，可参与细胞间通讯，调控机体免疫反应、细胞分化、组织修复和再生、肿瘤生长等生理或病理过程^[4-6]。

外泌体的释放需经历MVB中腔内囊泡的形成、MVB向细胞膜的移动及MVB与胞膜的融合三个过程^[7]。首先细胞膜通过内吞作用形成早期核内体，早期核内体膜反向出芽并包裹特异分选的蛋

白质、脂质、核酸等物质形成多个腔内囊泡，含有腔内囊泡的核内体称为晚期核内体，晚期核内体进一步成熟发展为MVB^[8]。MVB形成后，一部分与溶酶体融合使其内容物降解，另一部分与细胞膜融合释放外泌体，调节两者之间平衡的机制尚不清楚，有待进一步研究。

1.2 外泌体的分离和鉴定

外泌体的分离纯化方法主要有超速离心法、密度梯度离心法、超滤法、色谱法、免疫磁珠法、微流控技术、外泌体提取试剂盒等，每种方法都各有利弊。目前使用最广泛的是超速离心法^[9]。外泌体的鉴定可以从形态结构、粒子大小、标志蛋白等方面进行。透射电镜下观察外泌体的形态特征，纳米追踪分析技术或动态光散射技术检测外泌体的粒径及浓度，酶联免疫吸附实验、蛋白免疫印迹法或者流式细胞术可以检测外泌体膜上的四跨膜蛋白家族、热休克蛋白和TSG101等表面特异蛋白。

2 外泌体调控侵袭转移的机制

肿瘤的侵袭转移是一个复杂的过程，涉及多个因素。该过程包括局部浸润、侵入血管并在循环系统中存活、在远处器官部位停滞、渗出血管并在局部组织定植形成转移等^[10]。外泌体在这个侵袭转移级联反应中的每一步都发挥着不同的作用：首先，通过促进肿瘤细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)启动肿瘤的转移；其次，被远端器官组织摄取，并在那里形成适宜肿瘤细胞定居的转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN)；最后，建立促炎症和免疫抑制微环境，逃脱免疫监视以利于肿瘤生长。

2.1 外泌体与EMT

EMT是指肿瘤细胞失去上皮特性并获得间质特性的过程，在这一过程中上皮细胞标记物E-钙黏蛋白表达下降，间质标记物如波形蛋白、N-钙黏蛋白等表达升高，细胞失去极性，黏附能力下降而迁移、侵袭和降解细胞外基质的能力增强，这使它们可以侵入肿瘤周围组织和血管，进入血液循环^[11]。EMT是肿瘤侵袭转移起始最重要的过程，与EMT相关的信号分子-有Snail、Slug、Smad、Twist以及转化生长因子- β (cytokine-

transforming growth factor- β , TGF- β)等^[12]。外泌体可以通过传递特定的信号分子影响细胞内的信号通路, 从而参与调控细胞的EMT过程。研究表明, 某些肿瘤细胞释放的外泌体可以通过调节接受细胞的信号通路, 促进EMT过程, 从而促进癌细胞的转移和侵袭能力。如高转移性MHCC97H肝癌细胞分泌的外泌体可以通过MAPK/ERK通路增加低转移性HLE肝癌细胞EMT启动子Zeb1、Zeb2和Slug的表达, 诱导EMT, 增强低转移性肝癌细胞迁移和侵袭的能力^[13]。在肾透明细胞癌中, 肿瘤干细胞分泌的外泌体携带miR-19b-3p在癌细胞间进行传递, 其可以通过抑制PTEN的表达增加N-钙黏蛋白、波形蛋白和Twist的表达, 促进EMT途径的激活, 使肿瘤细胞获得高转移能力^[14]。该研究还发现, 外泌体中富含整合素CD103, 这可能是肿瘤选择转移器官的关键因素。另有研究显示, 结直肠癌细胞外泌体中的miR-335-5p可以通过下调靶基因的表达, 激活EMT途径^[15]。此外, 肿瘤外泌体中的环状RNA(circular RNA, circRNA)也可以诱导EMT。Wang等^[16]通过对宫颈癌细胞外泌体中的circRNA研究发现, circ_PVT1可以通过抑制miR-1286促进EMT的发生。在缺氧条件下, 胰腺癌细胞分泌的外泌体能够以缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)依赖的方式增加miR-301a-3p表达, 进而通过激活PTEN/PI3K γ /AKT/mTOR通路诱导巨噬细胞向M2型极化, M2型巨噬细胞分泌TGF- β 、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、精氨酸酶等促进癌细胞的EMT及迁移、侵袭进程^[17]。除了通过携带生物活性分子影响肿瘤细胞的EMT过程外, 外泌体还可以通过激活肿瘤微环境中的其他细胞类型, 如癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs), 促进肿瘤细胞的EMT过程。有研究表明, 在乳腺癌模型中, 携带miR-181d-5p的CAF来源的外泌体可以通过调控CDX2和HOXA5促进乳腺癌细胞发生EMT、侵袭和迁移^[18]。总之, 外泌体与EMT之间存在密切的关系, 携带miRNA、circRNA等分子的外泌体可以直接调控肿瘤细胞的EMT, 或可通过调控肿瘤微环境中的CAFs等细胞间接调控肿瘤细胞的EMT。

