

细胞间信息交流的新载体 ——外泌体*

刘儒涛^{1, 3)} 王世伟²⁾ 刘晶^{1, 3)**}

¹⁾ 大连医科大学附属第一医院中英再生医学应用研究中心, 大连 116021;

²⁾ 大连医科大学生理学教研室, 大连 116044; ³⁾ 大连医科大学中西医结合研究院, 大连 116044)

摘要 外泌体(exosomes)是细胞分泌的纳米级别膜性小泡, 在 20 世纪 80 年代初就已经被发现, 但其在细胞间所起到的信息交流作用, 直至最近才开始为人们所认知. 应用大规模分析技术使得 exosomes 中的复杂成分不断被确定, 因为其中的脂质、蛋白质和 RNA 成分在脂质膜的保护下具有充分的生物学活性, 可有效发挥对受体细胞的调节作用, 引起科学界的极大兴趣, 逐渐成为研究热点之一. 我们综述了近几年关于 exosomes 的研究成果, 总结了其参与细胞间信息交流的三种主要方式, 包括膜表面信号分子的直接作用、膜融合时内容物的胞内调节以及生物活性成分的释放调节. Exosomes 的发现使得细胞间的信息交流更加精细和全面, 尤其重要的是, 它的发现揭示了存在于机体自身的 RNA 胞间转移途径. 我们还进一步综述了 exosomes 的三种作用方式在神经系统及肿瘤发生发展中的作用, 探讨了 exosomes 在疾病监测、自身免疫性疾病与缺血性疾病治疗中的临床应用价值. 在基因治疗领域, 由于具有安全有效的靶向运输能力, exosomes 将有望成为理想的基因治疗载体.

关键词 exosomes, 信息交流, 干细胞, 神经系统, 基因治疗
学科分类号 Q25

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00578

外泌体(exosomes)是一种直径在 40~100 nm 的圆形单层膜结构, 可由机体众多类型细胞释放, 并广泛分布于唾液、血浆、乳汁等体液中^[1]. Exosomes 的发现虽有 30 年历史, 但直到最近其在物质信息转运中的特殊作用才逐步被揭示.

2007 年, Valadi 等^[2]发现细胞分泌的 exosomes 中含有生物学活性的 mRNA、microRNA, 使得研究人员对 exosomes 研究热情激增. 目前已经利用 exosomes 装载 RNAi, 在动物体内成功实现了中枢神经系统疾病的靶向治疗^[3], 从而在 exosomes 的应用上迈出了坚实的一步. 自 2007 年后, 有近 600 篇与 exosomes 有关的文章发表, 然而关于 exosomes 的信息交流方式尚未有全面的系统阐述. 本文将系统讨论 exosomes 的起源, 详细探讨其信息交流的作用方式及意义, 并介绍其在临床应用领域的潜在价值. (关于 exosomes 的中文译名, 目前国内常采用的是“胞外体”或者“外泌体”, 但前者仅强调了 exosomes 的存在部位, 并未体现其产

生过程, 因此我们建议译之为“外泌小体”或“外泌体”. 另外有必要说明, 在指代时, 英文单词需使用复数形式, 即 exosomes, 因为在英文里 exosome(单数)这个词已经被用来指降解 RNA 的复合体, 而且其使用早于胞外体研究. 鉴于此, 为避免引起理解歧义, 本文统一采用 exosomes 一词.)

1 Exosomes 的概述

1.1 Exosomes 的产生及归宿

Exosomes 起源于细胞内吞系统的晚期胞内体(endosomes), 形成过程包括两部分: 首先胞内体

* 国家自然科学基金资助项目 (81071009, 81271412), 科技部国家科技合作专项(2010DFR30850)和大连市科技局民生科技资助项目(2010E11SF008, 2011E12SF030).

** 通讯联系人.

Tel: 0411-84394568, Fax: 0411-8362244, E-mail: dngs008@yahoo.com.cn
 收稿日期: 2012-11-26, 接受日期: 2013-02-06

膜通过“逆出芽”方式向内出芽形成小囊泡，包容部分细胞浆成为多囊泡胞内体；多囊泡胞内体随之与细胞膜相融合，存在于其内部的囊泡结构被释放到细胞外形成 exosomes^[4]。Exosomes 表面表达有 CD55 和 CD59，避免了调理素、补体或凝血因子

的激活^[5]，可在体液中稳定存在；同时由于其体积微小(< 100 nm)，可有效避免单核巨噬细胞的吞噬，并能较自由地穿过血管壁及细胞外基质，因此可以在体液中广泛分布。Exosomes 最终可与周围细胞发生膜融合，实现生物膜的循环(图 1)。

