

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423285

· 综述 ·

外泌体调节头颈部鳞状细胞癌 上皮间充质转化的研究进展

于娟^{1,2}, 沈世敏¹, 王有虎^{1,2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要:随着全球头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)发病率的逐年增加及流行病学趋势的改变,以及面对HNSCC患者多于疾病晚期确诊且常伴有转移的现状,HNSCC在肿瘤微环境中发生转移的因素越来越受到关注。本文就外泌体在肿瘤进展中的细胞通讯作用、上皮间充质转化(EMT)在肿瘤进展中的作用、外泌体与EMT间的关系及外泌体在HNSCC EMT中的研究进展及其针对肿瘤EMT方面的临床应用前景进行综述,旨在探求在肿瘤微环境中外泌体对于HNSCC EMT的影响。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;外泌体;上皮间充质转化;肿瘤转移
中图分类号:R739.91

Advances in exosomes regulating epithelial mesenchymal transformation in head and neck squamous cell carcinoma

YU Juan¹, SHEN Shimin¹, WANG Youhu^{1,2}

(1. *the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China*; 2. *Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China*)

Abstract: The incidence of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has been gradually increasing in the world. And more patients with HNSCC are diagnosed at advanced stages and often with metastases by epidemiological trend of HNSCC. The factors of HNSCC developing metastasis in the tumor microenvironment have attracted more and more attention. In this paper, we reviewed the cell communication role of exosomes and the role of epithelial mesenchymal transformation (EMT) in tumor progression, the relationship between exosomes and EMT, the research progress of exosomes in EMT of HNSCC, and the clinical application prospects of exosomes in tumor EMT. This paper provides the effect of exosomes on EMT in the tumor microenvironment of HNSCC.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma; Exosomes; Epithelial mesenchymal transition; Tumor metastasis

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)为最常见的头颈部恶性肿瘤,起源于口腔和咽喉部的黏膜上皮细胞,是全球第六大常见癌症。HNSCC的发病率持续上升,预计到2030年将上升30%^[1]。目前,关于HNSCC的多种相关危险因素研究较多,在非遗传危险因素中,病毒感染(人乳头瘤病毒、EB病毒)、生活方式(吸烟、饮酒、饮食、咀嚼槟榔)、社会行为因素、免疫抑制、职业暴露等因素均与其发病息息相关。30%~40%的

头颈肿瘤患者可在早期发现,经治疗的5年生存率为70%~90%,而大多数头颈肿瘤病例是在晚期诊断出来的,此时药物治疗效果较差,手术治疗会损害言语和吞咽功能,严重降低患者生活质量,约50%的患者出现复发^[2],在三级医疗中心诊治的HNSCC患者总体生存率为30%~40%^[3]。因此我们仍需要继续寻求改善和解决方法。

HNSCC中的肿瘤微环境是由癌细胞和肿瘤基质细胞(如癌症相关成纤维细胞、免疫细胞、上皮细

基金项目:甘肃省自然科学基金(21JR7RA363);兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2021-25)。

第一作者简介:于娟,女,在读硕士研究生。

通信作者:王有虎,Email:623809834@qq.com

胞和间充质干细胞)相互作用形成的复杂细胞环境。肿瘤微环境中的细胞通过直接接触和不断释放多种生物活性物质,直接或间接影响并重塑肿瘤微环境,从而影响其细胞本身和附近的细胞。肿瘤微环境与肿瘤的发展密切相关^[4]。在肿瘤微环境中外泌体为细胞间通讯和物质交换的重要介质,通过在细胞间传递多种生物活性分子参与复杂的生物过程^[5]。在 HNSCC 中,当肿瘤发生转移时,生存指标会急剧下降^[6]。上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)在 HNSCC 转移中起关键作用,使癌细胞获得侵袭和转移能力,加重了肿瘤的恶性程度^[7]。EMT 取决于不同的分子间的相互作用、信号通路和肿瘤微环境。大量研究表明,外泌体在肿瘤细胞间或肿瘤细胞与肿瘤微环境间传递信息,从而调节 EMT 过程^[8-12]。

