

**Speaker:** 陳詠筑 (YUNG CHU, CHEN)

**Time:** 15:10-16:00, Jun.07, 2023

**Commentator:** 徐麗君 教授 (LI JIN, HSU)

**Place:** Lecture room 601

**Title:** CD38 reduces mitochondrial fitness and cytotoxic T cell response against viral infection in lupus patients by suppressing mitophagy.

**Authors:** Ping-Min Chen, Eri Katsuyama, Abhigyan Satyam, Hao Li, Jose Rubio, Sungwook Jung, Sylvia Andrzejewski, J. David Becherer, Maria G. Tsokos, Reza Abdi, George C. Tsokos

**Journal:** *Science Advances* 2022 Jun 17;8(24)

### **BACKGROUND**

全身性紅斑狼瘡 (SLE) 是一種自身免疫性疾病[1]。在之前的研究中，CD38是一種調節NAD<sup>+</sup>生產的外酶，而表達更多CD38的CD8<sup>+</sup>T細胞功能更為失調，在SLE患者中，CD8T細胞與CD38過度表達的比例更高，並與感染風險有關。之前的研究還表明，當CD38上調時，SIRT1會減少[2]。所以作者驗證了CD38是否影響SLE患者的CD8<sup>+</sup>T細胞功能，並觀察到CD38-SIRT1使CD8<sup>+</sup>T細胞的功能影響吞噬。

### **METHODS**

首先，作者使用健康捐贈者觀察CD38高表達的CD8<sup>+</sup>T細胞的粒線體功能，並驗證了CD38-SIRT1通路是否影響CD8<sup>+</sup>T細胞的功能。接著，他們檢查了粒線體自噬的溶酶體酸化是否透過V-ATP酶進行調節。最後，作者觀察了感染狀態是否也與CD38的過度表達有關。

### **RESULT**

CD38<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞中明顯的粒線體異常，有功能缺陷和結構損傷的證據。CD38過度表達導致CD8<sup>+</sup>T細胞功能異常。去極化粒線體增加，SIRT1減少。溶酶體酸化等吞噬功能異常。CD38抑制劑或SIRT1啟動器在恢復CD8<sup>+</sup>T細胞和線吞噬方面的療效也很有限。在感染部分，在CD38抑制和SIRT1啟動劑治療後，炎症反應也有所改善。

### **CONCLUSIONS**

在這項研究中，由於CD38的上調，NAD已經枯竭，這進一步降低了Sirtuin1 (SIRT1) 的活性。SIRT1活性的減少會降低PINK1的表達，這對PINK1-parkin依賴性大自噬產生負面影響。與此同時，SIRT1活性的降低也增加了EZH2的乙酰化，這增加了許多基因的甲基化，包括V-ATP酶亞基基因的啟動子區域，並導致溶酶體酸化減少。

### **REFERENCES**

[1]Basta F. et al., *Rheumatol Ther.* 2020 Sep;7(3):433-446.

[2]*Cell Rep.* 2020 Jan 7;30(1):112-123.