



2021/5/6

致瘤性的影舞者--癌幹細胞外泌體

王振祥 博士編撰

- 由於外來致癌因素，其中也包括細胞長期慢性發炎所產生的外泌體，不僅會使得體細胞癌變，也會使得成體幹細胞轉變成癌症幹細胞。
- 日本諾貝爾獎得主 Yamanaka 如何輕易地將體細胞逆分化為 iPSC 細胞就是一個很好的證明。
- 癌症幹細胞乃是躲藏在人體最深處的致癌影舞者，其所產生的外泌體訊號乃是很難抹滅的致癌因子，當今各種癌症療法都無法撼動其一根汗毛。
- 腫瘤專家如果無法透視人體隱密幽深處的癌症幹細胞，想出方法來將它們及其分泌的外泌體訊號消除，一切療法都只是在以毒害身體為代價來換取生命低品質的有限延伸；而不幸的是這是人類未來大多數人的宿命。
- 本人建議藉由腸道健康生態的復育來源頭控制致癌因子，在體外恢復免疫細胞的癌細胞毒殺的免疫力，再重新輸入體內，以及慢慢地改變體內器官組織的微環境訊號，或許是僅有的方法，但是一切均要有耐心長期調理方能逆轉奏效；由於癌症腫瘤的形成也是身體被經過長期的入侵攻擊所致的。
- 本文的專業度較深，非此領域的人士只要能掌握摘要重點即可。專業腫瘤科醫師幹則可以此論點為開端，進行其真理的探索。



前言

癌幹細胞（CSC）的概念僅在 1990 年代才出現（1），引起了很多爭議，並且有許多理論被提出。有理論說 CSC 的產生是正常幹細胞突變的結果，而另一理論則認為 CSC 的產生是由於體細胞獲得了錯誤的幹細胞特性，將其轉變為癌幹細胞，並且可以繼續分化為不同的癌細胞群（2）。不管如何，CSCs 現在已經被認為是癌細胞的一個獨特的群體，並且 CSC 模型也已經被公認為是兩種最流行的癌症模型之一。另一個癌症模型則是克隆進化模型（clonal evolution-model），該模型在 1970 年代初時被提出，將癌症假設是由於組織中一組特定的體細胞群體，因著細胞突變的積累，而引起了不同性質癌細胞群體的出現（3）。但是隨著 CSC 模型變得越來越主流，尤其是在歷經過去的幾十年針對幹細胞研究的進展，最近 CSC 已經被肯定為是腫瘤微環境中所存在的癌細胞的一種亞型。然而，當今科學界仍不清楚地知道 CSC 的外泌體乃是癌症細胞外泌體的一種亞型。

腫瘤微環境中的癌細胞和與所有與癌症相關的細胞也被發現會釋放外泌體；這使他們能夠將其信息傳遞給惡性和非惡性細胞，並且啟動支持腫瘤存活和擴散的途徑（4）。外泌體介導的細胞間通訊是通過“外泌體載物”實現的，其中包括有功能性蛋白，微核糖核酸（miRNA）和信使RNA（mRNA）（5）。外泌體會將其載物從釋放單元傳送到包含加密消息的接收單元中。關於癌細胞外泌體通過使受體細胞獲得有關癌症的標誌，從而促進癌症進展的作用的文獻越來越多。大量的研究一再地表明，不同癌症類型的癌細胞外泌體，會通過激活各種被提出的細胞途徑，來顯著地增加癌細胞的增殖以及抑制其凋亡（6,7）。研究還表明，癌細胞外泌體通過促血管生成蛋白和miRNA的轉移，來刺激內皮細胞的活力，遷移和管結構形成，來刺激血管生成（8,9,10,11）。同樣地，癌細胞外泌體會通過將端粒酶逆轉錄酶mRNA，從端粒酶激活癌細胞轉移至端粒酶沉默的體細胞，而誘導其複製性的永生不死（12）。有關癌細胞的轉移，科學家認為癌細胞會通過在外泌體中包裹上皮-間質轉化（epithelial-mesenchymal



transition，EMT）級聯的啟動子來誘導轉移，從而在腫瘤微環境內在贅生性上皮細胞中啟動 EMT（13,14,15）。還有人認為癌細胞將通過其外泌體建立“轉移前”的生態位。癌細胞將其外泌體釋放到循環中，並在那裡到達轉移部位（16,17,18）；癌細胞外泌體也將會上調促炎分子和血管滲漏，以動員構成轉移前利基的細胞（16,17,18）。在穿過循環並移入新組織的過程中，癌細胞外泌體通會過允許癌細胞逃避免疫監視來支持癌細胞（19,20,21）。此外最近的一項研究還發現前列腺癌細胞外泌體在將局部前列腺組織幹細胞轉化為CSCs中發揮作用（22）。另一項研究報導，神經膠質瘤細胞外泌體可以將骨髓間質幹細胞（BMMSCs）誘導成腫瘤樣的表型（23）；經過處理的 BMMSC 其增殖，遷移和侵襲率會增加，除了改變 BMMSCs的蛋白質生產外，還包括與轉移有關的蛋白質的生產。

