

Die fälschliche Erkennung von endogenen Nukleinsäuren, ausgelöst durch Mutationen in Proteinen die essentiell für die Verstoffwechslung, Aufbereitung oder Erkennung von Nukleinsäuren sind, führt zur Entwicklung von verschiedenen Pathologien abhängig von Typ I Interferonen, auch Typ I Interferonopathien genannt. Mutationen in TREX1 (three prime repair exonuclease 1), einer 3'5' Exonuklease, werden dabei in Patienten gefunden, die von Typ I Interferonopathien betroffen sind, u.a. Patienten mit Aicardi-Goutières-Syndrom (AGS), familiärer Chilblain-Lupus (FCL) und systemischer Lupus erythematodes (SLE). TREX1 baut DNA ab und verhindert die Erkennung der DNA und somit die andauernde Aktivierung des Typ I Interferon Signalweges, welcher dabei vollständig abhängig von cGAS/STING sowie IFNAR1/IRF3 ist. Die auto-entzündliche Pathologie in TREX1-defizienten Tieren ist vor allem durch eine schwere Herzentzündung, Präsenz von Auto-Antikörpern, sowie eine erhöhten ISG (Interferon-stimulierte Gene) Antwort gekennzeichnet. Interessanterweise verhindert der Verlust von Lymphozyten die Entstehung jeglicher Pathologie, wohingegen der induzierte genetische Verlust von TREX1 in dendritischen Zellen oder myeloiden Zellen ausreicht, um den Phänotyp *in vivo* zu induzieren. Vorangehende Studien haben außerdem gezeigt, dass der Typ I Interferon-Signalweg gemeinsam mit dem TNF-Signalweg zur Sensibilisierung von Zellen hin zu programmiertem Zelltod führt. Wir nehmen daher an, dass programmierter Zelltod, unterstützt durch die konstitutive Aktivierung des Typ I Interferon-Signalweges, zur Entwicklung der auto-entzündlichen Pathologie in TREX1-defizienten Tieren beiträgt, und dass die Entwicklung der Autoimmunität durch Freisetzung von Auto-Antigenen im Kontext des entzündlichen Zelltods begünstigt. In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass ZBP1- und RIPK3-abhängige Signalwege nicht an der Entstehung der Pathologie in TREX1-defizienten Tieren beteiligt waren. Allerdings führte die gleichzeitige Ausschaltung von Apoptose und Nekroptose durch Defizienz für FADD und RIPK3, überraschenderweise zu einer Verschlechterung des Phänotyps mit einer frühen nachgeburtlichen Sterblichkeit der dreifach defizienten Tiere. Ferner scheinen FADD-RIPK3-abhängige Mechanismen speziell in CX3CR1<sup>+</sup> myeloiden Zellen die Verschlechterung des Phänotyps zu verhindern. Da bislang keine Heilung für AGS-Patienten verfügbar ist, haben wir die Rolle verschiedener entzündlicher Signalwege in der Entstehung der Pathologie in TREX1-defizienten Tieren untersucht. Wir konnten zeigen, dass NF-κB induzierte Signalwege in myeloiden Zellen nicht zur Entstehung der Pathologie beitragen, wohingegen die kombinierte Inhibition der Kinase-Aktivität von TBK1 und RIPK1 die Entstehung einer Pathologie in TREX1-defizienten Tieren komplett vorbeugen konnte. Abschließend konnten wir in unserer Studie zeigen, dass TREX1- sowie FADD-RIPK3-abhängige Mechanismen essentiell sind, da eine Inhibition dieser zu einer Verschlechterung der Pathologie führt. Des Weiteren führt unsere Studie eine Kombination von TBK1- und RIPK1 Kinase-Inhibition als potentielle Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Typ I Interferonopathien an.

Recognition of endogenous nucleic acids, caused by mutations in proteins essential for metabolism, editing or sensing of nucleic acids induces type I interferon-dependent pathologies, termed type I interferonopathies. Mutations in the 3'5' DNA exonuclease TREX1 (three prime repair exonuclease 1) are found in patients suffering from type I interferonopathies, including Aicardi-Goutières-Syndrom (AGS), familial chilblain lupus (FCL) and systemic lupus erythematosus (SLE). TREX1 averts accumulation of DNA species by degradation and prevents perpetual activation of type I interferon signalling, which is fully dependent on cGAS/STING and IFNAR1/IRF3. The autoinflammatory pathology of *Trex1*<sup>-/-</sup> mice is mainly characterised by severe myocarditis, presence of auto-antibodies and an increased interferon-stimulated gene (ISG) response. It was shown previously, that depletion of lymphocytes completely prevents pathology in *Trex1*<sup>-/-</sup> mice, while TREX1 deficiency specifically in dendritic cells or myeloid cells is sufficient to induce pathology *in vivo*. Recent studies showed that type I interferon signalling synergises with TNF-signalling to sensitise cells to programmed cell death by upregulation of essential cell death mediators. We hypothesised that programmed cell death, supported by persistent activation of type I interferon signalling, promotes autoinflammation in *Trex1*<sup>-/-</sup> mice and contributes to autoimmunity by release of intracellular antigens in the context of programmed cell death. We showed that ZBP1- and RIPK3-dependent signalling were not required for development of type I interferon driven pathology in *Trex1*<sup>-/-</sup> mice. Surprisingly however, disabling both apoptosis and necroptosis by combined deficiency for FADD and RIPK3, resulted in an aggravated phenotype with early post-natal lethality in triple deficient mice. In particular, we found that FADD-RIPK3-dependent mechanisms in CX3CR1<sup>+</sup> myeloid cells appeared to prevent disease exacerbation. Since no curative treatment for AGS patients is available, we further aimed to disentangle which inflammatory signalling pathways drive pathology in *Trex1*<sup>-/-</sup> mice. Whereas NF-κB signalling in myeloid cells did not promote autoinflammation, combined kinase-deficiency for TBK1 and RIPK1 completely prevented development of pathology in *Trex1*<sup>-/-</sup> mice. Taken together, our study highlights an essential need for TREX1- and FADD-RIPK3-dependent mechanisms to prevent disease exacerbation in triple deficient mice. Our study further suggests, that combined intervention with TBK1- and RIPK1 kinase-activity constitutes a putative treatment regimen for type I interferonopathy patients.