

# TBK1的结构以及小分子抑制剂

张敏, 周栩筠, 高杰克\*

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年3月1日; 录用日期: 2022年3月17日; 发布日期: 2022年3月25日

## 摘要

坦克结合激酶1(Tank-Binding Kinase 1, TBK1)是天然免疫过程的重要调节因子, 通过磷酸化干扰素调节因子3(Interferon Regurlartory Factor 3, IRF3)和干扰素调节因子7(Interferon Regurlartory Factor 7, IRF7)可诱导型干扰素和其他促炎细胞因子的产生。TBK1稳态的失调则会导致许多疾病如炎症、自身免疫性疾病、代谢性疾病和癌症的发展。因此, 基于TBK1靶点开发新型高效抑制剂可进一步加深我们对于该靶点的认知, 并确认其作为药物靶点的有效性。本文就TBK1蛋白结构以及一些有潜力的药物小分子进行综述。

## 关键词

TBK1, 小分子, 抑制剂

# Structure of TBK1 and Small Molecule Inhibitors

Min Zhang, Xujun Zhou, Jieke Gao

College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Mar. 17<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Tank-Binding Kinase 1 (TBK1) is an important regulator of the natural immune process, inducing the production of interferon and other pro-inflammatory cytokines through phosphorylation of interferon regurlartory factor 3 (IRF<sub>3</sub>) and interferon regurlartory factor 7 (IRF7). Dysregulation of TBK1 homeostasis leads to the development of many diseases such as inflammatory/autoimmune diseases, metabolic diseases and cancer. Therefore, the development of novel potent inhibitors based on the TBK1 target could further enhance our understanding of this target. Our

\*通讯作者。

knowledge of this target and its effectiveness as a drug target can be further enhanced. In this paper, we review the structure of TBK1 protein and some promising drug small molecules.

## Keywords

TBK1, Small Molecular, Inhibitors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

### 1.1. TBK1 的功能

先天免疫是机体抵御入侵病原体的第一道防线, 机体可通过识别病原体的特定成分, 并激活适当的免疫反应[1]。许多先天免疫信号通路都将汇集于 TBK1, 该蛋白可介导干扰素和炎症基因的表达, 而干扰素和炎症基因正是免疫防御的关键介质[2]。TBK1 是 IKK 家族的非典型成员, 在先天免疫系统中起着关键作用。核因子 kappa-B 激酶(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)家族包括经典的 IKK 激酶(IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和 IKK $\gamma$ )和非经典的 IKK 激酶(IKK $\epsilon$  和 TBK1) [3]。TBK1 在所有组织中普遍表达, 而 IKK $\epsilon$  的表达仅限于特定组织, 如淋巴组织、外周血淋巴细胞和胰腺[4]。

一方面, TBK1 激酶通过介导天然免疫和自噬来抵抗和消除入侵的病原体, 但另一方面, TBK1 介导的天然免疫信号的慢性激活也会启动对宿主的免疫攻击, 导致器官损伤和疾病[5] [6] [7]。研究发现, 非经典激酶 IKK $\epsilon$  和 TBK1 通过促进慢性炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 MCP-1 等的表达, 可增加自身免疫性疾病和肺部炎症疾病的炎症反应, 并减少肥胖鼠脂肪细胞中的  $\beta$ -肾上腺素受体对儿茶酚胺的敏感性, 降低第二信使 cGAMP 的水平。通过对激酶的抑制, 可减少慢性疾病和肺部疾病的炎症反应, 并减少脂肪细胞中慢性炎症因子的表达, 改善胰岛素敏感性, 减轻体重, 起到治疗肥胖和 2 型糖尿病的作用[8]。此外, TBK1 在维持肿瘤依赖的自噬和癌症免疫耐受方面也起着关键作用, TBK1 可通过新的 KRAS 效应途径 RalB-TBK1 促进肿瘤生长[9] [10] [11]。因此, TBK1 被认为是治疗肿瘤、炎症性和自身免疫性疾病的潜在靶点, 本文就 TBK1 蛋白的结构及靶向 TBK1 的小分子抑制剂进行综述。