1 外泌体在肿瘤进展中的作用

在 1987 年外泌体由 Johnstone 等从体外培养的绵羊网织红细胞中分离得到,并命名为外泌体。它们存在于大多数体液中,包括血浆、唾液、尿液、羊水、脑脊液、腹水和胸腔积液。外泌体具有磷脂双分子层结构,直径大小范围为 40 ~ 160 nm。几乎所有细胞都会分泌和摄取外泌体,这是它们生理功能和病理功能的一部分^[13]。最早外泌体被认为是转运细胞内无用或多余的物质的工具,但近数年研究中发现,外泌体所携带的“货物”具有重要的生物学意义,可介导细胞间通讯、调节免疫反应、促进肿瘤进展,如肿瘤来源的外泌体参与不同癌症过程,包括重塑肿瘤微环境、血管生成、肿瘤侵袭、转移和耐药性的形成^[5,8,14-15]。

外泌体运输多种生物活性分子,如蛋白质、脂质、核酸和细胞代谢物,参与生理和病理过程。外泌体包含的多种成分,根据外泌体的起源、发育阶段、表观遗传改变、环境特征和生物发生机制而有所不同。这些生物活性分子可以通过自分泌和旁分泌发挥作用^[16-18]。有学者提出,与来自相同或其他组织的正常细胞相比,癌细胞会分泌更多的外泌体,并且源自癌细胞的外泌体具有很强的改变局部和远处微环境的能力。肿瘤来源的外泌体介导的长距离细胞间通讯在癌症的发生和发展中起着关键作用^[19]。然而,并非所有关于外泌体的消息都是负面的。近来,外泌体作为一种工具,研究外泌体在癌症诊断、治疗和预后分析中的作用成为热点^[20-22]。

2 EMT 在肿瘤进展中的作用

EMT 定义为从上皮表型到间充质表型的形态学变化,在这个变化过程中,上皮特征基因表达下调和定义间充质表型的基因激活,细胞黏附分子下调,细胞骨架结构进行重组,使细胞突起和活动性增加;从而重塑细胞和细胞外基质之间的相互作用,导致上皮细胞不仅相互分离而且和基底膜分离。此外,经历 EMT 的细胞获得了抗衰老和细胞凋亡的能力^[23]。在生物体中,EMT 参与胚胎发生、炎症、纤维化、伤口愈合、癌症发展以及其他生理和病理过程。EMT 伴随着肿瘤的发生、侵袭、转移和对癌症治疗的抵抗,是肿瘤细胞迁移和侵袭中的一个关键过程。

2.1 EMT 与肿瘤干细胞样特性

癌细胞 EMT 过程也可能赋予癌细胞自我更新的能力。EMT 被认为是产生癌症干细胞的关键过程^[24]。非癌症干细胞被 EMT 诱导信号刺激后,该信号诱导细胞干性标志物 CD133 和 CD44 的表达。因此,这些细胞获得了自我更新能力,肿瘤进展在体内得到促进。在这一过程中,外泌体经常作为“帮凶”,促进细胞和细胞外基质之间的通讯,以完成 EMT 过程,并将更多非癌症干细胞转化为癌症干细胞,加速癌症恶化的进程^[13]。

2.2 EMT 与肿瘤转移

肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位,经淋巴道、血管或体腔等途径,到达其他部位继续生长的这一过程。尽管目前肿瘤的诊断和治疗方面取得了重大进展,但转移显著增加癌症恶性程度,是临床不良结果的主要原因之一,因为 90% 以上的癌症相关死亡是由转移性疾病造成的^[25]。原发肿瘤经历的转移路径是复杂多步骤的过程。越来越多的研究表明,肿瘤干细胞和 EMT 是癌细胞转移过程的两大重要参与者^[13]。最近的研究发现 EMT 可以增强细胞的移动性和侵袭性,以获得更大的转移潜力,从而促进肿瘤的转移和进展^[26-28]。值得注意的是,EMT 是可逆的,其逆向过程是 EMT 相反的过程,被称为间充质上皮转化,经常发生在发育(如心脏发育、肾脏形态发育等)和癌症过程中。转移过程需要 EMT 和间充质上皮转化。当 EMT 动员原发肿瘤中的细胞时,间充质上皮转化终止迁移过程,从而导致癌症细胞的远端定植。