幹細胞家族的敗類--癌症幹細胞

CSC具有與正常幹細胞相關的特徵，特別是自我更新以及能夠分化並產生特定癌症標本中發現的不同細胞類型的能力，即CSC是形成腫瘤的細胞（24）。除了根據癌症類型添加的組織特異性標誌物外，還可通過使用一組統一的表面標誌物，即分化簇（clusters of differentiation，CD）；CD44，CD24，CD133 等來鑑定CSC（25）。在腫瘤微環境中，CSC 位於後方並居住在高度特異化的生態位中（26）。CSCs 的 niche 旨在維護和保護CSCs，使其能夠抵抗許多當前的抗癌治療（27）。CSCs的niche還可以使細胞長時間休眠，然後再引發局部復發和/或遠處轉移性腫瘤（28）。因此，我們認為靶向整個腫瘤只會減慢腫瘤的擴展，而如果靶向CSC 就特別會消滅腫瘤的生長（29）。在再生醫學研究中，幹細胞和祖細胞乃是通過釋放主要為外泌體的旁分泌因子來發揮其組織的再生作用；僅注射細胞衍生的外泌體就足以誘導與全細胞移植方法相同的再生作用，例如源自胚胎幹細胞（30），BMMSC（31）和心臟祖細胞（32）的外泌體都模仿了在慢性心力衰竭和心肌梗死動物模型中注射其親本細胞。因此，假設CSC也是通過和癌細胞或非癌症幹細胞相同的機制來產生其致癌作用



是合乎邏輯的；我們可以預測，CSC 乃是通過釋放旁分泌因子來達到其幹性中所賦的使命，而其外泌體則是其背後的關鍵影舞者。

參考文獻

1. Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., Murdoch, B., Hoang, T., Caceres-Cortes, J., et al. (1994). A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 367 (6464), 645–648. doi: 10.1038/367645a0
2. Baccelli, I., and Trumpp, A. (2012). The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J. Cell Biol.* 198 (3), 281–293. doi: 10.1083/jcb.201202014
3. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194 (4260), 23–28. doi: 10.1126/science.959840
4. Wortzel, I., Dror, S., Kenific, C. M., and Lyden, D. (2019). Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev. Cell* 49 (3), 347–360. doi: 10.1016/j.devcel.2019.04.011
5. Hessvik, N. P., and Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol. Life Sci.* 75 (2), 193–208. doi: 10.1007/s00018-017-2595-9
6. Zhang, P., Zhou, H., Lu, K., Lu, Y., Wang, Y., and Feng, T. (2018). Exosome mediated delivery of MALAT1 induces cell proliferation in breast cancer. *Onco Targets Ther.* 11, 291–299. doi: 10.2147/OTT.S155134
7. Qian, S., Tan, X., Liu, X., Liu, P., and Wu, Y. (2019). Exosomal Tenascin-c induces proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by WNT signaling. *Onco Targets Ther.* 12, 3197–3205. doi: 10.2147/OTT.S192218
8. Yi, H., Ye, J., Yang, X. M., Zhang, L. W., Zhang, Z. G., and Chen, Y. P. (2015). High-grade ovarian cancer secreting effective exosomes in tumor angiogenesis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8 (5), 5062–5070.
9. Bao, L., You, B. O., Shi, S. I., Shan, Y., Zhang, Q., Yue, H., et al. (2018). Metastasis associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10. *Oncogene* 37 (21), 2873–2889. doi: 10.1038/s41388-



018-0183-6

10. Lin, X. J., Fang, J. H., Yang, X. J., Zhang, C., Yuan, Y., Zheng, L., et al. (2018). Hepatocellular Carcinoma Cell-Secreted Exosomal MicroRNA-210 Promotes Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 11, 243–252. doi: 10.1016/j.omtn.2018.02.014
11. Yukawa, H., Suzuki, K., Aoki, K., Arimoto, T., Yasui, T., Kaji, N., et al. (2018). Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells. *Sci. Rep.* 8 (1), 6765. doi: 10.1038/s41598-018-24563-0
12. Gutkin, A., Uziel, O., Beery, E., Nordenberg, J., Pinchasi, M., Goldvaser, H., et al. (2016). Tumor cells derived exosomes contain hTERT mRNA and transform nonmalignant fibroblasts into telomerase positive cells. *Oncotarget* 7 (37), 59173–59188. doi: 10.18632/oncotarget.10384
13. Webber, J. P., Spary, L. K., Sanders, A. J., Chowdhury, R., Jiang, W. G., Steadman, R., et al. (2015). Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene* 34 (3), 290–302. doi: 10.1038/onc.2013.560
14. Rahman, M. A., Barger, J. F., Lovat, F., Gao, M., Otterson, G. A., Nana-Sinkam, P., et al. (2016). Lung cancer exosomes as drivers of epithelial mesenchymal transition. *Oncotarget* 7 (34), 54852–54866. doi: 10.18632/oncotarget.10243
15. Xiao, D., Barry, S., Kmetz, D., Egger, M., Pan, J., Rai, S. N., et al. (2016). Melanoma cell-derived exosomes promote epithelial-mesenchymal transition in primary melanocytes through paracrine/autocrine signaling in the tumor microenvironment. *Cancer Lett.* 376 (2), 318–327. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.050
16. Costa-Silva, B., Aiello, N. M., Ocean, A. J., Singh, S., Zhang, H., Thakur, B. K., et al. (2015). Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat. Cell Biol.* 17 (6), 816–826. doi: 10.1038/ncb3169
17. Liu, Y., Gu, Y., Han, Y., Zhang, Q., Jiang, Z., Zhang, X., et al. (2016). Tumor Exosomal RNAs Promote Lung Pre-metastatic Niche Formation by Activating Alveolar Epithelial TLR3 to Recruit Neutrophils. *Cancer Cell* 30 (2), 243–256. doi: 10.1016/j.ccell.2016.06.021
18. Syn, N., Wang, L., Sethi, G., Thiery, J. P., and Goh, B. C. (2016). Exosome-Mediated Metastasis: From Epithelial-Mesenchymal Transition to Escape from Immunosurveillance. *Trends*