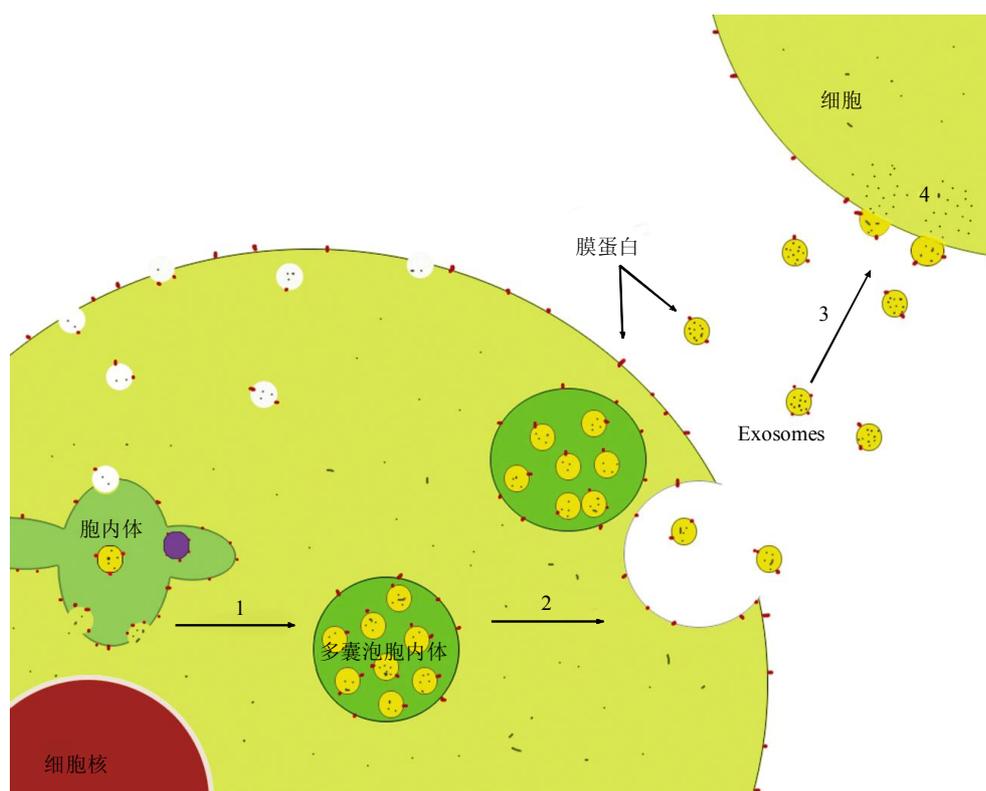


Fig. 1 The formation process of the exosomes

图 1 Exosomes 的形成过程

1. 胞内体(endosomes)逆出芽形成多囊泡胞内体; 2. 多囊泡胞内体与细胞膜融合, 释放 exosomes; 3. Exosomes 与细胞发生膜融合; 4. 生物活性分子释放入受体细胞胞浆中。

1.2 Exosomes 的历史

越来越多的证据表明细胞不仅可以通过膜性小泡在胞内各结构间进行物质转运, 也可以分泌膜性小泡进行细胞间的交流。介导细胞间物质信息转运的膜性小泡可分为两种, 一种是由胞浆膜以出芽形式分泌到细胞外的小泡, 称为微囊泡或微颗粒等。另一种是由多囊泡胞内体与细胞膜融合时所释放的小泡即 exosomes。Exosomes 是目前细胞外膜性小泡中研究最集中、最深入的成分。

早在 1985 年, Pan 等^[4]就通过电镜发现, 在网织红细胞向成熟红细胞发育过程中, 晚期胞内体可与细胞膜相融合不断释放其中大量的囊泡结构。于

是 1987 年“exosomes”一词正式被用于定义这种由内吞系统释放的膜性结构。虽然 exosomes 在 30 年前就已经被发现, 但由于来自于细胞内吞系统, 所以 exosomes 被认为是丢弃细胞组分的垃圾桶, 长期以来并未受到重视。随着近年来大规模蛋白质分析技术的进步, 人们开始发现 exosomes 实际上是一种特异性的亚细胞结构而不是简单的细胞残片。Exosomes 中大量特异性的蛋白质家族以及功能性的 mRNAs、microRNAs^[6]表明这是一种由活细胞积极分泌的结构, 与凋亡细胞分泌的小泡有着本质区别。

1.3 Exosomes 的成分

截至 2012 年 1 月, 通过 134 项研究, 已经确定有 764 种 microRNA、2375 种 mRNA、11 261 种蛋白质^[7]存在于不同组织细胞来源的 exosomes 中。虽然组织来源不同的 exosomes 成分不同, 但它们有着共同的蛋白质组分, 包括膜转运和融合相关蛋白(Rab GTPases, annexins, flotillin 等)、多囊泡胞内体产生相关蛋白(Alix, TSG101 等)、分子伴侣(hsc70, hsp90)、整合素和四跨膜蛋白超家族(CD63, CD9, CD81, CD82 等), 这些成分反映了

