

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.005

胶质瘤来源外泌体通过高迁移率族蛋白 B1 促进胶质瘤干细胞形成 *

高翔宇 岳康异 黄毓韬 罗 鹏 蒋晓帆[△]

(空军军医大学第一附属医院神经外科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究胶质瘤来源外泌体中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)对胶质瘤干细胞形成的影响及其意义。**方法:**使用外泌体提取试剂盒提取原代胶质母细胞瘤来源外泌体,通过透射电子显微镜、纳米粒度电位仪和 Western blotting 对外泌体进行鉴定;采用 Western blotting 检测外泌体中 HMGB1 的表达量;通过 qRT-PCR、Western blotting、克隆球计数检测外泌体对胶质瘤干细胞形成的影响;siRNA 敲低 HMGB1 的表达水平,并通过 qRT-PCR、Western blotting、克隆球计数检测外泌体中 HMGB1 对胶质瘤干细胞形成的影响。**结果:**原代胶质瘤细胞可以分泌外泌体到肿瘤微环境并且外泌体中存在 HMGB1;原代胶质瘤细胞来源外泌体可以上调邻近胶质瘤细胞干性相关分子 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 的表达并促进干细胞克隆球的形成;通过 siRNA 敲低原代胶质瘤细胞 HMGB1 的表达后,外泌体中 HMGB1 的含量降低并且外泌体促进胶质瘤干细胞形成的作用减弱。**结论:**胶质瘤细胞来源外泌体可以通过 HMGB1 促进胶质瘤干细胞的形成。

关键词:胶质瘤;肿瘤干细胞;外泌体;高迁移率族蛋白 B1

中图分类号:R-33;R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)21-4024-05

Glioma-derived Exosomes Promote the Formation of Glioma Stem Cells through High Mobility Group Protein 1 *

GAO Xiang-yu, YUE Kang-yi, HUANG Yu-tao, LUO Peng, JIANG Xiao-fan[△]

(Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of high mobility group protein B1 (HMGB1) in glioma-derived exosomes on the formation of glioma stem cells. **Methods:** The exosomes derived from primary glioblastoma were extracted using the exosome extraction kit, and the exosomes were identified by transmission electron microscopy, nano particle size potentiometer and Western blotting; Western blotting was used to detect the expression of HMGB1 in exosomes; the effect of exosomes on the formation of glioma stem cells was detected by qRT-PCR, Western blotting, and sphere counting; the expression level of HMGB1 was knocked down by siRNA and the effect of HMGB1 in exosomes on the formation of glioma stem cells was detected by qRT-PCR, Western blotting and sphere counting. **Results:** Primary glioma cells could secrete exosomes into tumor microenvironment and HMGB1 is present in the exosomes; primary glioma cells-derived exosomes could up-regulate the expression of stem-related genes CD133, OCT4, NANOG, SOX2 in adjacent glioma cells and promote the formation of tumor spheres. After knocking down the expression of HMGB1 in primary glioma cells by siRNA, the content of HMGB1 in exosomes is reduced and the role of exosomes in promoting the formation of glioma stem cells is attenuated. **Conclusions:** Exosomes derived from glioma cells could promote the formation of glioma stem cells through HMGB1.

Key words: Glioma; Cancer stem cells; Exosome; High mobility group protein B1

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4024-05

前言

肿瘤干细胞(CSCs)是一类具有干细胞特性的肿瘤细胞。这类细胞具有自我更新能力、分化能力以及可塑性^[1]。胶质母细胞瘤中存在一类具有干细胞特性的亚群细胞,即胶质瘤干细胞(GSCs)。近期研究表明,GSCs与放、化疗后肿瘤的复发息息相关^[2],被公认为是根治胶质母细胞瘤的关键靶点。目前GSCs的起源尚未完全清楚,最近有文献报道肿瘤微环境在GSCs的自

我更新、分化以及转移过程中发挥重要作用^[3,4]。

外泌体是直径大小约100纳米的脂质双分子层细胞外囊泡(EVs)。外泌体可以作为载体,参与肿瘤微环境中各种细胞之间的通讯和物质交换。此外,外泌体可以携带蛋白质、脂质以及细胞因子,从而对GSCs的增殖、侵袭、耐药等生物过程发挥调控作用^[5-7]。

