

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.07.0704

• 专题报道 •

## 外泌体在前列腺癌进展中的作用

吉 进, 王富博, 孙颖浩\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院泌尿外科, 上海 200433

**[摘要]** 前列腺癌细胞主动分泌的外泌体是前列腺肿瘤细胞与间质细胞间信息传递的媒介, 其通过改变原发灶和转移灶的微环境促进前列腺癌进展。具体而言, 外泌体是通过其携带的具有生物活性的物质, 如 RNA、蛋白质等参与前列腺癌进展相关的分子事件。因此, 在临床上, 外泌体及其内容物有望成为预测前列腺癌进展的新型分子标志物和干预靶点。近年来, 前列腺癌外泌体领域的相关研究逐年增多, 并在预测前列腺癌进展方面显示出巨大价值, 本文对此进行综述。

**[关键词]** 外泌体; 前列腺肿瘤; 肿瘤进展; 肿瘤转移

**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)07-0704-07

### Role of exosomes in progression of prostate cancer

JI Jin, WANG Fu-bo, SUN Ying-hao\*

Department of Urology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Exosomes actively secreted by prostate cancer cells are mediators of signal transduction between prostate tumor cells and mesenchymal cells, and they can promote the progress of prostate cancer by altering the microenvironment of primary tumors and metastasis tumors. In particular, exosomes participate in various molecular events related to prostate cancer progress by carrying bioactive molecules, such as RNAs and proteins. Therefore, exosomes and their carrying molecules are expected to be novel biomarkers for predicting the progress of prostate cancer and therapeutic targets of prostate cancer. In recent years, there are many researches in the field of prostate cancer-derived exosomes which have shown great values in predicting and preventing the progress of prostate cancer, and this review sums up the current advances.

**[Key words]** exosomes; prostatic neoplasms; neoplasm progress; neoplasm metastasis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(7): 704-710]

外泌体是局部和远处微环境中来源细胞与间质细胞间通讯的关键介质, 大小一般为 30~150 nm<sup>[1-2]</sup>。肿瘤来源的外泌体通过其携带的 DNA、信使 RNA (messenger RNA, mRNA)、微 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、蛋白质和 (或) 脂质等生物活性分子, 通过促进血管生成、调节免疫系统和重塑转移灶微环境等事件参与肿瘤进展。

外泌体中含有大量蛋白质。利用蛋白质谱技术, 从外泌体中已鉴定数千种蛋白质, 其中大部分是细胞质和跨膜来源、与细胞基础活动 (如代谢、细胞间相互作用、细胞信号通路、内涵体

运输等) 相关的蛋白质。肿瘤分泌的外泌体蛋白质能直接改变肿瘤细胞的迁移与侵袭能力, 促进肿瘤的进展与转移<sup>[3]</sup>。研究表明, 在前列腺癌来源的外泌体中, 膜联蛋白 1、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN)、前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)、生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 等蛋白参与了前列腺癌的发生与发展<sup>[4]</sup>。

除蛋白质外, 外泌体中还包含大量的核酸, 包括 mRNA、miRNA、lncRNA、DNA 等。这些核酸通过外泌体膜与靶细胞膜融合而进入靶细胞, 从而调控其蛋白质的表达并进一步影响靶细胞的

**[收稿日期]** 2018-04-15 **[接受日期]** 2018-06-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81430058). Supported by National Natural Science Foundation of China (81430058).

**[作者简介]** 吉 进, 硕士生, 住院医师. E-mail: jijin@smmu.edu.cn

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873409, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

信号通路<sup>[5]</sup>。近年来,应用高通量测序和生物芯片技术,多种前列腺癌进展相关的外泌体 RNA,包括 miRNA、mRNA 及 lncRNA 等已被鉴定,这些 RNA 不仅能够作为预后判断的分子标志物,也为阻止前列腺癌的进展提供了新的治疗靶点。

