

综述

外泌体在胰腺癌中的研究意义及应用*

刘琳琳 童明敏*

南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院东区放射科(江苏 苏州 215001)

【摘要】胰腺癌侵袭性高, 早期诊断困难, 为常见的高死亡率肿瘤之一, 尽管有手术和化疗等手段的联合治疗, 患者的5年生存率仍然很低。目前, 许多研究证明外泌体作为肿瘤微环境的重要组成部分, 可能参与到肿瘤的细胞增殖、凋亡以及侵袭迁移。本文重点阐述外泌体在胰腺癌中的作用及意义, 为胰腺癌的研究提供新的方向。

【关键词】胰腺癌; 外泌体; 生物标记物

【中图分类号】 R735.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 苏州市民生科技项目(SYS2020182)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.053

The Significance and Application of Exosomes in Pancreatic Cancer*

LIU Lin-lin, TONG Ming-min*

Department of Radiology, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital (East Area), Suzhou 215001, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Pancreatic cancer with a highly aggressive behaviors is difficult to be diagnosed at early stage. It is one of the common causes of cancer-related death. Despite the combined therapeutic treatment of surgery and chemotherapy, the 5-year survival rate of the patients is still very low. At present, multiple studies have shown that exosomes, an important role tumor microenvironment, may be involved in tumor cell proliferation, apoptosis, invasion and migration. This article focuses on the role and application of exosomes in pancreatic cancer, intending to provide a new direction for the research of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic Cancer; Exosomes; Biomarker

胰腺癌恶性程度极高, 因其早期诊断困难、进展快、对化疗药物的敏感性低、术后易复发转移而成为常见的高死亡率肿瘤之一。目前虽然有多学科的综合治疗, 胰腺癌患者的术后5年生存率仍低于5%。目前胰腺癌位于肿瘤相关致死率的第4位, 据估计至2030年将成为世界第2位恶性肿瘤致死病例, 在中国, 胰腺癌的发病率每年也呈现出上升高的态势^[1]。近年来, 尽管对胰腺癌的放化疗方案有所改善, 但是总体的患者存活率仍然很低。而且由于胰腺的位置较深, 当能够在传统影像学上做出诊断时往往已经处于晚期, 很大部分胰腺癌患者往往已经失去手术的机会, 严重危害了人类的健康。因此, 迫切需要寻找出能够早期精准诊断胰腺癌的影像学方法。

胰腺癌的形成和发展是多种肿瘤分子共同参与的一个非常复杂的过程。这种分子水平的变化使胰腺癌细胞不断生长并侵袭周围脏器和组织。目前发现的与胰腺癌相关的生物标记物有外泌体、小窝蛋白(Cav)、CEA、Survivin、转录因子SP1、粘液素蛋白家族、血管生长因子等。应用分子影像学技术检测这些肿瘤标记物在胰腺癌组织中的表达水平, 可实现在基因水平面对胰腺癌的早期特异性成像, 达到早期检出胰腺癌的目的。

外泌体(exosome)作为肿瘤微环境的重要组成部分, 起到了促癌基因或者抑癌基因的作用, 如肿瘤细胞的增殖、凋亡以及侵袭迁移, 外泌体含有的大量蛋白质及RNA等多种物质, 参与许多疾病和肿瘤的病理过程。miRNA在体液和组织中有着较好的稳定性, 参与调节增殖、分化和凋亡等多种细胞功能。胰腺癌组织中有特征性的miRNA, 因此可选择合适的标记物作为胰腺癌的特征性标记物。外泌体中的miR-221在胰腺癌中过表达, 可能参与了胰腺癌的早期形成和进展, 有望成为胰腺癌MR靶向成像的重要分子靶点^[2]。现对外泌体在胰腺癌中的研究进展予以综述, 以期胰腺癌的早期分子水平诊断提供新的思路。

