

肿瘤与免疫细胞通过外泌体相互作用的 研究进展

张超, 王晓林, 李晨辉, 南文滨

(新乡医学院生命科学技术学院, 河南 新乡 453003)

摘要:外泌体是一种所有细胞均可分泌的由内吞而形成的一种双层膜的囊泡。肿瘤细胞来源的外泌体(TEXs)作为肿瘤微环境的重要组成部分,能够通过抑制或改变免疫细胞对癌细胞的免疫反应、促进肿瘤生长和转移。同时,免疫细胞也可以感受来自于 TEXs 的刺激,进而对肿瘤的生长产生影响。因此,肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用,决定了机体肿瘤发生发展的进程,而外泌体在此过程中发挥了重要作用。全文就肿瘤细胞与免疫细胞通过外泌体进行相互作用的研究进行总结,以进一步揭示外泌体在肿瘤免疫调节过程中发挥的作用,并为其在疫苗、制药、生物治疗等相关领域的应用及产品开发提供参考。

关键词:外泌体;肿瘤;巨噬细胞;NK 细胞;DC 细胞

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)06-0469-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B001

Research Progress on the Interaction between Tumor and Immune Cells Through Exosomes

ZHANG Chao, WANG Xiao-lin, LI Chen-hui, NAN Wen-bin

(Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract:Exosomes are membrane-bound vesicles secreted by almost all cell types. Tumor cell-derived exosomes (TEXs) as an important part of the tumor microenvironment can promote the growth and metastasis of tumors by inhibiting or changing the response of immune cells to cancer cells. Meanwhile, tumor-secreted exosomes can also stimulate immune cells, which in turn affects the growth of the tumor. Hence, the interaction between tumor cells and immune cells determines the process of tumor development in the body, in which exosomes play an important role. This article summarizes the research progress on the interaction between tumor cells and immune cells through exosomes to further reveal the role of exosomes in the process of tumor immune regulation. The article provides references for its application and product development in vaccines, pharmaceuticals, biotherapy and other related fields.

Subject words:exosome; cancer; macrophage; NK cell; DC cell

外泌体是一类直径在 40~100nm 的双层膜细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV),由细胞内的多泡小体与细胞膜融合后分泌到细胞外而形成。广泛存在于细胞上清液及各种体液中,如:血液、尿液、泪液等^[1]。外泌体中包含多种蛋白质、核酸、miRNA 等成分,通过融合、受体配体之间相互作用参与细胞间的信息交流。免疫细胞和肿瘤细胞同样可以分泌大量外泌体,并执行不同的功能。肿瘤细胞分泌的外泌体可作为肿瘤的标志物,有助于肿瘤间血管的生成、肿瘤的侵袭和转移,在肿瘤发展中发挥重要作用^[2]。免疫

细胞在杀伤肿瘤的免疫调控中也起着重要作用,其分泌的外泌体具有和母细胞相类似的功能,例如可以高表达一些杀伤蛋白,激活杀伤肿瘤的信号通路等,在杀伤肿瘤、抑制肿瘤的生长方面起重要作用^[3-4]。本文就外泌体在肿瘤与免疫细胞通过外泌体进行相互作用的研究进行总结,以期进一步揭示外泌体在肿瘤免疫调节过程中发挥的作用,并为其在生物治疗等相关领域提供参考。

1 肿瘤细胞与巨噬细胞

巨噬细胞来源于单核细胞,作为吞噬细胞的一种,巨噬细胞起识别、摄取和消灭宿主入侵者的作

通信作者:南文滨,副教授,博士;新乡医学院生命科学技术学院,河南省新乡市红旗区金穗大道 601 号(453003);E-mail:nanwenbin@xxmu.edu.cn

