

Krista Kuuliala, Johanna Louhimo ja Seppo Meri

## Nekroptoosi infektioiden ja tulehdussairauksissa – solut viimeisellä portilla

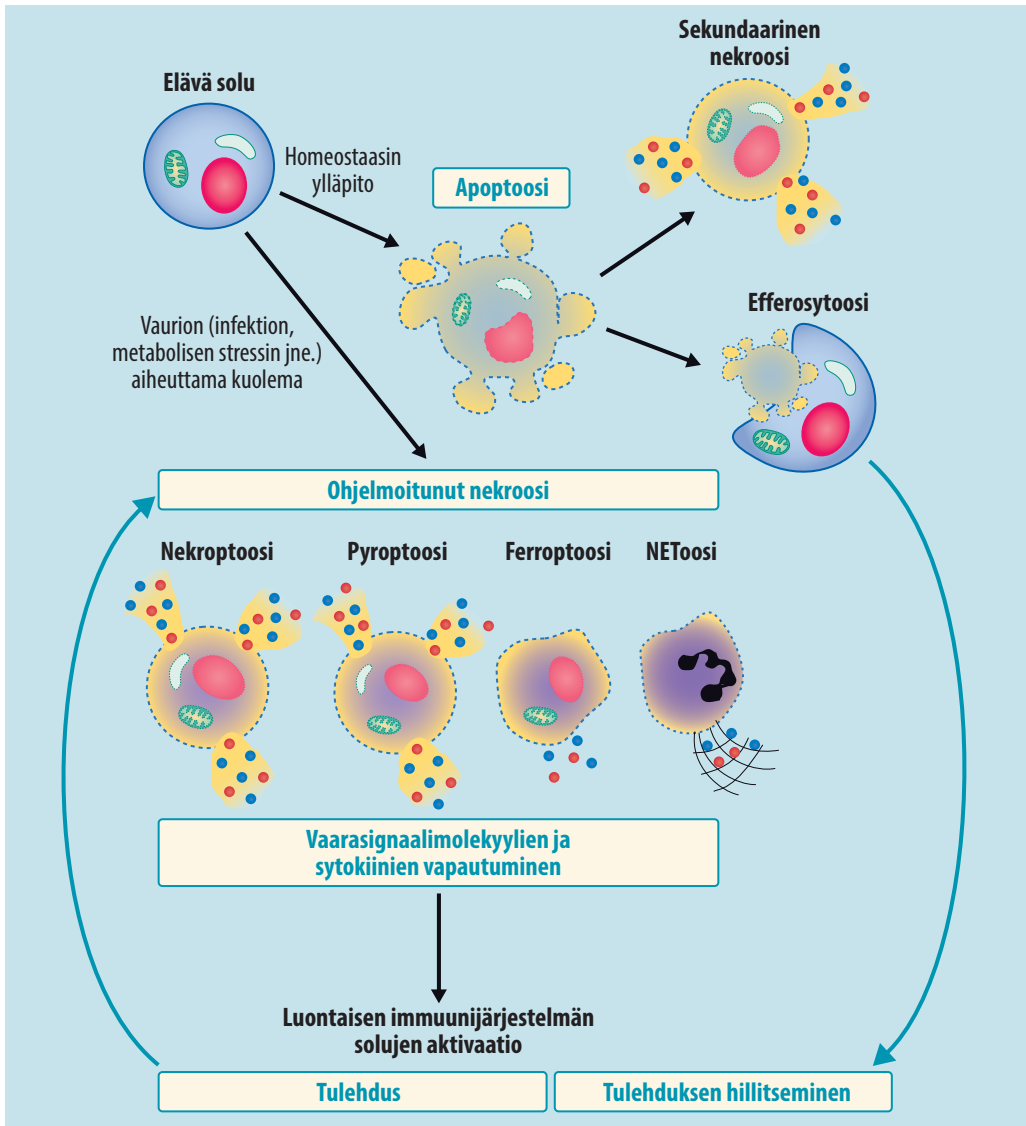
Ohjelmoitunutta solukuolemaa tarvitaan elinten kehittämisessä, kudosten homeostaasin ja uusiutumiskyvyn ylläpidossa sekä puolustusjärjestelmän toiminnan säätelyssä. Sen ainoana muotona pidettiin pitkään kaspasientsyymien säätelyä, tulehdusta lietsomatonta apoptoosia. Nykyään tiedetään, ettei tulehdus- ja soluvauriosignaalin laukaisema nekroosikaan ole vain kontrolloimaton solutuho, vaan siitä on aktivoitumiskykyisiä geneettisesti ohjelmoituneita muotoja, joista tunnetuin on nekroptoosi eli tulehdusliittämällä ohjelmoitunut nekroottinen solukuolema. Keskeiset solunsisäisessä nekroptoosisignaaloinnissa toimivat proteiinit ovat RIP (receptor-interacting protein kinase) 1, RIP3 ja MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein). Niiden aktivoituessa, esimerkiksi virus- (muun muassa koronavirus) tai bakteeri-infektion yhteydessä, nekroptoottisesta solusta vapautuu vaarasignaalimolekyylejä. Nekroptoosi aiheuttaa tulehdusreaktion, jolla voi kudostuhon ohella olla regeneratiivisia vaikutuksia. Nekroptoositutkimus on avannut uusia näkymiä immuunipuolustuksen keinoihin ja tulehdusliittämällä sairauksien patogeneesiin sekä mahdollisuuksiin vaikuttaa näihin.

