

肿瘤微环境中细胞外囊泡释放对肿瘤免疫的影响

黎劭潇^{1,2*}, 陆枢桠^{1*}, 张佳宁^{1,2} 综述 唐科¹, 明洁² 审校

摘要 肿瘤微环境(TME)是一张编织极为复杂的网络,肿瘤细胞、基质细胞和免疫细胞通过细胞间的直接接触或细胞因子的旁分泌信号互相影响,形成了复杂的细胞间通讯系统。而近年来,基于细胞外囊泡(EV)的细胞间通讯已成为日益重要的通讯方式。EV可通过传递生物活性物质或通过其表面的配体影响所接触的各种细胞,进而使肿瘤免疫微环境发生巨大变化。因此,整合EV与免疫系统的相互作用和联系对于EV在基础研究和临床实践中的应用具有重要意义。该文综述了TME中不同来源的EV在肿瘤免疫调控中的作用,具体分析了EV在肿瘤免疫调控过程中的作用,旨在为临床肿瘤疾病的诊断和治疗提供新思路。

关键词 细胞外囊泡; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境

中图分类号 R 392.12

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)08-1302-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.002

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)通常根据其产生机制分为3种亚型:外泌体、微囊泡和凋亡小体。三种细胞外囊泡粒径大小有较大差异,外泌体粒径一般为30~150 nm,微囊泡的粒径为100~1000 nm,而凋亡小体的粒径为50~5000 nm^[1]。根据来源的不同, EV可能包含不同类型的功能蛋白、mRNA、miRNA和DNA片段,由磷脂双层包封形成,从亲本细胞释放,并通过体液转移到远处组织细胞。

虽然部分蛋白质在几种EV中都存在表达,但事实上不同EV中的内容物具有非常强的异质性,并且与供体细胞的类型和状态息息相关。而EV内容物的多样性使得EV能参与众多重要细胞过程的调节^[2]。大量研究^[3]表明,由某些肿瘤细胞衍生的EV在肿瘤免疫过程中起着重要作用。除此以外,免疫细胞衍生的EV同样会在肿瘤免疫中发挥不可忽视的作用。然而, EV介导的肿瘤细胞和免疫细胞彼此间的互相作用尚未完全阐明。该文将聚焦EV在肿瘤细胞和免疫细胞间架起通讯桥梁中的作用,讨论各种来源的EV在肿瘤免疫、抗原呈递及免疫反应激活或抑制中的调节作用。

1 肿瘤衍生EV对免疫细胞的调控作用

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中存在多种免疫细胞浸润,如淋巴细胞(T细胞、B细胞和NK细胞)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、单核细胞、巨噬细胞、髓源性抑制细胞(MDSC)、粒细胞(中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞)和肥大细胞^[4]。这些细胞的主要作用是确保免疫监视。然而,肿瘤细胞能调节这些免疫细胞内的信号通路并将其功能转化为免疫抑制状态,从而有利于肿瘤细胞的存活与增殖。尽管肿瘤衍生EV含有能够引发抗肿瘤免疫反应的肿瘤抗原,但事实上肿瘤衍生EV内存在的大量免疫抑制效应的生物活性物质往往能抑制抗肿瘤免疫反应^[5]。因此, EV是肿瘤细胞和免疫细胞彼此通信的重要部分。

1.1 T淋巴细胞 肿瘤衍生EV可通过递送生物活性物质导致T细胞功能障碍。MicroRNA(miRNA)是一种含有19~24个核苷酸的内源性非编码RNA,可通过与靶向mRNA的3'UTR或开放阅读框结合在细胞中发挥调节功能并导致与之配对的靶向mRNA沉默。肿瘤衍生EV可携带miRNA扩散到TME和身体其他部位,影响其中的免疫细胞。鼻咽癌NP69细胞衍生的EV携带大量的miR-24-3P,可通过靶向成纤维细胞生长因子11直接阻断T细胞功能^[6]。而EV中除了携带有miRNA,还会存在一

2024-05-13 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82322049、82150103、82071864、82270830); 科学技术部高技术研究发展中心国家重点研发计划(编号: 2022YFA1206000); 湖北省“青年拔尖人才培养计划”(编号: 鄂组通(2021)17号)

