

肿瘤细胞外泌体介导免疫逃逸的研究进展

史安臣¹,王慕蓉¹,杨洋¹,杨梦阳¹,马占军²

(1.兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730030;2.兰州大学第二医院,甘肃 兰州 730030)

摘要:外泌体是纳米尺度的胞外囊泡结构,由细胞分泌,其内容物较多,可介导多种生物作用。肿瘤细胞外泌体含有肿瘤抗原及介导肿瘤免疫逃逸的相关蛋白成分等,可参与有利于肿瘤进展的微环境的形成,并且能够为肿瘤细胞逃避免疫监视创造条件。不同癌细胞外泌体可通过不同机制介导免疫逃逸。该文就外泌体的形成与组成、在免疫抑制性肿瘤微环境形成中的作用及其介导免疫逃逸的机制进行综述。

关键词:肿瘤细胞;外泌体;免疫逃逸;肿瘤微环境

中图分类号:R730.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)08-0602-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.08.A008

Research Progress on Tumor Cell Exosome-mediated Immune Escape

SHI An-chen¹,WANG Mu-rong¹,YANG Yang¹,YANG Meng-yang¹,MA Zhan-jun²

(1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract:Exosomes are extracellular vesicular structures of nanometer scale which are secreted by cells. They have many contents to mediate various biological functions. Exosomes derived from cancer cells contain tumor antigens and various protein components, which are involved in the formation of microenvironment conducive to tumor cell growth and immune escape. Exosomes from different cancer cells mediate immune escape through different mechanisms. This article reviews the formation and composition of exosomes, their roles in the tumor microenvironment and the mechanism of immune escape.

Key words:tumor cells;exosome;immune escape;tumor microenvironment

外泌体源于细胞的内吞作用,经“融合—排泄”等一系列过程分泌到细胞外。外泌体是双层膜结构的微囊泡,其直径多认为是30~100nm^[1]。研究显示,外泌体可由多种类型细胞分泌^[2],而且存在于体液中,如唾液、羊水、腹水等^[3]。

来自肿瘤细胞的外泌体能够运输生物活性物质,包括mRNA、miRNA、细胞因子和蛋白成分(如跨膜糖蛋白、Fas/FasL)等^[4-6],这些外泌体能够启动肿瘤生成,促进肿瘤细胞生长、增殖及侵袭,还参与肿

瘤微环境的形成,同时能够介导肿瘤细胞免受机体免疫系统的攻击。本文主要就肿瘤细胞外泌体在免疫逃逸中所发挥的作用机制进行综述。

1 外泌体的形成和组成

1.1 形成过程

外泌体源于内体系统。外泌体的形成过程受到严格调控,细胞膜向内凹陷形成早期核内体,之后形成包含管腔内囊泡的多囊泡体。多囊泡体与质膜融合,将管腔内囊泡释放到胞外,即形成外泌体。外泌体通过囊泡对接和融合过程与其他细胞进行通信,这是在可溶性内酯马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受

收稿日期:2019-04-09;修回日期:2019-05-06

基金项目:兰州大学第二临床医学院萃英学子科研培育计划(CYXZ-14);兰州大学第二临床医学院萃英学子科研培育计划(CYXZ-06);兰州大学基金(LZU-JZH2118)

通信作者:马占军,E-mail:974178036@qq.com

体(SNAREs)复合物和转运所需的内体分选复合物(ESCRT)系统协助下完成的。在此过程中,ESCRT系统发挥了重要作用,ESCRT系统使得内体膜内陷,形成多囊泡体,最后多囊泡体和细胞膜融合,将外泌体释放到胞外^[7-8]。

1.2 分子组成

组成外泌体的物质有多种,主要为蛋白质、脂质、核酸,分析外泌体数据库(ExoCarta)可知,不同组织器官与细胞来源的外泌体包含 41 860 个蛋白质、4946 个 mRNA 及 1116 个脂质条目,同时包含 2838 种 miRNA。

所有外泌体均含与核内体相关的蛋白(如 Rab 家族蛋白、膜联蛋白和脂筏结构蛋白)、外泌体生成相关的蛋白(如 Alix、TSG101 和 ESCRT)、整联蛋白、四跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81 等)、热休克蛋白(Hsp60、Hsp70 和 Hsp90)等^[9]。