### 1.2. TBK1 的结构

人 TBK1 激酶由 745 个氨基酸组成, 包括一个 N-末端激酶结构域(kinase domain, KD)、一个泛素样结构域(ubiquitin-like domain, ULD)、一个  $\alpha$ -螺旋支架二聚结构域( $\alpha$ -helical scaffold dimerization domain, SDD)和一个 C-末端接头结合结构域(C-terminal adaptor-binding domain, CTD) [12]。KD、ULD 和 SDD 之间的广泛相互作用形成了致密的 TBK1 二聚体。TBK1 的 KD 由 N-末端和 C-末端小叶组成, 在界面上有一个活性的 ATP 结合位点。激活环上的 Ser172 是 TBK1 激酶的磷酸化位点[13]。一旦 TBK1 被磷酸化, 激酶结构域的  $\alpha$ C-螺旋旋转到向内的活性位置, 促进  $\alpha$ C-螺旋保守的 Glu55 残基和活性位点 Lys38 残基之间形成关键的盐桥相互作用。然而, 当 TBK1 处于非活性构象时, 激活环被打乱,  $\alpha$ C-螺旋定位到 ATP 结合结构域之外的非活性位置[14]。在 TBK1 二聚体的结构中, TBK1 的激活主要由反式自磷酸化控制。两个 KD 限制了 TBK1 的顺式自磷酸化活性[15]。在 TBK1 上游基因 STING 的 C-末端残基中有一个高度保守的 PLRT/SD 基序, 通过直接与 TBK1 的二聚体界面结合来介导 TBK1 的招募。进一步分析 STING

与 TBK1 的晶体结构表明,二聚体 TBK1 与 STING 的 CTT 的两个单体结合,每个 STING 单体同时与两个 TBK1 单体结合形成 2:2 的复合物[16]。2',3'-cGAMP 结合 cGAS 通过形成稳定的寡聚体来启动 STING 的激活,STING-CTT 中的保守 PLPLRT/SD 蛋白质基序能够二聚体 TBK1 界面通过疏水作用结合,诱导 STING 和 TBK1 的磷酸化和激活。进一步的募集和磷酸化 IRF<sub>3</sub> 和 TBK1 的导致下游信号成分的参与和 I 型 IFN 转录的诱导调控,I-IFN 的转录是 cGAS-STING-TBK1 信号通路启动的标志信号[14] [16] [17] [18] [19]。此前有研究表明,病毒感染后糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )被招募到 TBK1,促进 TBK1 的 Ser172 处的自动磷酸化,然后促进抗病毒反应[20]。此外,Raf 激酶抑制蛋白(RKIP)可以被 TBK1 在 Ser109 处磷酸化,增强了 RKIP 与 TBK1 的相互作用,进而促进了 TBK1 的自动磷酸化。此外,TBK1 Ser172 可以被上游的 ULK1 (Unc-51-like autophagy-activating kinase 1)直接磷酸化,这对于维持细胞内能量稳态有着不可忽视的作用[21]。

## 2. TBK1 抑制剂进展及其研究

由于 TBK1 的异常调控被报道与诱导抗病毒天然免疫反应和肿瘤的迁移/进展有关, TBK1 已被认为是治疗与 cGAS-STING-TBK1 通路相关的多种疾病的药物靶点。病毒入侵也是 TBK1 的一个重要激活途径,可能有助于启动并增强宿主的免疫反应抵御病原体入侵。但是, TBK1 的不适当激活也导致许多疾病的如自身免疫、癌症和肥胖的进展。因此, TBK1 抑制剂将为这些疾病提供潜在的治疗途径。但由于 TBK1 激酶的特殊性,针对其直接激动剂的开发是一件非常具有挑战性的事情,因此人们一直致力于 TBK1 抑制剂的筛选和特性研究[14] [17] [18]。