收稿日期:2020-04-28;**修回日期:**2020-05-20

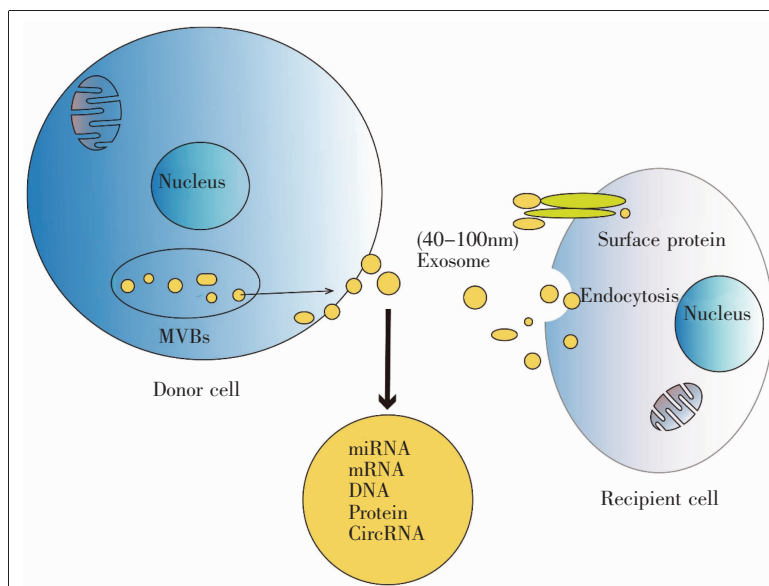


Figure 1 Exosomes harbor proteins, mRNAs, miRNAs, lncRNAs, circRNAs, and DNAs, and transfer them to the recipient cells via direct fusion, binding with surface proteins and endocytosis

能参与 TLR2 的激活, 从而促进巨噬细胞中 NF- κ B 和炎症细胞因子的表达, 因此靶向癌细胞蛋白质棕榈糖基化过程, 干扰巨噬细胞与 TEXs 之间的相互作用, 抑制巨噬细胞 NF- κ B 活性可能是治疗性阻断肿瘤的有效途径。另外, TEXs 可以改变巨噬细胞表型, 如肿瘤细胞释放的外泌体中所携带的血小板反应素 1 可以激活巨噬细胞并促进其向 M1 方向极化^[7], 而在肿瘤细胞的上皮间充质转化过程中释放含有 miR-21 的外泌体, 会导致巨噬细胞向 M2 极化^[8]。这些来源于肿瘤的外泌体对巨噬细胞产生的作用影响与其携带的 miRNA 有着密切的关系。

1.2 巨噬细胞来源外泌体对肿瘤的影响

用。这种作用在体内主要表现为: 以固定细胞或游离细胞的形式对细胞残片及病原体进行吞噬, 并使淋巴细胞或其他免疫细胞得以激活, 令其对病原体作出反应。此外, 它们分泌细胞因子的能力在免疫系统也非常重要, 并可以招募其他的免疫细胞, 是非特异性免疫反应中的重要参与者。肿瘤微环境中的巨噬细胞分为多种类型: 可被脂多糖 (LPS)、IFN- γ 等一系列因子极化为 M1 型, 主要发挥促炎的作用, 能有效抑制肿瘤的生长; 也可极化为 M2 型, 能够发挥抑制炎症的作用, 并产生白介素, 如 IL-8 和转化生长因子- β (TGF- β) 等因子, 在促进炎症反应修复的同时能诱导血管生成, 具有协同肿瘤生长和转移的作用。不同的 TEXs 对巨噬细胞可产生不同的影响, 来源于巨噬细胞的外泌体也同样对肿瘤的生长和转移有重要的影响。

1.1 TEXs 对巨噬细胞的影响

TEXs 可以通过多种方式影响巨噬细胞的免疫状态。例如来自喉癌的外泌体能够通过增加癌细胞的迁移能力而促进肿瘤的生长, 这些外泌体可以通过巨噬细胞中的 IL-10 等介质激活肿瘤细胞中 PD-L1 的表达来增强免疫抑制状态^[5]。TEXs 还可以影响巨噬细胞的炎症效应, Chow 等^[6]的研究表明, 乳腺癌细胞来源的外泌体表面的多个棕榈糖基化蛋白可