肿瘤细胞在远处器官定植并形成转移瘤时, 需

要恢复上皮细胞的形态和功能, 重新建立细胞间连接和细胞极性, 减弱细胞运动能力, 这是间质细胞向上皮细胞转化的过程, 即间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)^[19]。在肿瘤转移过程中, MET的发生是一个关键的步骤, 它可以帮助肿瘤细胞适应新的环境, 增加其在远处器官中存活和增殖能力, 从而形成转移灶^[20]。外泌体可以通过释放信号分子来影响细胞的表型转变。在结直肠癌肝转移中, 肝细胞分泌携带miR-203a-3p外泌体抑制结肠癌细胞Src的表达, 促进结肠癌细胞MET, 从而使结肠癌细胞在肝内定植^[21]。此外, 研究人员发现, 幽门螺杆菌感染的胃癌细胞与巨噬细胞之间存在由外泌体介导的交流。胃癌细胞通过分泌携带有间质-上皮过渡因子的外泌体, 并将其转移到巨噬细胞, 以刺激巨噬细胞分泌促炎性细胞因子IL-1 β 并激活AKT和MAPK途径, 从而促进肿瘤细胞的增殖^[22]。在EMT和MET之间, 细胞既具有上皮细胞的特性, 又具有间充质细胞的特性, 称为pEMT。EMT、MET和pEMT都是肿瘤发生和发展过程中重要的细胞转化过程, 这种转化是可逆的, 随肿瘤类型、扩散状态和转移定植程度而改变, 因此具有一定的可塑性, 而外泌体携带的miRNA、蛋白质等物质可以通过多种方式影响细胞的转化。

2.2 外泌体与转移前微环境

转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN)是指原发肿瘤分泌某些物质在远处的器官中诱导形成有利于肿瘤细胞存活和生长的微环境。它的特征包括血管通透性增加、细胞外基质重塑、促进血管生成以及促炎症环境和免疫抑制环境的形成等^[23]。肿瘤细胞或者基质细胞可以通过外泌体传递信息, 将远处特定部位改造为适宜肿瘤生长的“土壤”。研究发现, 外泌体表面的整合素可能与器官特异性转移有关, 外泌体整合素与靶细胞能够以组织特异性的方式结合, 诱导肿瘤细胞在特定器官定植^[24]。

2.2.1 外泌体调控血管通透性

癌细胞转移需要跨越原发灶部位和转移灶部位的内皮屏障, 因此, 血管通透性升高是PMN形成的最初步骤。内皮细胞之间的连接是维持血管完整性的关键, 包括黏附连接和紧密连接。黏附连