高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是一种高度保守的核蛋白。当肿瘤细胞受到放、化疗等刺激时,HMGB1会发生迁移并释

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81871023)

作者简介:高翔宇(1995-),男,硕士研究生,研究方向:胶质瘤干细胞分子机制,E-mail: gxyjingdaihuakai@163.com

[△] 通讯作者:蒋晓帆,E-mail: jiangxf@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2021-02-28 接受日期:2021-03-25)

放到肿瘤微环境中^[89]。研究发现,肿瘤微环境中的 HMGB1 对胶质瘤细胞的侵袭、致瘤等生物过程发挥重要作用^[90]。近期还有研究表明,胶质瘤 C6 细胞可以将 HMGB1 作为外泌体蛋白释放到细胞外基质从而发挥生物学功能^[91]。但是,胶质瘤来源外泌体通过携带 HMGB1 蛋白对邻近胶质瘤细胞造成什么影响,目前尚未有研究报道。

本研究发现原代胶质母细胞瘤分泌的外泌体中存在 HMGB1; 原代胶质母细胞瘤来源的外泌体可以通过 HMGB1 促进 GSCs 的形成。因此,阻断外泌体内 HMGB1 介导的 GSCs 形成可作为预防胶质母细胞瘤患者复发的潜在治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 原代 IV 级胶质瘤细胞培养

本研究使用的原代 IV 级胶质瘤细胞来自西京医院神经外科的患者。该患者已签署知情同意书,并且该研究已通过西京医院伦理委员会的批准。使用眼科镊子、剪刀将患者来源的肿瘤组织剪碎并放入到 15 mL 无菌离心管中,然后向离心管中加入 0.25%胰蛋白酶 4-5 mL 进行消化,5 分钟后加入等体积含 10%胎牛血清的 DMEM-F12 培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)终止消化,使用小吸管轻轻吹打 10 次,静置 5 分钟,然后用小吸管将上层的 DMEM-F12 培养基(含原代胶质瘤细胞)移入细胞培养皿中进行细胞培养。

1.2 胶质瘤干细胞克隆球培养

将原代胶质瘤细胞接种到低黏附培养皿(Corning Inc., Corning, NY)中,加入含有 20 ng/mL 表皮生长因子(EGF, Peprotech, Rocky Hill, NJ)、10 ng/mL 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF, Peprotech)、B27 (1:50, Invitrogen)、N2 (1:100, Invitrogen)的 DMEM-F12 培养基。培养 7 天后记录克隆球的数量。

1.3 外泌体的提取

利用外泌体提取试剂盒及说明书(Sigma-Aldrich, Cat #, BCBT8582)提取原代胶质瘤细胞外泌体。具体步骤如下:待细胞长至 80%时,将培养基换成不含血清的 DMEM-F12 培养基进行培养,72 小时后收集培养基,500×g 离心 5 分钟,3000×g 离心 30 分钟,去除沉淀(细胞碎片),取上清液与 PEG6000 工作液混合,将终浓度为 12% PEG6000 的混合液放在 4℃下过夜,12 小时后取出 12000×g 离心 1 小时,去除上清液,使用 PBS 重悬沉淀物质(外泌体)。使用纳米粒度电位仪(Malvern, England, UK)和透射电子显微镜(TEM)确定提取物的大小。

1.4 qRT-PCR 实验

使用 TRIzol 试剂提取总 RNA。然后采用 PrimeScrip RT 试剂盒(TaKaRa Biotechnology, Dalian, China)将 2 μg 总 RNA 合成 cDNA。CD133 上游引物:5'-AGTGGCATCGTGCAAACCTG-3',CD133 下游引物:5'-CTCCGAATCCATTCGACGATAGTA-3';OCT4 上游引物:5'-TCTCCCATGCATTCAAAGTGG-3',OCT4 下游引物:5'-CCTTTGTGTCCCAATTCCTTC-3';NANOG 上游引物:5'-GAAATACCTCAGCTCCAGC-3',NANOG 下游引物:5'-GCGTCACACCATTCGCTATTC-3';SOX2 上游引物:5'-CACTGCCCCCTCTCAC-3',SOX2 下游引物:5'-TCCATGCTGTTTCTTACTCTCC-3';β-actin 上游引物:5'-AGAAATCTGGCACCACACC-3',

