

# 分泌因子和细胞外囊泡对卵巢癌转移的影响

程浩

(新疆维吾尔自治区石河子大学 新疆 石河子 832000)

**【摘要】**卵巢癌细胞主要在腹膜腔内转移,这是这种癌症类型肿瘤进展的致命结果。典型的肿瘤细胞变化,例如上皮到间充质的转变,涉及E-钙粘蛋白的下调,细胞外蛋白酶的激活和整联蛋白介导的粘附。但是,我们目前对卵巢肿瘤进展的了解表明,内在因素和外在因素均具有影响。已经提出卵巢癌转移是癌细胞与肿瘤微环境之间通过可溶性因子和细胞外囊泡串扰的结果。肿瘤细胞和周围微环境变化的特征已经成为了解卵巢癌转移的新研究领域。

**【关键词】**癌症;外来体;细胞外囊泡;转移

## 1 介绍

卵巢癌转移<sup>[1]</sup>不同于大多数癌症类型中血行或淋巴转移的经典模式。诸如乳腺癌之类的肿瘤通常通过血行扩散,在其他器官(例如骨骼、肝脏、大脑)以有机方式建立转移。其他肿瘤,例如黑色素瘤,由于淋巴和血源性扩散,在远端的多个器官中具有相当大的生物学异质性和转移。在卵巢癌转移过程中,肿瘤细胞通常通过某种被动机制在腹膜腔和网膜中转移,并在腹膜液中积聚。该过程表明,卵巢肿瘤细胞某种程度上倾向于保留在腹膜腔中并在间皮中转移。

多个分泌因子和蛋白已经参与的间皮转移<sup>[2]</sup>是涉及在卵巢癌和其它类型癌症的腹膜转移主要机制。网膜是卵巢癌转移最频繁的地方,并已与脂肪组织来源的间充质干细胞以及与丰度的“乳斑”组织聚集。这些是具有高血管密度的复杂毛细血管网络,而网膜脂肪细胞似乎在促进腹膜内转移中起着补充作用。已经研究的包括外泌体在内的分泌因子,以增进我们对卵巢癌的了解。然而,已报道研究的一些局限性包括:①它们主要基于细胞系;②样本量和外泌体分泌分子的生物学意义的分析尚待发现。从卵巢癌患者血浆外来体、良性疾病患者和健康对照组的研究,与来自良性肿瘤或健康对照的血浆相比,来自卵巢癌患者的血浆含有更高水平的外泌体蛋白。尽管如此,我们仍远未在临床上找到这些参数的用途,迄今为止的研究仍可描述这些观察结果,但液体活检在卵巢癌中的应用还需要进一步的见解。

## 2 卵巢癌—脂肪细胞的串扰

脂肪组织分泌的可溶性因子<sup>[3]</sup>在卵巢癌细胞的扩散中起着积极的作用, SOC 细胞系 SKOV3 转移了大网膜,这部分归因于网膜脂肪细胞。在该模型中, IL-6 和 IL-8 受体及其配体 IL-6 和 IL-8 在 SKOV3 细胞转移中至关重要,因为它们的抑制作用降低了 SKOV3 细胞的黏附性。重要的是,抗体介导对 IL-6, IL-8, MCP-1 和 TIMP-1 的抑制作用导致体外卵巢癌细胞对脂肪细胞的吸引力降低了至少 50%。在这项工作中,在超重或肥胖的动物中观察到腹膜内肿瘤负荷增加。组织学分析表明,脂质调节因子的改变,血管的增强和 M1 / M2 巨噬细胞比例的降低。另外,由于 JAK / STAT3, PI3 / AKT 和 RhoA / ROCK 信号在下游的激活,脂肪组织分泌的瘦素(肥胖受试者中的高分泌分子)会增加卵巢癌细胞的迁移,侵袭和上皮向间质转化(EMT)。此外, Ob-Rb 在转移性病变中的增加要多于原发性肿瘤,这与高级别 SOC 中超重患者的生存期较差有关。瘦素<sup>[4]</sup>还有助于维持卵巢癌细胞的干性和间充质表型。