接复合体由血管内皮钙黏蛋白(VE-Cadherin, VE-Cad)和连环蛋白(p120-catenin、p0071-catenin和 β -catenin)组成, 闭锁小带蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1)和claudin-5组成^[25]。肿瘤外泌体中的成分被内皮细胞接收后, 可引起膜相关黏附分子的丢失, 削弱内皮细胞紧密连接, 增加血管通透性, 从而破坏血管屏障, 促进肿瘤细胞的转移。研究表明, 肝癌细胞分泌的miR-103可以经外泌体进入内皮细胞, 通过抑制VE-Cad、p120-catenin和ZO-1的表达, 增加血管通透性, 促进肿瘤转移^[26]。Cen等^[27]研究发现, 转移性乳腺癌细胞MDA-MB-231来源的外泌体处理人脐静脉内皮细胞以及斑马鱼移植瘤模型后, 凝血酶敏感蛋白-1可通过激活TGF- β 以抑制血管内皮细胞VE-Cad和ZO-1的表达, 破坏血管内皮细胞之间的连接, 从而促进癌细胞的转移。此外, HeLa细胞来源的外泌体可以减少人脐静脉内皮细胞的紧密连接相关蛋白的表达^[28], 以及诱导内皮细胞中的内质网应激来增加PERK激酶的活性, 促进eIF2 α 磷酸化, 进而抑制内皮细胞ZO-1和claudin-5蛋白表达, 破坏内皮细胞的完整性。

外泌体还参与了转移前微环境中的血管生成和血管稳定性调节, 通过转运相关因子和参与血管生成的细胞因子, 影响局部血管的形成和功能, 为肿瘤细胞提供生长和侵袭的营养和氧气。在PMN形成过程中, 原发肿瘤会分泌细胞因子来招募各种类型的基质细胞, 包括成纤维细胞、周细胞、骨髓间充质干细胞、脂肪细胞和免疫细胞等, 这些细胞在外泌体的作用下可以转化为肿瘤相关基质细胞, 它们会分泌各种促肿瘤因子和胶原蛋白、纤维连接蛋白、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等来重塑细胞外基质, 促进血管生成, 形成有利于癌细胞生存的微环境^[29]。Ringuette等^[30]发现, 膀胱癌细胞分泌的外泌体可以将TGF- β 递送到成纤维细胞中, 激活SMAD信号通路, 促进成纤维细胞向CAFs分化。肝癌细胞外泌体中的miRNA-21可以下调PTEN并激活PDK1/AKT信号通路促进肝星状细胞转化为CAFs, 其通过分泌IL、MMPs、血管内皮生长因子和TGF- β 等促进细胞外基质重塑、结缔组织增生和血管生成^[31]。另外, CAFs还可以通过分泌外泌

体基质细胞衍生因子-1从而募集内皮细胞, 刺激新生血管生成^[32]。除了在实体瘤中发挥作用外, 外泌体在血液肿瘤中的作用也备受关注。Kumar等^[33]研究发现, 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞来源的外泌体通过作用于骨髓基质细胞和内皮细胞, 降低了支持正常造血和成骨细胞分化基因CXC趋化因子配体12、IL-7和骨钙素的表达, 同时增加了支持AML细胞生长的基因Dickkopf1的表达, 导致骨皮质厚度降低, 骨小梁数目和体积减少。这些发现表明, AML细胞通过分泌外泌体来重塑骨髓基质, 从而促进白血病细胞的增殖和存活。

缺氧和酸性环境也会刺激肿瘤细胞释放外泌体, 调节PMN。在肿瘤组织中, 由于肿瘤细胞的快速增殖和不规则的血管形成, 导致肿瘤组织内部的氧气供应不足, 从而形成缺氧和酸性的环境。这种环境刺激肿瘤细胞释放外泌体, 进而影响肿瘤的生长和转移。如缺氧可以使胰腺癌细胞分泌含有高水平circPDK1的外泌体, 后者通过海绵结合miR-628-3p以激活c-myc介导的糖酵解, 从而促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[34]。原发性结直肠癌的低氧微环境增强了含有miR-135a-5p的外泌体的释放, 促使肝脏转移前生态位形成, 从而加速了结直肠癌的肝转移^[35]。HIF-1 α 和HIF-2 α 是两种重要的转录因子, 它们可以被酸性微环境激活, 从而调控多种基因的表达。在肝癌细胞中, 酸性微环境可以通过HIF-1 α 和HIF-2 α 依赖性方式诱导外泌体miR-21和miR-10b的表达, 显著促进了肝癌细胞的增殖和迁移^[36]。此外, 研究表明, 在黑色素瘤中, 酸性环境可以刺激外泌体的释放与摄取, 从而促进细胞的微环境适应, 诱导转移性黑色素瘤的发生^[37]。

