

Seminar 中文摘要

Human TBK1 deficiency leads to autoinflammation driven by TNF-induced cell death

Justin Taft, Michael Markson, Diana Legarda, Roosheel Patel, Mark Chan, Louise Malle, Ashley Richardson, Conor Gruber, Marta Marti'n-Ferna' ndez, Grazia M.S. Mancini, Jan A.M. van Laar, Philomine van Pelt, Sofija Buta, Beatrijs H.A. Wokke, Ira K.D. Sabli, Vanessa Sancho-Shimizu, Pallavi Pimpale Chavan, Oskar Schnappauf, Raju Khubchandani, Mu" sserref Kasap Cu" ceoglu, Seza O" zen, Daniel L. Kastner, Adrian T. Ting, Ivona Aksentijevich, Iris H.I. M. Hollink, and Dusan Bogunovic

Speaker: 顧哲旭

Time: 15:00-16:00, Apr.27, 2022

Commentator: 徐麗君老師

Place: Lecture room 601

背景 TANK 結合激酶 1 (TBK1) 在病原體感染的先天免疫反應和組織穩態中發揮重要作用。TBK1 可調節多種信號通路，包括 IFN-I、NF- κ B、自噬和 TNF 誘導的 RIPK1 依賴性細胞死亡 (RCD)。TBK1 的功能喪失突變與單純疱疹腦炎 (HSE)、肌萎縮側索硬化症 (ALS)、額顳葉癡呆 (FTD) 和一些自身炎症性疾病有關。本文報導了四名攜帶 TBK1 突變的患者患有慢性和全身性自身炎症，但沒有嚴重的病毒感染。此外，作者還揭示了 TBK1 如何調節這些患者的自身炎症性疾病。

方法 來自三個不相關的近親家族的四個人，年齡分別為 32、26、7 和 8 歲，被鑑定為 TBK1 中的純合突變。患者來源的細胞和敲除細胞係被用來表徵 I 型 IFN 產生、抗病毒防禦和 TNF 誘導的 RCD 中的 TBK1 突變。全血免疫分型和單細胞 RNA 測序用於表徵 RCD

結果 儘管 TBK1 缺陷患者在 RIG-I 通路中產生的 IFN 和 ISG 較少，但這些患者沒有表現出明顯的病毒感染。他們的數據表明，IKK ϵ 可能會補償 TBK1 缺陷以增強抗病毒免疫。他們的結果還表明，與 TBK1 無效系統相比，TBK1 磷酸失活對乾擾素的誘導更具破壞性。TBK1 缺乏導致 RIPK1 介導的細胞死亡導致壞死性凋亡。高水平的壞死性凋亡導致患者患有自身炎症，免疫細胞中也表達高水平的 CC3 標誌物。然而，抗 TNF 治療 4 個月改善了 P1 患者的狀況。

結論 TBK1 缺乏症似乎不易受到病毒感染，但具有高發生率的 TNF 誘導的導致自身炎症的 RCD。抗 TNF 治療可改善患者狀況。