外泌体所含的脂质有甘油二酯、磷脂、神经酰胺等。除此之外,外泌体也包含生物活性脂,如前列腺素、白三烯和磷脂酶 C^[10]。

除蛋白质和脂质外,外泌体另一重要的内容物是功能性 RNA 分子,包括 mRNAs、miRNAs、lncRNAs^[11],这些外泌体可产生多种生物效应。

外泌体还包含 DNA 分子(包括线粒体 DNA 和染色体 DNA),胶质瘤细胞、星形胶质细胞和成肌细胞来源的外泌体包含线粒体 DNA,成神经管细胞瘤来源的外泌体含有癌基因 *c-myc*。与正常细胞相比,肿瘤细胞外泌体中的 DNA 含量更为丰富,主要表现为单链。同时肿瘤细胞外泌体也含有双链基因组 DNA 片段,包括 MLH1、PTEN 和 TP53 等^[12],这些外泌体可参与细胞死亡或活化过程。

2 肿瘤免疫逃逸

免疫系统能够抵御外来物的入侵,例如细菌、病毒、寄生虫及癌细胞。一旦系统识别为非自身抗原,它就会激活构成免疫反应的多种化学和生理过程。免疫反应包括固有免疫和适应性免疫。固有免疫反应的成分包括巨噬细胞或树突状细胞(DCs)等抗原提呈细胞,它们负责吞噬、消化和致病抗原的呈递;还包括自然杀伤细胞,它们能够直接破坏感染或非正常的细胞。固有免疫反应之后是基于特异性 B 和

T 淋巴细胞活化的适应性免疫反应^[13]。T 细胞是高特异度的细胞,除了能够协调或抑制免疫反应,还能破坏受感染的细胞。B 细胞分泌抗体,标记受感染的细胞或病原体,以促进它们从生物体中清除。

肿瘤细胞能够逃避免疫系统的攻击,即免疫逃逸,这是通过固有抵抗机制来实现的,包括靶抗原表达的缺失或下调、缺陷的抗原递呈作用、对免疫效应分子的迟钝反应、上调免疫检查点分子的表达等;免疫逃逸也能通过非固有抵抗机制来实现,这是由肿瘤微环境中非癌细胞介导的,包括肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞^[14-16]。

癌细胞或非癌细胞能够产生免疫抑制性细胞因子,对抗癌免疫应答有强抑制作用。这些细胞因子包括转化生长因子(TGF)- β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10 和 I 型干扰素(IFNs)。此外,细胞凋亡相关的膜表面分子也在免疫逃逸中发挥一定作用,如 Fas 及其配体 FasL,其中 FasL 属于肿瘤坏死因子家族,与 Fas 受体结合能够启动细胞凋亡^[17],癌细胞可通过此途径介导免疫细胞凋亡,从而实现免疫逃逸。

3 肿瘤微环境及肿瘤细胞外泌体

3.1 肿瘤微环境

肿瘤微环境由细胞(包括肿瘤细胞、间质细胞、造血细胞和髓源性抑制细胞等)及胞外基质(包括细胞因子、生长因子、激酶和转录因子等)组成^[18],是酸化的动态环境^[19]。

肿瘤微环境中的正常细胞包括基质细胞、成纤维细胞、免疫细胞(如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞等),以及周细胞和脂肪细胞。其中基质细胞和成纤维细胞可以分泌生长因子,如肝细胞生长因子(HGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和 CXCL12 趋化因子^[20-21],不仅可以促进恶性细胞的生长和存活,而且还可以作为一种化学吸引剂,刺激其他细胞向微环境迁移。

细胞外基质(ECM)是肿瘤微环境另一个主要组成部分。ECM 由大量生物化学上不同的成分组成,包括蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖和具有不同物理和生化性质的多糖。ECM 在肿瘤的发生发展中起着关键