β-actin 下游引物:5'-AGAGGCGTACAGGGATAGCA-3'。使用 ABI7500 实时定量 PCR 仪,反应条件为 95℃预变性 3 分钟,然后进行 40 个循环,每组设 3 个复孔,使用 β-actin 作为内参。

1.5 Western-blotting 实验

使用含 10 mM 苯甲磺酰氟(PMSF)的 RIPA 缓冲液(Beyotime, Shanghai, China)裂解细胞。蛋白质样品采用 SDS-PAGE 电泳分离,并电转移到 PVDF 膜(Millipore, Billerica, MA)上。然后用 5%脱脂牛奶封闭 PVDF 膜 1 小时,孵育一抗 4℃过夜,接下来在室温下孵育二抗 1 小时,最后使用 ECL(Pierce Biotechnology)显影。使用的抗体如下所示:β-actin(1:2000, Santa Cruz Biotechnology)、HMGB1 (1:1000, Abcam)、CD133 (1:1000, Abcam)、SOX2 (1:1000, Abcam)、OCT4 (1:1000, Abcam)、NANOG(1:1000, Abcam)。

1.6 siRNA 转染细胞实验

由 RiboBio 公司(Guangzhou, China)设计合成靶向 HMGB1 的 siRNA 和阴性对照 siRNA (siCtrl)。通过 Lipofectamine 2000(Life Technologies)试剂,将 10 nM 的 siRNA 转染到原代胶质瘤细胞中。

1.7 统计学分析

所有统计分析均使用 Graph Pad Prism 7.0 软件进行分析。所有数据均以均数±标准差表示,采用 t 检验来确定组间的统计学差异, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤来源外泌体的分离与鉴定

通过外泌体提取试剂盒提取原代胶质瘤细胞来源的外泌体。在透射电子显微镜下可以观察到提取物的双层囊泡结构(图 1A)。如图 1B 所示,通过纳米粒度电位仪可以测得提取物的直径约为 100 nm。Western blotting 实验结果显示外泌体标志物 CD9、ALIX 富集在提取物中,并且在提取物中未检测到外泌体阴性标记 calreticulin 和 lamin A/C(图 1C)。根据以上结果可以确定提取物是原代胶质瘤细胞来源的外泌体。通过 Western blotting 实验检测胶质瘤细胞来源外泌体中是否存在 HMGB1,结果见图 1D。Western blotting 结果证明胶质瘤细胞来源外泌体中存在 HMGB1。

2.2 胶质瘤细胞来源外泌体促进胶质瘤干细胞的形成

将提取的外泌体以 10 μg/μL 加入到原代胶质瘤细胞的培养皿中,阴性对照组中加入 PBS。共孵育 12 小时,收集原代胶质瘤细胞,提取 RNA 和蛋白质。采用 qRT-PCR 和 Western blotting 检测实验组和对照组胶质瘤细胞干性相关分子 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 的表达,结果见图 2A、B。外泌体作用于胶质瘤细胞后,胶质瘤细胞中 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 的表达量显著升高,且差异具有统计学意义($P<0.05$),表明胶质瘤细胞来源的外泌体可以促进胶质瘤干细胞的形成。此外,将与外泌体共孵育 12 小时的胶质瘤细胞接种到低黏附的培养皿中,加入含有 EGF、bFGF、N2、B27 的 DMEM-F12 培养基。培养 7 天后记录实验组和阴性对照组中克隆球的数量。图 2C 显示,外泌体作用后的胶质瘤细胞形成克隆球的数量明显多于阴性对照组形成的克隆球。进一步证明了胶质瘤细胞来源的外泌体可以促进胶质瘤干细胞的形成。

