

外泌体介导肿瘤产生化疗耐药的机制

潘 腾, 汪治宇

(河北医科大学第四医院暨河北省肿瘤医院, 河北 石家庄 050000)

摘 要:在肿瘤的治疗中, 耐药是一个严峻的挑战。外泌体是细胞释放的直径为 40~150 nm 的膜状囊泡, 通过传递 mRNAs、miRNAs、DNA 和蛋白质介导细胞间的通讯, 从而导致耐药。它们通过向药物敏感细胞转移药物转运体, 传递抗凋亡信号或增加 DNA 修复等方式介导治疗耐药性。更好地了解外泌体介导肿瘤产生化疗耐药的机制, 有助于发现新的治疗靶点和改进现有的抗肿瘤策略。

关键词:外泌体; 化疗耐药; 药物转运体; 免疫; 凋亡; 上皮-间充质转化

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)02-0146-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.02.A010

The Mechanism of Tumor Resistance to Chemotherapy Mediated by Exosomes

PAN Teng, WANG Zhi-yu

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University & Hebei Tumor Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Drug resistance is a daunting challenge in the treatment of cancer. Exosomes are membranous vesicles with a size of 40 to 150 nm in diameter released by cells, which mediate cell-to-cell communication by transferring mRNAs, miRNAs, DNA and proteins. They can lead to drug resistance to chemotherapy through transferring drug transporters to drug-sensitive cells, transmitting anti-apoptotic signals or increasing DNA repair. To understand the mechanisms involved in the resistance to chemotherapy of exosomes is conducive to the discovery of new therapeutic targets and improvement of current anticancer strategies.

Key words: exosome; chemotherapy resistance; drug transporters; immune; apoptosis; epithelial-mesenchymal transition

恶性肿瘤是我国居民死亡的主要原因, 并造成了沉重的经济负担。过去的 5 年里, 我国恶性肿瘤的发病率和死亡率不断上升^[1]。以药物作为主要治疗手段的内科治疗是肿瘤治疗三大支柱之一, 尽管化疗已能治愈某些肿瘤, 但对大多数肿瘤的治疗效果仍不尽如人意, 其中最大的障碍源于肿瘤细胞耐药性的产生。化疗耐药引起的肿瘤复发和转移, 是肿瘤治疗的主要障碍。因此, 了解耐药的分子机制, 寻找新的治疗方法对肿瘤的治疗具有重要意义。

肿瘤耐药性可在化疗之初即产生 (固有耐药

性), 亦可在化疗起效的一段时间后逐渐形成 (获得耐药性)。肿瘤耐药性的产生机制涉及多方面, 包括 ABC 转运系统介导的药物外排、细胞存活通路的调节、肿瘤干细胞学说、肿瘤微环境的参与、药物内流的减少、解毒系统的激活、DNA 损伤修复系统的激活、肿瘤细胞的自噬作用及 miRNAs 的调节作用等^[2]。肿瘤细胞与周围环境的相互作用可以通过外泌体的交换引起基因表达谱的改变, 从而获得耐药性。外泌体是由细胞释放的一类细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs), 大小范围为 40~150 nm, 为脂质双分子层膜, 主要作用是转移蛋白质、脂质、核酸等物质, 将信息从肿瘤水平转移到局部或远处部位, 介导细胞间的通讯, 并调节受体细胞中的基因表达, 从而决

收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2021-12-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81872101)

通信作者: 汪治宇, E-mail: drwangzhiyu@hebmu.edu.cn

定受体细胞的行为^[3]。外泌体可通过影响肿瘤细胞周期调控、凋亡和 DNA 修复,诱导肿瘤细胞耐辐照和耐化疗。同时,外泌体信号也可以在肿瘤微环境中通过上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)诱导癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)的生成,从而产生有利的抗治疗条件。本文总结了由外泌体介导的肿瘤化疗耐药机制,以期肿瘤化疗耐药的研究提供参考。