其生物起源^[8]。除此之外, exosomes 还包含了细胞因子、生长因子受体、转录因子受体等生物活性分子。至于 exosomes 中的 RNA 片段, 则种类同样丰富, 例如胶质细胞瘤的 exosomes 含有大量与细胞迁移、血管形成、细胞增殖、免疫反应、组蛋白修饰等有关的 mRNA^[9]。人乳汁提取的 exosomes 中含有 59 种与免疫相关的 microRNA, 占已经确定的免疫相关 microRNA 总量的 67%^[10]。Exosomes 还可以运载很多与神经系统疾病相关的 microRNA 成分^[7, 11](表 1)。

Table 1 Distribution of neural microRNA in the exosomes

表 1 神经系统疾病相关 microRNA 在 exosomes 的分布

	相关的 microRNA	Exosomes 转运的 microRNA
阿尔茨海默病	107, 29a/b, 146, 101, 298, 328	107, 29a/b, 146, 101, 298, 328
帕金森病	7, 153, 433	7, 153
卒中	21, 124a	21
癫痫	146a	146a
精神分裂症	108b	108b

2 Exosomes 的提取与鉴定

Exosomes 的提取, 目前广泛应用的是超速离心分离法, 通过逐步去除细胞、细胞碎片, 在高达 100 000 *g* 离心力的情况下得到富含 exosomes 的沉积物。但其中含有与 exosomes 非特异性结合的蛋白质、蛋白质聚集物等杂质, 可增加在蔗糖梯度液中超速离心步骤进行进一步的纯化^[12]。

Exosomes 由于体积微小至 40~100 nm, 目前仅可以通过电镜进行观察。但其特异性的蛋白质成分以及脂质膜中的丰富脂筏结构使得 exosomes 的鉴定不再局限于形态观察^[8]。Exosomes 的特异性蛋白包括 Alix、Flotillin-1、Lamp-1 和 2、CD63、CD9 等^[13], 因此可通过免疫印迹分析以及流式细胞仪进行鉴定^[2]。

3 Exosomes 信息转运的三种作用机制

一系列研究表明, exosomes 介导的信息交流方式主要有三种, 即表面信号分子的直接作用、膜

融合时 RNAs 的胞内调节以及生物活性成分的胞外释放, 作用机制各有特点。

3.1 依赖于膜表面信号分子的信息转运

最早是在免疫系统中, 人们注意到 exosomes 具有独特的免疫信息传递能力。例如 Jodo 等^[14]发现 T 细胞来源的 exosomes 膜上含有促凋亡信号 Fas L, 当与受体结合后能够引发细胞凋亡。Raposo 等^[15]发现 B 细胞来源的 exosomes 表面存在 MHC I、MHC II、共刺激因子及黏附因子, 它可以引发抗原特异性的 T 细胞免疫反应。Exosomes 的这种信息交流能力依赖于其表面的信号分子, 故常见于免疫系统中。最近的研究表明, 在机体发育过程中, exosomes 的这种信号调节机制也起着重要作用^[16]。在发育过程中, 细胞可以分泌膜表面带有 Wnt 蛋白的 exosomes, 通过远距离扩散结合到靶细胞表面受体, 调节细胞分化(图 2a)。这一发现解决了长期以来人们对 Wnt 蛋白如何远距离调控机体发育的困惑。