作用^[22]。肿瘤的发展后期,ECM 往往被解除调控,变得无序。异常的ECM 也能调控基质细胞的行为,促进血管生成和炎症。

肿瘤微环境在肿瘤发生及转归中发挥重要作用,既能促进肿瘤生发,也能够抑制肿瘤进展^[23],有望成为肿瘤靶向治疗的关键。

3.2 微环境中的肿瘤细胞外泌体

癌细胞能够异常分泌大量的反映基质细胞表型状态的外泌体^[24],随着肿瘤的进展,外泌体释放的物质也会发生动态变化。肿瘤细胞来源的外泌体一旦被受体细胞吸收,就会参与肿瘤微环境中癌细胞与基质细胞之间的相互作用过程,包括成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞^[25-26]。其中,肿瘤细胞外泌体可以通过释放 miR-203、NKG2D 和 FasL 等分子介导免疫细胞的凋亡^[27],从而实现免疫逃逸。

肿瘤微环境中癌细胞外泌体可调节免疫相关细胞的功能。最近报道了一种微 RNA 介导的神经母细胞瘤(NBL)细胞和单核细胞之间的交互对话作用^[28]。NBL 细胞外泌体中的 miR-21 可诱导人单核细胞中的 miR-155 表达。同时单核细胞外泌体可将 miR-155 传递至 NBL 细胞并调节对顺铂治疗的耐药性。树突状细胞(DCs)在抗肿瘤免疫应答过程中起着重要作用,其功能可被癌细胞外泌体改变。例如,胰腺癌细胞(PANC-1)外泌体释放的 miR-212-3p 可以转移到 DCs,通过诱导免疫耐受影响其免疫功能^[29]。PANC-1 细胞外泌体包含 miR-203,其介导的细胞间通讯诱导 TLR4、TNF- α 和 IL-12 的下调,使免疫激活受损^[30]。

4 肿瘤细胞外泌体介导免疫逃逸

肿瘤细胞外泌体可以介导免疫逃逸过程,这是通过多种机制实现的。

4.1 PD-1/PD-L1 途径

免疫治疗是肿瘤研究领域中的热点。B7 家族负性共刺激分子能够调节肿瘤免疫,其中 PD-1/PD-L1 (B7-H1)受到广泛关注,在多种肿瘤组织中有异常表达^[31]。PD-1 在活化的 T 淋巴细胞中表达并且通过与在肿瘤细胞中表达的 PD-L1 互相结合,引起 T 淋巴细胞凋亡^[32],从而导致免疫逃逸。黑色素瘤细胞向肿瘤微环境和周围循环中释放 PD-L1 阳性表达的

外泌体,可以抑制 CD8 T 细胞的增殖、细胞因子的产生和毒性作用^[33],从而促进肿瘤的生长。肝癌细胞来源的外泌体通过上调 PD-L1 的表达,抑制巨噬细胞的活性^[34],并且褪黑激素可减轻这种效应。前列腺癌和黑色素瘤细胞中的绝大多数 PD-L1 在外泌体中分泌,而不是在细胞表面,利用基因敲除 Rab27a 和 nSMase2 并且引入外泌体,发现肿瘤细胞外泌体中的 PD-L1 以免疫依赖性方式促进肿瘤生长^[35],这些外泌体在引流淋巴结处抑制 T 细胞的体外和体内功能,以上结论提示外泌体在免疫治疗中具有一定的潜力。

4.2 Fas/FasL 途径

人类肾癌细胞外泌体中表达 FasL,以剂量和时间依赖性抑制 T 细胞增殖^[36],同时减少 T 细胞 IL-2、IFN- γ 、IL-6、IL-10 的分泌,肾癌细胞外泌体具有双重功能,诱导肿瘤特异性 T 细胞的免疫反应和引起 T 细胞凋亡,因此,外泌体有助于肾细胞癌的免疫逃逸,促进肾细胞癌的进展,可溶性 Fas 能够逆转此过程。头颈癌患者血浆外泌体携带免疫抑制分子并干扰免疫细胞功能,头颈癌活动期患者的外泌体与非活动期相比,能显著引起 CD8⁺T 细胞的凋亡、抑制 CD4⁺T 的增殖并加强调节性 T 细胞(Treg)的抑制功能^[37],提示外泌体介导的免疫抑制功能与疾病进展相关。头颈癌细胞培养上清来源的外泌体表达 FasL^[38],引起人 T 细胞凋亡并且抑制 T 细胞的活化和增殖。