Viime vuosina on kumoutunut käsitys siitä, että monisoluisien eliöiden solukuolematyyppejä olisi vain kaksi: geneettisesti ohjelmoitunut apoptoosi, joka ei aiheuta tulehdusvasteita, ja nekroosi, jossa äkillinen vakava fysikokemiallinen vaurio johtaa hallitsemattomasti solun hajoamiseen ja tulehdussignaaleina toimivien molekyylien vapautumiseen. On selvinnyt, että apoptoosista on olemassa alatyyppejä, ja nekroosistakin on eri yhteyksissä todettu aktivoituvia ja ohjelmoituneita, osin limittäisin mekanismein toimivia muotoja (KUVA 1) (1). Tunnetuin ohjelmoituneen nekroosin muoto on nekroptoosi.

Nekroptoosi voi käynnistyä soluissa muun muassa tuumorinekroositekijä (TNF)- ja muiden kuolemareseptorien, hahmontunnistustai interferonireseptorien tai solunsisäisten RNA- tai DNA-tunnistemolekyylien sidottua ligandeaan (KUVA 2) (2,3). Se voi olla myös reperfuusioaurion seuraus. Nekroptoosi etenee erilaisten molekulaaristen reittien kautta, joista tutkituin on TNF:n laukaisema reitti. Sen ytimessä on RIP1:n ja RIP3:n vuorovaikutus,

jonka seurauksena RIP3 aktivoi fosforyloimalla ”toteuttajakinaasi” MLKL-proteiinin. MLKL oligomerisoituu ja tekee reikiä solukalvoon ja mitokondrioihin. Näin solusta pääsee vapautumaan vaurioitostokuvia (damage-associated molecular pattern, DAMP), kuten uraattia, HMGB1:tä (high mobility group box 1), S-100-proteiineja, adenosiniitrifosfaattia (ATP), sytokiineja kuten interleukiineja (IL) 1 $\alpha$  ja 33 sekä jopa kokonaisia mitokondrioita (2,3).

Nekroptoottisen solun rakenne on selvästi erilainen kuin apoptoottisen: nekroptoosisa solun kromatiini ei tiivisty eikä soluelimiä sitovia apoptoottisia kappaleita synny. Nekroptoosin aikana solut kykenevät myös tuottamaan proteiineja, jotka voivat vielä vapautumisvaiheessa muokkautua. Immuunisolut aktivoituvat tunnistettuaan DAMP-rakenteita pintareseptoreillaan, jolloin niiden sytokiini- ja kemokiinituotanto lisääntyy ja tulehdusvaste aktivoituu (2,3). Apoptoosiin verrattuna nekroptoosi aiheuttaa näin voimakkaamman tulehdusreaktion ja kehon hälytystilan.