## 1 外泌体蛋白质在前列腺癌进展中的作用

Bijnsdorp 等<sup>[6]</sup>研究证实,抑制外泌体中整合素  $\alpha 3$  (integrin  $\alpha 3$ , ITGA3) 或整合素  $\beta 1$  (integrin  $\beta 1$ , ITGB1) 的表达几乎能完全阻止前列腺上皮细胞的迁移和侵袭,表明外泌体中的 ITGA3 和 ITGB1 能够改变周围非肿瘤细胞的生物学行为;并且相较于良性疾病与局限性前列腺癌,转移性前列腺癌患者尿液中有大量表达 ITGA3 与 ITGB1 的外泌体,显示其有预测前列腺癌进展转移的潜能。Singh 等<sup>[7]</sup>研究显示,人前列腺癌细胞 PC-3 与 CWR22 来源的外泌体中存在整合素  $\alpha \nu \beta 3$ , 并且能够从成瘤细胞传递到非成瘤细胞,从而促进受体细胞的迁移。更重要的是,荷瘤小鼠血浆外泌体中整合素  $\alpha \nu \beta 3$  的表达较对照组高,提示其有望成为前列腺癌的血浆生物标志物。DeRita 等<sup>[8]</sup>通过对前列腺癌细胞外泌体中的 Src 酪氨酸激酶、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 和局部黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的研究发现,Src 的活性磷酸化形式 SrcpY416 在外泌体中与磷酸化 FAK (FAKpY861, 已知的 Src 靶位点) 共表达,从而增强前列腺癌细胞的增殖和迁移,结果表明前列腺癌外泌体中 Src 信号网络相关分子的改变能够预测前列腺癌的进展。这些研究都将为前列腺癌的进展及预后判断提供新的液体活组织检查分子标志物。

**1.1 外泌体蛋白质促进原发灶肿瘤进展** 研究表明前列腺癌细胞来源的外泌体蛋白质促进了前列腺癌原发灶的进展。前列腺癌细胞分泌的外泌体能够通过基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 影响肿瘤的迁移、增殖以及成纤维细胞的分化<sup>[9]</sup>。同时,研究认为表达 TGF- $\beta$  的前列腺癌来源外泌体能够作用于成纤维细胞与间充质干细胞,诱导肌成纤维细胞的分化,从而促进肿瘤血管生成,增强肿瘤的侵袭性<sup>[10]</sup>。Soekmadji 等<sup>[11]</sup>对经双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 处理

的人前列腺癌细胞 LNCaP 和 DUCaP 来源外泌体进行分析,发现 CD9 阳性外泌体显著增多,并且在 DHT 暴露后用富含 CD9 的外泌体处理细胞可以促进雄激素剥夺条件下的细胞增殖;通过小干扰 RNA 技术抑制 LNCaP 细胞中的内源性 CD9,可以明显降低雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的表达。此外,与良性前列腺增生患者相比,前列腺癌患者血浆中 CD9 阳性外泌体显著增多,由此表明,CD9 阳性外泌体可能通过介导旁分泌信号转导促进前列腺癌进展。

Liu 等<sup>[12]</sup>的研究显示,相较于 LNCaP 细胞中 PSMA 的表达,其分泌的外泌体中包含更多的 PSMA 蛋白,并且通过体外实验证实外泌体中 PSMA 蛋白存在功能酶活性,提示外泌体通过 PSMA 参与前列腺癌的进展,这使得通过无创方法检测外泌体 PSMA 蛋白水平来诊断和预测前列腺癌成为可能。

Ramteke 等<sup>[13]</sup>将缺氧状态下与正常氧浓度下前列腺癌细胞来源外泌体与人前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC-3 共培养后,发现与缺氧状态下分泌的外泌体共培养的细胞  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 表达增加。并且与 LNCaP 和 PC-3 细胞在正常氧浓度下分泌的外泌体相比,缺氧状态下分泌的外泌体金属蛋白酶活性升高,并且 TGF- $\beta 2$ 、肿瘤坏死因子  $1\alpha$  (tumor necrosis factor  $1\alpha$ , TNF- $1\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤易感基因 101 蛋白 (tumor susceptibility gene 101, TSG101)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)、整合素连接激酶 1 (integrin-linked kinase 1, ILK1) 和  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 等多种信号分子表达增加。通过蛋白质组学分析,该研究发现缺氧状态下前列腺癌细胞来源外泌体中蛋白质的种类明显多于正常氧浓度下分泌的外泌体 (160 vs 62),结果提示在缺氧状态下肿瘤细胞来源外泌体包含的特殊蛋白质能增强肿瘤细胞的浸润和干性,并且可导致肿瘤微环境的改变,从而增强肿瘤的侵袭性。另一项研究显示,前列腺癌细胞分泌的外泌体中包含脂肪分化相关蛋白 (adipocyte differentiation-related protein, ADRP),并且这些外泌体能够通过旁分泌途径促进前列腺细胞向神经内分泌细