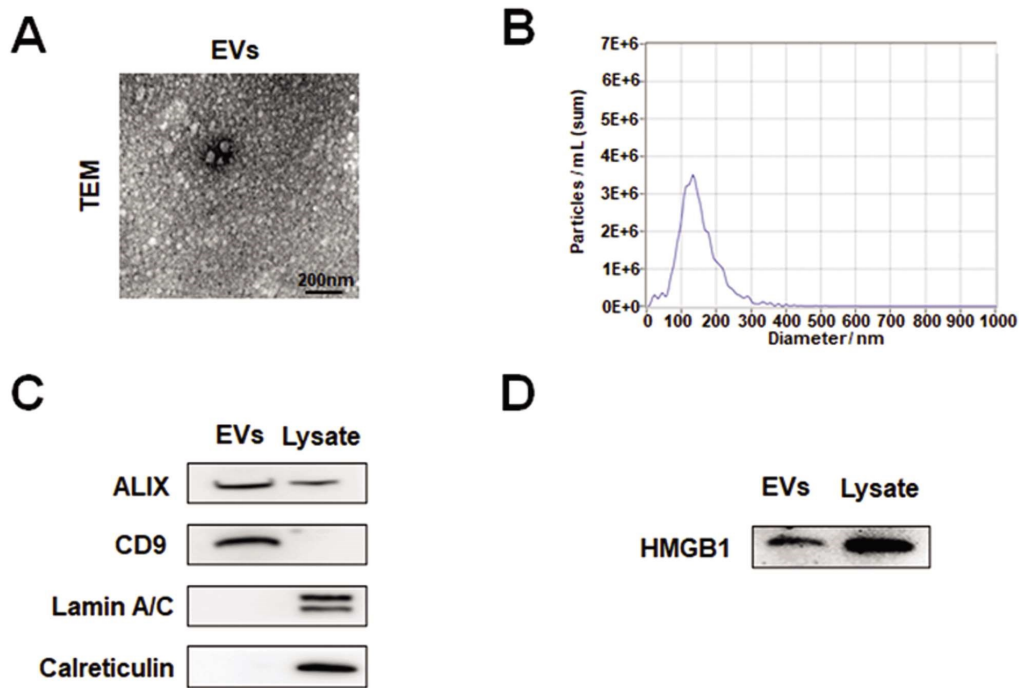


图 1 胶质瘤来源外泌体中存在 HMGB1

A 透射电子显微镜(TEM)观察提取物的双层囊泡结构;

B 纳米粒度电位仪测得提取物的直径约为 100 nm;

C Western blotting 检测提取物和胶质瘤细胞蛋白裂解液中 ALIX、CD9、Lamin A/C、Calreticulin 表达;

D Western blotting 检测外泌体和胶质瘤细胞蛋白裂解液中 HMGB1 表达。

Fig. 1 HMGB1 exists in exosomes derived from glioma

A Observing the double-layer vesicle structure of extractive through transmission electron microscope (TEM); B The diameter of the extractive measured by nano series-nano-ZS analysis; C Total proteins of extractive and glioma cell lysates were prepared, and the levels of ALIX, CD9, Lamin A/C and Calreticulin were determined by Western blotting; D Total proteins of EVs and glioma cell lysates were prepared, and the levels of HMGB1 were determined by Western blotting.