巨噬细胞来源的外泌体可以改变肿瘤细胞增殖性和侵袭性。Wnt 5 α 是一种富含半胱氨酸结构域的分泌性糖蛋白, 在很多恶性肿瘤中都呈高表达状态, 其主要功能是促进肿瘤的增殖、分化和转移。巨噬细胞可以受到来自乳腺癌细胞来源的外泌体的诱导, 增加 Wnt 5 α 的表达, 并在巨噬细胞分泌的外泌体的膜表面富集, 这种巨噬细胞来源的外泌体被肿瘤细胞摄取后可以被检测到, 并被证明能明显增强乳腺癌的侵袭性^[9]; Lan 等^[10]的研究同样表明, 在模拟乳腺癌细胞 (MCF-7c) 化疗后的微环境之后, 暴露在此环境下的巨噬细胞的外泌体会导致 MCF-7c 中的 IL-6 的含量增加, 并且能增强 STAT3 的磷酸化, 进一步增强了乳腺癌的增殖和侵袭能力。

此外, 巨噬细胞来源的外泌体也能有效抑制肿瘤的生长和转移, 从而增强了机体的抗肿瘤活性, 基于此, Wang 等^[11]尝试利用巨噬细胞分泌的外泌体作为紫杉醇 (PTX) 进入肿瘤组织的载体进行了体外实验, 建立 4T1 细胞瘤小鼠模型后, 分别尾静脉注射 M1 巨噬细胞来源的外泌体和 PTX, 发现单用两者抑制肿瘤的作用无明显差异, 然而尾静脉注射 PTX-M1-Exos 的抑制效果更加明显, 证明了巨噬细胞分泌的外泌体具有抗肿瘤作用, 并且该方法具有双重增强抗肿瘤作用; 研究还证明, 在 M1 外泌体处理下, 将乳腺癌细胞与巨噬细胞共培养, caspase-3 和

促炎性细胞因子表达水平升高,而 caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要一种酶,结果表明以 M1 型巨噬细胞来源的外泌体为主的化疗通过调节体内细胞凋亡增强了小鼠的抗肿瘤作用,27 日存活率甚至能够达到 100%。

综上,利用巨噬细胞的外泌体抗肿瘤具有非常好的应用前景,但肿瘤细胞通常会通过自身分泌的外泌体,影响巨噬细胞的功能。如何干扰 TEXs 的功能,更好的发挥巨噬细胞的功能将是抑制肿瘤的理想策略。同时,巨噬细胞所分泌的外泌体在不同环境下调控肿瘤方面的机制不尽相同,仍需深入研究。

2 肿瘤细胞和 NK 细胞

NK 细胞作为机体内一种天然淋巴细胞,因其杀伤活性不依赖抗体所以称为自然杀伤细胞。研究表明,NK 细胞在杀伤肿瘤时的免疫机制不同于 T 细胞、B 细胞,它能够通过释放穿孔蛋白、颗粒酶、穿孔素等细胞因子对肿瘤细胞产生细胞毒性,其杀伤功能也主要体现在其膜表面的激活\抑制受体之间的协调平衡,两者的平衡状态决定了 NK 细胞是否被激活。总之,NK 细胞在肿瘤免疫学中起关键作用。

2.1 TEXs 对 NK 细胞的影响

TEXs 可以通过多种机制影响 NK 细胞的免疫活性。例如乳腺癌细胞外泌体可以抑制 IL-2 对 NK 细胞的激活,从而降低 NK 细胞穿孔素和颗粒酶的释放,进而抑制 NK 细胞的杀伤活性^[12],胆管癌细胞外泌体能够降低外周血中 NK 细胞的比例,抑制 TNF- α 的释放,进而促进肿瘤细胞增殖和转移^[13]。TEXs 可以改变 NK 细胞对肿瘤细胞的敏感性。NKG2D 是细胞膜表面的一个重要的激活性受体,它可以通过识别相应的 NKG2D 配体来传递活化信号并激活免疫系统,从而增强 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用,NKG2D 配体在正常细胞中几乎不表达,但是在肿瘤细胞中表达,因此 NK 细胞可以识别肿瘤细胞并发挥杀伤作用。然而 TEXs 还包含一种溶解性的 NKG2D 配体,它可以随 TEXs 一起分泌出去,这些被外泌体包载的溶解性的 NKG2D 配体可以跟 NKG2D 相互作用,下调 NK 细胞中 NKG2D 的激活从而抑制 NK 细胞的免疫的活性^[14-15],成为肿瘤免疫逃逸的一种手段。