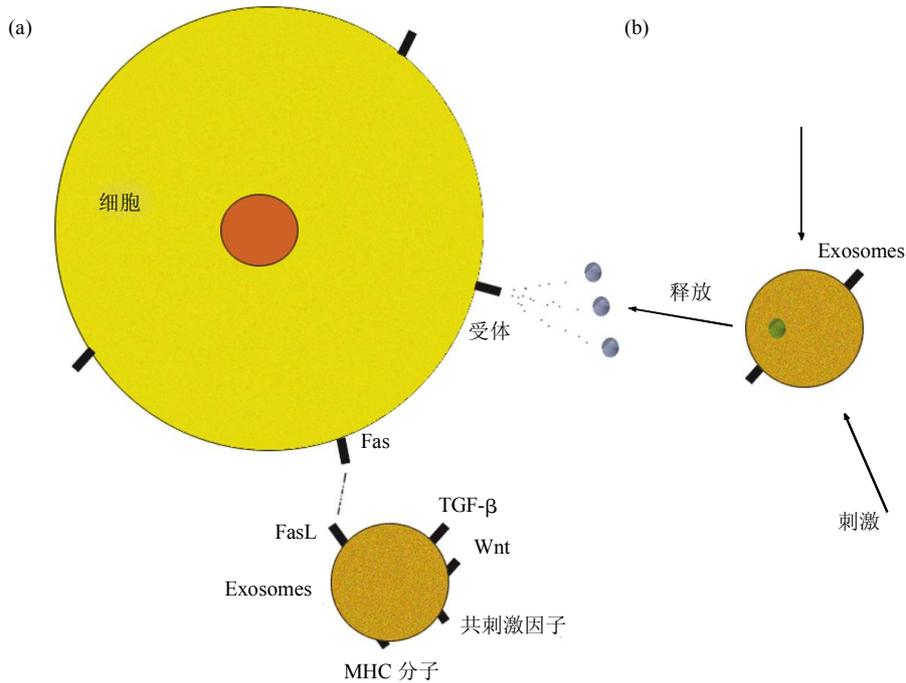


Fig. 2 The regulation mechanism of the exosomes

图 2 Exosomes 的信息交流机制

(a) 依赖于膜表面信号分子的信息交流. (b) 依赖于 exosomes 释放信号分子的信息交流.

3.2 依赖于膜融合后的内容物释放进行信息转运

2007 年, Valadi 等 [2] 发现鼠肥大细胞的 exosomes 可以被人的肥大细胞所捕获, 其所携带的 mRNA 成分进入细胞浆后会被翻译成蛋白质. 而且不仅仅是 mRNA, exosomes 所转移的 microRNA 同样具有生物活性, 在进入受体细胞后它可靶向调节 mRNA 的翻译水平 [7]. 这是在细胞信息交流领域的重大发现, 使人们首次认识到了基于基因水平的细胞间信息交流 [2]. 细胞依靠 exosomes 释放 RNAs, 以一种类似于病毒感染的方式完成了基因信息交流. 这种交流能力广泛存在于机体的各个系统的各种类型的细胞中, 如肿瘤细胞 [18] 的免疫抑制机制, 血管内皮细胞的抗动脉粥样硬化机制 [19], 脂肪细胞的脂肪合成 [20], 干细胞的心肌保护作用 [21-22]、神经保护作用 [23] 等, 从而更具有普遍性, 是当前 exosomes 研究最具吸引力的领域.

Exosomes 的生物活性成分除 RNAs 外, 还有蛋白质和脂质. 研究表明, 从人体血浆中分离的 exosomes 中含有转录因子受体 -PPAR γ , 它可由体

内多种细胞表达, 具有调节脂肪细胞、免疫相关细胞基因表达的能力 [24]. 因此它在细胞间的转运可以调节受体细胞的转录水平. Exosomes 的脂质膜同样具有生物学效应, 当将合成的 exosomes 样脂膜结构与肿瘤细胞作用后, 它可通过影响 Notch 信号途径促进人胰腺肿瘤细胞的死亡 [25] (图 3).

3.3 依赖于信号分子的胞外释放进行信息转运

除上述两种途径外, 我们发现 exosomes 还可以通过释放内部的信号分子作用于细胞膜表面受体, 完成细胞间交流. 如在肿瘤细胞来源的 exosomes 中发现了大量细胞因子, 如 FGF (fibroblast growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、血管生长素 (angiogenin) 等, 在酸性条件下这些成分可释放到细胞外, 作用于内皮细胞膜表面受体导致血管形成, 促进肿瘤生长 [9]. 星形胶质细胞也可以分泌含有突触素 1 的 exosomes, 在特定环境刺激下突触素 1 被 exosomes 选择性释放出去, 通过突触素与神经元表面黏附分子受体的结合, 起到神经保护作用 [26] (图 2b).