胞分化,从而导致前列腺癌向去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 进展<sup>[14]</sup>。

综上所述,前列腺癌细胞分泌的外泌体蛋白质在促进前列腺癌原发灶进展方面发挥着重要作用。一方面,外泌体蛋白质通过作用于间质细胞而改变肿瘤微环境,促进原发灶前列腺癌细胞表型的改变,从而促进原发灶肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。另一方面,外泌体蛋白通过旁分泌的形式,直接作用于原发灶肿瘤细胞,成为肿瘤细胞与细胞之间信号传导的媒介,促进前列腺癌原发灶的进展。

**1.2 外泌体蛋白质促进前列腺癌转移** 研究表明,外泌体蛋白质与前列腺癌的骨转移或内脏器官转移相关。Karlsson 等<sup>[15]</sup>发现小鼠前列腺癌细胞 TRAMP-C1 来源的外泌体能显著降低破骨细胞融合和分化标志物,包括树突状细胞特异性跨膜蛋白 (dendritic cell-specific transmembrane protein, DC-STAMP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶 K 和 MMP-9 的表达水平,而源自鼠成纤维细胞的外泌体则不影响破骨细胞形成,表明在肿瘤-骨界面中从肿瘤细胞分泌的外泌体参与转移灶中骨细胞形成的病理调节。Dai 等<sup>[16]</sup>研究显示前列腺癌来源的外泌体可以通过作用于骨髓微环境,增加骨髓基质细胞中的丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 表达,诱导酮体的产生从而促进前列腺癌骨转移。这进一步证实了前列腺癌细胞外泌体在骨转移中的重要作用。

此外,外泌体还可通过调节远处转移前的代谢状态促进前列腺癌骨转移。Fedele 等<sup>[17]</sup>通过对前列腺癌细胞中高表达的整合素  $\alpha\beta6$  进行研究,发现包含整合素  $\alpha\beta6$  的外泌体可以作用于邻近整合素  $\alpha\beta6$  阴性的细胞,从而增强受体细胞的迁移能力。另外,Trerotola 等<sup>[18]</sup>对跨膜糖蛋白滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell-surface antigen 2, TROP2) 的研究显示,前列腺癌细胞来源 TROP2 阳性的外泌体可以促进 TROP2 阴性前列腺癌细胞迁移到整合素  $\alpha5\beta1$ /FAK 的底物纤连蛋白上,提示 TROP2 可能通过此种方式介导肿瘤细胞转移到受体细胞,从而促进了前列腺癌转移。该研究同时推测 TROP2 的表达改变可用于早期发现包膜侵犯的前列腺癌。Inder 等<sup>[19]</sup>的研究发现,人前列腺

癌 PC-3 细胞来源的外泌体可促进破骨细胞分化和成骨细胞增殖,而表达肿瘤抑制因子聚合酶 I 和转录释放因子 (polymerase I and transcript release factor, PTRF) 的 PC-3 细胞外泌体通过表面糖基化修饰的方式减少破骨细胞分化和成骨细胞增殖,从而减弱肿瘤的增殖与转移。

由此可见,外泌体蛋白质与前列腺癌的远处转移密切相关。来源于前列腺癌细胞的外泌体携带特定的蛋白质作用于转移灶微环境,从“驯化”代谢微环境、改变受体细胞表型、特异性介导肿瘤转移灶受体细胞等多个方面促进前列腺癌的远处转移。