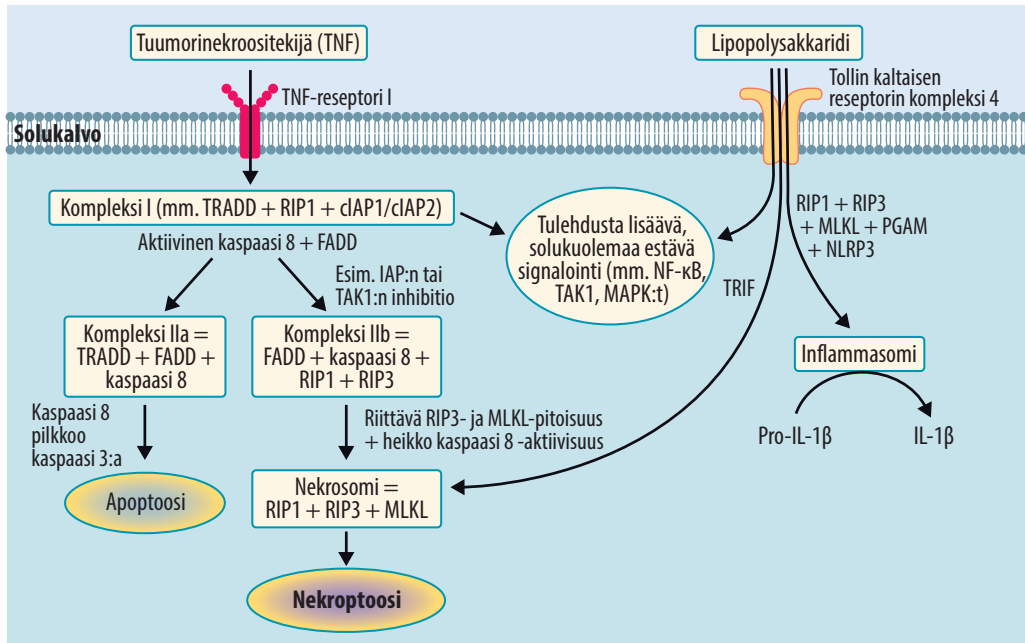
**KUVA 1.** Ohjelmoituneet solukuoleمامuodot ja tulehdus (1). Efferosyytit kuten makrofagit syövät kaspasien aktivaation apoptoosiin ajamia soluja ja erittävät tulehdusta hillitseviä sytokiineja. Jos tämä puhdistuma ei ole tehokas, sekundaarinen nekroosi tuhoaa apoptoottiset solut vähäisin tulehduksellisin seurauksin. Ohjelmoitunut nekroosi käsittää RIP1:n ja -3:n sekä MLKL:n ohjaileman nekroptoosin, inflammasomivälitteisen pyroptoosin, rauta-aineenvaihduntaan ja lipidien peroksidaatioon liittyvän ferroptoosin sekä hapen reaktiivisten muotojen indusoiman NEToosin.

MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein; NET = neutrophil extracellular trap; RIP = receptor-interacting protein kinase

## Taudinaiheuttajat nekroptoosiapajilla

Tauteja aiheuttaville viruksille on kehittynyt lukuisia keinoja vältellä isännän immuunipuolustusta ja varmistaa viruksen leviäminen. Keinoihin kuuluu ohjelmoituneen solukuoleman

manipulointi. Esimerkiksi ihmisen herpes-, papillooma- ja ontelosyylävirukset tuottavat apoptoosireitillä toimivan kaspasii 8:n estäjiä (4). Kaspasii 8 pilkkoo RIP1:tä ja -3:a sekä RIP1:tä deubikitiinivaa entsyymiä ja on näin nekroptoosiprosessin merkittävin luontainen estäjä. Virusinfektiota pidettiin pitkään ai-



**KUVA 2.** Nekroptoottinen solusisäinen signaali pääpiirteittäin (2,3). Nekroptoosisignaali voi käynnistyä useista eri soluvaurioiden tai infektion merkkejä tunnistavista reseptoreista. Nekroptoosin toteutumisessa keskeisiä ovat RIP3 ja MLKL ja sen estämisessä kaspaasi 8.

cIAP = cellular inhibitor of apoptosis protein; FADD = Fast-associated death domain protein; IL = interleukiini; MAPK = mitogen-activated protein kinase; MLKL = mixed lineage kinase domain-like protein; NF-κB = nuclear factor-kappaB; NLRP = NACHT, LRR and PYD domains-containing protein; PGAM = mitochondrial serine/threonine protein phosphatase; RIP = receptor-interacting protein kinase; TAK = transforming growth factor-beta-activated kinase; TRADD = tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein; TRIF = Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor protein inducing interferon-beta

noana fysiologisena tilanteena, jossa nekroptoosia esiintyy (2). Nekroptoosi on olennainen mekanismi esimerkiksi koronaviruksen aiheuttaman keuhkovaurion kehittymisessä. Sittenmin on havaittu useiden taudinaiheuttajien herättävän infektoituneissa soluissa nekroptoosia suoraan tai epäsuorasti, mikä voi olla joko taudinaiheuttajan tai isännän edun mukaista.

