

[首页 \(../..\)](#) > [新闻公告 \(../..\)](#) > [科研进展 \(../..\)](#)

## 孙宇课题组发现衰老细胞衍生小胞外囊泡并引发微环境中癌细胞获得性耐药的关键机制

2020-05-09

[【放大 缩小】](#)

2020年5月4日，中国科学院上海营养与健康研究所孙宇课题组在美国癌症研究协会（AACR）核心杂志 *Cancer Research* 在线发表题为“Senescent stromal cells promote cancer resistance through SIRT1 loss-potentiated overproduction of small extracellular vesicles”的长篇文章。该团队发现人源基质细胞在进入衰老状态之后，会生成大量的小胞外囊泡，后者持续不断的进入微环境空间。在化疗背景下的癌症患者体内，衰老细胞衍生的小胞外囊泡加剧病灶中残存癌细胞恶性进展并促使其获得耐药性，从而造

成临床患者显著较差的预后。此外，微环境中衰老基质细胞释放、最终进入外周血循环的小胞外囊泡实际上有迹可循，检验人员可以通过常规手段检测其含量的动态变化，从而可作为将来临床中判断组织损伤和病人疗后生存的一个准确指标。

由细胞释放到胞外空间中的膜性囊泡，统称为胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs），一般是脂质双分子层包绕形成的半球状结构，而其中直径在30-150 nm之间的则属于小胞外囊泡。小胞外囊泡作为细胞间转运生物膜、可溶或结构性蛋白、多种脂质、遗传物质的载体，代表着一种重要的胞间通讯方式。研究表明，小胞外囊泡具有重要生物功能和特定生理意义，而其排放的数量、种类以及内含载物的构成变化与疾病密切相关。对小胞外囊泡的深入研究有助于理解其生物功能和作用机制，同时也有助于疾病的诊断和治疗，因而拥有巨大的临床应用前景。

衰老细胞在人体衰老的进程中发挥着关键作用，近年来已经成为一个新兴和高效的抗衰老靶点。衰老细胞可以通过SASP分泌几十甚至上百种不同的蛋白质，其中不少组分同衰老及衰老相关疾病有直接的因果关系，这也解释了为何衰老机体总是被一系列炎症相关症状所困扰。然而，人体内的衰老细胞在出现SASP的同时，是否在小胞外囊泡的生物合成与内涵构成上也已经发生了深刻变化？一旦释放，这些囊泡对于衰老细胞周边的微环境有何影响？是否同人类重大疾病如癌症的进展密切相关？在临床中应当如何准确干预？