1 外泌体miRNA的概述

外泌体是Pan等学者于1983年首次发现的一种由多种细胞分泌、直径范围约30-100nm的亚细胞囊泡结构^[1,3], 是一种源于多种类型的活细胞内吞途径中形成的多泡小体(multivesicularbody, MVB), 并广泛存在于血液、尿液等体液中。细胞内的MVB与细胞膜融合后, 其内部的囊泡排放至细胞外基质中, 即形成了外泌体^[4]。其早期被报道是一种无功能的细胞代谢产物, 但在后来的研究中发现其具有功能活性, 可通过多种途径参与细胞间物质与信息相互传递。外泌体由脂质双分子膜包裹少量胞质构成, 胞质中含有大量蛋白质、脂类、编码基因和非编码RNA等生物分子, 可通过直接或间接方式与靶细胞连接进行膜蛋白的交换, 在细胞与细胞之间的信息交换方面扮演着重要角色^[5-6]。

外泌体中含有的miRNA是一种内源性的具有调控功能的非编码RNA, 能与靶mRNA的3'非翻译区结合, 从而在转录后水平调控靶基因的表达。越来越多的文献证明miRNA与心血管疾病、肿瘤等多种疾病有着密切的相关性, 很多肿瘤细胞均能够分泌外泌体。其机制可能是通过抑制一些关键的功能蛋白的表达, 进而在肿瘤的形成和发展中发挥着特定的作用^[7-8]。彭等研究发现, miR-122在胰腺癌细胞中低水平表达, 抑制胰腺癌的增殖、迁移和侵袭的能力, 起着抑癌基因的作用^[9]。有研究发现胃癌患者的外周血中miR-221的表达水平的升高与胃癌的预后较差呈正相关, 尤其与肿瘤、淋巴结、转移的分期相关, 实验结果认为外泌体中的miR-221表达水平的改变也许能反应潜在胃癌的风险^[6,10]。YANG等^[11]研究证实胶质瘤外泌体中的miR-221可能作为胶质瘤诊断和治疗的生物载体。陈等研究发现胰腺癌外泌体中的miR-1231在胰腺癌患者血浆中的表达水平低于健康人群的数值, 可以作为研究胰腺癌分子诊断的生物标记物^[12]。

2 外泌体与胰腺癌的相关研究

研究表明胰腺癌细胞分泌的外泌体在胰腺癌的发生发展、侵袭及转移等方面有着重

【第一作者】童明敏, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 分子影像学。E-mail: tongmm913@163.com

【通讯作者】童明敏

要的意义。胰腺癌患者体液中的外泌体基因磷脂酰肌醇蛋白聚糖1(glypican-1, GPC-1)对早期胰腺癌的特异性和准确性诊断可达100%^[13],国内学者郭等^[14]研究认为外周血中的外泌体中GPC-1的检测对术前诊断胰腺癌有着重要的意义,单独检测GPC-1的诊断效率与CA19-9联合GPC-1诊断并无显著的统计学差异。可以用来鉴别胰腺癌、慢性胰腺炎及正常的健康人群。谢等研究发现血清外泌体膜蛋白Annexin 11联合CA19-9的检查方法能够提高胰腺癌的诊断敏感率^[15]。有学者研究发现新发糖尿病可以提示早期胰腺癌的诊断,其机制可能是胰腺癌细胞分泌的外泌体中的某个基因影响了骨骼肌细胞的胰岛素抵抗和对PI3K/Akt/FoxO1信号通路的影响^[16]。

Vicentini等^[17]实验通过分析140例胰腺导管腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤、导管内乳头状粘液性肿瘤和壶腹癌患者的血浆标本的外泌体miRNA,实验结果推断胰腺疾病可能具有特征性的外泌体miRNA,这些miRNA将会是有效的诊断胰腺癌的候选生物标志物。Wang等^[18]研究发现miR-301a-3p在低氧环境下的胰腺癌细胞中高表达,并在低氧胰腺癌细胞的外泌体中聚集。miR-301a-3p的表达水平与胰腺癌浸润深度,淋巴结转移,TNM的分期和预后密切相关,可作为胰腺癌诊断和治疗一个潜在分子靶点。有学者通过研究胰腺癌血清中外泌体中的几种信使RNA及小核RNA的表达差异,发现WASF2 mRNA与胰腺癌有着高度相关性,可能是早期诊断胰腺癌的有效分子标记物^[19]。