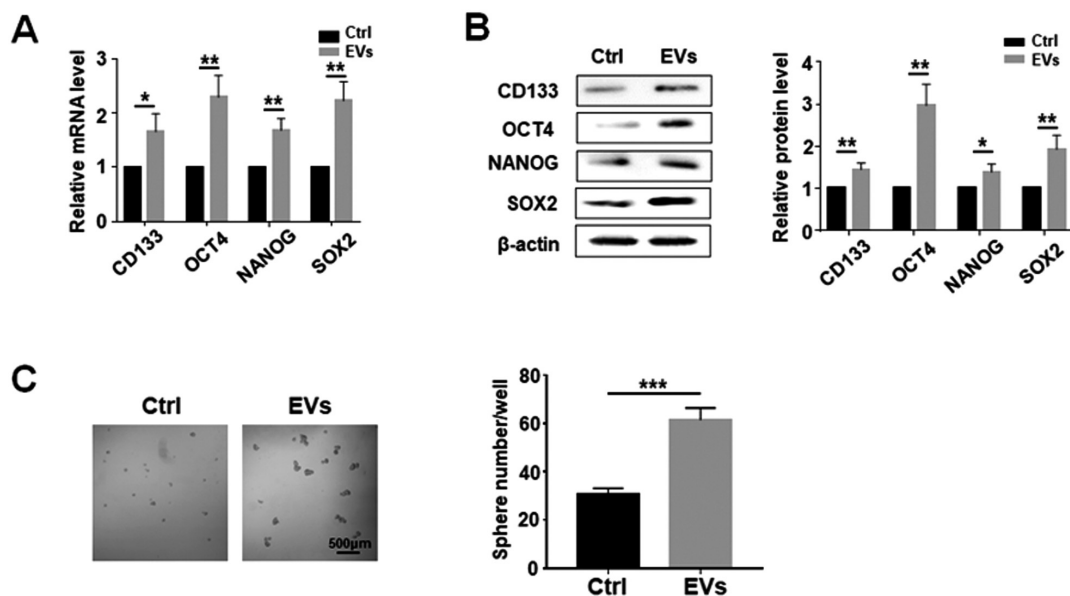


图 2 胶质瘤来源外泌体促进胶质瘤干细胞的形成

A qRT-PCR 检测外泌体作用原代胶质瘤细胞后 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达(与 Control 组相比, $*P<0.05$ 和 $**P<0.01$);

B Western blotting 检测外泌体作用原代胶质瘤细胞后 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达(与 Control 组相比, $*P<0.05$ 和 $**P<0.01$);

C 外泌体作用于原代胶质瘤细胞后,在克隆球培养条件下培养 7 天,拍照并计数(与 Control 组相比, $*P<0.05$, $**P<0.01$ 和 $***P<0.001$)。

Fig.2 Glioma-derived exosomes promote the formation of glioma stem cells

A Expression of CD133, OCT4, NANOG, SOX2 in primary glioma cells treated with exosomes was determined by qRT-PCR ($*P<0.05$ and $**P<0.01$ compared to Control group); B Expression of CD133, OCT4, NANOG, SOX2 in primary glioma cells treated with exosomes was determined by Western blotting ($*P<0.05$ and $**P<0.01$ compared to Control group); C Primary glioma cells were treated with exosomes and then cultured under the neurosphere condition for 7 days and photographed. Number of spheres on day 7 were quantified ($*P<0.05$, $**P<0.01$ and $***P<0.001$ compared to Control group).