1 外泌体作用于肿瘤细胞增强耐药的机制

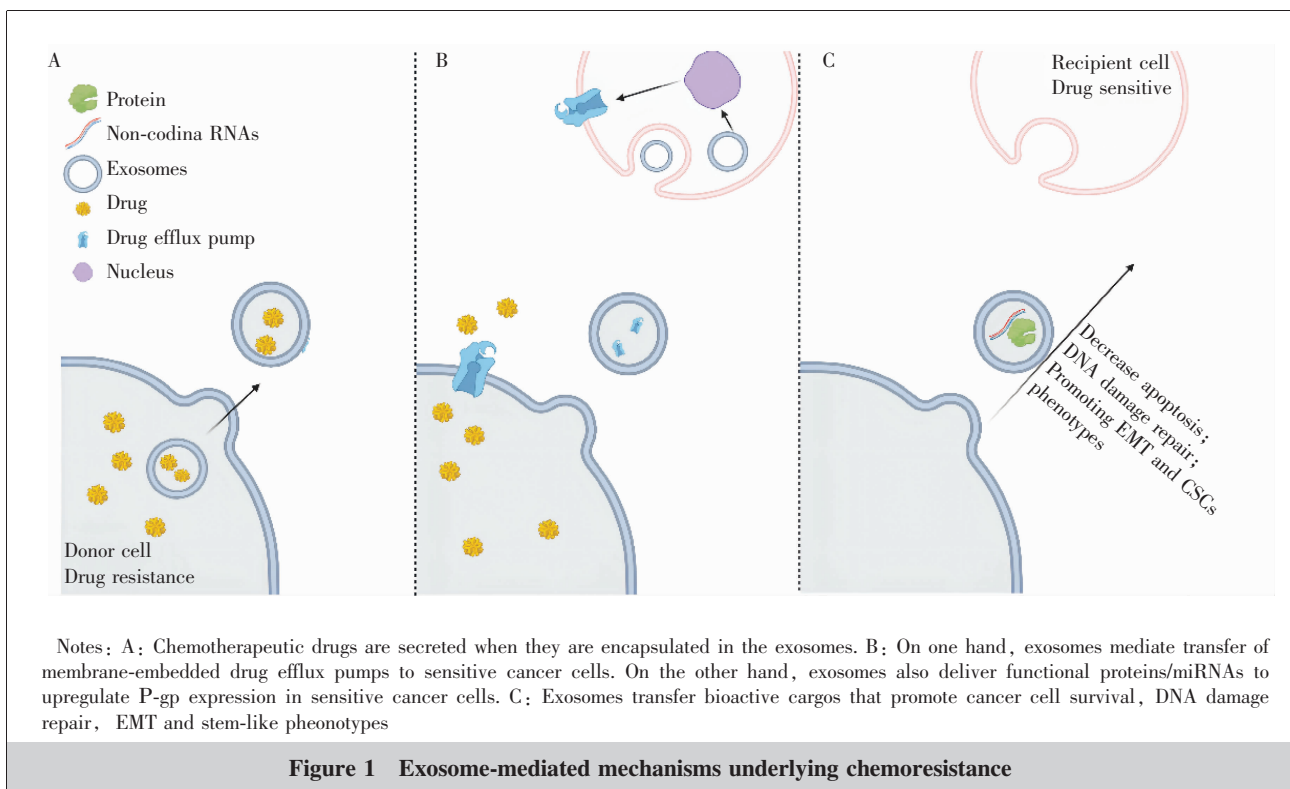
1.1 外泌体介导的药物直接外排

早在 2003 年,Shedden 等^[4]在癌细胞株中发现 EVs 脱落相关基因与耐药呈正相关。进一步研究发现,乳腺癌细胞可以通过囊泡将化疗药物阿霉素(DOX)排出到细胞外培养基从而降低细胞内药物的浓度(Figure 1A)。Lehuédé 等^[5]发现肿瘤相关脂肪细胞增加了乳腺癌细胞分泌 EVs 的数量并且促进了 EVs 介导 DOX 的直接外排,有助于乳腺癌细胞对阿霉素治疗产生耐药性。类似地,细胞外酸化可以加速

黑色素瘤细胞通过外泌体直接排除顺铂类药物,从而促进了黑色素瘤细胞对顺铂的耐药性。并且,质子泵抑制剂在一定程度上逆转了黑色素瘤细胞的化疗耐药性^[6]。

1.2 药物转运体的水平转移

多重耐药(multiple drug resistance, MDR)与来自三磷酸腺苷结合盒转运蛋白家族的药物转运蛋白表达增加有关。这些蛋白质利用 ATP 水解产生的能量从细胞中主动清除药物,防止抗癌药物的积累^[7]。多药耐药蛋白 1 基因(*MDR1*、*ABCB1*)编码最重要的药物转运蛋白 p-糖蛋白(P-gp),该蛋白在 50% 以上的 MDR 表型肿瘤中表达^[8],包括紫杉醇和阿霉素在内的大约 20 种不同的细胞毒性药物是 P-gp 的底物^[9]。大量实验证据表明,P-gp 和其他 MDR 转运体可以通过循环外泌体从耐药肿瘤细胞转移到药敏肿瘤细胞,导致受体细胞在体内和体外出现获得性耐药^[10-12](Figure 1B)。Wang 等^[13]的研究表明,化疗药物可刺激含 *ABCB1* 的外泌体从药物耐受的肿瘤细胞中释放,并通过下调 Rab5 加速这些 EVs 转移到药物敏感的肿瘤细胞中。因此,*ABCB1* 的细胞间转移使受体敏感肿瘤细胞获得耐药性,以逃避化疗药物的细胞毒性。Corcoran 等^[14]在体外前列腺癌模型中证实,