肿瘤的形成与肿瘤微环境的改变有着密切联系,胰腺癌组织周围的间质成分由间质细胞及间质外成分构成。胰腺癌基质细胞如肿瘤相关成纤维细胞、星状细胞与周围的淋巴及纤维结缔组织等构成了肿瘤微环境。外泌体通过调控胰腺癌的肿瘤微环境引发胰腺癌侵袭和转移等行为的发生^[1]。在胰腺癌耐药性方面,Fang等^[20]研究表明经吉西他滨治疗后的胰腺癌组织中,肿瘤相关成纤维细胞和外泌体中的miR-106b的表达水平上调,使用miR-106b抑制剂预处理后可以减低癌细胞的耐药性。以此结果推断miR-106b在胰腺癌对吉西他滨的耐药性方面起着重要的作用,有希望作为胰腺癌靶向治疗的一个敏感性靶点。

3 外泌体miR-221与胰腺癌的相关研究

miR-221和miR-222位于X染色体上,二者成簇排列且具有相同的种子序列,miR-221第65-87序列为5'-AGCUACAUUGUCUGCGGGUUUC-3'。多项研究数据显示miR-221/222在胰腺癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等多种肿瘤中作为一种促癌基因存在,并且与肿瘤的耐药性可能有着一定的关系^[21-23]。有学者设计的miR-221信标探针具有很高的选择性,并且能与多种癌细胞系作用,能够抑制肿瘤细胞的活性,可以提供精准的诊断和治疗信息。

外泌体与胰腺癌的转移和侵袭有着密切的联系,可能作为胰腺癌靶向药物治疗的传递系统和靶向成像的潜在生物标志物^[24-26]。YU等^[27]分离和纯化了胰腺癌2种细胞系中的外泌体,通过研究分析其中的大量蛋白质,得出大部分特异表达的蛋白质与胰腺的进展和转移相关。Li等在文献中提到长链非编码RNA在胰腺癌中表达提高,可以作为诊断胰腺癌的一种生物分子^[28]。胰腺癌周围间质的主要成分是胰腺星状细胞,该细胞被激活后将分泌富含miR-21的外泌体,可增强胰腺癌细胞的增殖能力。国外学者Ali等^[29]研究分析来自胰腺癌的相关成纤维细胞及星型细胞miR-21/miR-221,得出miR-21/miR-221在侵袭性胰腺癌中的表达水平上调,用反义寡核苷酸转染miR-221后可以抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭能力,希望通过靶向该基因能够研发出精准的药物治疗或者预防胰腺癌的进展。综上所述通过转染miR-221反义寡核苷酸降低了外泌体中的miR-221表达,从而控制了癌细胞的迁移和转移能力,同时提高了胰腺癌细胞对化疗药物的敏感性,这说明miR-221与胰腺癌的形成有着重要的联系。外泌体miRNA-221的发现为从事胰腺癌研究的科研工作者们提供了一个崭新的角度去了解胰腺癌的生物行为,并为后续的诊断和治疗提供了新的思路,拓宽了研究者对胰腺癌的研究道路。

4 外泌体与胰腺癌靶向成像

外泌体在诸多癌细胞中有表达,需要探寻出胰腺癌细胞表达的特异性及敏感性高的靶点作为胰腺癌特异成像的一个分子标志物。现在已有关于示踪外泌体的研究报道,意味着基于外泌体的成像已经开始引起研究者的兴趣^[3,30]。目前胰腺外泌体示踪的方法包括光学成像、放射性核素成像、光声成像、磁共振成像和多模态成像。因为许多肿瘤患者的体液中均能检测到外泌体,要在众多的外泌体表达物中筛选出胰腺癌高特异性的表达标记物仍需大量的基础研究分析。希望在不久的将来,伴随着对胰腺癌病理机制的更多更深度度的研究下,以及对肿瘤基因的深入研究,一定能够发现新的胰腺癌的诊疗手段,提高患者的早期诊断和预后,引领胰腺癌诊疗进入特异性个体化治疗的新阶段。