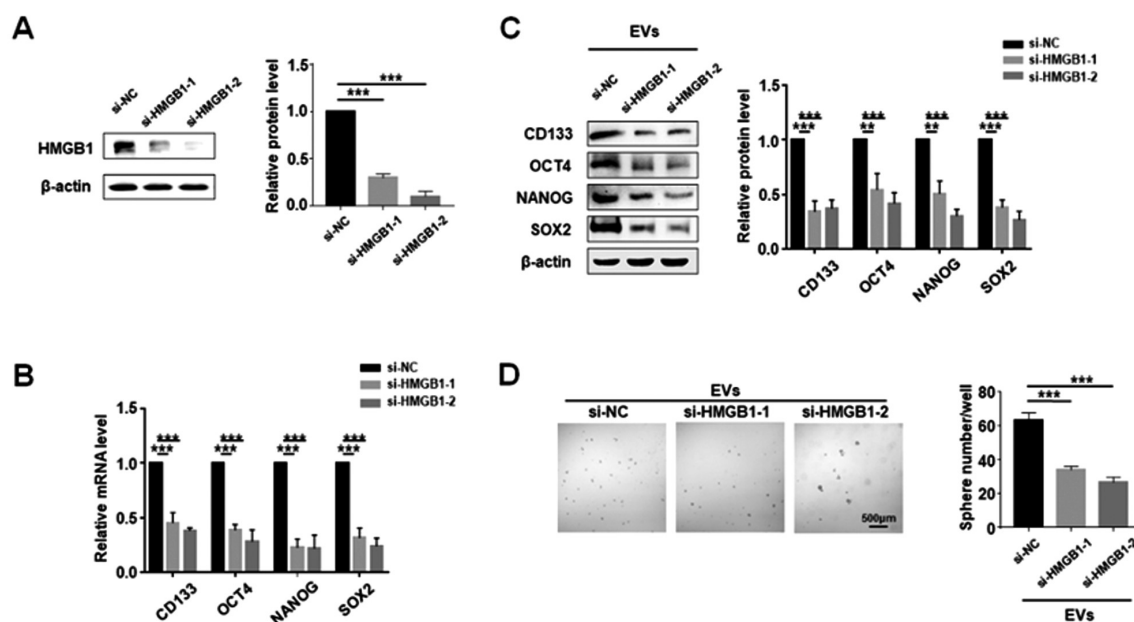


图3 外泌体通过 HMGB1 促进胶质瘤干细胞的形成

A siRNA 敲低原代胶质瘤细胞 HMGB1 表达后, Western blotting 检测外泌体中 HMGB1 的含量

(与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$);

B qRT-PCR 检测经 siHMGB1 转染的胶质瘤细胞外泌体作用胶质瘤细胞后 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达

(与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$);

C Western blotting 检测经 siHMGB1 转染的胶质瘤细胞外泌体作用胶质瘤细胞后 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达

(与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$);

D 经 siHMGB1 转染的胶质瘤细胞外泌体作用于原代胶质瘤细胞后, 在克隆球培养条件下培养 7 天, 拍照并计数

(与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$)。

Fig. 3 Exosomes promote the formation of glioma stem cells through HMGB1

A After siRNA knocking down the expression of HMGB1 in primary glioma cells, Western blotting detects the content of HMGB1 in exosomes (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ compared to si-NC group); B qRT-PCR analysis of the expression level of CD133, OCT4, NANOG and SOX2 in primary glioma cells co-cultured with exosomes from glioma cells treated by HMGB1 siRNA (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ compared to si-NC group); C Western blotting analysis of the expression level of CD133, OCT4, NANOG and SOX2 in primary glioma cells co-cultured with exosomes from glioma cells treated by HMGB1 siRNA (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ compared to si-NC group); D Primary glioma cells were treated with exosomes from glioma cells treated by HMGB1 siRNA and then cultured under the neurosphere condition for 7 days and photographed. Number of spheres on day 7 were quantified (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ compared to si-NC group).

2.3 外泌体通过 HMGB1 促进胶质瘤干细胞的形成

设计靶向 HMGB1 的 siRNA, 并将 HMGB1 siRNA 和 Ctrl siRNA 分别转染到原代胶质瘤细胞中。无血清培养 72 小时, 收集培养基, 提取外泌体。采用 Western blotting 检测外泌体中 HMGB1 的含量(图 3A)。结果显示 HMGB1 siRNA 转染后, 胶质瘤细胞外泌体中 HMGB1 的含量显著减少, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。将上述外泌体加入到胶质瘤细胞培养皿中, 共孵育 12 小时后收集胶质瘤细胞, 提取 RNA 和蛋白质。qRT-PCR 和 Western blotting 结果显示, 经 siHMGB1 转染的胶质瘤细胞外泌体促进 CD133、OCT4、NANOG、SOX2 表达的作用显著减弱, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。证明胶质瘤细胞来源外泌体可能是通过 HMGB1 促进胶质瘤干细胞的形成。将外泌体作用后的细胞进行克隆球培养, 7 天后克隆球计数。如图 3D 显示, 经 siHMGB1 转染的胶质瘤细胞外泌体作用于胶质瘤细胞后所形成的克隆球数量显著减少, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步证明胶质瘤细胞来源外泌体可以通过 HMGB1 促进胶质瘤干细胞的形成。