作者单位: ¹华中科技大学同济医学院生物化学与分子生物学系, 武汉 430030

²华中科技大学同济医学院附属协和医院甲状腺乳腺外科, 武汉 430022

作者简介: 黎劭潇, 男, 博士研究生;

明洁, 女, 博士, 副教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: mingjiewh@126.com;

唐科, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: ketang@hust.edu.cn

* 对本文具有同等贡献

些可影响 T 细胞活性的蛋白质。14-3-3 ζ 是一种在肝细胞癌中过表达的蛋白质,可促进肝细胞癌中的细胞增殖和上皮间充质转化。携带 14-3-3 ζ 的 EV 可将其递送至肿瘤浸润的 T 淋巴细胞并抑制其抗肿瘤功能^[7]。另有研究^[8]表明,乳腺癌来源的外泌体可将其携带的功能性细胞程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 转移到其他低表达或不表达 PD-L1 的肿瘤细胞中,继而重塑 TME 并抑制 T 细胞功能。黑色素瘤来源的 EV 上 PD-L1 的表达可被 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 上调,并同样可抑制 CD8⁺ T 细胞的功能。

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs) 是 T 细胞的一个特殊亚群,在免疫反应中起负调节作用,对维持人体免疫耐受性极为重要。Tregs 可通过分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和白细胞介素(interleukin, IL)-10 等抑制因子抑制 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞活性,促进 TME 中的肿瘤生长。大量研究表明,肿瘤衍生 EV 可促进 Treg 的产生。如结直肠癌来源的 EV 能够通过激活 TGF- β /信号转导与转录激活因子信号传导和灭活应激活化蛋白激酶信号传导来诱导 T 细胞分化为 Treg 细胞^[9]。鼻咽癌来源的 EV 可促进 CD4⁺ T 细胞分化为辅助性 T 细胞(T helper cells, Th) 1 和 Th17 细胞,同时还可促进 Tregs 增殖^[10]。几种肿瘤衍生 EV 中均含有高水平 miR-214,可下调 T 细胞中抑癌基因 *PTEN* 表达并促进 Tregs 在 TME 中的扩增,然后 Tregs 可以通过释放高水平的 IL-10 来诱导效应 T 细胞凋亡并促进肿瘤生长^[11]。

1.2 B 淋巴细胞 B 细胞是一种产生抗体并介导体液免疫反应的淋巴细胞,也可作为抗原呈递细胞启动适应性免疫反应。调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs) 是 B 细胞的一个特殊亚群,在抗肿瘤免疫反应中起负作用^[12]。肿瘤衍生 EV 可以直接抑制 B 细胞的免疫功能,也可以间接激活 Bregs 从而损害 B 细胞的功能。胰腺癌细胞来源的 EV 携带大量肿瘤抗原,可诱使 B 细胞产生自身抗体反应,从而限制补体介导的细胞毒性。源自食管癌的 EV 可诱导幼稚 B 细胞分化为 Bregs, Bregs 可通过分泌 TGF- β 抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖^[13]。研究^[14]表明支原体感染肿瘤细胞后可通过肿瘤衍生 EV 来传递自己的成分并调节免疫细胞活性,携带支原体成份的肿瘤衍生 EV 可特异性激活脾脏中的 Breg 细胞从而抑制效应 T 细胞的活性。

1.3 巨噬细胞 巨噬细胞是先天免疫中的主要效

应细胞,不仅可通过强吞噬作用清除抗原和异物,还可提呈抗原参与适应性免疫应答。在不同的组织环境中,巨噬细胞将分化为不同的功能状态,即脂多糖、IFN- γ 诱导的经典激活 M1 型和 IL-4 诱导的替代激活 M2 型。M1 型巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-6 等在抗肿瘤免疫中起到抗肿瘤作用,而 M2 型巨噬细胞可通过分泌 TGF- β 、IL-10 等细胞因子起促肿瘤作用^[15]。