2.2.2 外泌体与促炎及免疫抑制作用

慢性炎症是肿瘤发展和转移的重要驱动力, 炎症可以通过提供生长因子、促血管生成因子和细胞外基质修饰酶等分子促进血管生成和肿瘤生长, 另外一些炎症因子如IL-6、IL-8、TGF- β 等可以招募巨噬细胞、髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs)等导致免疫抑制, 帮助肿瘤细胞逃脱免疫监视。外泌体可以在转移前微环境中影响免疫细胞的功能。它们可以通过释放调

节性信号分子、抑制免疫细胞的活性和促进免疫耐受等方式, 抑制免疫反应, 导致肿瘤的慢性炎症状态和免疫抑制。

外泌体释放的分子可以引起炎症反应, 吸引炎症细胞到PMN, 为肿瘤细胞侵袭及转移提供更有利的条件。有研究发现, 乳腺癌细胞可以分泌含有miR-200b-3p的外泌体, 被肺泡II型上皮细胞摄取后, miR-200b-3p通过抑制PTEN的表达, 激活AKT/NF- κ B p65通路, 从而增加促炎因子CCL2的表达, 诱导炎症反应。另外, CCL2也可在靶器官微环境中招募MDSCs, 促进免疫抑制, 为乳腺癌细胞提供适宜生存的环境^[38]。除了miRNA, 外泌体表面的蛋白质也可以在肿瘤的炎症反应中发挥作用。如Chow等^[39]发现, 乳腺癌MDA-MB-231细胞分泌的外泌体表面含有棕榈酰化蛋白, 并可能通过直接结合TLR2介导巨噬细胞中NF- κ B的激活和炎性细胞因子的表达。肺癌细胞外泌体表面的热休克蛋白可以通过激活TLR2/NF- κ B通路将幼稚骨髓间充质干细胞转化为促炎间充质干细胞, 显著增加炎性细胞因子IL-6、IL-8和单核细胞趋化蛋白-1的分泌^[40]。肿瘤外泌体还可以携带免疫调节分子。如免疫抑制因子TGF- β 和IL-10, 通过与免疫细胞相互作用, 抑制免疫应答, 降低肿瘤细胞被免疫系统清除的可能性。Cooks等^[41]研究发现, 突变型p53结肠癌细胞分泌富含miR-1246的外泌体将巨噬细胞转化为肿瘤相关巨噬细胞, 后者不仅招募调节性T细胞诱导免疫抑制环境, 还可以重塑细胞外基质, 从而促进结肠癌的转移。Geis-Asteggiant等^[42]通过分析MDSCs分泌的外泌体成分发现, 促炎蛋白S100A8、S100A9、高迁移率族蛋白B1在外泌体中富集, 它们可以介导MDSCs的聚集, 增强MDSCs的免疫抑制功能, 同时MDSCs可通过外泌体增加TGF- β 和IL-10的分泌, 诱导调节性T细胞和Th17细胞来逃避免疫监视。

外泌体除了介导肿瘤细胞在转移器官中的免疫逃逸外, 还能介导循环血液中的免疫逃逸。肿瘤细胞可以通过改变表面分子的表达水平来逃避免疫细胞的攻击。在胰腺导管腺癌中, 癌细胞能够通过分泌高表达CD47的外泌体, 帮助循环肿瘤细胞免受巨噬细胞和单核细胞吞噬^[43]。缺氧在肿瘤细胞的免疫逃逸中也发挥着重要作用。研究表

明, 缺氧会增加上皮卵巢癌细胞来源外泌体中miR-21-3p、miR-125b-5p和miR-181d-5p的含量, 携带这些miRNAs的外泌体被巨噬细胞摄取后, 其中的miRNA会增加HIF-1 α 和HIF-2 α 的表达, 从而促进巨噬细胞向M2表型转化。巨噬细胞的M2表型通常被认为是一种抗炎表型, 它不仅可以诱导肿瘤细胞发生EMT, 还能通过抑制免疫、保护转移细胞免于凋亡、促进新生血管生成等方式来保证肿瘤细胞的存活, 从而促进肿瘤的生长和转移^[44]。肿瘤细胞还可以通过上调细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的表达来逃避免疫监视。在转移性黑色素瘤中, 活化的T细胞分泌干扰素, 从而增加了外泌体上PD-L1的表达。PD-L1可以与T细胞表面的程序性死亡受体1结合, 使T细胞失活, 从而促进免疫抑制和肿瘤生长^[45]。