4.3 miRNA 途径

卵巢癌细胞外泌体可转移 miR-222-3p 至巨噬细胞,通过靶向 SOCS3 参与 STAT3 途径调节肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的表型^[39],即诱导正常巨噬细胞表型转化为肿瘤相关的表型,促进卵巢癌的进展。乳腺癌、肝癌、非小细胞肺癌和胰腺癌细胞外泌体携带 miR-214,当外泌体进入受体 CD4⁺T 细胞后,miR-214 降低 PTEN 蛋白的表达并促进 Treg 细胞的增殖,引起免疫抑制^[40],促进肿瘤生长。胰腺癌细胞外泌体可通过 miR-203 途径降低 DC 细胞中 TLR4 的表达,同时降低 TNF- α 和 IL-12 的表达^[41],导致 DC 细胞功能紊乱。胰腺癌细胞外泌体亦可通过 miR-212-3p 途径抑制转录因子 RFXAP 和 MHC II 的表达^[29],促进胰腺癌的侵袭和转移。鼻咽癌细胞外泌体可导致 T 细胞机能障碍^[42],这和外泌体携带的 miRNAs

(包括 hsa-miR-24-3p、hsa-miR-891a、hsa-miR-106a-5p、hsa-miR-20a-5p 和 hsa-miR-1908) 反向调节 MAPK1 和 JAK/STAT 通路相关。肝癌细胞外泌体通过激活 MAPK/ERK 通路促进肿瘤发生,而当引入 miR-665 抗体时,MAPK/ERK 通路中的蛋白表达降低,提示外泌体可能通过 miR-665 激活 MAPK/ERK 通路,进一步促进肿瘤细胞的增殖^[43]。另外,外泌体蛋白分析结果显示其含有血管内皮生长因子,与肿瘤细胞的恶性增殖密切相关。通过与肿瘤细胞表面受体结合或直接与细胞膜融合来增加生长因子表面受体的表达,这些分子的表达可能在促进增殖中发挥作用。

4.4 TGF- β /NKG2D 途径

结直肠癌细胞外泌体携带 TGF- β 1,通过激活 TGF- β /Smad 通路和抑制 SAPK 通路^[44],使 T 细胞表型向 Treg 样细胞转变,促进肿瘤生长。表达 NKG2D 配体的前列腺癌细胞外泌体能够下调 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞中 NKG2D 的表达^[45],减弱细胞毒性功能,引起免疫抑制和肿瘤逃逸。含氧量低的肺癌和慢性髓性白血病细胞外泌体可传递 TGF- β 1 至 NK 细胞^[46],降低细胞表面 NKG2D 的表达,抑制 NK 细胞功能。骨肉瘤细胞外泌体能够抑制 CD4⁺细胞,在更大程度上抑制 CD8⁺活化(通过 CD25 表达)。FOXP3⁺T 细胞与骨肉瘤细胞外泌体共培养后,增殖并不明显^[47]。骨肉瘤细胞外泌体中缺少 TGF- β 可能是不能诱导 FOXP3⁺T 细胞扩增的原因。

4.5 其他途径

除了上述途径,肿瘤细胞外泌体还可通过其他途径介导免疫逃逸。鼻咽癌细胞外泌体表达 CCL20 趋化因子,可以招募 CD4⁺T 细胞并诱导为抑制性 Treg 细胞^[48],引起 Treg 细胞增殖,造成免疫抑制状态,从而逃避机体的免疫监视。肾癌细胞外泌体内 Hsp70 能够激活髓源性抑制细胞并上调 ARG-1、iNOS、IL-6 和 VEGF 的表达^[49],抑制免疫功能,促进肿瘤的进展。肝癌细胞通过 HMGB1-TLR2/4-MAPK 途径释放具有促进 TIM-1⁺Breg 细胞增殖潜能的外泌体,之后 TIM-1⁺Breg 细胞通过分泌 IL-10 和破坏 CD8⁺T 细胞功能,创造了免疫抑制的微环境,为肝癌的发展提供了有利条件^[50],接着骨髓细胞通过 TIM-1/TIM-4 信号进一步增强 TIM-1⁺Breg 细胞的免疫抑制功能。