大量研究^[16]表明,肿瘤衍生 EV 可通过各种方式将巨噬细胞重编程为 M2 样表型以促进肿瘤进展。卵巢上皮细胞来源 EV 中的 miR-222-3p 可通过下调巨噬细胞中细胞因子信号传导抑制因子 3 的表达来促进巨噬细胞 M2 极化。而 M2 型巨噬细胞可通过促进血管和淋巴管生成来促进肿瘤生长。肺癌细胞衍生的 EV 也被发现可以改变巨噬细胞生物能量状态,提升 M0 型巨噬细胞的耗氧量将其诱导为偏向氧化磷酸化代谢模式的 M2 表型^[17]。此外,肺癌衍生 EV 携带的 miR-21 和 miR-29a 可分别作用于人巨噬细胞 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR) 8 或小鼠巨噬细胞 TLR7,通过触发核转录因子核因子- κ B 介导的炎症进一步增强巨噬细胞中 IL-6 和 TNF- α 的分泌,进而有利于肺癌的转移及生长^[18]。负载在乳腺癌外泌体上的膜联蛋白 II 通过激活 p38/丝裂原活化蛋白激酶、核转录因子核因子- κ B 和 STAT3 信号通路增加巨噬细胞对 TNF- α 和 IL-6 的分泌,从而为血管生成和肿瘤转移提供有利条件^[19]。

1.4 DC 细胞 DC 细胞可识别、摄取、处理外来抗原,并通过提供抗原肽来诱导 T 细胞活化和增殖,是一种重要的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)。此外,DC 可以通过分泌多种细胞因子和趋化因子来调节其他免疫细胞的功能。研究^[20]表明,肿瘤衍生 EV 可通过抑制 TME 中 DC 的抗原提呈功能来促进肿瘤生长和转移。如胰腺癌衍生 EV 中的 miR-212-3p 和 miR-203 可下调主要组织相容性复合物-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II) 转录因子调节因子 X 相关蛋白、TLR4 和 DC 中下游细胞因子的表达,诱导其免疫耐受能力并促进胰腺癌的免疫逃逸。而肺癌和乳腺癌来源的 EV 甚至可以抑制骨髓前体细胞分化为 CD11c⁺ DC,从而实现免疫抑制微环境的转变^[20]。此外,黑色素瘤和结直肠癌 EV 可诱导 CD14 单核细胞分化为髓源性抑制细胞,从而抑制抗肿瘤免疫反应^[21]。

1.5 NK 细胞 NK 细胞是人体抗感染及抗肿瘤的

第一道防线。在病理条件下,NK细胞可以杀死癌变和感染的细胞而不受MHC限制^[22]。急性髓系白血病来源的EV通过携带NK细胞激活受体自然杀伤细胞2族成员D(natural killer group 2 member D,NKG2D)的配体并释放TGF- β 可直接降低NKG2D表达,继而抑制NK细胞的活性和细胞毒性。跨膜糖蛋白MICA/B是NKG2D的配体,与其他MHC I类蛋白不同,它们与NK细胞的NKG2D结合而不与抗原肽结合。EV携带的跨膜糖蛋白MICA/B可通过抑制NKG2D的表达和促进肿瘤免疫逃逸来抑制NK细胞毒性^[23]。此外,肿瘤衍生EV可通过递送TGF- β 和miRNA来抑制NK细胞功能。多项研究^[24]表明肿瘤衍生EV可通过递送TGF- β 来抑制丝氨酸和苏氨酸激酶mTOR的激活,从而损害NK细胞活性和细胞毒性。肝癌来源EV携带的miR-92b可抑制NK细胞CD69的表达并抑制NK细胞介导的细胞毒性。

2 免疫细胞衍生EV对抗肿瘤免疫的影响

近乎所有细胞都具备产生并释放EV的能力,TME中的免疫细胞亦不例外。生理条件下免疫细胞即可释放EV,而某些环境因素(如低氧、pH和葡萄糖含量)及物理刺激,亦可促进免疫细胞EV的产生。事实上,免疫细胞EV作为TME中的重要信使深度参与了抗肿瘤免疫的构建与调节,并且正作为潜在的癌症治疗候选药物而备受关注^[25]。

2.1 T细胞EV

T细胞与APC的相互接触并通信的过程中,T细胞在与APC接触的界面上释放大量的EV。这些T细胞来源的EV单向转移到APC中可增强其功能。T细胞衍生EV表面存在CD3/TCR、CD2、MHC I/II类分子、趋化因子受体CXCR4,可能参与靶细胞的相互作用过程^[26]。此外,T细胞衍生的EV含有细胞因子和RNA片段,可通过直接受体激活和调节基因表达来调节周围免疫细胞的能力。CD4⁺T细胞衍生EV被证明可以促进抗原特异性B细胞反应。活化CD4⁺T细胞衍生EV还可通过递送IFN- γ 将巨噬细胞重编程为促炎表型来破坏免疫抑制型TME^[27]。另有研究^[28]表明抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)可通过其衍生EV影响CD8⁺旁观者T细胞的功能。在没有抗原刺激的情况下IL12刺激CTL产生的EV能诱导CD8⁺旁观者T细胞激活并产生IFN- γ 和颗粒酶B。但在某些特定情况下,T细胞EV也可介导肿瘤免疫逃逸。如CD8⁺FasL⁺