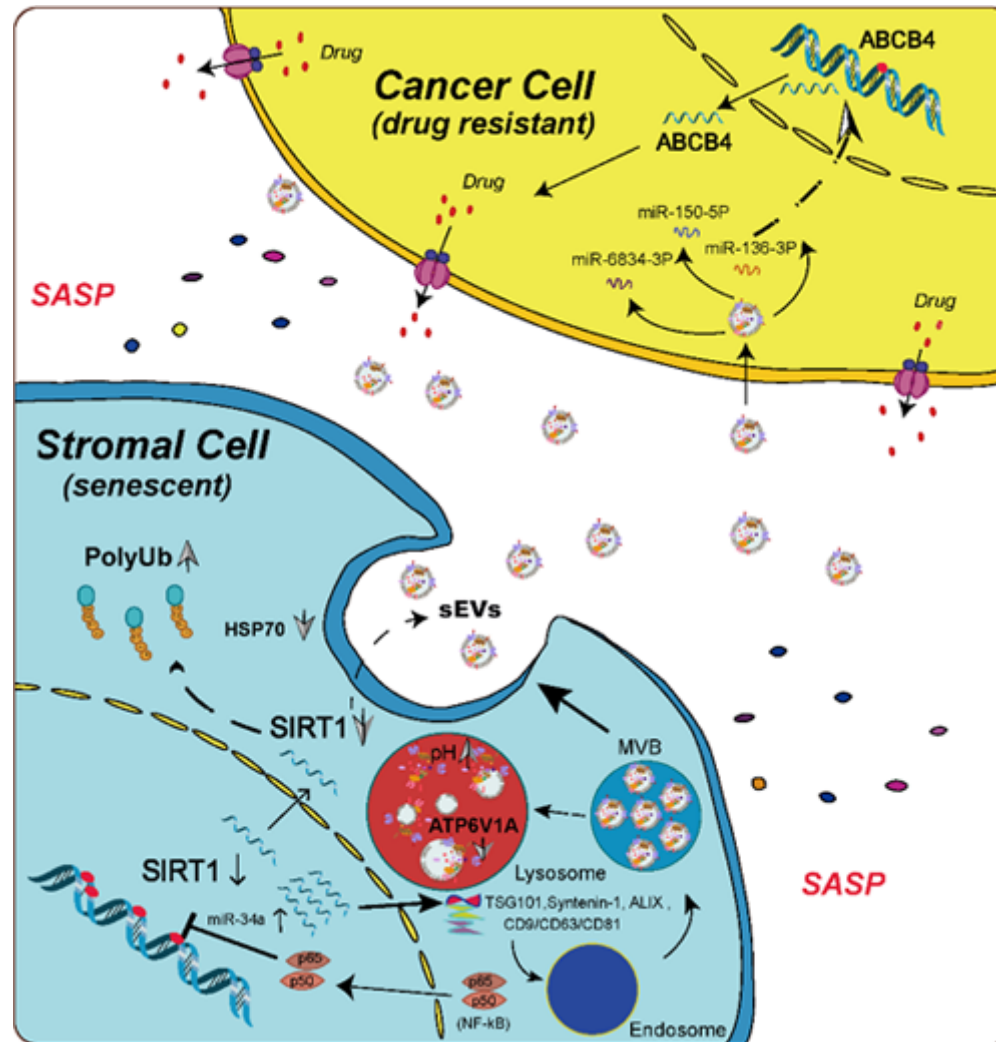
研究人员发现，同机体正常细胞相比，衰老基质细胞释放的小胞外囊泡数量、粒径和分布范围均发生深刻改变。衰老细胞中被动激活的转录机器NF- $\kappa$ B在驱动大量SASP因子产生的同时，也下调了NAD<sup>+</sup>-依赖性去乙酰化酶SIRT1这一抗衰老蛋白的表达。伴随SIRT1渐进性衰退的，则是全蛋白组泛素化水平的明显上升。与此同时，多亚基液泡H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) 的催化亚基A (ATP6V1A) 表达降低，造成衰老细胞溶酶体酸化 (acidification) 功能失衡，最终导致小胞外囊泡的胞内合成与胞外释放大幅增加。在SIRT1激活剂SRT2104 (或SRT1720) 的作用下，衰老基质细胞合成胞外囊泡的能力被显

著控制。在肿瘤微环境中，衰老细胞的胞外囊泡能够改变癌细胞的表达谱，包括以磷脂酰胆碱为底物的p-糖蛋白转运家族成员ABCB4表达上调，而其所涉及的药物外排泵活性随之上升。癌细胞的这一变化促成了其自身对化疗药物的显著抵抗，而敲除ABCB4或使用SRT2104则能有效降低衰老基质细胞小胞外囊泡赋予微环境中癌细胞的这种获得性耐药的潜力。

总之，此项研究揭示了衰老细胞通过SIRT1下调导致小胞外囊泡生物合成与释放活性的增强，造成临床条件下肿瘤微环境中的癌细胞表现为获得性耐药、加快患者疗后阶段疾病复发的重要机制。值得注意的是，该过程中ATP6V1A的表达降低则使得衰老细胞溶酶体酸性化功能紊乱，间接解释了衰老细胞SA- $\beta$ -gal染色阳性率上升这一经典现象的原因，后者多年来始终作为判断衰老的标准之一而其深层机制鲜有报道。

中国科学院上海营养与健康研究所博士生韩柳和复旦大学中山医院泌尿外科龙启来为该论文共同第一作者，孙宇研究员为通讯作者。这项工作得到复旦大学中山医院郭剑明教授、中国医科大学曹流教授、苏州大学秦樾教授、英国伦敦帝国理工学院Eric Lam教授和滨州医学院姜静副教授等的大力协助。该研究获得国家科技部、自然科学基金委、中国科学院等部门的经费资助，同时也得到了中国科学院上海营养与健康研究所公共技术平台和动物平台的支持。（科技处）

原文链接：<https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/05/02/0008-5472.CAN-20-0506.abstract>  
(<https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/05/02/0008-5472.CAN-20-0506.abstract>)




微环境中基质细胞在化疗损伤背景下进入衰老状态并合成、释放小胞外囊泡，导致癌细胞获得性耐药并加快患者病情恶化。

中国科学院上海营养与健康研究所 版权所有 Copyright © 2014-2021

地址：上海岳阳路320号 邮编：200031

电话：86-21-54920000 传真：86-21-54920078 邮箱：

webmaster@sibs.ac.cn (mailto:webmaster@sibs.ac.cn)

 沪公网安备 31010402008663号

(<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010402008663>)



官方微信