2.3 EMT 与肿瘤耐药性

长期的药物治疗往往会导致肿瘤的耐药性,这

是临床医生面临的严峻挑战和大多数癌症患者死亡的原因。耐药的发生是多因素的,EMT是关键因素之一^[29]。EMT与多种癌症的耐药性相关的报道较多^[30-32],目前针对EMT相关的耐药机制的研究也逐渐增多。在最近的一项研究中揭示了小GTP酶家族成员Rho作为EMT相关化疗耐药性的关键调节因子的作用和机制:Rho通过增强对复制应激的反应和激活DNA损伤反应来调节EMT相关的化疗耐药性,使肿瘤细胞能够快速修复化疗诱导的DNA损伤^[33]。

3 外泌体与EMT的关系

EMT是一个保守的、可逆的过程,从上皮标记物钙黏蛋白E高表达过渡到间充质细胞中钙黏蛋白N和波形蛋白高表达。许多转录因子与EMT、癌症进展和转移有关。钙黏蛋白E启动子区域中的E-box元件已被确定为影响其沉默的关键因素。重要的EMT转录调控因子,如Snail、Slug、Twist和转录因子E盒结合锌指蛋白1及转录因子E盒结合锌指蛋白2,已被发现通过与E-box元件相互作用介导钙黏蛋白E的下调诱导EMT^[34]。EMT的起始时需要信号分子诱导,研究最广泛的信号分子是转化生长因子 β 、Wnt蛋白、生长因子如肝细胞生长因子、表皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子以及通过整合素传递信号的基质成分。这些分子启动下游信号通路转化生长因子 β /Smads蛋白信号通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路,Wnt蛋白/ β 连环蛋白信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号通路。此外,非编码RNA^[35]、外泌体^[12, 36]和表观遗传改变^[37]也参与了EMT的调节。

先前的大量研究发现肿瘤微环境中的基质细胞分泌的外泌体与促进癌症发展的EMT有关。Ren证明,间歇性缺氧处理的骨髓间充质干细胞衍生的外泌体miR-31-5p通过WD结构域蛋白5(WD repeat domain 5, WDR5)显著促进EMT,从而促进肺癌的发展^[10]。另一项研究发现结直肠癌中癌相关成纤维细胞分泌的外泌体miR-625-3p通过抑制RNA结合蛋白CELF2/含WW结构域的氧化还原酶蛋白途径促进结直肠癌细胞的迁移、侵袭、EMT和化疗耐药性^[38]。Yan等^[39]发现癌症相关的成纤维细胞来源的外泌体miR-18b通过靶向转录延长因子A样7激活,从而诱导乳腺癌的EMT、侵袭和转移。此外,其他研究发现肿瘤来源的外泌体与诱导肿瘤

发展中的EMT亦有关。Yang等^[12]在研究中发现肿瘤源性外泌体microRNA-106b-5p激活癌细胞EMT,促进结直肠癌转移。另一项有关于膀胱癌源性外泌体的研究发现膀胱癌源性外泌体KRT6B通过诱导EMT和调节免疫微环境促进侵袭和转移^[36]。虽然目前在外泌体促进肿瘤细胞EMT方面的研究较多,但也有研究成功利用外泌体来抑制EMT^[40]或逆转EMT^[41-42]。