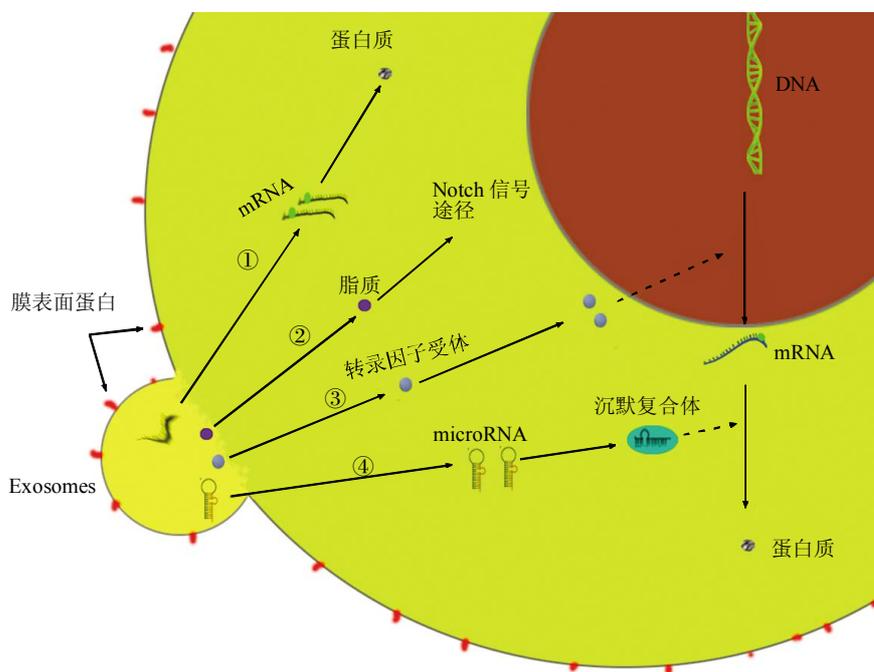


Fig. 3 The regulation mechanism of the exosomes

图3 Exosomes 的信息交流机制

① Exosomes 来源的 mRNA 被翻译. ② Exosomes 来源的脂质可通过 Notch 信号途径促进受体细胞凋亡. ③ Exosomes 来源的 microRNA 参与受体细胞的转录后调节. ④ Exosomes 来源的转录因子受体参与调节受体细胞的转录.

4 Exosomes 信息交流的意义

过去人们所熟悉的细胞间信息沟通方式是细胞通过分泌蛋白质等信号分子, 作用于靶细胞膜表面受体进而激发胞内信号通路, 改变受体细胞的功能状态. Exosomes 信息交流作用的出现使得信号分子在体液中的弥散过程不再重要, 保证了那些容易在细胞外液中失活或降解的成分(如 microRNA、mRNA 等)安全转移至靶细胞参与调节. 其次, exosomes 可运载的生物活性分子种类繁多, 涵盖了蛋白质、脂质和 RNA 成分, 对受体细胞的信息调节将可能在多途径、多位点上进行, 从而有效提高了调节的程度和精细度, 更符合机体需要. 由于 exosomes 可在体内广泛分布和稳定存在, 其信息调节的范围和时间也都得到了提高. 因此, 综合以上所述, 细胞分泌 exosomes 的行为从某种程度上看, 有可能是机体的另一种“内分泌调节”方式.

5 Exosomes 的信息交流能力在机体病理过程中的作用及机制

5.1 神经系统疾病

在神经系统中, 髓鞘的形成就是 exosomes 相关的过程. 体外实验显示, 正常情况下少突胶质细胞会自发分泌 exosomes 抑制自身的髓鞘形成能力^[27], 但这种分泌的程度受到了神经元的控制保证了髓鞘形成与神经元生长的同步性. 神经元轴索损伤后, 附近的胶质细胞可能通过 exosomes 的运载, 将自身核糖体富集在受损神经元轴索内促进组织修复^[28]. Exosomes 的交流能力并非都产生有利结果, 有时致病蛋白或者变性蛋白的运输将加重神经系统疾病. 例如在朊蛋白病的进展过程中, 朊蛋白通过 exosomes 的运输在神经细胞间不断传播^[29]. 与之相类似, 体外实验表明帕金森病相关的 α - 突触核蛋白也可以通过 exosomes 在细胞间进行转运^[30]. Exosomes 在细胞外释放蛋白质的能力在阿尔兹海默症的发病过程中有着重要作用, 现有研究表明,

exosomes 可释放与阿尔茨海默病有关的 β 淀粉样蛋白, 从而加剧了这些蛋白在脑内的沉积过程^[31].

我们课题组一直关注老化进程中突触素与神经元功能的关系. 研究发现在神经退行性进程中, 通过梓醇可以提高突触素水平从而发挥神经元保护作用^[32]. 但不同神经细胞中突触素是如何发挥作用的呢? 这个问题引起了我们浓厚的兴趣. 2011年, 我们发现在中风时, 星形胶质细胞来源的 exosomes 在多种应激条件下, 可选择性释放其中具有神经保护作用的突触素 1, 通过与神经元表面受体结合来促进细胞存活^[26]. 实验首先通过提高培养液中 K^+ 浓度来模拟在脑梗死或偏头痛等病理过程中出现的扩散性抑制(spreading depression, SD)现象以及高神经活性过程, 结果发现 K^+ 在 75~80 mmol/L 浓度下, exosomes 开始选择性地大量释放其中的突触素. 这种选择性释放突触素能力, 在过氧化氢模拟的氧化应激反应中也同样出现. 而进一步的实验表明, 释放到细胞外液中的突触素可与神经元表面的神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)结合来促进神经元存活, 从而丰富了 exosomes 作为信息交流载体的途径, 为后续 exosomes 在神经系统疾病中的应用提供了实验基础.