MDR1/P-gp 通过外泌体运输到多西紫杉醇敏感细胞,导致获得性多西紫杉醇耐药。

1.3 调控 MDR 基因表达

Sousa 等^[15]在神经母细胞瘤模型中将药物敏感细胞系与耐药(表达 P-gp)对应细胞系共培养后获得了功能性 P-gp。通过 P-gp 转移获得的抗性表型可持续 4 个月,这表明药物敏感细胞系已经获得了稳定的抗性表型。然而,Levchenko 等^[11]发现单独 P-gp 的转移在分离细胞中的表达是短暂的,P-gp 的半衰期远短于 24 h(大约 14~17 h)。他们推测 P-gp 在受体细胞中长期表达可能是由于随着 P-gp 的转移,外泌体中的 miRNAs、DNA 被转移,进而调节了 MDR 基因的表达^[11,15](Figure 1B)。研究表明阿霉素耐药的结直肠癌细胞中 lncRNA XIST 上调^[16]。lncRNA XIST 通过结合 miR-124 上调 ABCB1 表达进而介导结直肠癌细胞多重耐药的发生。

1.4 与治疗性抗体结合使其失效

肿瘤来源的外泌体 (tumor derived exosomes, TDEs)中和抗体类药物是耐药的另一种机制。在慢性淋巴细胞白血病中,外泌体来源的 CD20 已被证实能够结合抗 CD20 抗体利妥昔单抗,导致与靶细胞结合的利妥昔单抗减少,使其治疗效果降低^[17]。研究表明,从 HSC-3 细胞系中分离的外泌体过表达 EGFR,可以直接与西妥昔单抗结合并阻断其活性,是口腔鳞状细胞癌对西妥昔单抗产生耐药的机制之一^[18]。

1.5 外泌体介导的抗凋亡信号

抵抗细胞死亡是肿瘤的一个主要特征,其能够导致肿瘤细胞无限增殖并产生耐药性。耐药肿瘤细胞常伴有细胞内凋亡蛋白下调或抗凋亡蛋白上调^[19]。耐药细胞分泌的外泌体可以将耐药性传递给邻近的细胞。Han 等^[20]发现外泌体 lncRNA AFAP1-AS1 介导了乳腺癌治疗中的曲妥珠单抗耐药。与敏感癌细胞相比,曲妥珠单抗耐药细胞分泌的外泌体中 lncRNA AFAP1-AS1 明显增加,lncRNA AFAP1-AS1 可以通过与 AUF1 结合,增强 ERBB2 的表达,进而导致曲妥珠单抗耐药。此外,外泌体 AFAP1-AS1 进一步在药物敏感细胞中播散曲妥珠单抗耐药性。Gao 等^[21]人发现,CD63⁺癌症相关成纤维细胞可以分泌大量的外泌体,其外泌体中富含 miR-21,miR-21 可以进一步下调其靶点 ER α 和 PTEN,最终导致受体乳腺癌细胞对他莫昔芬产生耐药性。他们进一步观察到,

若抑制了 CD63⁺ 癌症相关成纤维细胞的活性,乳腺癌细胞对他莫昔芬的药物敏感性也随之增强。Au 等^[22]在晚期卵巢癌的癌症相关脂肪细胞(cancer-associated adipocytes,CAAs)和成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts,CAFs)分泌的外泌体中也发现有高水平的 miR21,miR21 从癌症相关脂肪细胞和成纤维细胞转移到卵巢癌细胞,并下调其靶点 APAF1,APAF1 可以与细胞色素 c 和 dATP 结合形成凋亡小体,进而激活 caspases 9 和 caspases 3 引发凋亡。APAF1 缺乏已被证明与多种肿瘤的化疗耐药性相关。因此,miR21 下调 APAF1 可以增加卵巢癌细胞的紫杉醇耐药性(Figure 1C)。