综上,肿瘤细胞外泌体在肿瘤免疫逃逸中发挥着重要作用,能够通过不同机制介导肿瘤免疫逃逸。

5 小结与展望

在各种生理及病理情况下,具有双层膜结构的外泌体发挥着重要作用,尤其在肿瘤进展中的作用不容忽视。外泌体在促进肿瘤免疫逃逸和肿瘤生长中起到关键作用,通过 PD-1/PD-L1、Fas/FasL、miRNA 等途径介导免疫逃逸,从而促进肿瘤细胞的增殖,引起肿瘤发生。本文总结了外泌体的形成与组成、在免疫抑制性肿瘤微环境形成中的作用及其介导免疫逃逸的机制。在不同肿瘤及肿瘤发生的不同阶段中,肿瘤细胞来源的外泌体通过不同机制介导肿瘤免疫逃逸,研究此课题对于肿瘤的临床治疗可能具有非常重要的意义。目前外泌体相关的课题仍是研究热点,许多成果已然发表。然而,对于外泌体的认识还较局限,一些具体的机制还尚未清楚,这可能与当前外泌体研究技术的局限性有关。随着新技术的开发及应用,对于外泌体的认识会有新的进展,人们会加深了解外泌体在肿瘤发生发展中所发挥的作用及其机制。阻断肿瘤细胞外泌体介导的肿瘤免疫逃逸作用将为肿瘤治疗带来新的突破。

参考文献:

- [1] Sun Z, Wang L, Dong L, et al. Emerging role of exosome signalling in maintaining cancer stem cell dynamic equilibrium[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(8): 3719-3728.
- [2] Wei Z, Fan B, Ding H, et al. Proteomics analysis of Schwann cell-derived exosomes: a novel therapeutic strategy for central nervous system injury[J]. Mol Cell Biochem, 2019. [Epub ahead of print]
- [3] Kagota S, Taniguchi K, Lee SW, et al. Analysis of extracellular vesicles in gastric juice from gastric cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 953.
- [4] Bu H, He D, He X, et al. Exosomes: isolation, analysis, and applications in cancer detection and therapy [J]. Chem-biochem, 2019, 20(4): 451-461.
- [5] 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]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 324.
- [6] Abak A, Abhari A, Rahimzadeh S. Exosomes in cancer:

- small vesicular transporters for cancer progression and metastasis, biomarkers in cancer therapeutics[J]. *Peer J*, 2018, 6: e4763.
- [7] Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(2): 193–208.
- [8] Ludwig N, Razzo BM, Yerneni SS, et al. Optimization of cell culture conditions for exosome isolation using mini-size exclusion chromatography (mini-SEC) [J]. *Exp Cell Res*, 2019, [Epub ahead of print]
- [9] Jara-Acevedo R, Campos-Silva C, Valés-Gómez M, et al. Exosome beads array for multiplexed phenotyping in cancer[J]. *J Proteomics*, 2019, 198: 87–97.
- [10] Kibria G, Ramos EK, Wan Y, et al. Exosomes as a drug delivery system in cancer therapy: potential and challenges[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3625–3633.
- [11] Naderi-Meshkin H, Lai X, Amirkhah R, et al. Exosomal lncRNAs and cancer: connecting the missing links [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(2): 352–360.
- [12] Cai J, Wu G, Jose PA, et al. Functional transferred DNA within extracellular vesicles [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 179–183.
- [13] Czernek L, Döchler M. Functions of cancer-derived extracellular vesicles in immunosuppression [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2017, 65(4): 311–323.
- [14] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707–723.
- [15] Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors [J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255–1269.
- [16] Draghi A, Chamberlain CA, Furness A, et al. Acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(1): 31–40.
- [17] Chen SX, Du SY, Wang YT, et al. Retinoic acid morpholine amide (RAMA) inhibits expression of Fas ligand through EP1 receptor in colon cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 323–329.
- [18] Ou W, Thapa RK, Jiang L, et al. Regulatory T cell-targeted hybrid nanoparticles combined with immuno-checkpoint blockage for cancer immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2018, 281: 84–96.
- [19] Ayroldi E, Cannarile L, Delfino DV, et al. A dual role for glucocorticoid-induced leucine zipper in glucocorticoid function: tumor growth promotion or suppression? [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 463.
- [20] Alamoud KA, Kukuruzinska MA. Emerging insights into Wnt/ β -catenin signaling in head and neck cancer [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(6): 665–673.
- [21] Fels B, Bulk E, Pethö Z, et al. The role of TRP channels in the metastatic cascade[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(2): 48.
- [22] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7–13.
- [23] Iriondo O, Liu Y, Lee G, et al. TAK1 mediates microenvironment-triggered autocrine signals and promotes triple-negative breast cancer lung metastasis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1994.
- [24] Fatima F, Nawaz M. Stem cell-derived exosomes: roles in stromal remodeling, tumor progression, and cancer immunotherapy[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(12): 541–553.
- [25] Fang T, Lyu H, Lyu G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 191.
- [26] Gao L, Wang L, Dai T, et al. Tumor-derived exosomes antagonize innate antiviral immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3): 233–245.
- [27] Syn N, Wang L, Sethi G, et al. Exosome-mediated metastasis: from epithelial-mesenchymal transition to escape from immunosurveillance[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 606–617.
- [28] Challagundla KB, Wise PM, Neviani P, et al. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(7): djv135.
- [29] Ding G, Zhou L, Qian Y, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes transfer miRNAs to dendritic cells and inhibit RFXAP expression via miR-212-3p[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29877–29888.
- [30] Zhou M, Chen J, Zhou L, et al. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203[J]. *Cell Immunol*, 2014, 292(1–2): 65–69.
- [31] Guo L, Liu Z, Zhang Y, et al. Association of increased B7 protein expression by infiltrating immune cells with progression of gastric carcinogenesis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(8): e14663.
- [32] Deng R, Cassady K, Li X, et al. B7H1/CD80 interaction augments PD-1-dependent T cell apoptosis and ameliorates graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 560–574.