TEXs 还可激活 NK 细胞的活性。热休克蛋白(heat shock proteins,HSPs)是所有的原核细胞和真核细胞在受到不良应激条件下产生的一种高度保守性蛋白。有研究证实了这种 HSP+的外泌体能诱导 NK 细胞杀伤活性增加^[14]。还有研究发现在缺乏 T 细胞和 B 细胞的 SCID 小鼠中,用过度表达 HSP70 的人黑色素瘤细胞的肿瘤会变小且转移率会降低,但在缺乏 NK 细胞功能的 SCID 小鼠中没有发现,作者进一步说明了在 HSP70 过度表达的 SCID 小鼠的肿瘤中,NK 细胞被激活,从而杀死表达 NKG2D 配体的体外肿瘤细胞,证明了来源于人黑色素瘤细胞的包含 HSP70 的外泌体也能增强 NK 细胞的细胞毒性反应,有效抵抗肿瘤的生长^[16]。研究证明结肠癌相关的含有 HSP70 外泌体也能够增强外周血中 NK 细胞的活性^[17-18]。

2.2 NK 细胞外泌体对肿瘤细胞的影响

NK 细胞外泌体可以促进其抗肿瘤活性。NK 细胞在静息和激活条件下都会释放出外泌体,这些外泌体可以作为载体,携带 FasL、颗粒酶 B、穿孔素与 TNF- α 等物质,将其分泌到细胞外,发挥细胞毒性作用并参与抗肿瘤和免疫稳态的调节。释放的穿孔素和颗粒酶,可以通过增加凋亡小体的形成和 caspase-3 激活而诱导内在凋亡途径,携带 TNF- α 的外泌体还能够在肿瘤处特异性聚集,在体外和体内均对胶质母细胞瘤细胞有靶向和抗肿瘤作用^[3,19]。还有实验表明,这些外泌体能携带 NK 细胞的标记蛋白 CD56,可能参与促进外泌体与靶细胞的黏附,对不同的肿瘤靶细胞和活化的免疫细胞发挥细胞毒活性^[20]。目前研究认为,NK 细胞作为杀伤肿瘤的重要细胞,其分泌的外泌体主要作用包括向肿瘤细胞靶向传递杀伤物质以及免疫激活,发挥抗肿瘤功能。

综合来看,NK 细胞作为重要的杀伤肿瘤的细胞,在抗肿瘤的过程中发挥至关重要的作用。在什么时间、什么情况下被激活 NK,会影响抗肿瘤的效果。然而 TEXs 对 NK 细胞的影响,则显得更为复杂,我们既可以看到 TEXs 抑制 NK 细胞的免疫的活性而达到免疫逃逸的效果,又可以看到其诱导 NK 细胞使其杀伤活性增加。来自不同 TEXs 均可被 NK 细胞摄取,与肿瘤外泌体对 NK 细胞杀伤肿瘤相关的研究仍需进一步深入,以便未来在免疫、疫苗、药物方面有更广泛的应用。

3 肿瘤细胞与 DC 细胞

树突状细胞(也称 DC 细胞)在外周血中的数量很少,但表面有丰富的抗原递呈分子(MHC-I 和 MHC-II)、和粘附因子(ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、LFA-1、LFA-3 等),具有强大的抗原递呈功能细胞(APC)的功能。DCs 也是唯一能激活未致敏的初始型 T 细胞的 APC。它们能够处理来自外部的抗原,并将这些抗原交叉呈递给主要组织相容性(MHC)I 类限制性 CD8⁺T 细胞。有研究表明,DC 来源的外泌体也可以在体内促进 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。发展 DCs 有效的肿瘤调控的外在机制有望成为逃避免疫监视和多种免疫治疗的有效策略。而 TEXs 也能有效地将多种肿瘤抗原传递给 DCs,也是一种有前途的 DC 疫苗抗原。所以近年来有很多实验数据表明,外泌体与 DCs 在肿瘤的免疫治疗方面也发挥了举足轻重的作用。下面就外泌体与 DC 细胞在抗肿瘤过程中的相互影响做简要阐述。