Mikrobi-infektioihin voi liittyä nekroptoottista kudostuhoa. Monet bakteeritoksiinit muodostavat huokosia kohdesolujen solukalvoon, mikä stimuloi nekroptoosiohjelmia. Esimerkiksi *Serratia marcescens* -bakteerilla infektoitujen hiirten keuhkokuumevaurioiden merkittävänä tekijänä on toksiinien laukaisema alveolaaristen makrofagien nekroptoottinen kato (5). Ihmiselle hyvin vaaralliset taudinaiheuttajat, kuten tavallisesti kaikille yleisimmille mikrobilääkkeille vastustuskykyinen *Acinetobacter baumannii* ja lintuinfluenssavirus H7N9 akti-

voivat sekä apoptoosia että nekroptoosia (6,7). Apoptoosilla lamautetaan isännän immuunijärjestelmän soluja ja nekroptoosi puolestaan antaa bakteereille ravintoa sekä helpomman pääsyn kudoksiin. *A. baumannii* on opportunistinen taudinaiheuttaja, joka kolonisoi usein ihon palovammoja ja leikkaushaavoja sekä tehohoitopotilaan hengitysteitä. Jälkimmäisessä tapauksessa se aiheuttaa keuhkokuumeita.

*Klebsiella pneumoniae* -bakteerin infektoimisessa neutrofiileissa prokaspasi 8:n prosessoituminen aktiiviseksi entsyymiksi vähenee. Tämä muuttaa fosfolipidejä siirtävän proteiinin aktiivisuutta, jolloin solukalvojen sisälehdyn fosfosiini ei päädy solukalvon ulkolehdylle toimimaan apoptoottisena ”syö minut” -signaalina makrofageille. *K. pneumoniae* -bakteerin infektoimat neutrofiilit kuolevat nekroptoottisesti (8). Näin bakteeri kykenee piiloutumaan ja lisääntymään solujen sisällä ja lamauttamaan

tärkeimmät sitä torjuvat solut. *Klebsiella*-bakteerin immuuniväistöominaisuudet ja lisääntyvä mikrobilääkeresistenssi tekevät siitä aiempaa uhkaavamman taudinaiheuttajan. Se aiheuttaa keuhkokuumeita, virtsatieinfektioita ja sepsisiä. Erityisiä riskiryhmiä ovat vauvat, vanhukset ja immuunipuutteiset henkilöt.

MLKL:n on äskettäin osoitettu sitovan *Listeria monocytogenes* -bakteereita ja estävän niiden jakautumisen epiteelisolujen solulimassa, mikä ei johda solukuolemaan. Suun kautta annettu *Listeria* aiheutti systeemisen infektion RIP3-puutteisille mutta ei valtatyyppin hiirille. Koska RIP3- ja MLKL-proteiineja esiintyy ohutsuolen epiteelisoluissa runsaasti verrattuna moniin muihin ei-immuunisoluihin, RIP3-MLKL-reitin toiminta on mahdollisesti merkittävä puolustuskeino enteropatogeenisia taudinaiheuttajia vastaan (9).

*Listeria*-bakteerin infektoimat maksan Kupfferin solut kuolevat nekroptoottisesti, mikä houkuttelee paikalle muun muassa basofiileja. Vasteena IL-33:n vapautumiseen basofiilit tuottavat IL-4:ää, joka edistää verenkierron monosyyteistä kehittyvien makrofagien vaihtoehtoista aktivaatiota. Nämä korvaavat kuolleet Kupfferin solut ja maksan homeostaasi palautuu (10). Tämä on hyvä esimerkki kehon kyvystä korjata vaurioita nekroptoosia hyödyntämällä.

## Systeeminen tulehdus – mitä vaikeampi, sitä nekroptoottisempi

Systeemisissä tulehdustiloissa, kuten sepsiksessä ja akuutissa haimatulehduksessa, nekroptoosi on yleensä sekä paikallisesti että systeemisesti haitallinen prosessi. Tämä sopii sen tulehdusreaktiota voimistavaan kykyyn. Vaikean haimatulehduksen hiirimallissa nekroptoosi on pääasiallinen asinaari- eli rauhasrakkulasolujen kuolintapa (11). Tulehtuneessa haimassa nekroptoosia voi suosia antiapoptoottisen mikroRNA-21:n yli-ilmentyminen (12). Vaikean sepsiksen hiirimallissa RIP3:n puutos vähentää elinvaurioiden kehittymistä (13).

”Sytokiinimyrskyä” on yleisesti pidetty merkittävimpänä tekijänä systeemiseen tulehdusreaktioon liittyvissä verisuonivaurioissa, sokis-

sa ja kudostuhossa. Lisäksi endoteelisolujen nekroptoosi voi olla merkittävä välittäjämekanismi äskettäin julkaistujen hiirikoetulosten perusteella (14). Rottamalla perusteella myös vaikean akuutin haimatulehduksen nesteytyshoidon komplikaatio, suolen seinämän vaurio, on nekroptoosin seurausta (15). Nekroptoosin aiheuttamaa endoteelivauriota tutkitaan vilkkaasti, koska sitä oletettavasti tavataan monissa eri taudeissa.