### 2.1. BX795 氨基嘧啶类小分子 TBK1 抑制剂

BX795 (IC<sub>50</sub> = 6.0 nM)是于 2009 年报道的最早的 TBK1 抑制剂(图 1)。该化合物最初是作为 PDK1 (3 Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1, IC<sub>50</sub>=111nM)的抑制剂而开发的,但对其他一些激酶也表现出很强的抑制作用,包括 IKK $\epsilon$ 、MLK1-3 (mixed lineage kinase 1-3)和 MARK1-4 (AMP-Activated Protein Kinase 1-4)等[22]。生物实验表明, BX795 能抑制革兰氏阳性菌引起的炎症反应和多种耐药的 1 型单纯疱疹病毒株细胞的感染。此外, BX795 还通过诱导细胞凋亡和 M 期阻滞来抑制口腔鳞状细胞癌(OSCC)的增殖[23]。同样, BX795 能有效地抑制膀胱癌细胞和 PDS 的增殖和迁移。这一效果也在异种移植的活体小鼠模型中得到证实[24] [25]。然而, BX795 对其他激酶的非靶向作用则限制其进一步发展。通过 BX795 的进一步优化得到了 MRT67307 (TBK1 IC<sub>50</sub> = 19.0 nM, IKK $\epsilon$  IC<sub>50</sub> = 160.0 nM),它对 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  等都表现出了良好的选择性[26] (图 1)。带有 MRT67307 的 TBK1 的 X 射线晶体结构表明,它与 BX795 以类似的模式结合,但与 BX795 相比与激酶形成的相互作用较少,导致效力降低和脱靶效应减少[13]。

与之类似结构的还有用于治疗骨髓纤维化的 JAK1/2 激酶抑制剂 CYT387 (TBK1 IC<sub>50</sub> = 58 nM, IKK $\epsilon$  IC<sub>50</sub> = 42 nM),该化合物能有效地促进 KRAS 突变驱动的 NSCLC 和 PDAC 动物模型的肿瘤消退,但在临床上遭到了意想不到的失败[27] [28] (图 1)。GSK8612 也是一种高选择性的 TBK1 抑制剂(pIC<sub>50</sub> = 6.8),该化合物除了具有较高的水溶性和细胞通透性外,还能有效抑制 TBK1 介导的 IRF<sub>3</sub> 磷酸化以及 IFN $\alpha$  和 IFN $\beta$  的产生[29] (图 1)。由于所有这些早期的 TBK1 抑制剂都带有一个中枢的氨基嘧啶骨架,因此基于该骨架的研究将进一步深化 TBK1 抑制小分子的理解。

### 2.2. Amlexanox 及其衍生物

Amlexanox (TBK1 IC<sub>50</sub> = 0.8  $\mu$ M, IKK $\epsilon$  IC<sub>50</sub> = 5.8  $\mu$ M)是一种被批准用于治疗口疮和哮喘的药物,生物研究表明 Amlexanox 通过增加小鼠的产热作用、改善胰岛素敏感性、减轻体重和脂肪变性来增加能量消耗[8] [30] (图 2)。此外,已有研究发现 Amlexanox 可通过抑制 TBK1/IKK $\epsilon$  从而缓解对乙酰氨基酚引起的

小鼠肝纤维化和急性肝损伤[31]。但 Amlexanox 的低溶解性和适中的药效限制了其进一步发展,而后对 Amlexanox 的 C3-羧酸和 C7-异丙基取代基做了进一步的结构修饰。在类似物中,只有含有 C3-羧酸四唑