4 外泌体与HNSCC的EMT

4.1 鼻及鼻咽鳞状细胞癌

鼻及鼻咽鳞状细胞癌发生于鼻腔、鼻窦、鼻咽,其中鼻咽部多见。鼻咽癌是由鼻咽黏膜上皮细胞引起的鳞状细胞癌,发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,其发病率居头颈部恶性肿瘤之首。EB病毒感染是导致鼻咽癌的重要因素之一,多发于在中国南部和东南亚,尽管目前能通过提升筛查方法和治疗策略降低肿瘤的发病率和死亡率,但其仍然是人们生命的主要威胁^[43]。早期鼻咽癌患者没有典型症状,因此,大多数鼻咽癌患者被发现时为晚期,晚期鼻咽癌患者经常伴有淋巴结浸润和远处转移,这是预后不良的最常见原因,其中EMT具有重要意义。Zhong等^[44]在一项研究中探讨了来自CNE-2细胞(鼻咽癌细胞)分泌的外泌体miR-18a-5p在体内外调节鼻咽癌细胞增殖、侵袭和转移的潜在机制,在此研究中发现外泌体miR-18a-5p通过靶向抗增殖因子3和激活Wnt/ β 连环蛋白信号通路促进EMT和鼻咽癌细胞转移。在一项早期的研究中发现EB病毒编码的潜伏性膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1),通过转录因子Twist诱导EMT,有助于鼻咽癌的高度转移特征^[45]。另一项研究进一步表明,用LMP1外泌体处理EB病毒阴性细胞增加了鼻咽癌细胞的迁移和侵袭性,这与EMT相关^[46]。有一项研究表明鼻咽癌细胞中的LBH蛋白可以通过外泌体介导的旁分泌和自分泌途径使受体细胞中LBH蛋白水平升高从而抑制血管内皮生长因子A的表达和分泌,减轻鼻咽癌中的EMT进展和血管生成^[40]。

4.2 下咽鳞状细胞癌和喉鳞状细胞癌

下咽癌通常在侧咽、咽后壁、梨状窦和通向食管入口的环后区发生,相对罕见,约占所有头颈部癌症的3%。但其是所有头颈部癌症中预后最差的一种,据报道其5年总生存率为30%~35%。下咽鳞状细胞癌占下咽癌的95%,其特点是早期转移率

高,预后差。下咽癌被发现时常处于晚期,远处转移很常见^[47],在其转移过程中 EMT 具有重要作用。目前有研究报道可通过外泌体递送的瞬时受体电位多囊蛋白-2(transient receptor potential polycystin-2, TRPP-2) siRNA 经 FaDu 细胞(人咽鳞状细胞癌细胞)吸收后可抑制 FaDu 细胞的 EMT,从而抑制其转移,为下咽鳞状细胞癌的治疗提供了新思路^[48]。

喉癌是一种发病率很高的肿瘤,约占全球每年诊断的所有恶性疾病的 1%,但其发病率在过去 30 年中增加了 12%。一旦它们发生转移,其生存指标会显著下降。尽管治疗方法不断发展,但仍有 20%~50% 的患者因肿瘤进展而死亡^[30]。组织学上喉癌以鳞状细胞癌最常见,占 95%~98%。在一项探讨外泌体长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) HOTAIR 诱导巨噬细胞 M2 极化的途径研究中,发现外泌体 lncRNA HOTAIR 可诱导巨噬细胞 M2 极化,从而促进喉鳞状细胞癌细胞的上皮细胞标志物钙黏蛋白 E 表达下调,间充质细胞标志物钙黏蛋白 N 表达上调,从而促进其 EMT、迁移和增殖^[49]。

4.3 口腔鳞状细胞癌

口腔癌属于头颈部恶性肿瘤,在全球恶性肿瘤中排名第 16 位。超过 90% 的口腔癌起源于鳞状细胞,因此被广泛称为口腔鳞状细胞癌,与烟草、乙醇和人乳头状病毒等危险因素有关。尽管最近在口腔癌的治疗方面有所进展,但患者的存活率仍然是一个挑战^[50]。Jin 等^[51]发现由于 lncRNA TIRY 的异常表达,在癌症相关成纤维细胞衍生的外泌体中小 RNA miR-14 的表达显著降低,EMT 标记物的表达增加。TIRY 在癌症相关成纤维细胞中的过表达激活了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,并通过基于癌症相关外泌体分泌的 miR-14 促进了口腔癌细胞的侵袭和转移。在一项评估口腔癌来源的细胞外囊泡(包括外泌体)在西妥昔单抗运输和 EMT 中的作用研究中发现:口腔癌细胞大量表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),外泌体携带 EGFR 后能够进入上皮细胞导致上皮细胞间充质性状增加,波形蛋白增加,从而促进 EMT^[52]。在另一项研究中发现口腔癌衍生的细胞外囊泡(包括外泌体),具有启动 EMT 的潜力,促进口腔癌细胞的致瘤性、迁移和侵袭能力,并使巨噬细胞极化为 M2 表型^[53]。

