

出國報告（出國類別：考察）

## 參加 2024 歐洲泌尿醫學年會

服務機關：衛生福利部台南醫院

姓名職稱：謝嘉興/泌尿科主任

派赴國家/地區：法國/巴黎

出國期間：113 年 4 月 4 日至 113 年 4 月 9 日

報告日期：113 年 6 月 2 日

## 摘要

惡病質是一種代謝性疾病，伴有肌肉萎縮和體脂減少。Prothymosin- $\alpha$  (ProT) 在膀胱癌中過度表達，參與細胞增殖、細胞凋亡、氧化反應和免疫調節。據報導，癌症衍生的外泌體連接癌症和遠處器官，並支援轉移細胞在遠處器官的存活。最近，腫瘤細胞分泌外泌體誘導小鼠和肌肉細胞的肌肉萎縮。本研究將評估癌症衍生外泌體的 ProT 是否會導致惡病質相關的肌肉萎縮。在這裡，我們報告說，惡病質組在膀胱癌患者的血清中表達的 ProT 和 IL-6 高於非惡病質組。在小鼠膀胱癌 MBT-2 細胞中，外泌體中的 ProT 水平高於細胞中的 ProT 水準。用 MBT-2 衍生的外泌體處理的肌肉細胞誘導 TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 過度表現。我們的研究結果表示，癌症衍生的外泌體 ProT 與肌肉 TLR4 相互作用以啟動 NF- $\kappa$ B/ 炎性細胞激素軸，導致癌症惡病質的肌肉萎縮。抑制癌症來源的外泌體 ProT 和肌肉細胞相互作用為癌症惡病質提供了治療潛力。

## 目次

壹、背景-----	4
貳、目的-----	7
參、過程及心得-----	7
肆、建議事項-----	9

## 壹、背景

癌症相關惡病質（CAC）是一種複雜的綜合症狀，其特徵是體重減輕、肌肉萎縮和代謝異常。體重減輕主要是由於骨骼肌萎縮，這是 CAC 的標誌之一。此外，全身炎症參與 CAC。惡病質為不好的預後標誌物，並影響大多數晚期癌症患者。惡病質是至少 20% 的癌症相關死亡的直接原因。依照文獻分析，大多數與癌症相關的死亡都與肌肉萎縮有關，比如肌肉萎縮導致呼吸系統或心力衰竭。在臨床研究中，口服或靜脈營養補充劑治療不能逆轉 CAC 患者的惡病質。因此，CAC 不僅僅是一種營養缺乏症。減輕癌症惡病質中肌肉萎縮的療法將提高患者的生存率和生活品質。

外泌體是由各種細胞類型（包括癌細胞）分泌到細胞外環境中的小膜囊泡。外泌體大小為 30-100nm，包含多種內容物，包括 DNA，RNA，miRNA 以及細胞內和膜結合蛋白。據報導，在細胞溝通和癌症進展中，外泌體將外泌體內容物轉運到標地細胞的細胞質中，影響標地細胞的後續表現行為。最近，癌症衍生的外泌體被認為負責癌症誘導的血管通透性、炎症和遠處器官中骨髓祖細胞的募集，這種現象將支援轉移細胞的定位和存活。在泌尿生殖系統癌症中，骨髓 MSC (BMSC) 被啟動，通過前列腺癌細胞衍生的外泌體分化為促血管生成和促侵襲性肌成纖維細胞。此外，癌症來源的外泌體 PD-L1 送至淋巴結時，淋巴結中的 T 細胞活化受到抑制，誘導腫瘤持續進展。抑制癌症外泌體 PD-L1 能誘發抗腫瘤免疫。因此，癌細胞可以通過外泌體通訊調節腫瘤微環境和遠處器官。

原胸腺素  $\alpha$  (ProT) 是一種由 109 個氨基酸組成的高酸性小蛋白質，具有不尋常的一級結構。我們最近報導了 ProT 通過增加組蛋白和 NF- $\kappa$ B 的乙酰化，促進了肺氣腫的發病機制，肺氣腫是一種以炎症和氧化應激為特徵的慢性疾病。我們先前的研究報告，ProT 在膀胱癌中過度表現，並與癌症進展相關。先前的研究報告稱，膀胱癌會誘發骨骼肌萎縮，與體重減輕和高血清細胞激素有關。此外，我們之前的研究顯示，2 型糖尿病患者的血清 ProT 是可檢測到的，並且其水平明顯高於正常人。ProT 通過 TLR4 途徑啟動 NF- $\kappa$ B，以誘導胰島素抵抗並抑制 L6 肌肉細胞中胰島素刺激的葡萄糖攝取。然而，ProT 是否起著關鍵的癌症惡病質的作用，引發肌肉分解代謝，仍然需要進一步研究。