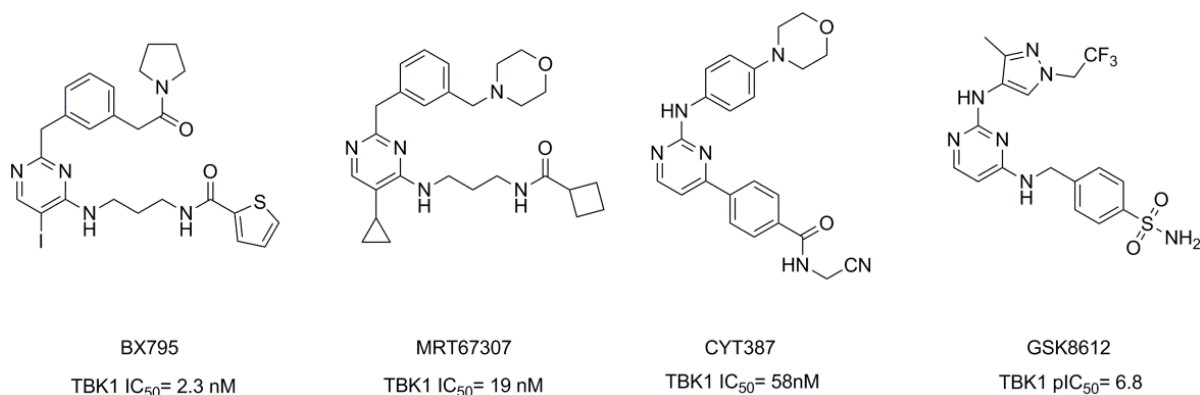


Figure 1. Aminopyrimidine Structural TBK1 Small Molecule Inhibitors

图 1. 氨基嘧啶类结构 TBK1 小分子抑制剂

取代化合物 A2 对 TBK1 ( $IC_{50}$  = 0.4  $\mu$ M)和  $IKK\epsilon$  ( $IC_{50}$  = 0.2  $\mu$ M)有较强的抑制作用,但该化合物的细胞活性较低(图 2)。其他类似物中,C7-环己基类似物 A3 在 3T3-L1 细胞中产生最高水平的 IL-6 分泌,但这些化合物都没有起到协同效应。