Nekroptoosi- ja apoptoosisignaalointi voivat tarjota myös uusia biomarkkereita tulehdusten ja kudostuhojen tunnistamiseksi ja niiden vakavuuden arviointiin. Esimerkiksi tehohoitopotilaiden plasman pieni TRAIL-pitoisuus (TNF-related apoptosis-inducing ligand) on useissa tutkimuksissa liittynyt septisen sokin ja elinvaurioiden esiintymiseen ja korreloinut käänteisesti plasman RIP3-pitoisuuden kanssa (16). TRAIL houkuttelee aktivoituneita valkosoluja tulehduspaikalle ja edistää niiden apoptoosia.

## Nekroptoosi tulehduksen jatkumisessa ja kroonistumisessa

Nekroptoottiset prosessit nivoutuvat akuutin tulehduksen lisäksi tulehdustilan pitkittymiseen ja kroonistumiseen (3). Systeemisen tulehduksen arvellaan myötävaikuttavan esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien kehitykseen. Ateroskleroosin hiirimallissa verisuonten plakkien ytimessä on todettu aktivoitunutta RIP3:a. RIP3-puutoksessa kymmenen tutkitun tulehdusta lisäävän sytokiinin (muun muassa IL-1 $\alpha$ :n) ilmentyminen plakeissa väheni, jolloin leesioihin hakeutui vähemmän aktivoituneita monosyyttejä ja leesiot olivat kooltaan pienempiä. Mikä merkittävintä, RIP3-puutos pidensi selvästi ateroskleroottisten hiirten elin-aikaa (17). Plasman suurta RIP3-pitoisuutta on esitetty myös lupaavaksi sepelvaltimotaudin ja sen vakavuuden merkkiaineeksi (18).

Tulehdusreaktiolla ja sytokiineilla on merkittävä osuus myös syövän kehittämisessä. Nekroptoosilla voi olla syöpätaudeissa monenlaisia, syövän tyyppistäkin riippuvia vaikutuksia. Syöpäsoluissa nekroptoosireitin keskeisten signaalintimolekyylien ilmentyminen on usein

## Ydinasiat

- ▶ Nekroptoosi on tulehdussignaalien tai soluvaurion käynnistämä ohjelmoituneen nekroosin muoto.
- ▶ Nekroptoosi on osoittautumassa merkittäväksi useiden infektiio- ja tulehdussairauksien patogeenisissä.
- ▶ Keskeisiä molekulaarisia tapahtumia nekroptoosissa ovat solunsisäisten kinaasien RIP1:n, RIP3:n ja MLKL:n aktivoituminen ja vaarasignaalmolekyylien vapautuminen solusta.
- ▶ Nekroptoosiin vaikuttavia kehitteillä olevia lääkkeitä pidetään lupaavina tulehdussellisten sairauksien tulevaisuuden hoitomuotoina.

normaalia vähäisempää, mikä voi vähentää nekroptoottisen kuoleman ja lisätä syövän leviämisen todennäköisyyttä. Esimerkiksi rinta-, maha-, munasarja- ja paksusuolisyövässä sekä akuutissa myelooisessa leukemiassa nekroptoosireitin tekijöiden vähentyneen ilmentymisen on havaittu liittyvän huonompaan ennusteeseen.

Toisaalta nekroptoosissa vapautuvat sytokiinit voivat edistää solujen proliferaatiota ja hapen reaktiiviset muodot lisää genomin epävakautta. Glioblastooman sekä keuhko- ja haimasyöpien yhteydessä nekroptoottisten tekijöiden ilmentyminen on lisääntynyt, mikä liittyy huonompaan ennusteeseen (19).

Tulehdussellisten suolistosairauksien kehittymisen taustalla on mitä ilmeisimmin useita tekijöitä. Näihin kuuluu suolen immuunijärjestelmän reaktioita mikrobeja kohtaan sekä vielä tuntemattomia patogeenimekanismeja. Yhdeksi näistä voi paljastua nekroptoosi, sillä potilaiden suolen epiteelisoluissa on todettu lisääntynyttä RIP3- ja MLKL-signaalointia ja sen aikaansaamaa lisääntynyttä sytokiini- ja DAMP-tuotantoa sekä epiteelin läpäisevyyden lisääntymistä (20). Lisäksi *ATG16L1*-geenin variantin on todettu altistavan Crohnin taudille. *ATG16L1* toimii paitsi autofagiassa eli

sytotoksisen materiaalin eliminoinnissa solun sisältä myös nekroptoosin estossa häiritsemällä RIP3- ja MLKL-signaalointia (21). On helppoa kuvitella, että solujen herkkyys tulehdusreaktioille ja alttius nekroptoosille liittyvät taudin kehittymiseen.

