

Toll-like Receptor 2 Facilitates Oxidative Damage Induced Retinal Degeneration

Kelly Mulfaul, Ema Ozaki, Nilisha Fernando, Kiva Brennan, Kathleen R. Chirco, Emma Connolly, Chris Greene, Arvydas Maminishkis, Robert G. Salomon, Mikhail Linetsky, Riccardo Natoli, Robert F. Mullins, Matthew Campbell, and Sarah L. Doyle

Cell report. (2020) 30:2209-2224.

Speaker: Szu-Chi Liu (劉思琪)

Time: 15:00~16:00, Oct. 14, 2020

Commentator: Dr. Sheng-Min Hsu (許聖民 醫師) **Place:** Room 601

Abstract:

視網膜變性是一種神經退化性疾病，其中老年黃斑部病變是最常見的視網膜變性疾病且可能造成患者失明。老年黃斑部病變病程的最後階段被稱為乾性黃斑部病變，而其特徵為視網膜色素上皮細胞退化所產生的地圖化萎縮，最終可能導致感光細胞退化而造成失明。此外，在先前的研究中已經發現到老年黃斑部病變的形成和氧化壓力以及補體活化有關。Toll-like receptors (TLRs) 參與在人體先天免疫系統的訊號傳遞，其中 TLR2 具有辨識 docosahexaenoate (DHA) 氧化所產生之 2-(u-Carboxyethyl) pyrrole (CEP) 的能力，而視網膜中的感光細胞細胞膜上就表現了大量的 DHA。此外，在一個腎臟移植的實驗中也發現到，當缺少 TLR2 時 complement factor 3 (C3) 的沉積會增加。因此，在這項研究當中，作者想探討在老年黃斑部病變的病程當中，TLR2 扮演著什麼樣角色。首先，作者發現到 CEP 蛋白質胍合物能在人類胚胎視網膜色素上皮細胞株 (hfRPE) 中誘導 TLR2 的傳遞並促進 complement factor B (CFB) 和 C3 的表現進而在細胞膜上形成 membrane attack complex (MAC)。接著，他們發現到缺少 TLR2 能在人類視網膜色素上皮細胞中減少 C3 的沉積，並在視網膜變性的小鼠模型當中保護感光細胞避免受到氧化壓力所造成的損傷。最後，作者使用 TLR2 專一性抗體在視網膜變性的小鼠模型中做為治療，並發現到 TLR2 專一性抗體能有改善視網膜色素上皮細胞的退化及感光細胞的損傷。綜合以上結果，在視網膜變性的病程中氧化壓力使視網膜中的 CEP 蛋白質胍合物增加，接著活化 TLR2 的訊號傳遞途徑，最後活化補體形成 MAC 並造成感光細胞損傷。

References:

1. Nishimura, Y., et al. *Oxid Med Cell Longev.* (2017) 2017:4076518.
2. Kumar, A., et al. *Curr Mol Med.* (2006) 3:327-37.
3. Farrar, C.A., et al. *FASEB J.* (2012) 2:799-807.