虽然外泌体在肿瘤研究中已经取得一些进展, 但仍面临样本来源限制、技术平台局限性、机制解析复杂性和数据分析挑战等问题。未来的研究需要克服这些问题, 并采用多种手段相结合, 以全面深入地揭示外泌体在肿瘤进展中的重要作用。

3 总结与展望

外泌体作为细胞间通讯的重要载体, 不仅携带其来源细胞和局部微环境的信息, 还能直接或间接调控受体细胞的表型和功能, 在肿瘤侵袭转移过程中发挥了重要的作用。外泌体在大多数体液中存在并且较为稳定, 肿瘤来源的外泌体还可携带反映癌细胞基因或者信号变化的分子, 因此它可以作为检测早期肿瘤的生物标志物, 在肿瘤诊断方面有很大的应用价值。除了用于肿瘤诊断外, 外泌体在肿瘤治疗方面也有较大的应用前景, 由于外泌体具有“运输货物”的生物学作用, 可作为靶向药物的载体。研究发现, 包裹在外泌体内的紫杉醇对耐药肺癌细胞的细胞毒作用是常规紫杉醇的50倍^[46]。另外有研究证明, 树突状细胞分泌的外泌体可以向肿瘤细胞传递抗原提呈分子, 增强肿瘤细胞的免疫原性, 提高其激活T细胞的能力, 从而更有效地抑制肿瘤^[47]。表明外泌体可能成为肿瘤免疫治疗的新型工具。虽然外

泌体有广泛的应用前景,但是目前对肿瘤外泌体的研究还处于初级阶段,关于外泌体在肿瘤进展中发挥作用的具体机制仍需要进一步探索,以便为肿瘤诊治提供更多的策略。

参考文献

- [1] Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*, 1983, 97(2): 329-339
- [2] Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 1985, 101(3): 942-948
- [3] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420
- [4] Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1747-1758
- [5] Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 47
- [6] Shehzad A, Islam SU, Shahzad R, et al. Extracellular vesicles in cancer diagnostics and therapeutics. *Pharmacol Ther*, 2021, 223: 107806
- [7] Zhang R, Bu T, Cao R, et al. An optimized exosome production strategy for enhanced yield while without sacrificing cargo loading efficiency. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 463
- [8] Marie PP, Fan SJ, Mason J, et al. Accessory ESCRT - III proteins are conserved and selective regulators of Rab11a-exosome formation. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(3): e12311
- [9] Broad K, Walker SA, Davidovich I, et al. Unraveling multilayered extracellular vesicles: speculation on cause. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(2): e12309
- [10] Blavier L, Nakata R, Neviani P, et al. The capture of extracellular vesicles endogenously released by xenotransplanted tumours induces an inflammatory reaction in the premetastatic niche. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(5): e12326
- [11] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226
- [12] Derynck R, Weinberg RA. EMT and cancer: more than meets the eye. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 313-316
- [13] Chen L, Guo P, He Y, et al. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 513
- [14] Wang L, Yang G, Zhao D, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: role of remote MiR-19b-3p. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 86
- [15] Sun X, Lin F, Sun W, et al. Exosome-transmitted miRNA-335-5p promotes colorectal cancer invasion and metastasis by facilitating EMT via targeting RASA1. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 164-174
- [16] Wang H, Wei M, Kang Y, et al. Circular RNA circ_PVT1 induces epithelial-mesenchymal transition to promote metastasis of cervical cancer. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20139-20151
- [17] Wang X, Luo G, Zhang K, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3K γ to promote pancreatic cancer metastasis. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4586-4598
- [18] Wang H, Wei H, Wang J, et al. MicroRNA-181d-5p-containing exosomes derived from CAFs promote EMT by regulating CDX2/HOXA5 in breast cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 654-667
- [19] Xu L, Zheng Q. A novel expression signature from the perspective of mesenchymal-epithelial transition for hepatocellular carcinoma with regard to prognosis, clinicopathological features, immune cell infiltration, chemotherapeutic efficacy, and immunosuppressive molecules. *J Oncol*, 2021, 2021: 5033416
- [20] Esposito M, Mondal N, Greco TM, et al. Bone vascular niche E-selectin induces mesenchymal-epithelial transition and Wnt activation in cancer cells to promote bone metastasis. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 627-639
- [21] Xu H, Lan Q, Huang Y, et al. The mechanisms of colorectal cancer cell mesenchymal-epithelial transition induced by hepatocyte exosome-derived miR-203a-3p. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 718
- [22] Che Y, Geng B, Xu Y, et al. *Helicobacter pylori*-induced exosomal MET educates tumour-associated macrophages to promote gastric cancer progression. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5708-5719
- [23] Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 302-317
- [24] Grigoryeva ES, Tashireva LA, Savelieva OE, et al. The association of integrins $\beta 3$, $\beta 4$, and $\alpha V\beta 5$ on exosomes, CTCs and tumor cells with localization of distant metastasis in breast cancer patients. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2929
- [25] Richards M, Nwadozi E, Pal S, et al. Claudin5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ and vessel-type-

