

Рецепторы простаноида E типа 4 способствуют разрешению воспаления кишечника путем блокировки эпителиального некроптоза

Джей В. Патанкар^{1,2}, Тая М. Мюллер^{1,2}, Шринивас Кантам³, Мигель Гонсалес Акера^{1,2}, Фабрицио Мачиа^{1,2}, Кристина Шейбе^{1,2}, Мусуми Махапатро^{1,2}, Кристина Хешлер^{1,2}, Юйцян Юй^{1,2}, Вей Ли^{1,4}, Барабара Рудер^{1,2}, Клаудиа Гюнтер^{1,2}, Мориц Леппкес^{1,2}, Мано Дж. Мэтью^{5,10}, Стефан Вирц^{1,2}, Клеменс Неуферт^{1,2}, Аня А. Кюхль^{6,7}, Джей Пакетте^{8,11}, Кеван Джейкобсон⁹, Раха Атрея^{1,2}, Себастьян Зундлер^{1,2}, Маркус Ф. Неурат^{1,2}, Роберт Н. Янг^{1,3} и Кристоф Бекер^{1,2}.

Воспалительные заболевания кишечника манифестируют посредством повышенного уровня гибели эпителиальных клеток кишечника (ЭКК), что ухудшает кишечный барьер, активируя иммунные клетки и приводя к большей гибели ЭКК. Эндогенные сигналы, которые предотвращают гибель ЭКК и нарушают этот замкнутый круг, позволяя разрешиться кишечному воспалению, остаются в основном неясными. В настоящей работе мы демонстрируем, что сигнализация простагландина E2 через рецептор 4 простаноида типа E (EP4) на ЭКК подавляет некроптоз эпителия и приводит к разрешению колита. Мы обнаружили, что экспрессия EP4 коррелирует с улучшенным исходом ВЗК, а также что активация EP4 приводит к транскрипционной сигнатуре, соответствующей разрешению кишечного воспаления. Также мы показали, что нарушение регуляции некроптоза предотвращает разрешение, а агонизм EP4 подавляет некроптоз в ЭКК человека и мышей. Механистически, сигнализация EP4 на ЭКК сходится на взаимодействующей с рецептором протеинкиназе 1 для подавления активации, вызванной фактором некроза опухоли и мембранной транслокации эффектора некроптоза киназы смешанного происхождения доменоподобной псевдокиназы. Если говорить обобщенно, наше исследование указывает, что EP4 способствует разрешению колита путем подавления некроптоза ЭКК.