**1.3 外泌体蛋白质在前列腺癌免疫治疗中的作用** 研究表明,外泌体蛋白质影响肿瘤治疗尤其是免疫治疗的效果,广泛参与肿瘤微环境的免疫调节。Clayton 等<sup>[20]</sup>研究发现,人前列腺癌细胞 DU 145 与 PC-3 分泌的表达 CD39 与 CD73 的外泌体可以抑制腺苷生成,从而抑制 T 淋巴细胞激活,在肿瘤微环境中负向调节免疫活动,影响免疫治疗效果。Alcayaga-Miranda 等<sup>[21]</sup>通过研究经干细胞 (menstrual blood-derived stem cell, MenSC) 来源外泌体对 PC-3 细胞血管生成活性,发现外泌体可诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌,降低核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor  $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 表达,并且发现外泌体处理过的肿瘤细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 较少,推测外泌体通过抑制细胞内 ROS 的产生而影响 NF- $\kappa\text{B}$  和 VEGF 途径,从而抑制 PC-3 细胞分泌促血管生成因子并阻断肿瘤血管生成。这将是一种潜在的抗肿瘤治疗手段。

外泌体也参与前列腺癌的免疫逃逸。前列腺癌细胞分泌的外泌体通过下调自然杀伤 2D (natural killer group 2D, NKG2D) 细胞毒性受体在自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和 CD8 阳性 T 淋巴细胞中的表达,以及破坏免疫细胞对 IL-2 的反应而进行免疫抑制<sup>[22]</sup>。用从 CRPC 患者血清或血浆分离的外泌体培养健康淋巴细胞,其可导致效应淋巴细胞 NKG2D 细胞减少。同时,外泌体还可以引起肿瘤的免疫应答,并且可以作为疫苗载体在其膜表面表达前列腺相关抗原,如 PSA 与前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP)<sup>[23]</sup>。

外泌体蛋白质广泛参与了前列腺癌肿瘤微环

境的免疫调节。前列腺癌细胞主动分泌的外泌体蛋白质可以靶向免疫细胞实现免疫逃逸, 也正是如此, 外泌体作为一种天然的免疫应答元件, 也可以作为前列腺癌疫苗的载体实现前列腺癌特异性的免疫治疗。

## 2 外泌体 RNA 在前列腺癌进展中的作用

外泌体 RNA 研究目前多集中在 miRNA 领域。近年多项研究表明, 外泌体 miRNA 与前列腺癌的进展显著相关, 并在前列腺癌的进展、转移中发挥重要作用。Bryant 等<sup>[24]</sup>研究发现, 在前列腺癌患者血液外泌体中有多种 miRNA 的表达与正常对照组比较存在差异。其中外泌体 miR-141 和 miR-375 与前列腺癌转移相关。与对照组比较, 前列腺癌患者尿液外泌体中 miR-107 和 miR-574-3p 浓度较高, 表明外泌体中的 miRNA 可作为前列腺癌早期诊断和预后判断的生物标志物。Foj 等<sup>[25]</sup>分析前列腺癌患者尿液中的外泌体, 发现与健康受试者比较, 前列腺癌患者尿液外泌体中有 miR-21、miR-141、miR-214、miR-375 和 let-7c 5 种 miRNA 表达水平发生改变, 其中 miR-21、miR-141 与 miR-375 表达上调, miR-214 表达下调。前列腺癌患者血液外泌体中的 lncRNA-p21 表达水平较良性前列腺增生患者显著增高<sup>[26]</sup>。此外, 熟知的前列腺癌相关的转录产物如前列腺癌抗原 3 (prostate cancer antigen 3, PCA3) 的 lncRNA, 以及跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) 一 成红细胞增多症病毒 E26 癌基因同源物 (V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog, ERG) 融合基因的 mRNA 在前列腺癌患者的尿液外泌体中被发现<sup>[27]</sup>。Huang 等<sup>[28]</sup>通过对 100 例 CRPC 患者血液外泌体 RNA 及预后进行分析, 发现 miR-1290 和 miR-375 的升高会导致患者总生存率下降, 并且将 miR-1290 和 miR-375 纳入 CRPC 预后预测模型, 发现二者能显著增强预测效能, 使时间依赖的曲线下面积 (area under curve, AUC) 由 0.66 增加至 0.73 ( $P=6.57\times 10^{-6}$ )。Sánchez 等<sup>[29]</sup>通过 Illumina 高通量测序平台比较分析不同人前列腺癌细胞系分泌的外泌体 miRNA, 在鉴定出的 1 839 个 miRNA 中, 990 个为已知 miRNA, 其中有 19 个过表达, 表达最丰富的是 miR-100-5p 和 miR-21-5p, 生物信息学分析表明差