3 讨论

肿瘤微环境在肿瘤的增殖、转移等生物过程中发挥重要作用^[13]。研究表明, 肿瘤干细胞的发生和发展离不开赖以生存的肿瘤微环境^[14]。血管周围微环境可以为肿瘤干细胞的生长和维持提供 "养分" ^[15]。缺氧微环境不仅能够维持肿瘤干细胞的生存, 还能促进肿瘤细胞获得干细胞的特性^[16]。此外, 酸性微环境可以促进肿瘤细胞转化为肿瘤干细胞^[17]。脑胶质瘤容易复发, 近期有研究表明胶质瘤的复发与胶质瘤干细胞的存在息息相关^[2]。胶质瘤干细胞具有自我更新、分化以及耐药能力并能快速致瘤。因此, 靶向胶质瘤干细胞治疗配合常规治疗有望根治脑胶质瘤。

外泌体是直径约为 100 nm, 表达特异性分子 CD9、ALIX 的细胞外囊泡。外泌体里包含有蛋白质、DNA、mRNA 及脂质等生物活性物质^[18,19]。外泌体存在于肿瘤微环境中, 可以作为载体介导细胞之间的信息传递^[20]。近期有研究发现外泌体能够参与调控肿瘤细胞与肿瘤干细胞之间的转化。Hu 等^[21]发现, 成纤维细胞的外泌体可以通过激活 Wnt 信号通路促进结肠癌细胞转化为结肠癌干细胞。Sun 等^[19]研究发现 GSCs 来源的外泌体可以通过转移 Notch1 蛋白增强胶质瘤细胞的干性和致瘤性。目前, 胶质瘤细胞来源外泌体能否通过旁分泌作用对邻近胶质瘤

细胞产生影响尚未有报道。我们的研究发现原代胶质瘤细胞可以向肿瘤微环境中释放外泌体;胶质瘤来源外泌体可以通过旁分泌作用促进胶质瘤细胞干性相关分子 CD133、OCT4、NANOG 及 SOX2 的表达并促进干细胞克隆球的形成。

HMGB1 是一种高度保守的核蛋白,因其在聚丙烯酰胺凝胶上的高电泳迁移率而命名。HMGB1 具有多种生物学功能。在细胞核中,它能够稳定核小体并调节转录,有助于 DNA 修复。此外,HMGB1 可作为损伤相关模式分子(DAMPs)被分泌到细胞外。在细胞外环境中,HMGB1 可以通过与高亲和力受体相互作用,调节炎症、促进肿瘤细胞增殖、存活和迁移^[22-24]。Chen 等^[10]将人重组 HMGB1 加入到胶质瘤细胞系 U87 中,发现干性相关分子 OCT4 和 NANOG 表达上调。近期有研究发现肿瘤外泌体中存在 HMGB1^[25]。Ma 等^[11]研究发现胶质瘤 C6 细胞系可以分泌含有 HMGB1 的外泌体。我们的研究证实,原代胶质母细胞瘤释放的外泌体中存在 HMGB1,并且外泌体中的 HMGB1 在促进胶质瘤干细胞的形成中发挥重要作用。

综上所述,原代胶质瘤细胞可以释放外泌体进入肿瘤微环境,肿瘤微环境中的外泌体可以通过旁分泌作用于邻近胶质瘤细胞并使其获得干细胞特性,外泌体内的 HMGB1 在其中发挥重要作用。胶质瘤干细胞的存在与肿瘤复发生息相关,因此,靶向 HMGB1 或外泌体及其信号通路是否有利于减少胶质瘤干细胞的生成,最终根治脑胶质瘤,值得深入研究。

参考文献(References)