1.6 外泌体对 DNA 损伤修复的调节

DNA 损伤作为抗癌药物的靶点,可诱导肿瘤细胞死亡^[23]。DNA 损伤修复最初是维持细胞基因组稳定性的一种方法。然而,DNA 损伤修复也被发现是一种抗性机制^[24]。Zhang 等^[25]证实,在胶质母细胞瘤中,外泌体来源的 lncSBF2-AS1 可以通过 miR-151a-3p 靶向上调 X 射线损伤修复交叉互补蛋白 1 (X-ray repair cross complementing 4,XRCC4)的表达水平,而 XRCC4 是加速 DNA 双链断裂(DNA double-strand break,DSB)修复的主要因素,增强了替莫唑胺(TMZ)在胶质母细胞瘤细胞中的耐药性。在 Alharbi 等^[26]的研究中,外泌体中含有大量的 miRNAs,其中 miR-21-3p 和 miR-891-5p 增加了参与 DNA 修复的相关蛋白的表达,介导了卵巢癌对卡铂产生耐药。同时,外泌体还可以通过触发 DNA 修复来促进肿瘤细胞在辐射等基因毒性应激后的存活。乳腺癌接受放射治疗后,其外泌体可诱导 DNA 损伤修复反应(DNA damage repair,DDR),包括受体细胞中毛细血管扩张失突变(ATM)、组蛋白 H2AX 和检查点激酶 1 (Chk1)的磷酸化增加^[27]。在头颈癌的体外模型中,肿瘤来源的外泌体能够通过诱导 DNA 双链断裂修复来增加邻近细胞的抗辐射能力^[28]。此外,受辐照的肿瘤细胞比未受辐照的细胞释放更多的外泌体^[29]。外泌体的不稳定降低了受体细胞的放射抗性和 DNA 双链断裂修复能力^[28]。由于 RNase 治疗消除了外泌体对放射抗性的影响,RNAs,特别是 miRNAs,可能介导了外泌体对放射抗性的影响^[28]。这再次强调了外泌体在 RNAs 信号传递中的重要性(Figure 1C)。

2 外泌体调节宿主免疫系统增强肿瘤耐药的机制

肿瘤细胞表面携带的可以被免疫系统检测到的分子,称为肿瘤抗原。肿瘤抗原刺激患者的免疫系统产生抗肿瘤免疫反应,这一事实被肿瘤免疫治疗所利用,其目的是提高患者的抗肿瘤免疫反应。免疫检查点抑制剂,如程序性死亡配体 1 (PD-L1)或趋化因子受体 4 型(CXCR4)抑制剂,以及靶向抗体,是目前科学研究的焦点^[30]。在肿瘤进展中,外泌体促进肿瘤免疫逃逸是肿瘤细胞产生的多种免疫抵抗机制之一,通过抑制固有性及适应性免疫,促进肿瘤的增殖与转移^[31-32](Figure 2)。

2.1 固有性(先天性)免疫系统

自然杀伤细胞(NK)在抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)中发挥关键作用,ADCC被认为是治疗性抗体的关键效应功能^[33]。Liu 等^[34]发现小鼠乳腺肿瘤外泌体通过选择性降低穿孔素的释放,阻断 Jak3 和

cyclin D3 的表达,阻止 NK 细胞进入细胞周期,从而抑制 NK 细胞的溶细胞活性。有研究报道,相较于常氧肿瘤细胞的 EVs,缺氧肿瘤细胞源性的 EVs 携带两种免疫抑制分子(TGF- β 1 和 miR-23a),在多种肿瘤模型中均更加显著地抑制 NK 的细胞毒性作用^[35]。

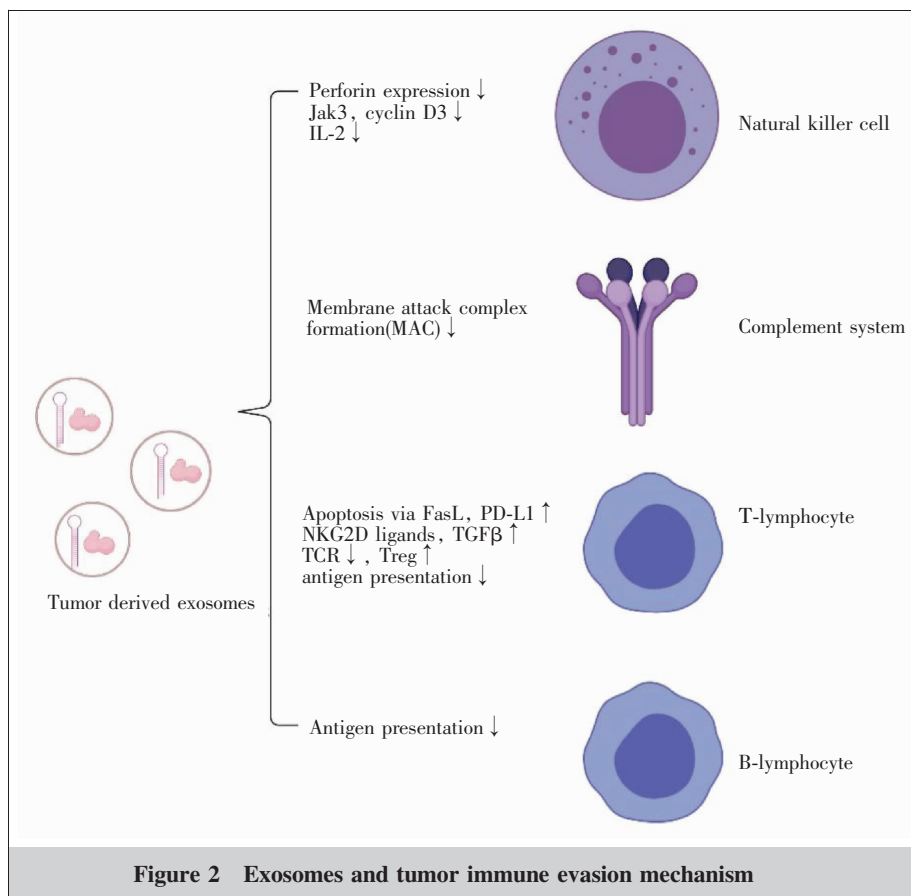
事实上,补体已经被证明在调节多种单克隆抗体的抗肿瘤活性中发挥了重要作用,其可以导致膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成和细胞裂解^[36]。肿瘤来源的外泌体被证实含有蛋白激酶 C2 (CK2),它能磷酸化补体 C9 并保护 B 淋巴瘤细胞免受补体介导的裂解^[37]。Pilzer 等^[38]证实 mortalin/GRP75 可以促进装载有补体 MAC 的膜囊泡脱落并保护细胞免受补体介导的裂解。Scolding 等^[39]报道少突胶质细胞的损伤是可逆的,并且这种恢复涉及从活细胞表面释放富含 MAC 的囊泡,从而免受补体激活导致的损伤。