Nivelreuma on krooninen etenevä autoimmuunisairaus, joka ilmenee moniniveltulehduksena ja systeemisinä niveltenukkoisina oireina. Nivelreuman hiirimallissa, kollageeni-indusoidussa niveltulehduksessa (CIA), esiintyy runsasta RIP1:n ja -3:n sekä MLKL:n ilmentymistä nivelissä, jota gammainterferonin puutos lisää pahentaen rustotuhoa (22). Lisäksi CIA-hiirten RIP1:n esto vähensi nekroptoosireitin tekijöiden ilmentymistä nivelissä ja hidasti niveltulehduksen etenemistä muun muassa estämällä osteoklastogeneesiä (23). Nivelreuma on heterogeeninen sairaus, jonka lääkehoitojen tehoa ei pystytä vielä ennustamaan yksilökohtaisesti. Nekroptoosiin vaikuttamista on visioitu nivelreuman hoitomuodoksi tulevaisuudessa.

## Nekroptoosin lääkkeellinen esto

Viime vuosina havaitut nekroptoosin ja eri sairauksien yhteydet ovat johtaneet nekroptoosiprosessiin kohdistuvien lääkkeiden kehittämiseen. Nekrostatiini 1 on RIP1:tä spesifisesti estävä pienimolekyylinen lääkeaine. Sen on todettu suojaavan elinvaurioilta muun muassa vaikean tulehduksen, selkäydinvaurion, verenvuotosokin ja neonataalisepsiksen eläinmalleissa (24). Kokeellisesti aiheutetun sappiperäisen haimatulehduksen yhteydessä nekrostatiini 1:n antaminen vähensi hiirten haimatulehduksen vaikeutta. Vaikutus todettiin, kun lääkettä annettiin ennen haimatulehduksen alkamista tai vielä neljä tuntia haimatulehduksen aiheuttamisen jälkeen (11).

Toisaalta septisille rotille annettu nekrostatiini 1 lisäsi voimakkaasti kaspasii 3:n pilkkoutumista aktiiviseen muotoon maksasoluissa. Tämä johti maksavaurioon ja eläinten varhaiseen kuolemaan, mikä voi johtua siitä, että RIP1 toimii nekroptoosin lisäksi muillakin signaalireiteillä ja on tärkeä immuunijärjestelmän toiminnassa (2,14,25). Homotsygoottisista mutaatioista johtuva täydellinen RIP1-puutos

aiheuttaa ihmisille vaikeaa immuunipuutosta, niveltulehdusta ja suolitulehdusta (26). Hiiril- le RIP1-puutos on letaali. Yhä spesifisempien estäjien etsiminen ja kehittäminen voi olla he- delmällinen lähestymistapa, kun pyritään es- tämään vahingollista nekroptoosia ja samalla minimoimaan lääkkeen haittavaikutuksia.

## Tulehdusta vaimentava vaikutus?

Nekroptoosisignaalointi ei näytä kaikissa yh- teyksissä johtavan tulehduksen voimistami- seen. Lihavuus laukaisee RIP3:n yli-ilmentymi- sen hiiren ja ihmisen valkoisessa rasvakudok- sessa, jolloin apoptoosi estyy sekä rasvasoluissa että makrofageissa. Rasvasolujen apoptoosi lisää makrofagien kertymistä rasvakudokseen ja näiden tulehdussytokiinituotantoa, mikä puolestaan altistaa aineenvaihdunnan häiri- ytykselle ja insuliiniresistenssin kehittymisel- le. Näin ollen rasvakudoksen nekroptoosia eli rasvasolujen hallittua eliminoitumista voidaan pitää tulehdusta ja glukoosi-intoleranssin riskiä vähentävänä mekanismina (27).

Systeemisessä tulehdusvasteessa nekropto- osi toisaalta eliminoi tulehduksen välittäjäaineita tuottavia soluja ja vapauttaa bakteereja syöj- solujen tuhottaviksi. MLKL-puutteisten hiirten *Staphylococcus aureuksen* laukaiseman sepsiksen tai ihoinfektion yhteydessä bakteerin hävittä- minen ja IL-1 $\beta$ :n tuoton rajoittaminen eivät onnistuneet, mikä johti voimakkaaseen tuleh- dustilaan (28). Nekroptoosia voidaan joissakin

tilanteissa pitää ohjelmoituneena keinona eli- minoida epäkelvoja soluja ja kierrättää niiden materiaaleja kehon muiden solujen käyttöön.