- [1] Eun K, Ham S, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting[J]. BMB reports, 2017, 50(3): 117-125
- [2] Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, et al. Potential Strategies Overcoming the Temozolomide Resistance for Glioblastoma[J]. Neurologia medico-chirurgica, 2018, 58(10): 405-421
- [3] Thomas T, Yu J. Metabolic regulation of glioma stem-like cells in the tumor micro-environment[J]. Cancer letters, 2017, 408(1): 174-181
- [4] Taga T, Tabu K. Glioma progression and recurrence involving maintenance and expansion strategies of glioma stem cells by organizing self-advantageous niche microenvironments[J]. Inflammation and regeneration, 2020, 40(1): 33
- [5] Basu B, Ghosh M. Extracellular Vesicles in Glioma: From Diagnosis to Therapy[J]. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 2019, 41(7): 1800245
- [6] Sun Z, Wang L, Zhou Y, et al. Glioblastoma Stem Cell-Derived Exosomes Enhance Stemness and Tumorigenicity of Glioma Cells by Transferring Notch1 Protein[J]. Cellular and molecular neurobiology, 2020, 40(5): 767-784
- [7] Figueroa J, Phillips L, Shahar T, et al. Exosomes from Glioma-Associated Mesenchymal Stem Cells Increase the Tumorigenicity of Glioma Stem-like Cells via Transfer of miR-1587 [J]. Cancer research, 2017, 77(21): 5808-5819
- [8] Huang C, Chiang S, Ke T, et al. Cytosolic high-mobility group box protein 1 (HMGB1) and/or PD-1+TILs in the tumor microenvironment may be contributing prognostic biomarkers for patients with locally advanced rectal cancer who have undergone neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Cancer immunology, immunotherapy: CII, 2018, 67(4): 551-562
- [9] Cheng P, Ma Y, Gao Z, et al. High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Predicts Invasion and Poor Prognosis of Glioblastoma Multiforme via Activating AKT Signaling in an Autocrine Pathway [J]. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2018, 24(1): 8916-8924
- [10] Chen X, Cheng F, Liu Y, et al. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 exhibit distinct regulation of cancer cell stemness mediated by cell death-induced high-mobility group box 1 [J]. EBioMedicine, 2019, 40(1): 135-150
- [11] Ma C, Chen H, Zhang S, et al. Exosomal and extracellular HMGB1 have opposite effects on SASH1 expression in rat astrocytes and glioma C6 cells [J]. Biochemical and biophysical research communications, 2019, 518(2): 325-330
- [12] Stupp R, Hegi M, Mason W, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. The Lancet Oncology, 2009, 10(5): 459-466
- [13] Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response[J]. Cancer letters, 2017, 387(1): 61-68
- [14] Bocci F, Gearhart-Serna L, Boareto M, et al. Toward understanding cancer stem cell heterogeneity in the tumor microenvironment [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(1): 148-157
- [15] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells[J]. Cancer cell, 2007, 11(1): 69-82
- [16] Heddleston J, Li Z, McLendon R, et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype [J]. Cell cycle (Georgetown, Tex), 2009, 8(20): 3274-3284
- [17] Hjelmeland A, Wu Q, Heddleston J, et al. Acidic stress promotes a glioma stem cell phenotype [J]. Cell death and differentiation, 2011, 18(5): 829-840
- [18] Hessvik N, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release[J]. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 2018, 75(2): 193-208
- [19] Li P, Kaslan M, Lee S, et al. Progress in Exosome Isolation Techniques[J]. Theranostics, 2017, 7(3): 789-804
- [20] Whiteside T. Exosome and mesenchymal stem cell cross-talk in the tumor microenvironment [J]. Seminars in immunology, 2018, 35(1): 69-79
- [21] Hu Y, Yan C, Mu L, et al. Fibroblast-Derived Exosomes Contribute to Chemoresistance through Priming Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer[J]. PloS one, 2015, 10(5): 125625
- [22] Sims G, Rowe D, Rietdijk S, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer [J]. Annual review of immunology, 2010, 28(1): 367-388
- [23] Angelopoulou E, Piperi C, Adamopoulos C, et al. Pivotal role of high-mobility group box 1 (HMGB1) signaling pathways in glioma development and progression [J]. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), 2016, 94(8): 867-874
- [24] Kang R, Zhang Q, Zeh H, et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both [J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2013, 19(15): 4046-4057
- [25] Jin Y, Guan Z, Wang X, et al. ALA-PDT promotes HPV-positive cervical cancer cells apoptosis and DCs maturation via miR-34a regulated HMGB1 exosomes secretion [J]. Photodiagnosis and photodynamic therapy, 2018, 24(1): 27-35