3.1 TEXs 对 DC 细胞的影响

TEXs 能够激活 DC 细胞的免疫功能。例如:肺癌细胞来源的外泌体刺激 DCs 时,与没有经过任何处理 DCs 相比,前者可以激活 CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞释放 IFN- γ 等杀伤因子的能力,诱导抗肿瘤免疫应答,从而增强抗肿瘤的活性^[21]。也有研究证明,过表达 Rab27a 癌细胞分泌的外泌体能够更有效的激发抗肿瘤免疫反应。Rab27a 基因编码的蛋白可以参与 T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞、等颗粒的分泌,在癌症的发生发展中起重要作用。将 Rab27a 过表达载体转染人非小细胞肺癌 A549 细胞,建立 Rab27a 过表达细胞系,再从 Rab27a 过度表达细胞中分离出外泌体,随后,证明了这些外泌体能够上调 DCs 上的 MHC II 类分子和共刺激分子 CD80 和 CD86,提示树突状细胞的成熟能力更强并能显著促进 CD4⁺T 细胞增殖,且明显抑制了小鼠模型的肿瘤生长^[22]。

TEXs 在影响 DCs 的增殖,抑制其免疫状态的同时,也有助于癌症进一步的发展。例如:在小鼠模型中,TEXs 可以阻止未成熟 DCs 分化为成熟 DCs,从而影响 DCs 在免疫系统中抗原呈递及杀伤肿瘤的功能^[23]。另外,PD-1 和 PD-L1 也是影响 DCs 抗肿瘤的重要分子,若 DCs 上调抑制分子 PD-L1,该分子

能结合 T 细胞上 PD-1 并抑制 T 细胞活化,也能使 T 细胞的程序性死亡,从而使肿瘤细胞获得免疫逃逸。有实验数据显示,卵巢癌的 TEXs 可被引流至淋巴结,并且在这里将精氨酸酶-1 传递给 DCs,从而抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞增殖^[24]。Shen 等^[25]报道了 TEXs 也能通过向 DCs 传递热休克蛋白(HSP72 和 HSP105)抑制其免疫功能,该过程还会导致 IL-6 的产生增加,并导致肿瘤细胞中转录激活因子(STAT3)激活和基质金属蛋白酶 9(MMP9)表达,进而增加肿瘤转移侵袭。

3.2 DCs 来源外泌体对肿瘤的影响

来源于 DCs 的外泌体可通过间接方式抑制肿瘤的发生发展。例如:早在 2004 年, Fabrice 等^[26]就发现,当 DCs 衍生外泌体后,还能被其自身捕获,使其保持在表面上,在那里它们可以直接向 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞呈现 MHC 复合物。这一机制将通过未直接接触抗原的树突状细胞来诱导 T 细胞发生反应。另外,DC 衍生外泌体跟 NK 之间的相互作用,也能提高抗肿瘤的作用,有实验证明 DC 来源的外泌体能有效诱导 CD8⁺T 细胞的活化,并能将 NK 细胞和其他免疫细胞招募到肿瘤部位,导致肿瘤的生长受到抑制,但其诱导的抗肿瘤免疫反应水平直接取决于 DCs 的成熟度和成熟刺激的类型^[27]。

相比较 NK 细胞对肿瘤的直接杀伤作用,DC 细胞外泌体则主要通过间接方式影响着肿瘤的发生发展。而肿瘤细胞对 NK 细胞的影响则较为复杂,比如肿瘤如何通过外泌体抑制 DCs 介导的抗原交叉呈递?什么策略对体内调节 DCs 功能最有效?这些问题都需要进一步研究。

4 肿瘤细胞与其他免疫细胞

除了前述的几种重要的免疫细胞外,还有中性粒细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞,在介导抗肿瘤免疫过程中担任着重要角色,而外泌体在这些免疫细胞参与肿瘤免疫过程中起同样起到了不可或缺的作用。肿瘤相关的中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)可受到肿瘤微环境的影响,发挥促肿瘤和抗肿瘤作用。TEXs 内的三磷酸 RNA 和高迁移率族蛋白-1(HMGB1)能通过激活 NF- κ B 信号途径促进肿瘤中性粒细胞的聚集和存活,进而促进

肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌和乳腺癌肿瘤的生长和转移, 阻断外泌体蛋白 Rab27a 的合成可减少外泌体的分泌, 并通过减少中性粒细胞募集来抑制原发性肿瘤的生长^[28]。T 细胞作为免疫系统的重要组成部分, 一方面是免疫信息传递的重要环节, 另一方面也能直接发挥免疫杀伤效应。TEXs 对 T 细胞的直接作用, 大多表现为抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫作用。例如胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 来源的外泌体可以通过 T 淋巴细胞激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 因子, p38 MAPK 作为内质网介导细胞凋亡的必要因子, 能通过内质网的应激反应诱导 T 细胞的凋亡从而使肿瘤进行免疫逃逸^[29]; 多发性头颈癌细胞来源外泌体可诱导 CD8⁺T 细胞共刺激信号分子 CD27/CD28 缺失而获得强大的抑制效应, 使其不能被特异性抗原有效激活^[30]; 而神经胶质瘤细胞来源的外泌体表面的 PD-L1 可与 T 细胞表面表达的 PD1 受体结合, 从而使肿瘤进行免疫抑制^[31]。B 细胞的细胞膜表面带有多种类型的受体, 在体液免疫过程中, 能够分化为浆细胞, 并分泌特异性抗体。有研究显示 TEXs 能够改变 B 细胞的分化、激活、增殖和凋亡, 并影响其耐药性和迁移能力。例如 TEXs 能够通过脂筏/胆固醇内吞途径来刺激 B 细胞, 并增强 B 细胞的增殖与向浆细胞的分化^[31-32]。B 淋巴细胞来源的外泌体携带核苷酸酶 CD39 和 CD73, 它可将化疗后肿瘤细胞释放的 ATP 水解为腺苷, 此腺苷可通过与 T 淋巴细胞上的 A2A 腺苷受体结合, 从而能抑制 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[32]。因此, 在某些肿瘤的治疗中, 减少 B 淋巴细胞分泌外泌体可作为一种治疗方法。

5 展 望

肿瘤与免疫细胞之间的关系是人们多年来关注的重点, 近年来的研究已经表明, 肿瘤与免疫细胞之间能够通过外泌体进行相互作用, 其所发挥的功能各不相同。充分理解其中的作用机制可深化我们对于肿瘤与免疫的认识, 也给肿瘤的免疫治疗提供新的思路。然而这项工作目前仅仅是起步阶段, 目前仍有许多问题尚未解决, 例如在某些特定情况下, 肿瘤外泌体为什么释放外泌体去激活免疫细胞的杀伤活性, 进而抑制自身的增殖? 肿瘤与免疫细胞通过外泌

体进行相互作用, 是否具有特异性? 这些问题, 仍需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Han Q, Zhao H, Jiang Y, et al. HCC-derived exosomes: critical player and target for cancer immune escape[J]. *Cells*, 2019, 8:558.
- [2] Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis[J]. *J Mol Med*, 2013, 91:431-437.
- [3] Zhu L, Oh JM, Gangadaran P, et al. Targeting and therapy of glioblastoma in a mouse model using exosomes derived from natural killer cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:824.
- [4] Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes)[J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41:245-251.
- [5] Bellmunt AM, López-Puerto L, Lorente J, et al. Involvement of extracellular vesicles in the macrophage-tumor cell communication in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e0224710.
- [6] Chow A, Zhou WY, Liang L, et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF- κ B[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5750.
- [7] Xiao M, Zhang J, Chen W, et al. M1-like tumor-associated macrophages activated by exosome-transferred THBS1 promote malignant migration in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):143.
- [8] Hsieh CH, Tai SK, Yang MH. Snail-overexpressing cancer cells promote M2-like polarization of tumor-associated macrophages by delivering MiR-21-abundant exosomes[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(8):775-788.
- [9] Menck K, Klemm F, Gross JC, et al. Induction and transport of Wnt 5a during macrophage-induced malignant invasion is mediated by two types of extracellular vesicles[J]. *Oncotarget*, 2013, 4:2057-2066.
- [10] Lan JQ, Li S, Feng X, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1):146-158.
- [11] Wang PP, Wang HH, Huang QQ, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance p-aclitaxel antitumor activity by activating macrophage-mediated inflammation[J]. *J Theranostics*, 2019, 9(6):1714-1727.
- [12] Liu C, Yu SH, 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.