## Lopuksi

Nekroptoosin yhä parempi tuntemus on paitsi antanut vastauksia myös herättänyt uusia ky- symyksiä. Nekroptoosisignaalointi aktivoituu tulehdussignaaleilla, jotka eivät yleensä johda solukuolemaan, joten mikä lopulta määrää nek- roptoosin toteutumisesta? Tyypin I interfero- nien taustavaikutuksen on esitetty pitävän yllä MLKL:n ilmentymistä makrofageissa siten, että nekroptoosin käynnistyminen esimerkiksi virusinfektiossa mahdollistuu, mutta kattavaa vastausta tämä ei tarjoa (29). Myös nekropto- osin merkitys ja suhde muihin tulehdusmekanis- meihin vaikeaoireiseen koronavirukseninfektioon liittyvässä keuhkovauriossa kaipaa lisätutki- muksia.

Nekroptoottisten ja apoptoottisten signaa- linvälityskompleksien muodostumisen kaikkia yksityiskohtia ja niiden keskinäiseen tasapai- noon vaikuttamisen seurauksia ei tunneta, mikä vaikeuttaa molekulaaristen estohoitojen kehitystä. Koska suuri osa nekroptoosiin liit- tyvistä löydöksistä on saatu koeoloista, joissa solut tai koe-eläimet on keinotekoisesti altis- tettu nekroptoosille tai nekroptoosi on estetty, olennainen kysymys on: mikä on nekroptoosin täsmällinen fysiologinen tehtävä? Onko se kei- no turvata elämää vielä kuoleman jälkeen? ■

### KRISTA KUULIALA, FT, tutkija

Bakteriologian ja immunologian osasto, Haartman- instituutti, Medicum, Helsingin yliopisto

### JOHANNA LOUHIMO, LT, vatsaelinkirurgian dosentti, kliininen opettaja, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri

Kirurgian osasto, Clinicum, Helsingin yliopisto  
Vatsakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala

### SEPPO MERI, immunologian professori

Bakteriologian ja immunologian osasto, Haartman- instituutti, Medicum, ja Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma (TRIMM), Helsingin yliopisto  
HUSLAB, Helsingin yliopistollinen sairaala  
Twitter: @SeppoMeri

### SIDONNAISUUDET

Krista Kuuliala: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Louhimo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), luottamustoimet (Suomen Lääkäriliitto, Professiojaos; Lääkäripäivät, ohjelmaryhmä; Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, valtuuskunta; Suomen Gastroenterologiyhdistys, puheenjohtaja; Suomen Gastrokirurgit, hallituksen jäsen; UEMS Section of Surgery, Suomen edustaja)

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Blueprint Genetics, Alexion, MSD, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (lisenssitulo tai tekijänpalkkio Duodecim)