在癌症宿主中引發肌肉萎縮的機制非常複雜。最近，腫瘤細胞分泌的含有熱休克蛋白 70 和 90 (Hsp70 和 Hsp90) 的外泌體誘導小鼠和肌肉細胞的肌肉萎縮，引發癌症惡病質。外泌體 Hsp70 和 Hsp90 通過啟動肌肉細胞的 TLR4/p38，誘導肌肉分解代謝，並且升高循環細胞激素，包括 TNF- $\alpha$  和 IL-6。ProT 作為 TLR4 的結合體，能觸發 TRIF 通路促進 IFN- $\beta$  表現，另外，能活化 MyD88 通路誘導促炎細胞激素表現。

然而，癌症衍生的外泌體 ProT 是否誘導 TLR4/NF- $\kappa$ B/促炎細胞激素途徑，產生肌肉萎縮尚不清楚。在這次報告中，膀胱癌來源的外泌體 ProT 通過啟動肌肉細胞上的 TLR4 誘導肌肉萎縮。此外，我們發現 ProT 和 TLR4 之間的相互作用誘導 NF- $\kappa$ B 入核以啟動肌肉細胞中炎症細胞激素升高和惡病質因子過度表

達。此外，用來自 ProT-減低 MBT-2 細胞的外泌體處理的肌肉細胞可減少炎症細胞激素和惡病質因子的表達。肌肉萎縮和惡病質相關的 E3 泛素連接酶在具有 ProT-減低 MBT-2 細胞的小鼠中得到改善。因此，癌症來源的外泌體 ProT 是導至肌肉萎縮的關鍵惡病質因子。ProT-TLR4-NF- $\kappa$ B-炎性細胞激素軸可能在癌症惡病質中起了重要作用。抑制癌症來源的外泌體 ProT 和肌肉細胞相互作用為癌症惡病質提供了治療潛力。

2024 年歐洲泌尿科醫學會年會於四月五日至八日在法國巴黎舉行。衛生福利部台南醫院及成功大學醫學院泌尿部合作研究，進行臨床及基礎的研究，有幸錄取論文發表，主題為 Cancer-derived exosomal prothymosin- $\alpha$  triggers muscle wasting via regulating TLR4-NF- $\kappa$ B-E3 ubiquitin ligase signaling pathway，會議議程共四天，內容相當豐富，邀請各領域專家進行全方位泌尿科學重要議題討論及學者專題演講。

## 貳、目的

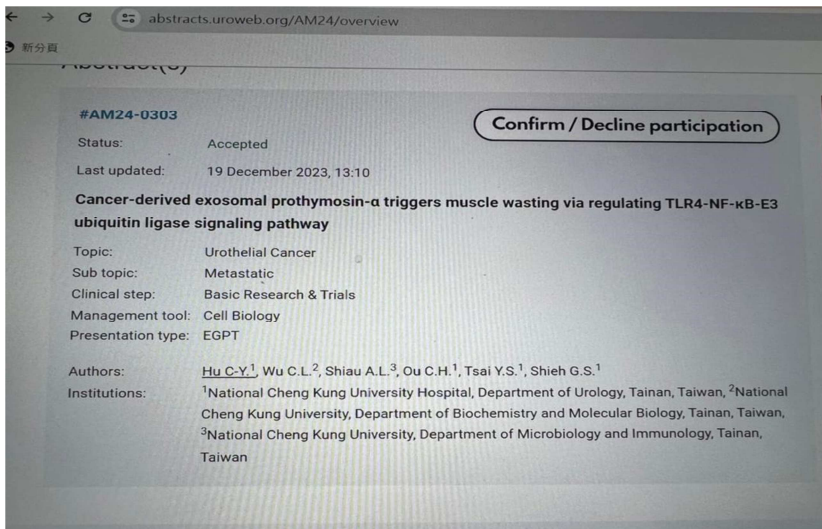
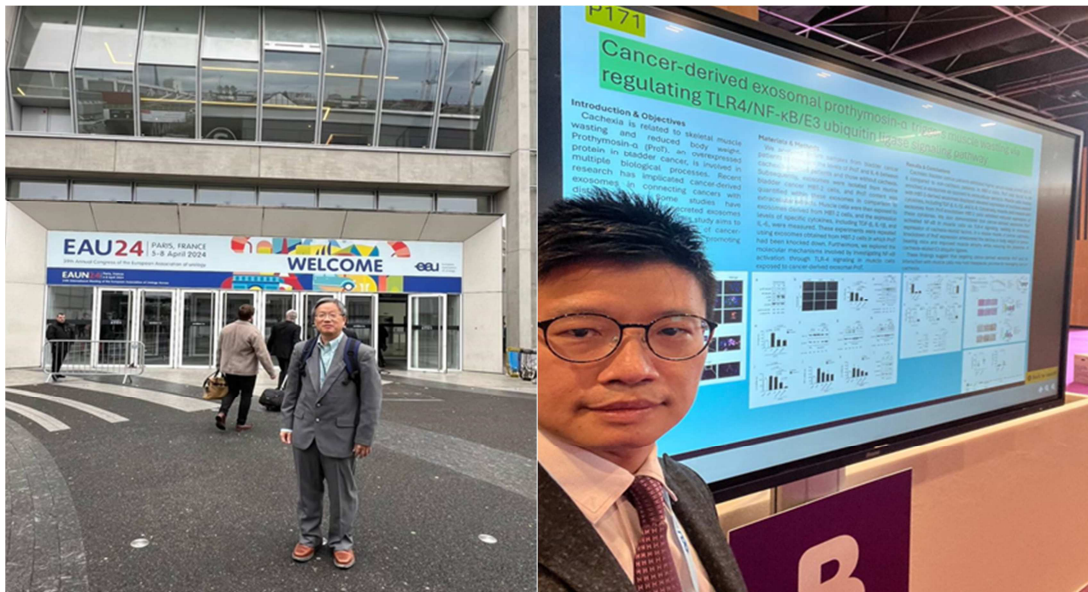
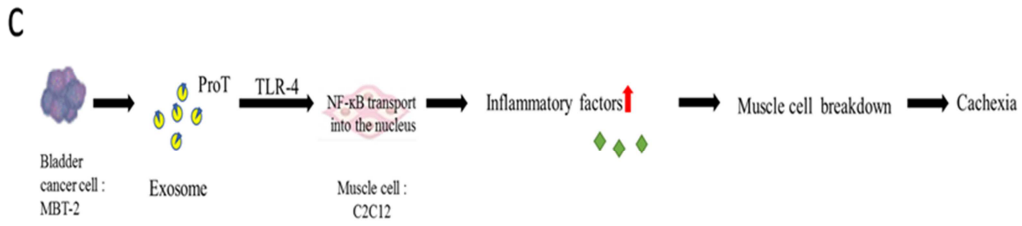
參加 2024 年歐洲泌尿醫學會（EAU）年度會議，進行論文發表，主題為 Cancer-derived exosomal prothymosin- $\alpha$  triggers muscle wasting via regulating TLR4-NF- $\kappa$ B-E3 ubiquitin ligase signaling pathway，癌症衍生的外泌體 引發 ProT TLR4/NF- $\kappa$ B/促炎細胞激素途徑，誘導肌肉萎縮。