5.2 肿瘤

肿瘤来源的 exosomes 信号可帮助肿瘤逃避免疫监视过程促进肿瘤发生. 其机制在于它可以抑制 T 细胞、NK 细胞的功能, 抑制抗原递呈细胞的分化和成熟, 并增加免疫抑制细胞如骨髓来源抑制性细胞、调节性 T 细胞的数量和活性^[33]. 在促进肿瘤进展方面, exosomes 的三种调节机制均有涉及. 例如肿瘤来源的 exosomes 表面表达有 TGF- β (transforming growth factor- β), 通过与周围成纤维细胞膜表面受体的结合, 导致成纤维细胞分化为成纤维肌细胞, 从而支持肿瘤的生长^[34]. 结直肠癌细胞的 exosomes 含有 27 种细胞周期相关的 mRNA, 可有效促进内皮细胞的生长以及血管形成^[35]. 肿瘤细胞还可通过 exosomes 释放具有刺激细胞增殖^[36]的可溶性黏附分子 L1(CD171), 以及具有促进肿瘤细胞增殖、存活和浸润性的存活素(survivin)^[37].

6 Exosomes 的临床应用前景

在疾病诊断方面, exosomes 的成分可以反映分泌细胞的功能状态, 甚至会包含细胞病态相关的分子信息^[38]. 临床研究已发现, 不同疾病的不同类

型细胞都能分泌含有 RNAs 的 exosomes^[1], 这使得从人体体液中纯化 exosomes, 再对其 RNA 成分及序列分析成为可能, 有望用于疾病诊断及监测, 尤其在肿瘤标志物检测方面, exosomes 具有独特的优势和前景^[9, 39-40].

在自身免疫性疾病治疗方面, 未成熟的树突细胞在经免疫抑制因子修饰后, 可以分泌具有抑制自身免疫的 exosomes. 通过 exosomes 的注射可减轻炎症性肠病、类风湿性关节炎等疾病^[41-42]. 在缺血性疾病治疗方面, 已经发现人 CD34⁺造血干细胞可以分泌具有促血管形成作用的 exosomes, 对缺血性疾病具有改善作用^[43]. 间充质干细胞来源的 exosomes 可通过 microRNA 的调节对心肌缺血性疾病产生保护作用^[21-22]. 在缺血性脑病, 同样观察到间充质干细胞可通过 exosomes 的转运使具有保护作用的 microRNA133b 进入到周围神经元, 改善疾病状况^[23].

在基因治疗方面, 由于 exosomes 具有 RNAs 转运能力, 又可以稳定存在于体液中, 因此设想可以通过 exosomes 靶向运载核酸片段(如 RNAi)治疗疾病. 基于此设想, 2011年 Alvarez 等^[3]首次成功利用 exosomes 治疗了鼠的阿尔茨海默病模型. 其实验流程是首先通过基因工程方法从树突细胞中得到表达 Lamp2-RVG(rabies viral glycoprotein)融合蛋白的 exosomes, 再经电打孔方法使外源性 siRNA (small interfering RNA)进入 exosomes 中. 静脉注射后, exosomes 表面的 RVG 通过与乙酰胆碱受体结合将 siRNA 释放入鼠脑神经元、少突胶质细胞和小胶质细胞中, 从而显著下调了阿尔茨海默病相关蛋白的表达(蛋白下降 62%), 减少了 β 淀粉的沉积. 相比于传统基因治疗的载体(如病毒、PEI (polyethylenimine)基础上的纳米颗粒、脂质体), exosomes 在治疗效果、靶向能力、免疫反应、安全性上有很大的优势^[44], 有望成为基因治疗的“金载体”(表 2).

总之, exosomes 的发现丰富了我们对于细胞间通讯方式的认识, 有利于加深我们对机体生理、病理过程的理解. 目前对 exosomes 的研究主要集中在 exosomes 的第二种细胞调节机制即内容物的调节上, 尤其是 RNAs 的细胞间转移更引人注意. 而通过对比 exosomes 与细胞内的各类 RNA 含量, 已经表明 RNAs 的胞间转运是细胞的选择性行为, 但介导相应 RNA 进入 exosomes 的转运信号序列仍然不清楚, 需要进一步探索. 而且 exosomes 的分泌

Table 2 Comparison of genetic carriers**表 2 基因载体的比较**

	治疗效果	靶向能力	免疫反应	安全性
病毒	有	有	有	危险
PEI 纳米颗粒	有	无	有	安全
脂质体	有	-	有	安全
Exosomes	有	有	无	安全

病毒载体虽然能获得长期治疗效果, 但会激发机体的免疫反应, 同时还有致突变危险. PEI 基础上的纳米颗粒缺乏靶向能力, 同时由于运载物的释放需要裂解胞内体, 这将导致细胞凋亡或者产生炎症反应. 脂质体由于为电中性且体积大, 可激活补体系统以及引发单核细胞系统的吞噬. Exosomes 为机体来源的自然成分, 可在血浆中稳定存在, 经修饰后具有靶向能力.

