

Протеинтирозинфосфатаза Т-клеток защищает функцию кишечного барьера, ограничивая ремоделирование эпителиального плотного контакта

Рональд Р. Марчеллетта¹, Морти Кришнан², Марианна Р. Спалингер², Тайлаур В. Плаконе¹, Рочио Альварес², Аника Сайос-Бекерра², Винициус Канале², Э. Х. Шавки², Янг Су Парк¹, Лукас Х. П. Бернте¹, Стивен Миерс¹, Мишель Л. Тремблей³, Ким Э. Барретт¹, Эван Кристофиак⁴, Бечара Качар⁴, Дермот П. Б. МакГоверн⁵, Кристофер Р. Вебер⁶, Элейн М. Хэнсон¹, Ларс Экманн¹ и Деклан Ф. МакКоул²

1 - Кафедра гастроэнтерологии, Факультет медицины, Школа медицины, Университет Калифорнии, Сан-Диего, Ла-Хойя, Калифорния, США. 2 - Кафедра биомедицины, Школа медицины, Университет Калифорнии, Риверсайд, Риверсайд, Калифорния, США. 3 - Кафедра биохимии, Исследовательский центр рака Гудмана, Факультет медицины и медицинских наук, Университет МакГилла, Монреаль, Квебек, Канада. 4 - Национальный институт глухоты и других расстройств коммуникации, Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США. 5 - Фонд Ф. Виджая, Исследовательский институт воспаления кишечника и иммунобиологии, Медицинский центр Седарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния, США. 6 - Кафедра патоморфологии, Университет Чикаго, Чикаго, Иллинойс, США.

Исследования общегеномной связи выявили, что мутации с потерей функции белка тирозинфосфатазы нерцепторного типа 2 (*PTPN2*) повышают риск развития хронических иммунных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и целиакия. Эти состояния связаны с увеличением кишечной проницаемости в качестве раннего этиологического явления. Цель настоящего исследования состоит в изучении последствий недостаточной активности продукта гена *PTPN2*, протеина тирозинфосфатазы Т-клеток (ТСРТР), в отношении функции кишечного барьера и организации плотного контакта *in vivo* и *in vitro*. В настоящей работе мы продемонстрировали, что ТСРТР защищает от дисфункции кишечного барьера, вызванной воспалительным цитокином ИФН- γ с помощью 2 механизмов: сохранение локализации плотных контактов 1 и окклюдина в апикальных плотных контактах и ограничение экспрессии и вставки катионного порообразующего трансмембранного белка даудина-2 в местах плотного контакта через повышение регуляции ингибиторной цистеинпротеазы матриптазы. Мы также подтвердили, что ОНП с потерей функции *PTPN2* rs1893217 связан с повышенной экспрессией кишечного клаудина-2 у пациентов с ВЗК. Более того, повышенный уровень даудина-2 и параклеточное движение электролита в эпителиальных клетках с дефицитом ТСРТР, были нормализованы с помощью рекомбинантной матриптазы. Наши результаты определяют четкую и важную роль для эпителиального ТСРТР в сохранении целостности кишечного барьера, тем самым предлагая механизм, посредством которого мутации *PTPN2*

вносят вклад в ВЗК.

Источник:

Журнал клинических исследований (JCI, The Journal of Clinical Investigation)

Журнал клинических исследований, 2021 г.; 131(17):e138230.

<https://doi.org/10.1172/JCI138230> (*J Clin Invest.* 2021 ;131 (17):e138230.

<https://doi.org/10.1172/JCI138230>)