2.2 适应性(后天性)免疫系统

从某些类型肿瘤中分离出来的外泌体与淋巴细胞相互作用产生抑制效应,干扰淋巴细胞增殖反应,并损害其细胞毒性功能。

NKG2D 是 CD8⁺、 $\gamma\delta$ ⁺T 细胞的一种激活受体,其在癌症中的异常丢失是免疫逃逸的关键机制^[40]。Clayton 等^[40]发现来自肿瘤细胞的外泌体可通过表达 NKG2D 的配体,并表达 TGF β 1, 系统性下调 NKG2D 表达,从而削弱了淋巴细胞识别肿瘤并且杀伤肿瘤细胞的能力。肿瘤患者循环中的 CD8⁺ T 淋巴细胞几乎都表达表面分子 CD95 (Fas)^[41],也有许多 CD8⁺ T 淋巴细胞表达 PD-1^[42]。因此,CD8⁺ T 淋巴细胞可以与携带 FasL 或 PD-L1 的外泌体结合,进而引起 CD8⁺ T 细胞的凋亡。肿瘤细胞来源的外泌体也可能抑制 T 细胞受体(TCR)活性,进而诱导 T 细胞的凋亡^[43]。

此外,外泌体还具有免疫



调节的特性^[44]。从肿瘤细胞上清中提取的外泌体可诱导人调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)的产生和增强,即外泌体可介导 CD4⁺CD25^{neg} T 细胞向 CD4⁺CD25^{high} FOXP3⁺Treg 细胞的转化。转化后较 T 细胞而言,Treg 细胞抗凋亡能力提高,且其分泌的 FasL、IL-10、TGF- β 1、CTLA-4、granzyme B 和穿孔素等抑制性细胞因子数量增加、功能增强^[44]。Ning 等^[45]的研究结果表明结直肠癌来源外泌体过表达 mir-280b,通过直接靶向 PDCD4 促进 Treg 细胞增殖,进而影响奥沙利铂的化疗敏感性。

肿瘤源性外泌体通过分泌 IL-6 抑制骨髓源性祖细胞向树突状细胞的分化,阻碍肿瘤抗原呈递,导致 T 细胞和 B 细胞无法被激活^[46]。

3 外泌体促进肿瘤干细胞增强耐药的机制

EMT 是上皮特征丧失和获得间充质表型的生物学过程。发生 EMT 的细胞会发生多种生化变化,如细胞间紧密黏附的丧失,获得侵袭性、迁移性和抗凋亡能力。外泌体是 EMT 的重要中介物,发生 EMT 的癌细胞会更具有侵略性。越来越多的研究表明外泌体可以将 pro-EMT 因子传递给乳腺癌受体细胞,使其在抗凋亡、侵袭、转移和化疗耐药方面的能力增强,从而促进乳腺癌的进展^[47-51]。Hu 等^[52]的研究表明,癌症相关成纤维细胞可以将 miR-92a-3p 富集的外泌体分泌到肿瘤微环境中。miR-92a-3p 通过靶向结直肠癌细胞的 FBXW7 和 MOAP1,促进了结直肠癌细胞发生 EMT,进一步导致对氟尿嘧啶和奥沙利铂产生耐药。Santos 等^[51]报道 DOX 和 PTX 耐药细胞中 miR-155 上调与 EMT 相关。DOX 和 PTX 敏感细胞与来自 CSCs 或 DOX 和 PTX 耐药细胞的外泌体共培养导致其 miR-155 水平升高并诱导化疗耐药性。Shan 等^[53]报道癌症相关成纤维细胞分泌的外泌体通过增强 EMT 减少膀胱癌细胞的凋亡,促进了膀胱癌细胞的转移和化疗耐药性,表现为 N-cadherin 和 Vimentin(Vimentin 是一个公认的转移标志物)水平升高,E-cadherin(E-cadherin 具有抑制上皮细胞侵袭和转移的能力)表达水平降低。