5 外泌体在肿瘤 EMT 中的临床应用前景

目前对于外泌体在肿瘤诊断、治疗、预后方面的

研究已经成为一个热点。与 EMT 相关的外泌体蛋白可作为肿瘤诊断和预测预后的生物标志物,例如在肺癌中外泌体蛋白 CD171 标志着预后不良,可诱发 EMT 引起肺癌转移;在胰腺癌中 CD151、质膜蛋白 Tspan8 可诱导 EMT 和炎症反应,预示胰腺癌预后不良;在前列腺癌中外泌体蛋白整合素 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\beta 4$ 诱导 EMT,促进癌细胞炎症、迁移和侵袭^[54];外泌体也可判断 HNSCC 治疗效果,在研究头颈癌患者血浆源性外泌体对 EMT 的治疗依赖性影响中,Hofmann 等^[55]发现 HNSCC 患者治疗前后的血浆外泌体诱导的迁移潜力变化可以成为治疗结果的判别因素。外泌体可作为肿瘤治疗的载体,在目前的两项研究中将 miR381-3p 模拟物^[56]与 miR-375 模拟物^[57]封装于外泌体中,影响肿瘤细胞的 EMT 从而降低其迁移和侵袭能力;在 HNSCC 中,外泌体递送的 TRPP2 siRNA 抑制 FaDu 细胞的 MET 从而抑制 FaDu 细胞的侵袭和转移^[48]。外泌体作为载体不仅可以用于癌症治疗,还可以用于克服耐药性。外泌体递送 miR-1915-3p 可以通过抑制促进 EMT 的癌基因 *PFKFB3* 和 *USP2* 来提高奥沙利铂在结直肠癌细胞中的化疗效果^[58]。

6 小结

HNSCC 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤,转移后患者的生存期指标明显下降,临床上迫切需要更有效的治疗手段和预测标志物延长患者的总生存期,提高生存质量。面对使用外泌体作为癌症治疗工具的潜力和挑战,探索外泌体调控 EMT 的机制将有助于设计针对外泌体介导的肿瘤转移和化疗耐药的新疗法。我们希望这篇综述能够帮助研究人员理解外泌体与 HNSCC EMT 之间的关系,并在这一领域进行更深远的研究。

参考文献:

- [1] Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92-141.
- [2] 刘宇,皇甫辉. 新辅助免疫治疗在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 73-79.
- [3] Hashim D, Genden E, Posner M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden[J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 744-756.
- [4] Jin X, Wang Q, Luo F, et al. Single-cell transcriptomic analysis