癌症小鼠模型中,T细胞EV可通过FasL诱导的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9,MMP-9)表达诱导B16黑色素瘤和肺癌的转移^[29]。CD8⁺PD-1⁺Tim3⁺的耗竭T细胞EV可诱导CD8⁺PD-1⁻Tim3⁻T细胞耗竭,并抑制其分泌IFN- γ 和IL-2的能力^[30]。另外,一项自身免疫领域的研究^[31]表明含有耗竭标志物及T细胞抑制相关miRNA的T细胞EV可驱动T细胞耗竭。

2.2 DC细胞EV

由于MHC分子、共刺激分子(CD40、CD80、CD86)、乳黏蛋白和细胞间黏附分子-1等黏附蛋白及C型凝集素受体在表面表达,DC衍生EV是介导T细胞激活的合适刺激因子^[32]。DC衍生EV可迁移到肿瘤或脾脏,并通过MHC分子提呈抗原以刺激T细胞反应。DC衍生EV表面存在的抗原肽/MHC复合物可直接向T细胞提呈抗原。同时,DC衍生EV可被其他APC摄取,抗原肽/MHC复合物可通过APC内体途径再加工并再度提呈给T细胞。此外,DC衍生EV还可被肿瘤细胞吞噬,并将肿瘤细胞转化为效应免疫细胞的更强免疫靶点^[33]。DC还可分泌不同大小并具有不同功能的EV。未成熟DC分泌的大EV可诱导包括IL-13、IL-5、IL-4在内的Th2细胞因子分泌,小EV可诱导IFN- γ 等Th1细胞因子分泌。而成熟DC细胞产生的EV均诱导Th1细胞因子分泌。DC衍生的EV可促进IL-15R α 和NKG2D依赖的NK细胞增殖和活化,从而产生由NK细胞介导的抗转移作用^[34]。

2.3 NK细胞EV

NK衍生EV表面存在包括NKp46、NKp30、NKp44、NKG2D和DNAM-1在内的典型NK表面受体。因此,NK衍生EV的释放能够诱导肿瘤细胞凋亡。除此以外,NK细胞释放的EV可递送大量细胞毒性蛋白,包括穿孔素、颗粒酶、颗粒溶血素、FasL/CD178、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL/CD253)和小抗菌肽^[35]。这些效应分子可通过直接杀伤途径机制破坏包括乳腺癌、黑色素瘤和血液系统恶性肿瘤在内的靶细胞^[36]。NK衍生EV还包含其他参与细胞归巢、黏附和免疫激活的分子,可导致间接肿瘤杀伤。例如,NK衍生EV可通过刺激外周血单核细胞和增加CD56⁺NK细胞的比例发挥作用。携带miRNA-186的NK衍生EV可靶向抑制癌基因(包括MYCN、AURKA、TGFBRI和TGFBRI2)的表达,并抑制高危神经母细胞瘤患者的TGF β 1依赖性免疫逃逸^[37]。NK衍生EV还可将NK细胞高度表达的miR-223递送到肝形状细胞来抑制TGF β 诱导的肝纤维化,从而通过ATG7靶向

抑制自噬^[38]。

2.4 巨噬细胞 EV 巨噬细胞衍生 EV 的功能取决于亲本细胞的表型。M1 巨噬细胞衍生 EV 携带有 miRNA-16-5p, 可通过降低 PD-L1 的表达来增强 T 细胞依赖性免疫应答从而抑制胃癌的进展。而 M2 巨噬细胞衍生的 EV 中存在高水平的 miRNA-12-5p 和 miRNA-155-5p, 可降低结直肠癌细胞中 BRG1 的表达从而促进癌细胞的迁移和侵袭^[39]。巨噬细胞 EV 中的长链非编码 RNA 也可调节 TME 并参与肿瘤发病机制。M2 巨噬细胞衍生 EV 携带有长链非编码 RNA AFAP1-AS1, 可通过结合 miRNA-26a 上调 *ATF2* 促进食管癌的侵袭和转移。除了携带有核酸, 巨噬细胞 EV 中还封装有多种蛋白质效应分子, 如 ERAP1、CCL3、TNF- α 、IFN- γ 等。而 M1 巨噬细胞衍生 EV 可将 M2 巨噬细胞极化为 M1 表型, 并增强抗 PD-L1 抗肿瘤治疗的疗效^[40]。