- [33] Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718):382–386.
- [34] Cheng L, Liu J, Liu Q, et al. Exosomes from melatonin treated hepatocellular carcinoma cells alter the immunosuppression status through stat3 pathway in macrophages[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(6):723–734.
- [35] Poggio M, Hu T, Pai CC, et al. Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory [J]. *Cell*, 2019, 177(2):414–427.
- [36] Yang L, Wu X, Wang D, et al. Renal carcinoma cell-derived exosomes induce human immortalized line of Jurkat T lymphocyte apoptosis in vitro [J]. *Urol Int*, 2013, 91(3):363–369.
- [37] Ludwig S, Floros T, Theodoraki MN, et al. Suppression of lymphocyte functions by plasma exosomes correlates with disease activity in patients with head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4843–4854.
- [38] Ludwig S, Sharma P, Theodoraki MN, et al. Molecular and functional profiles of exosomes from HPV(+) and HPV(–) head and neck cancer cell lines[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:445.
- [39] Ying X, Wu Q, Wu X, et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):43076–43087.
- [40] Yin Y, Cai X, Chen X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth [J]. *Cell Res*, 2014, 24 (10):1164–1180.
- [41] Zhou M, Chen J, Zhou L, et al. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203[J]. *Cell Immunol*, 2014, 292(1–2):65–69.
- [42] Ye SB, Li ZL, Luo DH, et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14):5439–5452.
- [43] Tang J, Li Y, Liu K, et al. Exosomal miR-9-3p suppresses HBGF-5 expression and is a functional biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Minerva Med*, 2018, 109(1):15–23.
- [44] Yamada N, Kuranaga Y, Kumazaki M, et al. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles induce phenotypic alteration of T cells into tumor-growth supporting cells with transforming growth factor- β 1-mediated suppression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):27033–27043.
- [45] Lundholm M, Schröder M, Nagaeva O, et al. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8⁺ T cells: mechanism of immune evasion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108925.
- [46] Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4):e1062968.
- [47] Troyer RM, Ruby CE, Goodall CP, et al. Exosomes from osteosarcoma and normal osteoblast differ in proteomic cargo and immunomodulatory effects on T cells [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2):369–376.
- [48] Mrizak D, Martin N, Barjon C, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1):363.
- [49] Diao J, Yang X, Song X, et al. Exosomal Hsp70 mediates immunosuppressive activity of the myeloid-derived suppressor cells via phosphorylation of Stat3 [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2):453.
- [50] Ye L, Zhang Q, Cheng Y, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1⁺ regulatory B cell expansion[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):145.