机制、融合机制也需要进一步揭示, 才能更好地将其利用于研究或临床应用中. 尽管 exosomes 的研究还处在起步阶段, 但它的应用前景是相当广阔的. 未来我们不仅可以通过 exosomes 中的信号分子来了解机体状态、诊断疾病, 而且还可以通过 exosomes 进行免疫治疗、干细胞相关治疗及基因治疗等. 通过对胚胎干细胞进行永生化处理, 已经使得 exosomes 的大量获取成为了可能^[12], 更为下一步深入研究 exosomes 奠定了基础.

参 考 文 献

- [1] Lasser C, Seyed Alikhani V, Ekstrom K, *et al.* Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J Translational Medicine*, 2011, **9**: 9
- [2] Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(6): 654–659
- [3] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, *et al.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*, 2011, **29**(4): 341–345
- [4] Pan B T, Teng K, Wu C, *et al.* Electron microscopic evidence for externalization of the transferring receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 1985, **101**(3): 942–948
- [5] Clayton A, Harris C L, Court J, *et al.* Antigen- presenting cell exosomes are protected from complement-mediated lysis by expression of CD55 and CD59. *European J Immunology*, 2003, **33**(2): 522–531
- [6] Mathivanan S, Simpson R J. ExoCarta: a compendium of exosomal proteins and RNA. *Proteomics*, 2009, **9**(21): 4997–5000
- [7] Mathivanan S, Fahner C J, Reid G E, *et al.* ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucl Acid Res*, 2012, **40**(D1): D1241–D1244
- [8] Simon M, Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication. *Current Opinion in Cell Biology*, 2009, **21** (4): 575–581
- [9] Skoq J, Würdinger T, van Rijn S, *et al.* Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(12): 1470–1476
- [10] Zhou Q, Li M Z, Wang X Y, *et al.* Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci*, 2012, **8**(1): 118–123
- [11] Bian S, Sun T. Functions of noncoding RNAs in neural development and neurological diseases. *Mol Neurobiol*, 2011, **44**(3): 359–373
- [12] Chen T S, Arslan F, Yin Y J, *et al.* Enabling a robust scalable manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC-derived MSCs. *J Translational Medicine*, 2011, **9**: 47
- [13] Théry C, Amigorena S, Raposo G, *et al.* Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*, 2006, **3**: 22
- [14] Jodo S, Xiao S, Hohlbaum A, *et al.* Apoptosis- inducing Membrane Vesicles: a novel agent with unique properties. *J Biol Chem*, 2001, **276**(43): 39938–39944
- [15] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, *et al.* B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 1996, **183**(3): 1161–1172
- [16] Gross J C, Chaudhary V, Bartscherer K, *et al.* Active Wnt proteins are secreted on exosomes. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(10): 1036–1045
- [17] Montecalvo A, Larregina A T, Shufesky W J, *et al.* Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells *via* exosomes. *Blood*, 2012, **119**(3): 756–766
- [18] Taylor D D, Gercel-Taylor C. Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments. *Semin Immunopathol*, 2011, **33**(5): 441–454
- [19] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, *et al.* Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(3): 249–256
- [20] Müller G, Schneider M, Biemer-Daub G, *et al.* Microvesicles released from rat adipocytes and harboring glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins transfer RNA stimulating lipid synthesis. *Cell Signal*, 2011, **23**(7): 1207–1223
- [21] Chen T S, Lai R C, Lee M M, *et al.* Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(1): 215–224
- [22] Lai R C, Arslan F, Lee M M, *et al.* Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*, 2010, **4**(3): 214–222
- [23] Xin H, Li Y, Buller B, *et al.* Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells*, 2012, **30** (7): 1556–1564
- [24] Looze C, Yui D, Leung L, *et al.* Proteomic profiling of human plasma exosomes identifies PPAR γ as an exosome-associated protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **378**(3): 433–438