异表达的 miRNA 与前列腺癌的致癌, 成纤维细胞增殖、分化和迁移, 以及血管生成高度相关。上述研究表明, 前列腺癌患者体液外泌体中 RNA 具有成为良好的诊断标志物的潜能。

在治疗方面, Lucotti 等<sup>[30]</sup>研究显示, 人前列腺癌细胞 DU 145 来源外泌体中包含的 miR-485-3p 可以有效调节 DU 145 细胞对费达拉滨 (fludarabine) 的敏感性。高表达的 miR-485-3p 能够降低费达拉滨对于肿瘤细胞的敏感性, 从而成为潜在的治疗靶点。

外泌体在肿瘤耐药中也有重要作用。Li 等<sup>[31]</sup>对紫杉醇耐药的人前列腺癌细胞 PC-3-TXR 和 DU 145-TXR 来源外泌体进行研究, 发现人 miR-3176、miR-141-3p、miR-5004-5p、miR-16-5p、miR-3915、miR-4883p、miR-23c、miR-3673 和 miR-3654 是中枢 AR 基因和同源性磷酸酶和张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因的潜在靶标, 从而提出 AR、PTEN 基因可能是由外泌体 miRNA 在化学治疗耐药性肿瘤细胞中调控的重要基因。

同时, 前列腺癌进展相关的外泌体 mRNA 和 lncRNA 也受到广泛的关注。Lázaro-Ibáñez 等<sup>[32]</sup>通过对人前列腺癌细胞 PC-3 和 LNCaP 以及正常前列腺细胞 PNT2 的外泌体进行分析, 发现 LNCaP 细胞外泌体中 TMPRSS2、肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP-53) 基因的 mRNA 水平明显升高, PC-3 细胞外泌体中小窝蛋白 2 (caveolin 2, CAV2)、谷胱甘肽 S-转移酶 pi 1 (glutathione S-transferase pi 1, GSTP1)、核糖体生物发生因子 1 (pescadillo ribosomal biogenesis factor 1, PES1)、钙调素调节光谱相关蛋白 1 (calmodulin-regulated spectrin-associated protein 1, CAMSAP1)、锌指蛋白 185 (zinc finger protein 185, ZNF185) 基因 mRNA 水平显著增高。此外, PC-3 与 LNCaP 细胞外泌体中的 E26 特异转录序列变异基因 1 (E26 transformation-specific sequence variant 1, ETV-1)、FASN 的 mRNA 与前列腺癌进展高度相关。Abd Elmageed 等<sup>[33]</sup>的研究显示, 前列腺癌细胞外泌体中的 miRNA (miR-125b、miR-130b 和 miR-155)、mRNA (*K-ras* 和 *H-ras*) 以及致癌蛋白质 (Ras 超家族的鸟苷三磷酸酶) 可以重塑前列腺癌患者脂肪干细胞的微环

境,促进其向肿瘤转换,这表明外泌体 mRNA 在前列腺癌细胞增殖中发挥作用。

LncRNA 在人转录组中形成最大的一类转录物,其在肿瘤细胞来源外泌体中高表达,并且细胞系之间的表达水平存在差异。Ahadi 等<sup>[34]</sup>研究发现,前列腺癌细胞外泌体富含多种 lncRNA,且总体表达谱随细胞系不同而变化。这些外泌体 lncRNA 上富含 miRNA 种子区,主要包括 miR-17、miR-18a、miR-20a、miR-93 和 miR-106b;此外,lncRNA 中存在大量的 RNA 结合蛋白基序,最常见的为类胚胎致死异常视觉基因 1 (embryonic lethal abnormal vision like 1, ELAVL1) 与 X 染色体相关 RNA 结合基序蛋白 (RNA binding motif protein, X-linked; RBMX)。考虑到外泌体 lncRNA 上丰富的 miRNA 与 RNA 蛋白质结合位点,认为其相互作用可能与前列腺癌致病相关。

综上所述,外泌体 RNA 在前列腺癌进展中发挥着重要作用。一方面,前列腺癌细胞分泌的外泌体 RNA 通过提升原发灶肿瘤细胞恶性程度和“驯化”转移灶微环境促进前列腺癌的进展。另一方面,外泌体 RNA 通过作用于靶肿瘤细胞的相关基因促进前列腺癌细胞的耐药。