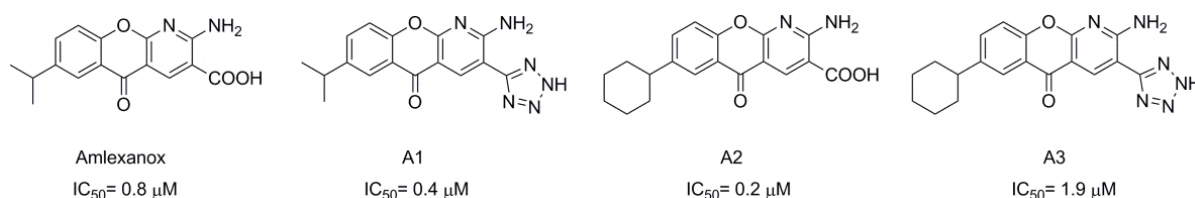


Figure 2. Amlexanox and its derivatives

图 2. Amlexanox 及其衍生物

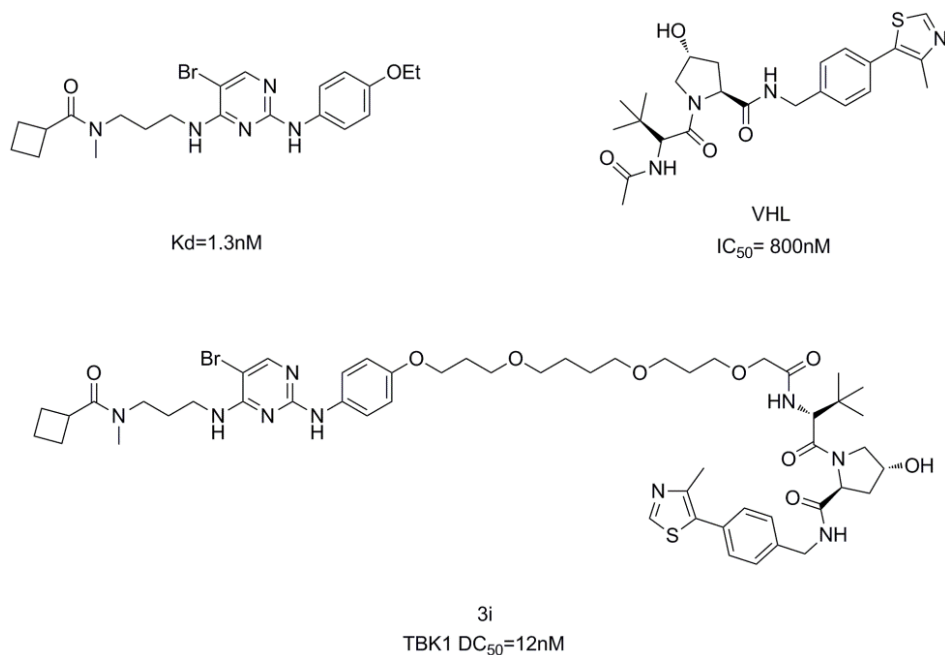
### 2.3. 基于 PROTAC 技术的 TBK1 抑制剂

蛋白水解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimeras, PROTAC)是一种近些年来在药物发现领域新兴的热门技术[32]。双功能分子与配体结合,通过将 E3 连接酶募集到靶标蛋白上,最后通过泛素-蛋白酶体系统(the ubiquitin-proteasome system, UPS)被蛋白酶体识别并降解。Crews 课题组基于该技术选择结合 ( $K_d$  = 1.3 nM)的 TBK1 抑制剂 2,4-二氨基嘧啶类结构、VHL (Von Hippel Lindau) ( $IC_{50}$  = 0.8  $\mu$ M)和 E3 泛素连接酶羟脯氨酸衍生物作为连接模型[33]。经过优化,得了高效 TBK1 抑制化合物 3i (TBK1  $DC_{50}$  = 12 nM,  $D_{max}$  = 96%),对相关激酶  $IKK\epsilon$  具有很好的选择性(图 3)。通过改变连接接头的长度和调节结合亲和力来改变两种蛋白质之间的有效距离的效果,揭示了 PROTAC 对 TBK1 显示出高效力和高选择性的能力。PROTACs 的潜力在几个含有野生型或突变型 K-RAS 的癌细胞中得到进一步证实,TBK1 几乎完全降解,对突变型和野生型细胞系的增殖无明显影响。

