

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

演講者：曾資凱

時間: 13:10-14:00, 06. 07, 2023

講評教授：凌斌老師

地點：醫學院 601

標題：RNA-binding protein RBM3 intrinsically suppresses lung innate lymphoid cell activation and inflammation partially through CysLT1R

作者：Jana H. Badrani, Allyssa N. Strohm, Lee Lacasa, Blake Civello, ...Taylor A. Doherty

期刊：*Nature communication*. Vol 13, Issue 1, ISSN 4435 (2022)

背景 Innate lymphoid cells (ILC)在產生促炎細胞因子促進 asthma 和 fibrosis 中的肺部炎症扮演重要的角色。真菌過敏原 *Alternaria* 透過刺激肺上皮細胞使其釋放警報素 IL-33 和 TSLP，一旦受到 IL-33 和 TSLP 的誘導，ILC2 可能會分泌 2 型細胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13，增強 2 型 asthma 患者的氣道炎症和氣道高反應。⁽¹⁾ 在過去的一篇研究中，作者證明 ST2⁺ ILC2 表達 IL-17A 類似於 ILC3，並通過誘導 Cysteinyl leukotrienes 促進 asthma 患者的肺部炎症。⁽²⁾ 據報導，Naïve ILC2s 表達由 Zfp36 編碼而成的 RNA 結合蛋白 tristetraprolin (TTP) 去抑制 2 型細胞因子的產生。因此，作者闡明了另一種 RBP RBM3 在 ILC 中受到過敏原誘導後的功能。

方法 為了表徵 RBM3 在活化的肺 ILC 中的表達，WT 小鼠接受 *Alternaria* 的攻擊，使用流式細胞儀分析 ILC 的細胞群。使用 RNA-seq 和 qPCR 確認 RNA 結合蛋白的表達。為了研究 RBM3 在 ILC 反應中的作用，*Rbm3*^{-/-} 小鼠接受 *Alternaria* 或 IL-33 的刺激以建立 asthma 模型，使用流式細胞儀分析粒細胞以擊 2 型和 3 型炎性的 ILC 群體的表達。ELISA 檢測 IL-5、IL-13 和 IL-17A 的濃度。為了研究 RBM3 對 ILC 的內在影響，混合骨髓嵌合體小鼠(CD45.1/CD45.2)的建立是將來自 WT 和 *Rbm3*^{-/-} 小鼠的骨髓細胞，以 1:1 的比例注射至受輻射破壞骨髓的小鼠，並給予時間重建骨髓。最後，為了探索 *Rbm3* 和 CysLT1R 依賴性信號通路之間的關係，使用 RNA-seq 確認轉錄子在 WT、*Rbm3*^{-/-} 和 *Rbm3*^{-/-}*cyslt1r*^{-/-} 小鼠的 ILC 上的表達。

結果 首先，作者證明在受到 *Alternaria* 或 IL-33 刺激後，除了 Zfp36，RNA 結合蛋白 RBM3 在 ILC 中高表達。其次，當缺乏 RBM3 時受到 *Alternaria* 或 IL-33 刺激後，促進 2 型和 3 型炎症以及 ILC 的活化和增殖，即使在缺乏適應性免疫的情況也是如此。此外，在混合骨髓嵌合體小鼠實驗中表明，受到 *Alternaria* 的誘導後，發現 *Rbm3*^{-/-} ILCs 具有細胞內在的 2 型反應。最後，受到 *Alternaria* 誘導後的 *Rbm3*^{-/-} 小鼠中，2 型和 3 型細胞因子的表達增強需要 CysLT1R 的表達才能夠達成。

結論 這篇研究表明，在受到 *Alternaria* 或 IL-33 的刺激後，RBM3 抑制 ILC2 的活化和增殖以及 2 型和 3 型細胞因子的產生。此外，RBM3 部分通過 CysLT1R 訊號通路內在地調節細胞因子、轉錄因子、存活基因和受體。因此，RNA 結合蛋白 RBM3 是抑制 ILC2 活化的關鍵調節因子，防止 ILC2 在肺部過敏炎症進展為 ILC3 like ILC2。

文獻

- (1) Ting Cai et al., "IL-17-producing ST2⁺ group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation." *J. Allergy Clin Immunol*, Vol 143, Issue 1, 2019
- (2) Yuki Hikichi et al., "Posttranscriptional regulation of ILC2 homeostatic function via tristetraprolin." *J Exp Med*, 6 December 2021