随着肿瘤的进展,肿瘤细胞诱导周围脂肪细胞发生变化,包括脱脂和向癌相关脂肪细胞(CAA)表型的转变,其特征是脂质含量较低,晚期脂肪标记物较少以及炎症性细胞因子和蛋白酶的过表达。在体外 SOC 癌细胞与脂肪细胞脂解作用诱导和脂质的转移肿瘤细胞系的共培养物,助长肿瘤生长。反过来,成熟的脂肪细胞会分泌游离脂肪酸(FFA),并转移至肿瘤细胞。与脂质作为卵巢癌细胞生长能量来源的作用相一致,在体内使

用多种卵巢癌细胞系,转移负荷和网膜中脂肪细胞的含量呈负相关。

癌症相关的纤维细胞<sup>[5]</sup>(CAF)通常代表各种类型的人类癌症(包括卵巢癌)中的基质细胞。使用从晚期高等级 SOC 患者获得的显微解剖的肿瘤样品分析卵巢癌基质特征,发现基质微纤维相关蛋白是不良生存的预后标志物。该蛋白通过依赖 Ca<sup>2+</sup> 的粘着斑激酶刺激卵巢癌的运动能力和转移潜力。有趣的是,靶向 MFAP5 可降低肿瘤的生长和转移。同样,对高级浆液性卵巢肿瘤的微观解剖基质和上皮成分中的基因表达进行分析后,确定 VCAN 是 CAFs 中促进卵巢癌细胞运动和侵袭的关键基因。这表明 CAF 衍生的 VCAN 通过 CD44 和 CD44 的激活来调节卵巢癌细胞的运动性和转移能力。

## 3 结论

卵巢癌仍然是妇科恶性肿瘤中最致命的疾病,因为大多数患者被诊断为晚期,其 5 年生存率非常低。这可能归因于该疾病早期检测缺乏有效的肿瘤生物标志物。循环外泌体可作为肿瘤生物标志物,具有提供有关早期诊断,对治疗的反应以及化学抗药性发展的信息具有很大的潜力。在卵巢癌中,多项研究表明,卵巢癌生物体液中存在分泌的外泌体,可用于监测疾病。重要的是,分泌的外泌体在卵巢癌的发展中起着积极的作用,与微环境交流的可溶性因子,也从本质上促进了化学抗性,侵袭和转移。

对于外来体作用也已在调节免疫系统和抗卵巢肿瘤中免疫反应。卵巢癌通过不同的机制(包括下调肿瘤相关抗原和抗原呈递机制和诱导耐受性的浆细胞样树突状细胞产生的免疫抑制作用)呈现高度免疫抑制的肿瘤微环境。释放免疫调节因子(例如 CCL22, CCL18 和 IL-10)可能在卵巢癌细胞的免疫脱离中起作用。循环外泌体可能构成液体活检中新型的生物标志物,从而改善卵巢癌患者的个性化医学方案。但是,很少有临床研究提出在细胞上使用特定的生物标志物来监测和预测卵巢癌的情况。未来研究开发可通过循环或简单检测检测到的新型生物标志物,将有助于提高患者的生存率,个性化治疗并降低致死率。

## 参考文献:

- [1] 黄光琦,贺国丽,宋毅.几种肿瘤转移基因变化与卵巢癌转移的相关性[J].华西医科大学学报,2002,33(1):28-31.
- [2] 陈颖,石园,孙路得,等.D2-40在转移性癌及间皮细胞浆膜腔积液中的表达[J].中国癌症杂志,2007,017(007):536-538.
- [3] 李振,孙立,苏楠,等.肿瘤微环境中脂肪细胞分泌因子对肿瘤细胞的作用[J].现代生物医学进展,2014,14(11):2190-2192.
- [4] 姜霞,薛宝瑶,谢婷婷,等.瘦素对卵巢癌细胞 SKOV3 增殖及凋亡的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(006):1019-1023.
- [5] 武剑(综述),邓红(综述).癌相关成纤维细胞与肿瘤细胞相互作用对肿瘤发生发展的影响[J].浙江大学学报(医学版),2008,37(2):212-217.