Abstrakt

MyD88 je důležitý adaptorový protein, který propojuje signální dráhy Toll-like receptorů (TLR) a receptorů pro interleukin 1 (IL-1R). Jeho význam tkví v jeho funkci v obraně těla vůči patogenům a v odpovědi na tkáňové poškození. MyD88-mediovaná signalizace spouští kaskádu, která vede k transkripci prozánětlivých genů a produkci cytokinů nutných pro efektivní imunitní odpověď. Infekce a poškození tkání v důsledku úrazů jsou často považovány za spouštěče autoimunitních onemocnění. V této práci jsme identifikovali kinázu TBK1 a s ní asociované adaptory TANK a AZI2 jakožto nové komponenty IL-1R-SC. TANK a AZI2 rekrutují kinázu TBK1 do signálního komplexu za účelem inhibice signalizace a následné produkce prozánětlivých cytokinů. Zároveň jsme ukázali, že TBK1-mediovaná inhibice MyD88-závislé produkce TNF je zásadní pro zmírnění zánětlivé reakce závislé na TNF *in vivo*. Navrhujeme, že MyD88 nebo s MyD88 asociovaná kináza IRAK4 můžou být dobrým terapeutickým cílem v léčbě některých zánětlivých onemocnění mediovaných nadprodukcí TNF.