CSCs 具有自我更新能力,可在肿瘤内分化为多

个细胞亚群。CSCs 不仅能驱动肿瘤的发生与发展,而且可以介导肿瘤转移和治疗耐药^[54]。Shen 等^[55]用亚致死剂量的化疗药物治疗会诱导乳腺癌细胞分泌细胞外囊泡,这些囊泡具有刺激乳腺癌细胞产生 CSCs 表型的能力,从而使肿瘤细胞对治疗产生抗性。同样,在 Shen 等的研究中,化疗诱导乳腺癌细胞可以分泌多种含有 miRNAs 的细胞外囊泡,包括 miR-9-5p、miR-195-5p 和 miR-203a-3p,这三种 miRNAs 同时靶向转录因子 One Cut Homeobox 2 (ONECUT2),诱导 CSCs 和干细胞性相关基因(*NOTCH1*、*SOX9*、*NANOG*、*OCT4* 和 *SOX2* 等)的性状和表达。抑制这些 miRNAs 或恢复 ONECUT2 表达可消除来自化疗治疗的肿瘤细胞的 EVs 的 CSCs 刺激作用。针对这个适应机制,可以通过阻断 EVs miRNA-ONECUT2 轴,最大限度地发挥化疗的抗肿瘤作用并降低肿瘤治疗中的化疗耐药性。Hu 等^[56]的研究表明,成纤维细胞可以通过转移外泌体 Wnts 将分化的结直肠癌细胞重编程为 CSCs,从而导致结直肠癌细胞的化疗耐药性。Huang 等^[57]也论述了癌症相关成纤维细胞通过分泌蛋白质和外泌体激活一系列 CSCs 相关信号,从而调节不同类型实体肿瘤的癌干性,促进了癌症进展和治疗的耐药性。Lin 等^[58]发现,耐药胃癌细胞可以分泌大量的外泌体,其外泌体中含有的 miR-500-3p 可以通过下调 FBXW7 的表达,增强干细胞特性,进一步促进受体敏感胃癌细胞中的顺铂耐药。

这些发现揭示了肿瘤对化疗耐药的一个关键机制,通过这种机制,肿瘤细胞分泌含有 miRNAs 的 EVs 来诱导 EMT 和 CSCs 样特征(Figure 1C)。

4 结论与展望

耐药是癌症治疗中一个永恒的话题。本文阐述了外泌体介导化疗耐药的主要机制。外泌体可以介导药物直接外排,在肿瘤细胞间水平转移药物转运体,调节多药耐药基因的表达并且可以成为治疗性抗体的诱饵靶点,从而使细胞内和细胞间药物浓度降低。外泌体可以在肿瘤细胞间传递抗凋亡信号,在暴露于破坏 DNA 的化疗药物或辐射后,增加 DNA 修复,提高肿瘤细胞存活率。此外,外泌体抑制了 NK 细胞活性并且抑制了 T、B 淋巴细胞的功能,削弱了

免疫系统的功能,促进了肿瘤的进展。外泌体介导的 EMT 和 CSC 样表型参与了肿瘤进展和获得治疗耐药性的过程。然而,癌症耐药不是由单一或多种机制引起的,它是内在和外在因素共同作用的结果。外泌体将为探索癌症耐药的秘密提供一些线索。

尽管外泌体在肿瘤耐药性中发挥了促进作用,对肿瘤的治疗产生了一定的阻碍。但外泌体的功能却远不止于此,外泌体正在成为癌症诊断和判断预后的有力工具。Zhang 等^[59]发现 circSATB2 参与了非小细胞肺癌的进展,并在血清外泌体中差异表达。因此, circSATB2 可能是诊断非小细胞肺癌的生物标志物。Nanou 等^[60]的研究表明,大肿瘤源性细胞外囊泡在去势抵抗性前列腺癌、转移性结直肠癌、转移性乳腺癌和非小细胞肺癌患者中均具有与循环肿瘤细胞相当的预后价值,并可以进一步对患者进行分层。此外,由于外泌体免疫原性低、组织穿透能力强等优势^[61],其作为药物传递载体的治疗方式也在不断开发探索中。肺是乳腺癌术后复发转移的常见脏器之一,Zhao 等^[62]在乳腺癌细胞中发现了具有肺靶向能力的外泌体,并且基于此,他们开发出了仿生纳米颗粒(阳离子牛血清白蛋白偶联 siS100A4 和外泌体膜包被纳米颗粒),仿生纳米颗粒对肺有很高的亲和力,并表现出显著的基因沉默效应,显著抑制了恶性乳腺癌细胞的生长,是一种很有前景的抑制乳腺癌术后肺转移的策略。