- of tumor heterogeneity and intercellular networks in human urothelial carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(6): 690 – 706.
- [5] 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.
- [6] Mirabile A, Miceli R, Calderone RG, et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2019, 41(6): 1895 – 1902.
- [7] Gonzalez-Gonzalez R, Ortiz-Sarabia G, Molina-Frechero N, et al. Epithelial-mesenchymal transition associated with head and neck squamous cell carcinomas: A review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3027.
- [8] Joudia A, O'Callaghan M, Mc Carthy C, et al. Exosomes from EGFR-mutated adenocarcinoma induce a hybrid EMT and MMP9-dependant tumor invasion [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3776.
- [9] Zhou L, Li J, Tang Y, et al. Exosomal LncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 8.
- [10] Ren J. Intermittent hypoxia BMSCs-derived exosomal miR-31-5p promotes lung adenocarcinoma development via WDR5-induced epithelial mesenchymal transition [J]. *Sleep Breath*, 2022, 27(4): 1399 – 1409.
- [11] Yang SS, Ma S, Dou H, et al. Breast cancer-derived exosomes regulate cell invasion and metastasis in breast cancer via miR-146a to activate cancer associated fibroblasts in tumor microenvironment[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(2): 111983.
- [12] Yang C, Dou R, Wei C, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2088 – 2107.
- [13] Babaei G, Asghari Vostakolaei M, Rajabi Bazl M, et al. The role of exosomes in the molecular mechanisms of metastasis: Focusing on EMT and cancer stem cells [J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121103.
- [14] Ma Z, Wei K, Yang F, et al. Tumor-derived exosomal miR-3157-3p promotes angiogenesis, vascular permeability and metastasis by targeting TIMP/KLF2 in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 840.
- [15] Cheng HY, Hsieh CH, Lin PH, et al. Snail-regulated exosomal microRNA-21 suppresses NLRP3 inflammasome activity to enhance cisplatin resistance[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(8): e004832.
- [16] Luo L, Gong J, Zhang H, et al. Cartilage endplate stem cells transdifferentiate into nucleus pulposus cells via autocrine exosomes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 648201.
- [17] Xu H, Du X, Xu J, et al. Pancreatic beta cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving beta cell function[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(2): e3000603.
- [18] Asare-Werehene M, Nakka K, Reunov A, et al. The exosome-mediated autocrine and paracrine actions of plasma gelsolin in ovarian cancer chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2020, 39(7): 1600 – 1616.
- [19] Waldenmaier M, Seibold T, Seufferlein T, et al. Pancreatic cancer small extracellular vesicles (exosomes): A tale of short- and long-distance communication [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4844.
- [20] Wu T, Liu Y, Cao Y, et al. Engineering macrophage exosome disguised biodegradable nanoplatform for enhanced sonodynamic therapy of glioblastoma [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(15): e2110364.
- [21] Theodoraki MN, Laban S, Jackson EK, et al. Changes in circulating exosome molecular profiles following surgery/(chemo) radiotherapy: early detection of response in head and neck cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(12): 1677 – 1686.
- [22] Preethi KA, Selvakumar SC, Ross K, et al. Liquid biopsy: Exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 54.
- [23] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178 – 196.
- [24] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704 – 715.
- [25] Castaneda M, den Hollander P, Kuburich NA, et al. Mechanisms of cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 17 – 31.
- [26] Meng X, Xiao W, Sun J, et al. CircPTK2/PABPC1/SETDB1 axis promotes EMT-mediated tumor metastasis and gemcitabine resistance in bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216023.
- [27] Wang L, Li S, Luo H, et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 303.
- [28] Lei X, Li Z, Zhong Y, et al. Gli1 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of non-small cell lung carcinoma by regulating snail transcriptional activity and stability [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3877 – 3890.
- [29] Hu JL, Wang W, Lan XL, et al. CAFs 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.
- [30] Borchers A, Pieler T. Programming pluripotent precursor cells derived from *Xenopus* embryos to generate specific tissues and organs [J]. *Genes (Basel)*, 2010, 1(3): 413 – 426.
- [31] Nilsson MB, Yang Y, Heeke S, et al. CD70 is a therapeutic target upregulated in EMT-associated EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2): 340 – 355.
- [32] Kim NH, Song SH, Choi YH, et al. Competing endogenous RNA of snail and Zeb1 UTR in therapeutic resistance of colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9589.

