科学家揭示过敏性气道炎症新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40517.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！

科学家揭示过敏性气道炎症新机制

。哮喘是常见的肺部过敏性疾病，许多患者接受吸入性糖皮质激素和β2受体激动剂等标准治疗后，气道高反应症状仍难以控制。因此，解析过敏原启动气道上皮警报反应及炎症放大的分子机制，对理解过敏发病机制、寻找新的干预手段具有重要意义。

外源蛋白进入机体后通常会被免疫系统识别并引发不同程度的免疫反应，只有少数能够诱导过敏。现有研究发现，过敏原仅存在于约2%的蛋白家族中，功能类型高度集中，以蛋白酶类过敏原最为多见。这类过敏原可能具有特殊的上皮刺激和免疫放大潜能，但其被气道上皮细胞感知并转化为2型炎症信号，仍有待阐明。

近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心与上海药物研究所等合作揭示环境过敏原可通过全新的铁依赖机制，激活肺上皮细胞中的GSDMD，促进IL-33释放并启动过敏性气道炎症，为哮喘等疾病的防治提供了新思路。

花粉、尘螨、真菌蛋白酶等环境过敏原进入气道后，最先与肺上皮细胞发生作用，诱导IL-33等“警报素”释放，继而激活2型固有淋巴细胞（ILC2），驱动嗜酸性粒细胞浸润、黏液分泌和气道组织损伤。

此次研究发现，过敏原刺激后，肺上皮细胞内游离铁迅速升高，通过不依赖传统蛋白酶的方式切割并激活GSDMD。

研究人员在木瓜蛋白酶和屋尘螨诱导的小鼠模型中观察到，过敏原刺激后，肺组织内铁含量快速上升，并与IL-33释放同步。研究显示，铁螯合剂可显著抑制GSDMD剪切和IL-33释放，补充铁则会增强这一反应；而在GSDMD缺失小鼠中，该效应明显消失，证明铁的促炎作用高度依赖GSDMD。

机制研究表明，细胞膜表面的蛋白酶激活受体PAR1是过敏原感知的重要入口。木瓜蛋白酶可直接切割PAR1，继而启动NCOA4介导的铁蛋白自噬，释放更多游离铁，证实铁动员是这一炎症通路的核心步骤。研究进一步发现，PCBP2递送的铁在局部触发芬顿反应，产生短距离羟基自由基，实现对GSDMD的氧化性剪切。这一过程不依赖经典炎症小体半胱天冬蛋白酶。

体内实验显示，铁螯合剂预处理可显著缓解木瓜蛋白酶诱导的小鼠气道炎症，表明铁促进炎症的作用高度依赖GSDMD，确认“铁-GSDMD-IL-33”轴是过敏原诱导2型免疫反应的重要驱动通路。

研究提出了全新的过敏性气道炎症启动机制，不仅拓展了人们对GSDMD激活方式和铁代谢免疫功能的认识，也提示靶向PAR1、铁动员、PCBP2或局部铁反应过程，可为哮喘等过敏性炎症疾病提供新的干预思路。

相关研究成果发表在《细胞》（*Cell*）上。

论文链接

铁离子驱动的GSDMD非酶剪切示意图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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