
Science：揭示肺神经内分泌细胞扩大过敏性哮喘反应机制

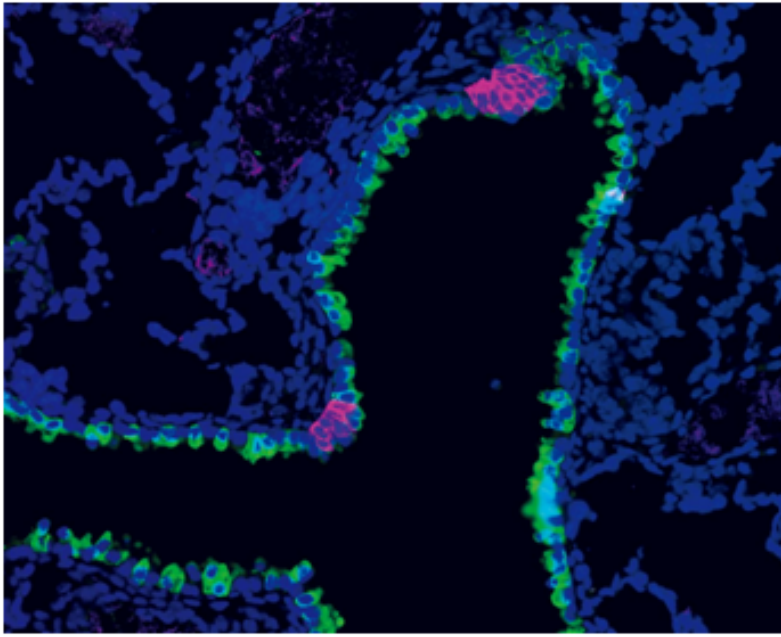
作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/885.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！

肺部具有较大的表面面积，能够检测吸入空气中的信号并对它们作出反应。肺部和环境之间的异常相互作用导致许多疾病，如哮喘。体外数据表明肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cell, PNEC)是一类罕见的气道上皮细胞，可起着化学传感器的作用。一旦在体外培养中受到刺激，它们会释放出富含神经肽、胺类化合物和神经递质的致密核心囊泡。这些生物活性分子能够引发免疫反应和生理反应。最近开展的一项体内研究揭示出PNEC正常地形成被称作神经上皮小体(neuroepithelial body)的自聚集单元是限制初始肺部(naïve lung)中的免疫细胞数量所必不可少的。然而，人们并不清楚PNEC是否能够在体内将外源性气道信号(如过敏原)转化为下游级联反应。

为了检验PNEC在肺部中起着化学传感器作用的假设，来自美国加州大学圣地亚哥分校、威斯康星大学麦迪逊分校、加州大学旧金山分校、华盛顿大学和中国上海交通大学的研究人员通过让气道上皮细胞中的Ascl1失活培育出缺乏PNEC的小鼠突变体。他们遵照现存的哮喘模型规定，让这些小鼠突变体接触卵清蛋白或屋尘螨。他们测试这些小鼠突变体是否显示出与对照小鼠不同的哮喘反应，并通过鉴定PNEC的分子效应物和细胞靶标阐明了它们的作用机制。作为对这些在小鼠中的功能测试的补充，他们还研究了人类哮喘患者的PNEC是否会出现病理变化。相关研究结果发表在2018年6月8日的Science期刊上，论文标题为Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses。



图片来自Science, doi:10.1126/science.aan8546

尽管在基线时是正常的，但是在遭受过敏原激发(allergen challenge)后，相比于对照小鼠，这些Asc11发生突变的小鼠(即小鼠突变体)表现出严重下降的杯状细胞增生(goblet cell hyperplasia)和免疫细胞数量。在研究可能产生的分子效应物时，这些研究人员发现在遭受过敏原激发后，相对于对照小鼠，PNEC产生的几种产物在这些小鼠突变体中下降了，这些产物包括降钙素基因相关肽(CGRP)和 γ -氨基丁酸(GABA)。在探究可能存在的细胞靶标时，他们发现与PNEC相类似的是，2型先天性淋巴细胞(ILC2)在气道分叉处富集。

作为PNEC产生的一种产物，CGRP刺激体外培养的ILC2产生白细胞介素-5(IL-5)。相反，让ILC2中的CGRP受体基因Calcr1失活会抑制对过敏原作出的免疫反应。与CGRP不同的是，GABA并不导致ILC2分泌的细胞因子增加。相反，让GABA生物发生失活导致在遭受过敏原激发后发生的杯状细胞增生存在缺陷，这提示着GABA是气道上皮中发生的这种反应所必需的。此外，在遭受过敏原激发后，给这些发生Asc11突变的小鼠注入CGRP和GABA的混合物可恢复免疫细胞增加和杯状细胞增生，这就表明这两种产物是PNEC在体内的主要分子效应物。

与这些来自小鼠的研究结果相一致的是，这些研究人员发现在人类哮喘患者中，PNEC的数量和它们形成的自聚集单元大小都增加了，这可能是这些患者对过敏原作出更强免疫反应的原因。这些研究结果证实尽管PNEC是气道中一个罕见的细胞群体，但是它们在将气道中的过敏原信号放大为粘膜2型免疫反应中起着至关重要的作用。具体而言，PNEC通过它们产生的产物GABA刺激气道上皮粘液产生。与此同时，PNEC通过它们产生的另一种产物CGRP刺激ILC2产生细胞因子，这些细胞因子接着招募下游的免疫细胞。PNEC和ILC2在富集气道颗粒的气道分叉处形成神经免疫模块。

这些研究结果表明PNEC-ILC2轴的功能是检测气道中的输入信号，如过敏原，并将这些输入信号放大为肺部中的输出信号，如过敏性哮喘反应。

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](http://www.iikx.com)转发