- [25] Beloribi S, Ristorcelli E, Breuzard G, *et al.* Exosomal lipids impact notch signaling and induce death of human pancreatic tumoral SOJ-6 cells. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e47480
- [26] Wang S, Cesca F, Loers G, *et al.* Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released *via* glia-derived exosomes. *J Neuroscience*, 2011, **31**(20): 7275–7290
- [27] Bakhti M, Winter C, Simons M, *et al.* Inhibition of myelin membrane sheath formation by oligodendrocyte-derived exosome-like vesicles. *J Biol Chem*, 2011, **286**(1): 787–796
- [28] Twiss J L, Fainzilber M. Ribosomes in axons--scrounging from the neighbors?. *Trends Cell Biol*, 2009, **19**(5): 236–243
- [29] Coleman B M, Hanssen E, Lawson V A, *et al.* Prion-infected cells regulate the release of exosomes with distinct ultrastructural features. *FASEB J*, 2012, **26**(10): 4160–4173
- [30] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Schapira A H, *et al.* Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. *Neurobiology of Disease*, 2011, **42**(3): 360–367
- [31] Sharples R A, Vella L J, Nisbet R M, *et al.* Inhibition of gamma-secretase causes increased secretion of amyloid precursor protein C-terminal fragments in association with exosomes. *FASEB J*, 2008, **22**(5): 1469–1478
- [32] Liu J, He Q J, Zou W, *et al.* Catalpol increases hippocampal neuroplasticity and up-regulates PKC and BDNF in the aged rats. *Brain Research*, 2006, **1123**(1): 68–79
- [33] Zhang H G, Grizzle W E. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(5): 959–964
- [34] Webber J, Steadman R, Mason M D, *et al.* Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res*, 2010, **70**(23): 9621–9630
- [35] Hong B S, Cho J H, Choi E J, *et al.* Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells. *BMC Genomics*, 2009, **10**: 556
- [36] Gutwein P, Stoeck A, Riedle S, *et al.* Cleavage of L1 in exosomes and apoptotic membrane vesicles released from ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**(7): 2492–2501
- [37] Khan S, Aspe J R, Asumen M G, *et al.* Extracellular cell-permeable survivin inhibits apoptosis while promoting proliferative and metastatic potential. *Br J Cancer*, 2009, **100**(7): 1073–1086
- [38] Mathivanan S, Lim J W, Tauro B J, *et al.* Proteomics analysis of A33 immunoaffinity-purified exosomes released from the human colon tumor cell line LIM1215 reveals a tissue-specific protein signature. *Mol Cell Proteomics*, 2010, **9**(2): 197–208
- [39] Miranda K C, Bond D T, McKee Mary, *et al.* Nucleic acids within urinary exosomes/microvesicles are potential biomarkers for renal disease. *Kidney Int*, 2010, **78**(2): 191–199
- [40] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(30): 10513–10518
- [41] Bianco N R, Kim S H, Ruffner M A, *et al.* Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2, 3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**(2): 380–389
- [42] Yang X, Meng S, Jiang H, *et al.* Exosomes derived from interleukin-10-treated dendritic cells can inhibit trinitrobenzene sulfonic acid-induced rat colitis. *Scand J Gastroenterol*, 2010, **45**(10): 1168–1177
- [43] Sahoo S, Klychko E, Thorne T, *et al.* Exosomes from human CD34+ stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res*, 2011, **109**(7): 724–728
- [44] van den Boorn J G, Schlee M, Coch C, *et al.* siRNA delivery with exosome nanoparticles. *Nat Biotechnol*, 2011, **29**(4): 325–326

Exosomes: The Novel Vehicles for Intercellular Communication*

LIU Ru-Tao^{1,3}, WANG Shi-Wei², LIU Jing^{1,3}**

¹ *Regenerative Medicine Center, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, China;*

² *Physiology Department, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;*

³ *Institute of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)*

Abstract Exosomes are nano-sized vesicles ranging from 40 to 100 nm released from various cell types under different functional conditions. They originate from the endosomal system and are secreted by cells upon fusion of multivesicular endosomes with the plasma membrane. Exosomes were initially regarded as clearing mechanisms that discard unwanted proteins and membranes of reticulocytes during their maturation. However, they are believed to play much wider ranges of roles recently other than clearing, especially information conduction among different cell types. Exosomes deliver bioactive molecules including proteins and RNAs to the target cells by interacting with cell surface receptors or fusing with plasma membrane and release cargo RNAs to target cells, they can also release functionally active molecules in the vicinity of the recipient cells. Recent research focused on their roles in the development and progression of tumors and nervous system diseases, on the other hand, they are also promising biomarkers for clinical diagnostic purpose and ideal therapeutic tools for biodelivery.

Key words exosomes, intercellular communication, stem cells, neural system, gene therapy

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00578

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81071009, 81271412), The International S&T Cooperation Project of the Ministry of S&T of China (2010DFR30850), the People's Livelihood S&T Project, the Bureau of S&T of Dalian (2010E11SF008, 2011E12SF030).

**Corresponding author.

Tel: 86-411-84394568, Fax: 86-411-83622844, E-mail: dnsg008@yahoo.com.cn

Received: November 26, 2012 Accepted: February 6, 2013