3 结论与展望

免疫治疗已逐渐应用于各种恶性肿瘤治疗方案之中, 以免疫检查点阻断剂为代表的部分药物已显示出显著的临床疗效。但在相当一部分恶性肿瘤中, 免疫治疗并未取得理想的治疗效果^[41]。造成这一现象的一个重要原因即是肿瘤对免疫微环境的持续改造并不断影响其中各种免疫细胞的表型及功能^[42]。而肿瘤免疫微环境中各种细胞产生的各种 EV 则在这一复杂过程中扮演着信使的角色, 在许多方面影响着肿瘤免疫串扰的结果。深入了解肿瘤 EV 和不同免疫细胞 EV 的功能对于理解肿瘤免疫进程至关重要。此外, 由于分离 EV 后可鉴定其亲本细胞的独特标志物, EV 可作为包括癌症在内的多种疾病的特异性生物标志物。并且多项研究正致力于改造肿瘤及免疫细胞衍生 EV, 将其作为递送药物的载体进行抗肿瘤治疗^[43]。肿瘤来源的 EV 可装载化疗药物, 用于恶性胸水及肝外胆管癌的治疗^[44-45]。荷载二甲双胍的巨噬细胞衍生 EV 可促进抗 PD-1 治疗^[46]。因此, 肿瘤免疫微环境中的各种 EV 既可以成为潜在的诊断及预后预测标志物, 也可以成为肿瘤免疫治疗的靶点与载体。关于 TME 中 EV 的研究正在迅猛发展中, 持续的突破将更好地揭示肿瘤及免疫细胞衍生 EV 在肿瘤免疫过程中的复杂功能, 并有望使 EV 成为更有前景的新型肿瘤治疗方法。

参考文献

[1] Théry C, Witwer K W, Aikawa E, et al. Minimal information for

studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1):1535750.