- specific manner. *Elife*, 2022, 11: e78517
- [26] Fang JH, Zhang ZJ, Shang LR, et al. Hepatoma cell - secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1459-1475
- [27] Cen J, Feng L, Ke H, et al. Exosomal thrombospondin-1 disrupts the integrity of endothelial intercellular junctions to facilitate breast cancer cell metastasis. *Cancers*, 2019, 11(12): 1946
- [28] Lin Y, Zhang C, Xiang P, et al. Exosomes derived from HeLa cells break down vascular integrity by triggering endoplasmic reticulum stress in endothelial cells. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1722385
- [29] Kwon Y, Kim M, Kim Y, et al. Exosomal microRNAs as mediators of cellular interactions between cancer cells and macrophages. *Front Immunol*, 2020, 11: 1167
- [30] Ringuette Goulet C, Bernard G, Tremblay S, et al. Exosomes induce fibroblast differentiation into cancer-associated fibroblasts through TGF β signaling. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1196-1204
- [31] Zhou Y, Ren H, Dai B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324
- [32] Wang D, Wang X, Song Y, et al. Exosomal miR-146a-5p and miR-155-5p promote CXCL12/CXCR7-induced metastasis of colorectal cancer by crosstalk with cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 380
- [33] Kumar B, Garcia M, Weng L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia*, 2018, 32(3): 575-587
- [34] Lin J, Wang X, Zhai S, et al. Hypoxia-induced exosomal circPDK1 promotes pancreatic cancer glycolysis via c-myc activation by modulating miR-628-3p/BPTF axis and degrading BIN1. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 128
- [35] Sun H, Meng Q, Shi C, et al. Hypoxia-inducible exosomes facilitate liver-tropic premetastatic niche in colorectal cancer. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2633-2651
- [36] Tian XP, Wang CY, Jin XH, et al. Acidic microenvironment up-regulates exosomal miR-21 and miR-10b in early-Stage hepatocellular carcinoma to promote cancer cell proliferation and metastasis. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1965-1979
- [37] Boussadia Z, Lamberti J, Mattei F, et al. Acidic microenvironment plays a key role in human melanoma progression through a sustained exosome mediated transfer of clinically relevant metastatic molecules. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 245
- [38] Gu P, Sun M, Li L, et al. Breast tumor-derived exosomal microRNA-200b-3p promotes specific organ metastasis through regulating CCL2 expression in lung epithelial cells. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 657158
- [39] Chow A, Zhou W, Liu L, et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF- κ B. *Sci Rep*, 2014, 4: 5750
- [40] Li X, Wang S, Zhu R, et al. Lung tumor exosomes induce a pro-inflammatory phenotype in mesenchymal stem cells via NF κ B-TLR signaling pathway. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 42
- [41] Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, et al. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 771
- [42] Geis-Asteggianti L, Belew AT, Clements VK, et al. Differential content of proteins, mRNAs, and miRNAs suggests that MDSC and their exosomes may mediate distinct immune suppressive functions. *J Proteome Res*, 2018, 17(1): 486-498
- [43] Kamekar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature*, 2017, 546(7659): 498-503
- [44] Chen X, Zhou J, Li X, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer cells deliver microRNAs to macrophages and elicit a tumor-promoted phenotype. *Cancer Lett*, 2018, 435: 80-91
- [45] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386
- [46] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 655-664
- [47] Romagnoli GG, Zelante BB, Toniolo PAA, et al. Dendritic cell-derived exosomes may be a tool for cancer immunotherapy by converting tumor cells into immunogenic targets. *Front Immunol*, 2015, 5: 692