压力大真的会促癌？研究发现诱发癌症发展的新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/33716.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

压力大真的会促癌？研究发现诱发癌症发展的新机制

。中山大学肿瘤防治中心教授林东昕、研究员郑健团队研究发现，心理压力应激可通过激活交感神经系统释放去甲肾上腺素，作用于肿瘤细胞ADRB2受体，介导肿瘤RNA m6A去甲基化酶ALKBH5表达降低，引发肿瘤细胞表观转录组紊乱和微环境神经重塑的正反馈促癌环路。5月26日，相关成果发表于《自然-细胞生物学》（Nature Cell Biology）。

心理压力与多种癌症包括胰腺导管腺癌（简称胰腺癌）的预后密切相关，但其机制目前仍知之甚少。以往的研究显示，在癌症进展中，外周神经系统如交感神经和感觉神经功能紊乱可能有促癌作用，心理压力应激会影响神经系统的功能。然而，心理压力是否会调控胰腺癌微环境神经支配状态，从而影响癌症进展是一个有待阐明的重要问题。

研究团队通过构建胰腺癌基因工程小鼠（KPC小鼠）及原位移植瘤模型，测试了束缚应激、慢性不确定性应激，以及伤害感受应激对胰腺癌生物学行为的影响。研究通过整合转录组测序、染色质可及性测序及蛋白质组学等多组学分析，并结合体内外功能实验，揭示了心理压力应激诱导肿瘤细胞ALKBH5表达降低，介导胰腺癌进展的新促癌机制。

研究发现，心理压力应激通过激活胰腺癌微环境中的交感神经，活化去甲肾上腺素信号，导致癌细胞ALKBH5表达降低。ALKBH5降低引起癌细胞内RNA m6A修饰升高，激活细胞周期、Wnt、细胞增殖等通路，促进胰腺癌进展。高m6A修饰的RNA在“细胞外囊泡相关的m6A识别蛋白SND1”介导下被特异性分选并转运至细胞外囊泡。这些细胞外囊泡被癌细胞分泌到微环境中，被那里的神经摄取，促进其神经轴突生成相关基因的表达，从而促进肿瘤组织的神经生长，形成“交感神经激活-ALKBH5缺失-
细胞外囊泡介导神经重塑”的恶性正反馈环路，持续驱动胰腺癌进展。这一发现拓展了对RNA m6A修饰功能的新认识，即RNA m6A修饰可促进m6A修饰的RNA进入细胞外囊泡，并通过细胞外囊泡途径重塑肿瘤微环境中的神经，从而促进癌症进展。

研究进一步通过药物筛选，发现天然黄酮类化合物Fisetin（漆黄素）可有效阻断神经细胞摄取癌细胞分泌的携带m6A-RNA 的细胞外囊泡。在胰腺癌小鼠模型中，给予Fisetin可显著降低肿瘤组织的神经支配并抑制肿瘤进展，提示该化合物具有成药治疗胰腺癌的潜力。

该研究首次报道了心理压力应激通过“ALKBH5/m6A-细胞外囊泡轴”介导神经-肿瘤互作的促癌

新机制，为解释心理压力与癌症发生发展的关系及其可能的干预措施提供了实验证据。

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41556-025-01667-0

作者：朱汉斌，赵现廷 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发