- [2] Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5):560-70.
- [3] Vergani E, Daveri E, Vallacchi V, et al. Extracellular vesicles in anti-tumor immunity [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 36(Pt 1):64-79.
- [4] Naito Y, Yoshioka Y, Yamamoto Y, et al. How cancer cells dictate their microenvironment: present roles of extracellular vesicles [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(4):697-713.
- [5] Maacha S, Bhat A A, 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] Ye S B, Zhang H, Cai T T, et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Pathol*, 2016, 240(3):329-40.
- [7] Wang X, Shen H, Zhangyuan G, et al. 14-3-3 ζ delivered by hepatocellular carcinoma-derived exosomes impaired anti-tumor function of tumor-infiltrating T lymphocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):159.
- [8] Chen G, Huang A C, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response [J]. *Nature*, 2018, 560(7718):382-6.
- [9] Muller L, Simms P, Hong C S, et al. Human tumor-derived exosomes (TEX) regulate Treg functions *via* cell surface signaling rather than uptake mechanisms [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8):e1261243.
- [10] 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):27033-43.
- [11] 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):1164-80.
- [12] Rosser E C, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function [J]. *Immunity*, 2015, 42(4):607-12.
- [13] Li Y, An J, Huang S, et al. Esophageal cancer-derived microvesicles induce regulatory B cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(5):308-13.
- [14] Yang C, Chalasani G, Ng Y H, et al. Exosomes released from Mycoplasma infected tumor cells activate inhibitory B cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e36138.
- [15] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2):231-7.
- [16] 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 – 87.
- [17] Pritchard A , Tousif S , Wang Y , et al. Lung tumor cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization [J]. *Cells*, 2020, 9(5) : 1303.
- [18] Fabbri M , Paone A , Calore F , et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(31) : E2110 – 6.
- [19] Maji S , Chaudhary P , Akopova I , et al. Exosomal annexin II promotes angiogenesis and breast cancer metastasis [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(1) : 93 – 105.
- [20] Ning Y , Shen K , Wu Q , et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response [J]. *Immunol Lett*, 2018, 199: 36 – 43.
- [21] Chen W , Jiang J , Xia W , et al. Tumor-related exosomes contribute to tumor-promoting microenvironment: an immunological perspective [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 1073947.
- [22] Terrén I , Orrantia A , Vitallé J , et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278.
- [23] Ashiru O , Boutet P , Fernández-Messina L , et al. Natural killer cell cytotoxicity is suppressed by exposure to the human NKG2D ligand MICA* 008 that is shed by tumor cells in exosomes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2) : 481 – 9.
- [24] Nakano T , Chen I H , Wang C C , et al. Circulating exosomal miR-92b: its role for cancer immunoeediting and clinical value for prediction of posttransplant hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(12) : 3250 – 62.
- [25] Liu H Y , Kumar R , Zhong C , et al. Rapid capture of cancer extracellular vesicles by lipid patch microarrays [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(35) : e2008493.
- [26] Blanchard N , Lankar D , Faure F , et al. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex [J]. *J Immunol*, 2002, 168(7) : 3235 – 41.
- [27] Hansen A S , Jensen L S , Gammelgaard K R , et al. T-cell derived extracellular vesicles prime macrophages for improved STING based cancer immunotherapy [J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(8) : e12350.
- [28] Wahlgren J , Karlson T D L , Glader P , et al. Activated human T cells secrete exosomes that participate in IL-2 mediated immune response signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11) : e49723.
- [29] Cai Z , Yang F , Yu L , et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion *via* Fas signaling pathway [J]. *J Immunol*, 2012, 188(12) : 5954 – 61.
- [30] Wang X , Shen H , He Q , et al. Exosomes derived from exhausted CD8⁺ T cells impaired the anticancer function of normal CD8⁺ T cells [J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1) : 29 – 31.
- [31] Greisen S R , Yan Y , Hansen A S , et al. Extracellular vesicles transfer the receptor programmed death-1 in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 851.
- [32] Théry C , Boussac M , Véron P , et al. Proteomic analysis of dendritic cell-derived exosomes: a secreted subcellular compartment distinct from apoptotic vesicles [J]. *J Immunol*, 2001, 166(12) : 7309 – 18.
- [33] Pitt J M , André F , Amigorena S , et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer therapy [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4) : 1224 – 32.
- [34] Viaud S , Terme M , Flament C , et al. Dendritic cell-derived exosomes promote natural killer cell activation and proliferation: a role for NKG2D ligands and IL-15 α [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3) : e4942.
- [35] Jong A Y , Wu C H , Li J , et al. Large-scale isolation and cytotoxicity of extracellular vesicles derived from activated human natural killer cells [J]. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1) : 1294368.
- [36] Zhu L , Kalimuthu S , Gangadaran P , et al. Exosomes derived from natural killer cells exert therapeutic effect in melanoma [J]. *Theranostics*, 2017, 7(10) : 2732 – 45.
- [37] Neviani P , Wise P M , Murtadha M , et al. Natural killer-derived exosomal miR-486 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6) : 1151 – 64.
- [38] Wang L , Wang Y , Quan J. Exosomal miR-223 derived from natural killer cells inhibits hepatic stellate cell activation by suppressing autophagy [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1) : 81.
- [39] Lan J , Sun L , Xu F , et al. M2 macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1) : 146 – 58.
- [40] Choo Y W , Kang M , Kim H Y , et al. M1 macrophage-derived nanovesicles potentiate the anticancer efficacy of immune checkpoint inhibitors [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9) : 8977 – 93.
- [41] Rui R , Zhou L , He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1212476.
- [42] Zhang Y , Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8) : 807 – 21.
- [43] Riley R S , June C H , Langer R , et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3) : 175 – 96.
- [44] Xu P , Tang K , Ma J , et al. Chemotherapeutic tumor microparticles elicit a neutrophil response targeting malignant pleural effusions [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(9) : 1193 – 205.
- [45] Gao Y , Zhang H , Zhou N , et al. Methotrexate-loaded tumour-cell-derived microvesicles can relieve biliary obstruction in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(7) : 743 – 53.
- [46] Wei Z , Zhang X , Yong T , et al. Boosting anti-PD-1 therapy with metformin-loaded macrophage-derived microparticles [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1) : 440.