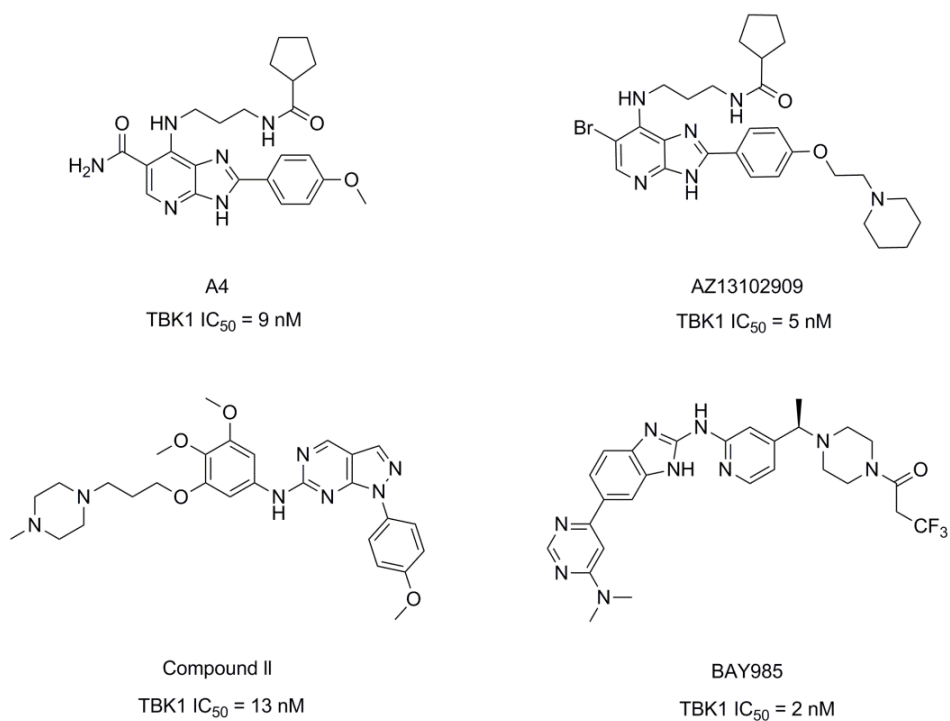
### 2.4. 其他小分子 TBK1 抑制剂

Wang 等人报道了一系列咪唑并吡啶类化合物作为 TBK1 抑制剂,其中代表性化合物 A4 ( $IC_{50}$  = 9 nM)显示出增强的疗效和良好的激酶选择性[34] [35] (图 4)。与之结构相似的咪唑并吡啶衍生物 AZ3102909 ( $IC_{50}$  = 5 nM)与 MEK 抑制剂 AZD6244 协同诱导耐药 NRAS 突变黑色素瘤细胞凋亡[36] (图 4)。而后发现

了一种同样以咪唑并吡啶为骨架的化合物 II ( $IC_{50} = 13 \text{ nM}$ ) 是一种高效、低毒性的 TBK1 抑制剂, 在小鼠体内对系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病有良好的治疗效果[37] (图 4)。同时, 该化合物可通过抑制 TBK1 导致下游 AKT 信号的减少, 进而抑制非小细胞肺癌的癌细胞株生长。Bayer 公司报道的苯并咪唑化合物



**Figure 3.** TBK1 PROTAC  
**图 3.** TBK1 PROTAC



**Figure 4.** Other TBK1 small molecule inhibitors  
**图 4.** 其他 TBK1 小分子抑制剂



BAY985 ( $IC_{50} = 2 \text{ nM}$ )是一种高选择性的 TBK1 抑制剂,但其较差的药代动力学特性使其在黑色素瘤小鼠抗肿瘤实验中表现出了较差的抑制活性[39] (图 4)。

### 3. 总结

虽然结构上的特殊性导致目前只有相关抑制调节小分子的研究,但是 TBK1 作为一个潜在药物靶点在开发治疗各类相关疾病药物方面仍然备受关注。通过抑制 TBK1 可以有效减缓肿瘤生长、缓解自身免疫症状和消除炎症,针对 TBK1 抑制剂的进一步研究有望推动 TBK1 药物的发展。本文就 TBK1 激酶的结构以及一些潜力的药物小分子进行了综述,为对 TBK1 的进一步研究提供线索。