- Pharmacol. Sci. 37 (7), 606–617. doi: 10.1016/j.tips.2016.04.006
19. Mrizak, D., Martin, N., Barjon, C., Jimenez-Pailhes, A. S., Mustapha, R., Niki, T., et al. (2015). Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells. *J. Natl. Cancer Inst* 107 (1), 363. doi: 10.1093/jnci/dju363
 20. Muller, L., Mitsuhashi, M., Simms, P., William, E. G., and Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes regulate expression of immune function-related genes in human T cell subsets. *Sci. Rep.* 6, 20254. doi: 10.1038/srep20254
 21. Song, X., Ding, Y., Liu, G., Yang, X., Zhao, R., Zhang, Y., et al. (2016). Cancer Cell derived Exosomes Induce Mitogen-activated Protein Kinase-dependent Monocyte Survival by Transport of Functional Receptor Tyrosine Kinases. *J. Biol. Chem.* 291 (16), 8453–8464. doi: 10.1074/jbc.M116.716316
 22. Ngalame, N. N., Luz, A.L., Makia, N., and Tokar, E. J. (2018). Arsenic Alters Exosome Quantity and Cargo to Mediate Stem Cell Recruitment Into a Cancer Stem Cell-Like Phenotype. *Toxicol. Sci.* 165 (1), 40–49. doi: 10.1093/toxsci/kfy176
 23. Ma, Z., Cui, X., Lu, L., Chen, G., Yang, Y., Hu, Y., et al. (2019). Exosomes from glioma cells induce a tumor-like phenotype in mesenchymal stem cells by activating glycolysis. *Stem Cell Res. Ther.* 10 (1), 60. doi: 10.1186/s13287-019-1149-5
 24. Sun, Z., Wang, L., Dong, L., and Wang, X. (2018). Emerging role of exosome signalling in maintaining cancer stem cell dynamic equilibrium. *J. Cell Mol. Med.* 22 (8), 3719–3728. doi: 10.1111/jcmm.13676
 25. Phi, L. T., Sari, I. N., Yang, Y. G., Lee, S. H., Jun, N., Kim, K. S., et al. (2018). Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. *Stem Cells Int.* 2018, 5416923. doi: 10.1155/2018/5416923
 26. Sreepadmanabh, M., and Toley, B. J. (2018). Investigations into the cancer stem cell niche using in-vitro 3-D tumor models and microfluidics. *Biotechnol. Adv.* 36 (4), 1094–1110. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.009
 27. Prieto-Vila, M., Takahashi, R. U., Usuba, W., Kohama, I., and Ochiya, T. (2017). Drug Resistance Driven by Cancer Stem Cells and Their Niche. *Int. J. Mol. Sci.* 18 (12), 2574. doi:



10.3390/ijms18122574

28. Plaks, V., Kong, N., and Werb, Z. (2015). The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 16 (3), 225–238. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.015
29. Garcia-Mayea, Y., Aiello, N. M., Ocean, A. J., Singh, S., Zhang, H., Thakur, B. K., et al. (2019). Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. *Semin. Cancer Biol.*
30. Khan, M., Nickoloff, E., Abramova, T., Johnson, J., Verma, S. K., Krishnamurthy, P., et al. (2015). Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ. Res.* 117 (1), 52–64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305990
31. Zou, L., Ma, X., Lin, S., Wu, B., Chen, Y., and Peng, C. (2019). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against myocardial infarction by promoting autophagy. *Exp. Ther. Med.* 18 (4), 2574–2582. doi:10.3892/etm.2019.7874
32. Kervadec, A., Bellamy, V., El Harane, N., Arakéan, L., Vanneaux, V., Cacciapuoti, I., et al. (2016). Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 35 (6), 795–807. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.013