- [33] Debaugnies M, Rodriguez-Acebes S, Blondeau J, et al. RHOJ controls EMT-associated resistance to chemotherapy[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 168 – 175.
- [34] Ang HL, Mohan CD, Shanmugam MK, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(4): 1141 – 1200.
- [35] Sadrkhanloo M, Entezari M, Rashidi M, et al. Non-coding RNAs in EMT regulation: Association with tumor progression and therapy response[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 932: 175212.
- [36] Song Q, Yu H, Cheng Y, et al. Bladder cancer-derived exosomal KRT6B promotes invasion and metastasis by inducing EMT and regulating the immune microenvironment [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 308.
- [37] Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 18.
- [38] Zhang Y, Yin C, Wei C, et al. Exosomal miR-625-3p secreted by cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer promotes EMT and chemotherapeutic resistance by blocking the CELF2/WWOX pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106534.
- [39] Yan Z, Sheng Z, Zheng Y, et al. Cancer-associated fibroblast-derived exosomal miR-18b promotes breast cancer invasion and metastasis by regulating TCEAL7 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1120.
- [40] Wu A, Luo N, Xu Y, et al. Exosomal LBH inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma via downregulating VEGFA signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 242 – 260.
- [41] Yao Y, Chen R, Wang G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF-beta1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225.
- [42] Li Y, Shen Z, Jiang X, et al. Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMT process through inhibiting AKT/GSK3beta pathway via e-MET in radiation-induced lung injury[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 128.
- [43] Luo H, Yi B. The role of exosomes in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma and the involved clinical application[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2147 – 2156.
- [44] Zhong Q, Nie Q, Wu R, et al. Exosomal miR-18a-5p promotes EMT and metastasis of NPC cells via targeting BTG3 and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2023; 1 – 19.
- [45] Horikawa T, Yang J, Kondo S, et al. Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1970 – 1978.
- [46] Aga M, Bentz GL, Raffa S, et al. Exosomal HIF1alpha supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes[J]. *Oncogene*, 2014, 33(37): 4613 – 4622.
- [47] Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: A state of the art review[J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 244 – 250.
- [48] Wang C, Chen L, Huang Y, et al. Exosome-delivered TRPP2 siRNA inhibits the epithelial-mesenchymal transition of FaDu cells [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 1953 – 1961.
- [49] Wang J, Wang N, Zheng Z, et al. Exosomal lncRNA HOTAIR induce macrophages to M2 polarization via PI3K/ p-AKT /AKT pathway and promote EMT and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1208.
- [50] Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics[J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451.
- [51] Jin N, Jin N, Bu W, et al. Long non-coding RNA TIRY promotes tumor metastasis by enhancing epithelial-to-mesenchymal transition in oral cancer[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(7): 585 – 596.
- [52] Fujiwara T, Eguchi T, Sogawa C, et al. Carcinogenic epithelial-mesenchymal transition initiated by oral cancer exosomes is inhibited by anti-EGFR antibody cetuximab [J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 251 – 257.
- [53] Ono K, Sogawa C, Kawai H, et al. Triple knockdown of CDC37, HSP90-alpha and HSP90-beta diminishes extracellular vesicles-driven malignancy events and macrophage M2 polarization in oral cancer[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1769373.
- [54] Cheng J, Wang X, Yuan X, et al. Emerging roles of exosome-derived biomarkers in cancer theranostics: messages from novel protein targets[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(5): 2226 – 2248.
- [55] Hofmann L, Waizenegger M, Roth R, et al. Treatment dependent impact of plasma-derived exosomes from head and neck cancer patients on the epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1043199.
- [56] Shojaei S, Hashemi SM, Ghanbarian H, et al. Delivery of miR-381-3p Mimic by mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibits triple negative breast cancer aggressiveness; an in vitro study [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(3): 1027 – 1038.
- [57] Rezaei R, Baghaei K, Amani D, et al. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-375-3p mimic regulate epithelial mesenchymal transition (EMT) of colon cancer cells [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119035.
- [58] Xiao Z, Liu Y, Li Q, et al. EVs delivery of miR-1915-3p improves the chemotherapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(6): 1021 – 1031.

(收稿日期:2023-09-06)

本文引用格式:于娟,沈世敏,王有虎.外泌体调节头颈部鳞状细胞癌上皮间充质转化的研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024,30(4): 107 – 112. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202423285

Cite this article as: YU Juan, SHEN Shimin, WANG Youhu. Advances in exosomes regulating epithelial mesenchymal transformation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(4): 107 – 112. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202423285