### 3 展 望

肿瘤和微环境中的所有细胞都能分泌外泌体,通过外泌体可以获得整体肿瘤的异质性信息,因此外泌体可以作为前列腺癌筛查、进展监测和提示治疗反应、判断生存预后等诊断性生物标志物。现阶段有大量外泌体诊断作用的研究,涉及医学研究各个领域,包括肿瘤、炎症等。但这些研究主要局限于分子探索和鉴定水平,以及体外细胞研究或小样本量病例研究,对外泌体及其内容物在肿瘤进展中的作用机制尚需进一步研究。

外泌体不仅在疾病的早期诊断与预后判断方面前景广阔,其作为一种天然载体,在化学或生物治疗的应用中也有巨大的潜在价值。研究显示,外泌体携带的 miRNA 能敲低相关肿瘤的 mRNA 表达,其效率约为游离 RNA 的 3 000 倍<sup>[35]</sup>;也有研究显示,外泌体可以将基因转移到种系中,未来可以帮助临床医师对基因组进行修饰和改变<sup>[36]</sup>,表明外泌体可以作为基因治疗的理想载体。在免疫治疗中,工程外泌体逐渐成为肿瘤疫苗

研发的新途径,使用纳米颗粒如外泌体可通过抗原递呈细胞技术引发免疫系统识别和杀死肿瘤细胞,为开发新型肿瘤疫苗提供了可行性<sup>[37]</sup>。

同时,与其他标志物一样,肿瘤外泌体特征也存在人种特异性。Deep 等<sup>[38]</sup>研究了非裔美国人前列腺癌外泌体特异性差异蛋白,以更好地评价非裔美国人前列腺癌的预后。今后外泌体的研究方向也应该更加专注于我国汉族人群前列腺癌外泌体的特异性。除了对外泌体内容物的研究外,其自身数量、大小也可能蕴含着大量的信息,目前针对这些领域的研究相对较少。

总体来说,外泌体在前列腺癌进展中的未来研究方向为:(1)前列腺癌来源外泌体的主动分泌机制及其与靶转移器官或细胞的结合方式,为有效调控外泌体的生成及控制其作用途径提供理论基础。(2)体液中前列腺癌特异性外泌体中的生物活性物质,包括蛋白质和 RNA 的存在方式及其表达水平,为预测前列腺癌进展提供液体活组织检查依据。(3)前列腺癌来源的外泌体如何靶向转移至器官或细胞,外泌体表面是否存在某种“导航蛋白”特异性作用于特定的靶器官或靶细胞,为早期预测及干预前列腺癌的转移提供理论依据。

(4)前列腺癌特异性外泌体中的生物活性物质如何提高“种子细胞”(原发灶前列腺癌细胞)的侵袭性及如何驯化“土壤”(转移灶)促进前列腺癌的进展和转移,为进展期前列腺癌提供新的治疗靶点。(5)外泌体作为天然载体能否携带小分子化学治疗药物或其他药物,或携带小干扰 RNA 或其他小分子化合物,在基因水平对晚期前列腺癌进行干预,为晚期前列腺癌治疗提供新的方法。

总之,通过对前列腺癌来源外泌体的研究可以让研究者们从微观角度更清楚地了解前列腺癌中分子与细胞的复杂性,从一个崭新角度了解前列腺癌进展和转移的分子机制,从而为“后 PSA 时代”的晚期前列腺癌预后判断和“后 ADT (雄激素剥夺治疗)时代”的晚期前列腺癌治疗提供新的研究思路。

### [参 考 文 献]

- [1] HEIJNEN H F, SCHIEL A E, FIJNHEER R, GEUZE H J, SIXMA J J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular

- bodies and  $\alpha$ -granules[J]. *Blood*, 1999, 94: 3791-3799.
- [2] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTERQUIST R, CONRAD R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820: 940-948.
- [3] SUNG B H, KETOVA T, HOSHINO D, ZIJLSTRA A, WEAVER A M. Directional cell movement through tissues is controlled by exosome secretion[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7164. doi: 10.1038/ncomms8164.
- [4] NAWAZ M, CAMUSSI G, VALADI H, NAZARENKO I, EKSTRÖM K, WANG X, et al. The emerging role of extracellular vesicles as biomarkers for urogenital cancers[J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11: 688-701.
- [5] VALADI H, EKSTROM K, BOSSIOS A, SJOSTRAND M, LEE J J, LOTVALL J O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 654-659.
- [6] BIJNSDORP I V, GELDOF A A, LAVAEI M, PERSMA S R, VAN MOORSELAAR R J, JIMENEZ C R. Exosomal ITGA3 interferes with non-cancerous prostate cell functions and is increased in urine exosomes of metastatic prostate cancer patients[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2. doi: 10.3402/jev.v2i0.22097.
- [7] SINGH A, FEDELE C, LU H, NEVALAINEN M T, KEEN J H, LANGUINO L R. Exosome-mediated transfer of  $\alpha\beta$ 3 integrin from tumorigenic to nontumorigenic cells promotes a migratory phenotype[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14: 1136-1146.
- [8] DERITA R M, ZERLANKO B, SINGH A, LU H, IOZZO R V, BENOVIC J L, et al. c-Src, insulin-like growth factor I receptor, G-protein-coupled receptor kinases and focal adhesion kinase are enriched into prostate cancer cell exosomes[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 66-73.
- [9] WEBBER J P, SPARY L K, SANDERS A J, CHOWDHURY R, JIANG W G, STEADMAN R, et al. Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes[J]. *Oncogene*, 2015, 34: 290-302.
- [10] CHOWDHURY R, WEBBER J P, GURNEY M, MASON M D, TABI Z, CLAYTON A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 715-731.
- [11] SOEKMADJI C, RICHES J D, RUSSELL P J, RUELCHE J E, MCPHERSON S, WANG C, et al. Modulation of paracrine signaling by CD9 positive small extracellular vesicles mediates cellular growth of androgen deprived prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 8: 52237-52255.
- [12] LIU T, MENDES D E, BERKMAN C E. Functional prostate-specific membrane antigen is enriched in exosomes from prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44: 918-922.
- [13] RAMTEKE A, TING H, AGARWAL C, MATEEN S, SOMASAGARA R, HUSSAIN A, et al. Exosomes secreted under hypoxia enhance invasiveness and stemness of prostate cancer cells by targeting adherens junction molecules[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54: 554-565.
- [14] LIN L C, GAO A C, LAI C H, HSIEH J T, LIN H. Induction of neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer cells by adipocyte differentiation-related protein (ADRP) delivered by exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2017, 391: 74-82.
- [15] KARLSSON T, LUNDHOLM M, WIDMARK A, PERSSON E. Tumor cell-derived exosomes from the prostate cancer cell line TRAMP-C1 impair osteoclast formation and differentiation[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0166284. doi: 10.1371/journal.pone.0166284.
- [16] DAI J, LU Y, ZHANG J, KELLER E. Abstract 1567: Prostate cancer-derived exosomes alter the metabolic microenvironment of bone marrow pre-metastatic niche through PKM2 to promote bone metastasis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl): 1567.
- [17] FEDELE C, SINGH A, ZERLANKO B J, IOZZO R V, LANGUINO L R. The  $\alpha\beta$ 6 integrin is transferred intercellularly via exosomes[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 4545-4551.
- [18] TREROTOLA M, GANGULY K K, FAZLI L, FEDELE C, LU H, DUTTA A, et al. Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 14318-14328.
- [19] INDER K L, RUELCHE J E, PETELIN L, MOON H, CHOI E, RAE J, et al. Cavin-1/PTRF alters prostate cancer cell-derived extracellular vesicle content and internalization to attenuate extracellular vesicle-mediated osteoclastogenesis and osteoblast proliferation[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 23784. doi: 10.3402/jev.v3.23784.
- [20] CLAYTON A, AL-TAEI S, WEBBER J, MASON M D, TABI Z. Cancer exosomes express CD39 and CD73, which suppress T cells through adenosine production[J]. *J Immunol*, 2011, 187: 676-683.
- [21] ALCAYAGA-MIRANDA F, GONZALEZ P L, LOPEZ-VERILLI A, VARAS-GODOY M, AGUILA-DIAZ C, CONTRERAS L, et al. Prostate tumor-induced angiogenesis is blocked by exosomes derived from menstrual stem cells through the inhibition of reactive oxygen species[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 44462-44477.
- [22] LUNDHOLM M, SCHRODER M, NAGAEVA O,