参考文献

- [1]曹莹莹,郭凯,任帅,等.胰腺癌T分期的MDCT评估与病理对照研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):106-108.
- [2]李明浙,杨尹默.外泌体在胰腺癌中的研究现状与展望[J].中华实验外科杂志,2020,37(1):1-4.
- [3]Oksvold MP,Neurauter A, Pedersen KW. Magnetic bead-based isolation of exosomes[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1218: 465-481.
- [4]Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration[J]. Cells, 2020, 9(5): 1157.
- [5]刘振密,刘晓君,王熙,等.脓毒症患者早期外周血外泌体中miR-1-3p的表达分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(4):96-98.
- [6]Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(9): 1747-1758.
- [7]Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [8]杨文聪,魏统双.血清miR-122-5p水平联合MSCT对肝癌的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(4):86-89.
- [9]彭小波,苏晓菊,王一帆,等. microRNA-122抑制胰腺癌细胞增殖,迁移和侵袭[J].实用肿瘤杂志,2021,36(1):23-27.
- [10]Ma M, Chen S, Liu Z, et al. miRNA-221 of exosomes originating from bone marrow mesenchymal stem cells promotes oncogenic activity in gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(22): 4161-4171.
- [11]Yang JK, Yang JP, Tong J, et al. Exosomal miR-221 targets DNMT3 to induce tumor progression and temozolomide resistance in glioma[J]. J Neurooncol, 2017, 131(2): 255-265.
- [12]陈石林,马敏,阎磊,等. miR-1231在胰腺癌患者血浆和胰腺癌细胞外泌体中的表达及临床意义[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):46-49.
- [13]Moutinho-Ribeiro P, Adem B, Batista I, et al. Exosomal glypican-1 discriminates pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2021, 16: 9.
- [14]郭怀斌,李凤飞,田焕新,等.外泌体磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1抗原对胰腺癌的诊断价值[J].中华实验外科杂志,2020,37(2):324-326.
- [15]谢旭东,徐伟松,陈晓君.血清外泌体Annexin A11检测方法学构建及其在胰腺癌中的临床应用[J].中华检验医学杂志,2020,43(6):659-665.
- [16]Wang L, Zhang B, Zheng W, et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5384.
- [17]Vicentini C, Calore F, Nigita G, et al. Exosomal miRNA signatures of pancreatic lesions[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 137.
- [18]Wang X, Luo G, Zhang K, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3K to promote pancreatic cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2018, 78(16): 4586-4598.
- [19]Kitagawa T, Taniuchi K, Tsuboi M, et al. Circulating pancreatic cancer exosomal RNAs for detection of pancreatic cancer[J]. Mol Oncol, 2019, 13(2): 212-227.
- [20]Fang Y, Zhou W, Rong Y, et al. Exosomal miRNA-106b from cancer-associated fibroblast promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. Exp Cell Res, 2019, 383(1): 1115-1123.
- [21]Xu YF, Hannafon BN, Ding WQ. microRNA regulation of human pancreatic cancer stem cells[J]. Stem Cell Investig, 2017, 4(1): 5.
- [22]Abdi J, Jian H, Chang H. Role of micro-RNAs in drug resistance of multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 60723-60735.
- [23]Allenson K, Castillo J, San Lucas F A, et al. High prevalence of mutant KRAS in circulating exosome-derived DNA from early-stage pancreatic cancer patients[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 741-747.
- [24]Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. Oncogene, 2017, 36(13): 1770-1778.
- [25]Harada T, Yamamoto H, Kishida S, et al. Wnt5b-associated exosomes promote cancer cell migration and proliferation[J]. Cancer Sci, 2017, 108(1): 42-52.
- [26]Kamerkar S, LeBleu V S, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 546(7659): 498-503.
- [27]Yu Z, Zhao S, Ren L, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63461-63483.
- [28]Li L, Chen H, Gao Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(9): 2232-2243.
- [29]Ali S, Suresh R, Banerjee S, et al. Contribution of microRNAs in understanding the pancreatic tumor microenvironment involving cancer associated stellate and fibroblast cells[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(3): 1251-1264.
- [30]Busato A, Bonafede R, Bontempi P, et al. Magnetic resonance imaging of ultrasmall superparamagnetic iron oxide-labeled exosomes from stem cells: a new method to obtain labeled exosomes[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11(1): 2481-2490.