外泌体可否用来预测药物的敏感性,例如外泌体中的 mRNAs、miRNAs、DNA 和蛋白质,是否可以成为识别某种药物耐药的独特标志物。关于外泌体,还有很多未知且极具价值的知识等待我们去挖掘、去探索。希望研究人员能够深入研究这一新兴领域,并设计出基于外泌体的策略来诊断、治疗肿瘤,甚至克服肿瘤治疗中的耐药性,这将是癌症治疗中最艰难和最具挑战性的问题。

参考文献:

- [1] Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5): 640–647.
- [2] 蒲聪颖, 李珊, 张媛媛. 肿瘤耐药性产生的分子机制研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2015, 37(2): 89–93.
- Pu CY, Li S, Zhang YY. Advances in research on the

- molecular mechanisms of tumor resistance[J]. *Sichuan Journal of Physiological Sciences*, 2015, 37(2): 89–93.
- [3] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208–1215.
- [4] Shedden K, Xie XT, Chandaroy P, et al. Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells: association with gene expression and chemosensitivity profiles[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4331–4337.
- [5] Lehuédé C, Li X, Dauvillier S, et al. Adipocytes promote breast cancer resistance to chemotherapy, a process amplified by obesity: role of the major vault protein(MVP)[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 7.
- [6] Fontana F, Carollo E, Melling GE, et al. Extracellular vesicles: emerging modulators of cancer drug resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 1833–1838.
- [7] Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice[J]. *Oncologist*, 2003, 8(5): 411–424.
- [8] Moitra K. Overcoming multidrug resistance in cancer stem cells[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 635745.
- [9] Januchowski R, Sterzynska K, Zaorska K, et al. Analysis of MDR genes expression and cross-resistance in eight drug resistant ovarian cancer cell lines [J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 65.
- [10] Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 55.
- [11] Levchenko A, Mehta BM, Niu X, et al. Intercellular transfer of P-glycoprotein mediates acquired multidrug resistance in tumor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(6): 1933–1938.
- [12] Bebawy M, Combes V, Lee E, et al. Membrane microparticles mediate transfer of P-glycoprotein to drug sensitive cancer cells[J]. *Leukemia*, 2009, 23(9): 1643–1649.
- [13] Wang X, Qiao D, Chen L, et al. Chemotherapeutic drugs stimulate the release and recycling of extracellular vesicles to assist cancer cells in developing an urgent chemoresistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 182.
- [14] Corcoran C, Rani S, O'Brien K, et al. Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50999.
- [15] Sousa D, Lima RT, Vasconcelos MH. Intercellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(10): 595–608.
- [16] Wang Y, Wang Y, Qin Z, et al. The role of non-coding

- RNAs in ABC transporters regulation and their clinical implications of multidrug resistance in cancer[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(3):291–306.
- [17] Aung T, Chapuy B, Vogel D, et al. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(37):15336–15341.
- [18] Eguchi T, Taha EA, Calderwood SK, et al. A novel model of cancer drug resistance: oncosomal release of cytotoxic and antibody-based drugs[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(3):126–136.
- [19] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4):603–619.
- [20] Han M, Gu Y, Lu P, et al. Exosome-mediated lncRNA AFAP1-AS1 promotes trastuzumab resistance through binding with AUF1 and activating ERBB2 translation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):26.
- [21] Gao Y, Li X, Zeng C, et al. CD63 (+) cancer-associated fibroblasts confer tamoxifen resistance to breast cancer cells through exosomal miR-22 [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(21):2002518.
- [22] Au YC, Co NN, Tsuruga T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11150.
- [23] Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10):714–726.
- [24] Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7267):1071–1078.
- [25] Zhang Z, Yin J, Lu C, et al. Exosomal transfer of long non-coding RNA SBF2-AS1 enhances chemoresistance to temozolomide in glioblastoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):166.
- [26] Alharbi M, Sharma S, Guanzon D, et al. miRNA signature in small extracellular vesicles and their association with platinum resistance and cancer recurrence in ovarian cancer[J]. *Nanomedicine*, 2020, 28:102207.
- [27] Dutta S, Warshall C, Bandyopadhyay C, et al. Interactions between exosomes from breast cancer cells and primary mammary epithelial cells leads to generation of reactive oxygen species which induce DNA damage response, stabilization of p53 and autophagy in epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97580.
- [28] Mutschelknaus L, Peters C, Winkler K, et al. Exosomes derived from squamous head and neck cancer promote cell survival after ionizing radiation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e152213.
- [29] Hazawa M, Tomiyama K, Saotome-Nakamura A, et al. Radiation increases the cellular uptake of exosomes through CD29/CD81 complex formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(4):1165–1171.
- [30] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252–264.
- [31] Ichim TE, Zhong Z, Kaushal S, et al. Exosomes as a tumor immune escape mechanism: possible therapeutic implications[J]. *J Transl Med*, 2008, 6:37.
- [32] Thery C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8):581–593.
- [33] Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:76.
- [34] Liu C, Yu S, Zinn K, et al. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function[J]. *J Immunol*, 2006, 176(3):1375–1385.
- [35] Chen R, Xu X, Qian Z, et al. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(23):4613–4633.
- [36] Rogers LM, Veeramani S, Weiner GJ. Complement in monoclonal antibody therapy of cancer[J]. *Immunol Res*, 2014, 59(1–3):203–210.
- [37] Bohana-Kashtan O, Pinna LA, Fishelson Z. Extracellular phosphorylation of C9 by protein kinase CK2 regulates complement-mediated lysis[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(6):1939–1948.
- [38] Pilzer D, Fishelson Z. Mortalin/GRP75 promotes release of membrane vesicles from immune attacked cells and protection from complement-mediated lysis[J]. *Int Immunol*, 2005, 17(9):1239–1248.
- [39] Scolding NJ, Morgan BP, Houston WA, et al. Vesicular removal by oligodendrocytes of membrane attack complexes formed by activated complement[J]. *Nature*, 1989, 339(6226):620–622.
- [40] Clayton A, Mitchell JP, Court J, et al. Human tumor-derived exosomes down-modulate NKG2D expression[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11):7249–7258.
- [41] Hoffmann TK, Dworacki G, Tsukihito T, et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with