- BARANOV V, WIDMARK A, MINCHEVA-NILSSON L, et al. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8<sup>+</sup> T cells: mechanism of immune evasion[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e108925. doi: 10.1371/journal.pone.0108925.
- [23] ROUNTREE R B, MANDL S J, NACHTWEY J M, DALPOZZO K, DO L, LOMBARDO J R, et al. Exosome targeting of tumor antigens expressed by cancer vaccines can improve antigen immunogenicity and therapeutic efficacy[J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 5235-5244.
- [24] BRYANT R J, PAWLOWSKI T, CATTO J W, MARSDEN G, VESSELLA R L, RHEES B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106: 768-774.
- [25] FOJ L, FERRER F, SERRA M, AREVALO A, GAVAGNACH M, GIMENEZ N, et al. Exosomal and non-exosomal urinary miRNAs in prostate cancer detection and prognosis[J]. *Prostate*, 2017, 77: 573-583.
- [26] ISIN M, UYSALER E, ÖZGÜR E, KÖSEOĞLU H, ŞANLI Ö, YÜCEL Ö B, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J/OL]. *Front Genet*, 2015, 6: 168. doi: 10.3389/fgene.2015.00168.
- [27] DONOVAN M J, NOERHOLM M, BENTINK S, BELZER S, SKOG J, O'NEILL V, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18: 370-375.
- [28] HUANG X, YUAN T, LIANG M, DU M, XIA S, DITTMAR R, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 67: 33-41.
- [29] SÁNCHEZ C A, ANDAHUR E I, VALENZUELA R, CASTELLON E A, FULLÁ J A, RAMOS C G, et al. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 3993-4008.
- [30] LUCOTTI S, RAINALDI G, EVANGELISTA M, RIZZO M. Fludarabine treatment favors the retention of miR-485-3p by prostate cancer cells: implications for survival[J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 52. doi: 10.1186/1476-4598-12-52.
- [31] LI J, YANG X, GUAN H, MIZOKAMI A, KELLER E T, XU X, et al. Exosome-derived microRNAs contribute to prostate cancer chemoresistance[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49: 838-846.
- [32] LÁZARO-IBÁÑEZ E, LUNAVAT T R, JANG S C, ESCOBEDO-LUCEA C, OLIVER-DE LA CRUZ J, SILJANDER P, et al. Distinct prostate cancer-related mRNA cargo in extracellular vesicle subsets from prostate cell lines[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 92. doi: 10.1186/s12885-017-3087-x.
- [33] ABD ELMAGEED Z Y, YANG Y, THOMAS R, RANJAN M, MONDAL D, MOROZ K, et al. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes[J]. *Stem Cells*, 2014, 32: 983-997.
- [34] AHADI A, BRENNAN S, KENNEDY P J, HUTVAGNER G, TRAN N. Long non-coding RNAs harboring miRNA seed regions are enriched in prostate cancer exosomes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24922. doi: 10.1038/srep24922.
- [35] ALHASAN A H, PATEL P C, CHOI C H, MIRKIN C A. Exosome encased spherical nucleic acid gold nanoparticle conjugates as potent microRNA regulation agents[J]. *Small*, 2014, 10: 186-192.
- [36] COSSETTI C, LUGINI L, ASTROLOGO L, SAGGIO I, FAIS S, SPADAFORA C. Soma-to-germline transmission of RNA in mice xenografted with human tumour cells: possible transport by exosomes[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e101629. doi: 10.1371/journal.pone.0101629.
- [37] TAN A, DE LA PENA H, SEIFALIAN A M. The application of exosomes as a nanoscale cancer vaccine[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 889-900.
- [38] DEEP G, PANIGRAHI G, SINGH R, TORKKO K, BOKHOVEN A. Abstract B11: Proteomic analysis of serum-derived exosomes: identification of novel protein signature associated with African-American prostate cancer[J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2017, 26: B11.

[本文编辑] 杨亚红