## 參、過程及心得

歐洲泌尿科醫學會議雖稱歐洲，是目前世界最大的泌尿科年會，參與開會的泌尿科醫師遍及世界各地，2024 年歐洲泌尿科醫學會（EAU）年度會議於四月五日至八日在法國巴黎舉行。衛生福利部台南醫院及成功大學醫學院泌尿部合作，進行臨床及基礎的研究，有幸能受到錄取與會進行論文發表。歐洲泌尿科醫學會議，參與者包括全球從事泌尿科領域的醫師及專家學者，相互交流研究成果，同時吸取新的臨床及基礎的發展。

今年的歐洲泌尿醫學會議地點為法國巴黎，目前是世界上最重要的政治和文化中心之一，是世界上最重要的國際大都會，巴黎是世界上最多觀光客造訪的城市，巴黎也是歐洲高等教育機構最集中的地區，瑪麗·居禮夫人在巴黎建立居禮研究所，她是首位獲得兩次諾貝爾獎的人，還是唯一一位獲得兩個領域諾貝爾獎的女性和獲得多個科學領域諾貝爾獎項的人，巴黎被認為是世界上最適合研發創新的城市之一，預計 2024 年夏季將舉辦巴黎奧運。

此次本研究團隊參與大會並且進行報告，本次論文的價值在於膀胱癌分泌的癌症來源外泌體 ProT 是導至肌肉萎縮的關鍵惡病質因子。ProT-TLR4-NF- $\kappa$ B-炎症細胞激素軸可能在癌症惡病質中起了重要作用。由臨床檢體、膀胱癌及肌肉細胞以及動物實驗皆證明膀胱癌外泌體 ProT 在膀胱癌症惡病質的一致角色。



此次大會的報告內容把 Nutrition 列入專題討論 Patients with cancer and the importance of nutrition，由腫瘤專家營養學家及腫瘤照護團隊共同討論癌症患者以營養提供健康的生活方式，與我們研究的方向是相符，癌症惡體質將是未來研究的重要方向。



## 肆、建議事項

一、鼓勵同仁參與國際重要會議，包括臨床及基礎的會議，在臨床會議上，經由與會，了解泌尿科醫師臨床上的困難及最新治療方向，在基礎研究上，經由會議中的提問及思考，啟發未來研究的新方向。

二、培養新的研究人才，啟發年輕主治醫師，發現臨床上遇到的問題，利用基礎實驗證實問題發生的機轉，經由轉譯醫學研究，進而發展新的治療方法。