孙勇伟课题组与张志刚课题组在胰腺癌代谢研究领域取得新进展

· 学术前沿 ·

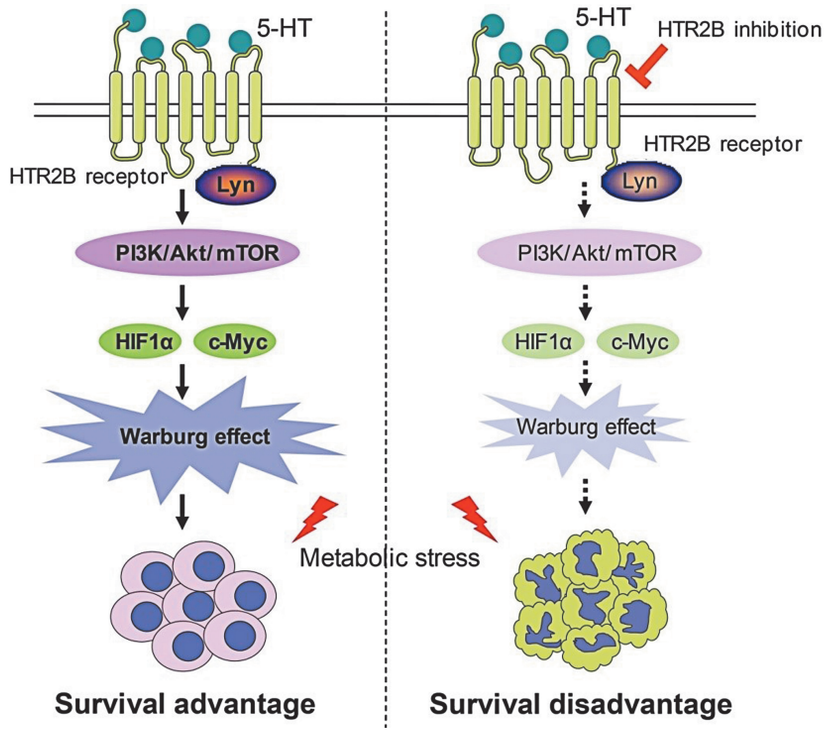
· 上海交通大学附属仁济医院

科研人员揭示神经递质 5-HT 系统调控胰腺肿瘤细胞在代谢应激条件下生长的新机制

上海交通大学附属仁济医院胰腺外科孙勇伟课题组及上海市肿瘤研究所张志刚课题组在消化道肿瘤及肿瘤代谢研究领域有新发现，成果以“Increased serotonin signaling contributes to the Warburg effect in pancreatic tumor cells under metabolic stress and promotes growth of pancreatic tumors in mice”为题发表于国际著名胃肠病学杂志 *Gastroenterology*。附属仁济医院上海市肿瘤研究所蒋书恒博士、李军副研究员和博士生董方元是论文的共同第一作者，孙勇伟主任和张志刚教授是共同通信作者。附属仁济医院上海市肿瘤研究所是论文的通信单位。

5-HT 是一种儿茶酚胺类的神经递质。除了神经细胞以外，免疫细胞、胰岛 beta 细胞以及肿瘤细胞都可以合成 5-HT。5-HT 具有非常广泛的生物学功能，不仅可以调节人的情绪、胃肠道的蠕动、免疫反应及骨发生，还可以影响内分泌功能、脂肪细胞的功能，其异常与肥胖、糖尿病等相关。课题组在胰腺癌的肿瘤微环境中发现 5-HT 系统紊乱，主要表现为 5-HT 合成酶 TPH1 的表达显著上调，5-HT 降解酶 MAOA 显著下调，而 5-HT 的功能靶受体 HTR2B 在胰腺癌细胞中显著上调，导致了 5-HT 信号通路在胰腺癌中异常的活化，最终促进了胰腺癌的生长和发展。该研究中利用胰腺癌的自发肿瘤模型 KPC（PDX1-Cre；LSL-Kras$^{G12D/+}$；Trp53$^{R172H/+}$）、患者组织来源的异体移植小鼠模型（PDX 模型）和多种胰腺癌细胞系，揭示了肿瘤微环境中异常活化的 5-HT 信号，促进 HTR2B-Lyn-p85 复合体的形成，增强了 PI3K-AKT-mTOR 的活化，从而提高了 c-Myc 和 HIF-1a 的蛋白水平，使得胰腺癌细胞的有氧糖酵解显著增强，促进了肿瘤细胞的生长。

在癌基因及相关基因国家重点实验室顾健人院士的指导下，张志刚教授与孙勇伟主任合作带领研究团队主要致力于神经—内分泌—免疫因素对肿瘤发生发展的影响，在肿瘤微环境的系统性调控方面做了一系列探索性的工作，发现多种神经内分泌因素能够调控肿瘤微环境。在早期的研究工作中报道单胺氧化酶 A 通过降解去甲肾上腺素 / 肾上腺素，抑制了去甲肾上腺素 / 肾上腺素所诱导的肝癌侵袭转移和抗失巢凋亡（*Journal of Hepatology*，2014）；盐皮质激素（醛固酮）可以通过激活其受体 MR 影响 miR-338-3p/PKLR 轴，调控肝癌细胞的有氧糖酵解（*Hepatology*，2015）。



引自：*Gastroenterology*, 2017, 153(1): 277-291
DOI：10.1053/j.gastro.2017.03.008

胰腺癌最典型的的特征就是结缔组织增生，致密的间质成分可以达到肿瘤组分的 90%，导致胰腺肿瘤细胞血供少，营养缺乏。癌细胞的快速分裂和生长需要大量能量，癌细胞通常依靠分解葡萄糖来获取能量。那么胰腺癌细胞如何在这种极端的生存条件下继续充分利用这些有限的能量来源，保持生长从而完成自己的恶性生物学功能呢？该研究阐明了影响这一环节的重要因素：肿瘤微环境中紊乱的 5-HT 系统。肿瘤细胞自身来源的 5-HT 通过自分泌作用于 HTR2B 受体，活化下游信号通路，增加肿瘤细胞在代谢应激条件下的有氧糖酵解，为细胞的生长提供大量的原料。其中，HTR2B 受体的抑制剂 SB204741 能够显著抑制 KPC 和 PDX 模型中胰腺癌细胞的生长。同时，HTR2B 受体的抑制剂已进入肺动脉高压的临床试验，因其安全性较好，有可能作为胰腺癌治疗的一种候选药物。

该研究得到了国家高技术研究发展计划、国家自然科学基金、癌基因及相关基因国家重点实验室院士基金和上海市重点医学专业课程基金的支持。