### VASTUUTOIMITTAJA

Annika Kalliokoski



**KIRJALLISUUTTA**

1. Kim EH, Wong SW, Martinez J. Programmed necrosis and disease: we interrupt your regular programming to bring you necroinflammation. *Cell Death Differ* 2019;26:25–40.
2. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* 2013; 38:209–23.
3. Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 2015;517:311–20.
4. Galluzzi L, Kepp O, Morselli E, *ym*. Viral strategies for the evasion of immunogenic cell death. *J Intern Med* 2010; 267:526–42.
5. González-Juarbe N, Gilley RP, Hinojosa CA, *ym*. Pore-forming toxins induce macrophage necroptosis during acute bacterial pneumonia. *PLoS Pathog* 2015. DOI:10.1371/journal.ppat.1005337.
6. Li Y, Guo X, Hu C, *ym*. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during acute pyroptosis-resistant *A. baumannii* infection. *Cell Death Differ* 2018;25:1304–18.
7. Lee ACY, Zhang AJX, Chu H, *ym*. H7N9 influenza A virus activation of necroptosis in human monocytes links innate and adaptive responses. *Cell Death Dis* 2019;10:442.
8. Jondle CN, Gupta K, Mishra BB, *ym*. Klebsiella pneumoniae infection of murine neutrophils impairs their efferocytic clearance by modulating cell death machinery. *PLoS Pathog* 2018. DOI:10.1371/journal.ppat.1007338.
9. Sai K, Parsons C, House JS, *ym*. Necroptosis mediators RIPK3 and MLKL suppress intracellular *Listeria* replication independently of host killing. *J Cell Biol* 2019;218:1994–2005.
10. Blériot C, Dupuis T, Jouvion G, *ym*. Liver-resident macrophage necroptosis orchestrates Type I microbial inflammation and Type-2-mediated tissue repair during bacterial infection. *Immunity* 2015;42:145–58.
11. Louhimo JM, Steer ML, Perides G. Necroptosis is an important severity determinant and potential therapeutic target in experimental severe pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016;2:519–35.
12. Ma X, Conklin DJ, Li F, *ym*. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun* 2015; 6:7151.
13. Sharma A, Matsuo S, Yang WL, *ym*. Receptor-interacting protein kinase 3 deficiency inhibits immune cell infiltration and attenuates organ injury in sepsis. *Crit Care* 2014. DOI:10.1186/cc13970.
14. Zelic M, Roderick JE, O'Donnell JA, *ym*. RIP kinase 1-dependent endothelial necroptosis underlies systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Invest* 2018; 128:2064–75.
15. Cui QR, Ling YH, Wen SH, *ym*. Gut barrier dysfunction induced by aggressive fluid resuscitation in severe acute pancreatitis is alleviated by necroptosis inhibition in rats. *Shock* 2018. DOI:10.1097/SHK.0000000000001304.
16. Schenck EJ, Ma KC, Price DR, *ym*. Circulating cell death biomarker TRAIL is associated with increased organ dysfunction in sepsis. *JCI Insight* 2019. DOI:10.1172/jci.insight.12743.
17. Meng L, Jin W, Wang X. RIP3-mediated necrotic cell death accelerates systematic inflammation and mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:e5552.
18. Hu XM, Chen X, Pang HY, *ym*. Plasma levels of receptor interacting protein kinase-3 correlated with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:1400–5.
19. Gong Y, Fan Z, Luo G, *ym*. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* 2019;18:100.
20. Negroni A, Colantoni E, Pierdomenico M, *ym*. RIP3 and pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and membrane permeability in intestinal epithelial cells. *Dig Liver Dis* 2017;49:1201–10.
21. Matsuzawa-Ishimoto Y, Shono Y, Gomez LE, *ym*. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium. *J Exp Med* 2017;214:3687–705.
22. Lee SH, Kwon JY, Kim SY, *ym*. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Sci Rep* 2017; 7:10133.
23. Jhun J, Lee SH, Kim SY, *ym*. RIPK3 inhibition attenuates experimental autoimmune arthritis via suppression of osteoclastogenesis. *J Transl Med* 2019;17:84.
24. Bolognese AC, Yang WL, Hansen LW, *ym*. Inhibition of necroptosis attenuates lung injury and improves survival in neonatal sepsis. *Surgery* 2018;164:110–6.
25. Zhang Q, Wei S, Lu J, *ym*. Necrostatin-1 accelerates time to death in a rat model of cecal ligation and puncture and massively increases hepatocyte caspase-3 cleavage. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019. DOI:10.1152/ajpgi.00175.2018.
26. Cuchet-Lourenco D, Eletto D, Wu C, *ym*. Biallelic RIPK1 mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis and intestinal inflammation. *Science* 2018; 361:810–13.
27. Gautheron J, Vucur M, Schneider AT, *ym*. The necroptosis-inducing kinase RIPK3 dampens adipose tissue inflammation and glucose intolerance. *Nat Commun* 2016;7:11869.
28. Kitur K, Wachtel S, Brown A. Necroptosis promotes *Staphylococcus aureus* clearance by inhibiting excessive inflammatory signaling. *Cell Rep* 2016;16:2219–30.
29. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, *ym*. Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis. *Cell Death Differ* 2019;26:332–47.

**SUMMARY**

**Necroptosis in infections and inflammatory diseases**

Programmed cell death is essential in organ development and maintenance of tissue homeostasis, regenerative capacity and immune cell functions. Its immunologically silent form is apoptosis. As recently described, there are also genetically programmed forms of the lytic cell death necrosis, including necroptosis, which are triggered by inflammatory signals or injury. Necroptosis is characterized by activation of the signaling proteins RIP (receptor-interacting protein kinase)1, RIP3 and MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein), and release of damage-associated molecular patterns (DAMPs). Necroptosis provokes an inflammatory response, which may have regenerative effects. Advances in necroptosis research will provide more insight into the pathogenesis of inflammatory diseases and hopefully will allow us to develop new tools for therapeutic needs.