Nature：重磅！揭示导致慢性鼻窦炎的细胞元凶

作者：writer 来源：生物谷

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1643.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！

2018年8月27日讯，慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis)不同于季节性过敏。它导致长达数月至数年的鼻窦发炎和肿胀，从而产生呼吸困难和其他症状，这会让患者感到痛苦。在某些人中，慢性鼻窦炎也会产生称为鼻息肉(nasal polyp)的组织生长物，而且当病情严重时，这种鼻息肉必须通过外科手术加以切除。

在一项新的研究中，通过对来自人类患者的数千个单细胞进行全基因组分析，来自美国麻省理工学院和布莱根妇女医院的研究人员在慢性鼻窦炎期间构建出人类屏障组织的首个全局细胞图谱。对这些数据的分析使得他们提出了一种可能解释着是什么维持着慢性鼻窦炎的新机制。相关研究结果于2018年8月22日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells。

他们的研究结果还解释着为何一些鼻窦炎患者会产生由呼吸道上皮细胞引起的鼻息肉。此外，他们的研究可能对科学家们如何思考和治疗其他的屏障组织慢性炎症性疾病(如哮喘、湿疹和炎症性肠病)产生更广泛的影响。 论文通信作者为麻省理工学院医学工程研究所核心成员Alex K. Shalek和布莱根妇女医院医学助理教授Nora Barrett。论文第一作者为麻省理工学院医学工程研究所博士后研究员Jose Ordovas-Montanes和布莱根妇女医院研究员Daniel Dwyer。

临床单细胞RNA测序

去年，Shalek和他的同事们开发了一种新的便携式技术，能够平行地快速地对来自少量临床样本的数千个单细胞的RNA含量进行测序。这种名为Seq-Well的技术允许科学家们观察单个细胞中的哪些转录程序被开启，从而让他们深入了解这些细胞的身份和功能。

在这项最新的研究中，这些研究人员将这种技术应用于来自慢性鼻窦炎患者的上呼吸道细胞，并猜测这些上皮细胞内的不同基因表达模式可能揭示出为什么有些患者会产生鼻息肉，而其他的患者则不会产生鼻息肉。 这种分析揭示出来自产生和不产生鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的基底上皮细胞(一种组织干细胞)中的基因表达存在着显著差异。在不产生鼻息肉的慢性鼻窦炎患者和健康人中，这些细胞通常形成平坦的覆盖着鼻腔内部的基底组织层。在产生鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中，这些细胞开始堆积并形成较厚的组织层而不是分化成宿主防御所需的上皮细胞亚群。

数十年来，科学家们已通过组织学实验观察到这种类型的组织异常，但是这项新研究揭示出来自产生鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的基底细胞已开启一种特定的基因表达程序，这解释了它们的分化轨迹受到沉默。这种程序似乎由IL-4和IL-13直接维持，其中已知IL-4和IL-13是在病理水平时过量

产生的促进过敏性炎症产生的免疫应答细胞因子。 这些研究人员发现，这些基底细胞也保留了它们接触IL-4和IL-13的记忆：当他们移除非鼻息肉组织和鼻息肉组织中的基底细胞时，在相同的条件下培养它们一个月，然后让它们接触IL-4和IL-13，结果发现来自产生息肉的慢性鼻窦炎患者的未受刺激的基底细胞已表达许多在未产生息肉的慢性鼻窦炎患者中经诱导后表达的基因。在IL-4和IL-13响应性记忆信号中，其中就包括来自一种控制细胞分化的称为Wnt的细胞信号转导通路的基因。

免疫学家早就知道B细胞和T细胞能够存储它们已接触的过敏原的记忆，这部分解释了为什么免疫系统可能在下次遇到相同的过敏原时反应过度。然而，这些新的发现提升孩子和基底细胞对这种记忆的贡献也很大。 鉴于作为一种干细胞，基底细胞产生在呼吸道上皮发现的其他细胞，因此这种记忆可能影响它们随后的基因表达模式和它们产生成熟的特化上皮细胞的能力。这些研究人员注意到病情严重的患者的呼吸道上皮中的细胞类型平衡遭受到严重影响，这导致细胞群体的多样性减少。 阻断人体中的细胞因子
这些研究结果提示出阻断IL-4和IL-13作用的努力可能是尝试治疗慢性鼻窦炎的一种好方法。

针对这种假设，这些研究人员使用阻断这两种细胞因子的一种相同受体的抗体进行验证。这种抗体已被批准用于治疗湿疹，并且正在进一步测试它的其他用途。这些研究人员分析了从一名产生鼻息肉的慢性鼻窦炎患者在接受这种抗体治疗之前和之后获取的基底细胞中表达的基因。他们发现IL-4和IL-13激活的大多数基因(但不是全部基因)已恢复到正常的表达水平。

这提示着阻断IL-4和IL-13有助于将基底细胞和分泌细胞恢复到一种更健康的状态，但是仍然存在着某种残留的遗传特征。 这些研究人员如今正在计划进一步详细分析基底细胞如何储存炎症记忆的分子机制，这可能有助于他们发现其他的药物靶标。他们还正在研究影响身体其他部位的炎症性疾病，比如炎症性肠病，在这种疾病中，炎症通常会导致可能变成癌症的息肉。研究肠道中的干细胞是否也可能记住免疫事件、维持疾病并在肿瘤形成中发挥作用，将是开发炎症诱发性癌症的早期干预措施的关键。

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