- [13] Chen JH, Xiang JY, Ding GP, et al. Cholangiocarcinoma-derived exosomes inhibit the antitumor activity of cytokine-induced killer cells by down-regulating the secretion of tumor necrosis factor- α and perforin [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17 (7): 537–544.
- [14] Vulpis E, Soriani A, Cerboni C, et al. Cancer exosomes as conveyors of stress-induced molecules; new players in the modulation of NK cell response [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 611.
- [15] Chitadze G, Bhat J, Lettau M, et al. Generation of soluble NKG2D ligands: proteolytic cleavage, exosome secretion and functional implications [J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78, 120–129.
- [16] Elsner L, Muppala V, Gehrmann M, et al. The heat shock protein HSP70 promotes mouse NK cell activity against tumors that express inducible NKG2D ligands [J]. *J Immunol*, 2007, 179, 5523–5533.
- [17] Gastpar R, Gehrmann M, Bausero MA, et al. Heat shock protein 70 surface-positive tumor exosomes stimulate migratory and cytolytic activity of natural killer cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65, 5238–5247.
- [18] Vulpis E, Cecere F, Molfetta R, et al. Genotoxic stress modulates the release of exosomes from multiple myeloma cells capable of activating NK cell cytokine production: role of HSP70/TLR2/NF- κ B axis [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6, e1279372.
- [3] Zhu L, Oh JM, Gangadaran P, et al. Targeting and therapy of glioblastoma in a mouse model using exosomes derived from natural killer cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9, 824.
- [19] Stefano F. NK cell-released exosomes; natural nanobullets against tumors [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2 (1): e22337.
- [20] Lugini L, Cecchetti S, Huber V, et al. Immune surveillance properties of human NK cell-derived exosomes [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (6): 2833–2842.
- [21] Romagnoli GG, Zelante BB, Toniolo PA, et al. Dendritic cell-derived exosomes may be a tool for cancer immunotherapy by converting tumor cells into immunogenic targets [J]. *Front Immunol*, 2015, 6, 692.
- [22] Li W, Mu D, Tian F, et al. Exosomes derived from Rab27a overexpressing tumor cells elicit efficient induction of antitumor immunity [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1876–1882.
- [23] Pitt JM, Charrier M, Viaud S, et al. Dendritic cell-derived exosomes as immunotherapies in the fight against cancer [J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1006–1011.
- [24] Czysowska-Kuzmich M, Sosnowska A, Nowis D, et al. Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10, 3000.
- [25] Shen Y, Guo D, Weng L, et al. Tumor-derived exosomes educate dendritic cells to promote tumor metastasis via SP72/HSP105-TLR2/TLR4 pathway [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6, 12.
- [26] Fabrice A, Chaput N, Noël ECS, et al. Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. I. dendritic cell-derived exosomes transfer functional MHC class I/peptide complexes to dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172, 2126–2136.
- [27] Markov O, Oshchepkova A, Mironova N. Immunotherapy based on dendritic cell-targeted/derived extracellular vesicles—a novel strategy for enhancement of the anti-tumor immune response [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10, 1152.
- [28] Zhang X, Shi H, Yuan X, et al. Tumor-derived exosomes induce N2 polarization of neutrophils to promote gastric cancer cell migration [J]. *Mol. Cancer*, 2018, 17, 146.
- [29] Shen T, Huang ZH, Shi CF, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes induce apoptosis of lymphocytes through the p38 MAPK mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *FASEB J*, 2020 Apr 29, [Ahead of print]
- [30] Maybruck BT, Pfannenstiel LW, Diaz MM, et al. Tumor-derived exosomes induce CD8⁺ T cell suppressors [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 65.
- [31] Hazan HI, Daniel R, Shiri W, et al. Cell-specific uptake of mantle cell lymphoma-derived exosomes by malignant and non-malignant B-lymphocytes [J]. *Cancer Lett*, 2015, 364 (1): 59–69.
- [32] Cindy G, Noemi N, Maurizio G, et al. Exosomes derived from burkitt's lymphoma cell lines induce proliferation, differentiation, and class-switch recombination in B cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5852–5862.