- head and neck cancer and its clinical importance[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(8):2553–2562.
- [42] Schuler PJ, Schilling B, Harasymczuk M, et al. Phenotypic and functional characteristics of CD4+ CD39+ FOXP3+ and CD4+ CD39+ FOXP3neg T-cell subsets in cancer patients[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(7):1876–1885.
- [43] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Tumour-derived exosomes and their role in cancer-associated T-cell signalling defects[J]. Br J Cancer, 2005, 92(2):305–311.
- [44] Szajnik M, Czystowska M, Szczepanski MJ, et al. Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells(Treg)[J]. PLoS One, 2010, 5(7):e11469.
- [45] Ning T, Li J, He Y, et al. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer[J]. Mol Ther, 2021, 29(9):2723–2736.
- [46] Yu S, Liu C, Su K, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells[J]. J Immunol, 2007, 178(11):6867–6875.
- [47] Bill R, Christofori G. The relevance of EMT in breast cancer metastasis: correlation or causality?[J]. FEBS Lett, 2015, 589(14):1577–1587.
- [48] Donnarumma E, Fiore D, Nappa M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(12):19592–19608.
- [49] Bigagli E, Cinci L, D'Ambrosio M, et al. Transcriptomic characterization, chemosensitivity and regulatory effects of exosomes in spontaneous EMT/MET transitions of breast cancer cells[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2019, 16(3):163–173.
- [50] Qin W, Tsukasaki Y, Dasgupta S, et al. Exosomes in human breast milk promote EMT[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(17):4517–4524.
- [51] Santos JC, Lima N, Sarian LO, et al. Exosome-mediated breast cancer chemoresistance via miR-155 transfer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):829.
- [52] Hu JL, Wang W, Lan XL, et al. rCAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):91.
- [53] Shan G, Zhou X, Gu J, et al. Downregulated exosomal microRNA-148b-3p in cancer associated fibroblasts enhance chemosensitivity of bladder cancer cells by downregulating the Wnt/beta-catenin pathway and upregulating PTEN[J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(1):45–59.
- [54] Bai X, Ni J, Beretov J, et al. Cancer stem cell in breast cancer therapeutic resistance[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 69:152–163.
- [55] Shen M, Dong C, Ruan X, et al. Chemotherapy-induced extracellular vesicle miRNAs promote breast cancer stemness by targeting ONECUT2[J]. Cancer Res, 2019, 79(14):3608–3621.
- [56] Hu YB, Yan C, Mu L, et al. Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance[J]. Oncogene, 2019, 38(11):1951–1965.
- [57] Huang TX, Guan XY, Fu L. Therapeutic targeting of the crosstalk between cancer-associated fibroblasts and cancer stem cells[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(9):1889–1904.
- [58] Lin H, Zhang L, Zhang C, et al. Exosomal MiR-500a-3p promotes cisplatin resistance and stemness via negatively regulating FBXW7 in gastric cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(16):8930–8941.
- [59] Zhang N, Nan A, Chen L, et al. Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):101.
- [60] Nanou A, Miller MC, Zeune LL, et al. Tumour-derived extracellular vesicles in blood of metastatic cancer patients associate with overall survival[J]. Br J Cancer, 2020, 122(6):801–811.
- [61] Shao J, Zaro J, Shen Y. Advances in exosome-based drug delivery and tumor targeting: from tissue distribution to intracellular fate[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:9355–9371.
- [62] Zhao L, Gu C, Gan Y, et al. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis [J]. J Control Release, 2020, 318:1–15.