### 参考文献

- [1] Bowie, A.G. and Unterholzner, L. (2008) Viral Evasion and Subversion of Pattern-Recognition Receptor Signalling. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 911-922. <https://doi.org/10.1038/nri2436>
- [2] Fitzgerald, K.A., McWhirter, S.M., Faia, K.L., Rowe, D.C., Latz, E., Golenbock, D.T., *et al.* (2003) IKK $\epsilon$  and TBK1 Are Essential Components of the IRF3 Signaling Pathway. *Nature Immunology*, **4**, 491-496. <https://doi.org/10.1038/ni921>
- [3] Abe, T., Barber, G.N. and Williams, B. (2014) Cytosolic-DNA-Mediated, STING-Dependent Proinflammatory Gene Induction Necessitates Canonical NF- $\kappa$ B Activation through TBK1. *Journal of Virology*, **88**, 5328-5341. <https://doi.org/10.1128/JVI.00037-14>
- [4] Hammaker, D., Boyle, D.L. and Firestein, G.S. (2012) Synovial Innate Immune Responses: TANK-Binding Kinase-1 as a Potential Therapeutic Target in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **51**, 610-618. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker154>
- [5] Chau, T.-L., Gioia, R., Gatot, J.-S., Patrascu, F., Carpentier, I., Chapelle, J.-P., *et al.* (2008) Are the IKKs and IKK-Related Kinases TBK1 and IKK- $\epsilon$  Similarly Activated? *Trends in Biochemical Sciences*, **33**, 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.01.002>
- [6] Wild, P., Farhan, H., McEwan, D.G., Wagner, S., Rogov, V.V., Brady, N.R., *et al.* (2011) Phosphorylation of the Autophagy Receptor Optineurin Restricts Salmonella Growth. *Science*, **333**, 228-233. <https://doi.org/10.1126/science.1205405>
- [7] Hasan, M. and Yan, N. (2016) Therapeutic Potential of Targeting TBK1 in Autoimmune Diseases and Interferonopathies. *Pharmacological Research*, **111**, 336-342. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.008>
- [8] Reilly, S.M., Chiang, S.-H., Decker, S.J., Chang, L., Uhm, M., Larsen, M.J., *et al.* (2013) An Inhibitor of the Protein Kinases TBK1 and IKK- $\epsilon$  Improves Obesity-Related Metabolic Dysfunctions in Mice. *Nature Medicine*, **19**, 313-321. <https://doi.org/10.1038/nm.3082>
- [9] Oral, E.A., Reilly, S.M., Gomez, A.V., Meral, R., Butz, L., Ajluni, N., *et al.* (2017) Inhibition of IKK $\epsilon$ , and TBK1 Improves Glucose Control in a Subset of Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, **26**, 157-70.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.006>
- [10] Xiao, Y., Zou, Q., Xie, X., Liu, T., Li, H.S., Jie, Z., *et al.* (2017) The Kinase TBK1 Functions in Dendritic Cells to Regulate T Cell Homeostasis, Autoimmunity, and Antitumor Immunity. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1493-1507. <https://doi.org/10.1084/jem.20161524>
- [11] Barbie, D.A., Tamayo, P., Boehm, J.S., Kim, S.Y., Moody, S.E., Dunn, I.F., *et al.* (2009) Systematic RNA Interference Reveals That Oncogenic KRAS-Driven Cancers Require TBK1. *Nature*, **462**, 108-112. <https://doi.org/10.1038/nature08460>
- [12] Oakes, J.A., Davies, M.C. and Collins, M.O. (2017) TBK1: A New Player in ALS Linking Autophagy and Neuroinflammation. *Molecular Brain*, **10**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0287-x>
- [13] Tu, D., Zhu, Z., Zhou, A.Y., Yun, C.-H., Lee, K.-E., Toms Angela, V., *et al.* (2013) Structure and Ubiquitination-Dependent Activation of TANK-Binding Kinase 1. *Cell Reports*, **3**, 747-758. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.033>
- [14] Larabi, A., Devos, J.M., Ng, S.-L., Nanao, M.H., Round, A., Maniatis, T., *et al.* (2013) Crystal Structure and Mechanism of Activation of TANK-Binding Kinase 1. *Cell Reports*, **3**, 734-746. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.034>
- [15] Ma, X., Helgason, E., Phung, Q.T., Quan, C.L., Iyer, R.S., Lee, M.W., *et al.* (2012) Molecular Basis of Tank-Binding Kinase 1 Activation by Transautophosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 9378. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121552109>

- [16] Zhao, B., Du, F., Xu, P., Shu, C., Sankaran, B., Bell, S.L., *et al.* (2019) A Conserved PLPLRT/SD Motif of STING Mediates the Recruitment and Activation of TBK1. *Nature*, **569**, 718-722. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1228-x>
- [17] Li, J., Li, J., Miyahira, A., Sun, J., Liu, Y., Cheng, G., *et al.* (2012) Crystal Structure of the Ubiquitin-Like Domain of Human TBK1. *Protein & Cell*, **3**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s13238-012-2929-1>
- [18] Zhao, C. and Zhao, W. (2019) TANK-Binding Kinase 1 as a Novel Therapeutic Target for Viral Diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **23**, 437-446. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1601702>
- [19] Zhang, T., Qian, Y., Wang, S., Huang, G., Zhang, L. and Xue, Z. (2019) Influence of the Heat Dissipation Mode of Long-Flute Cutting Tools on Temperature Distribution during HFCVD Diamond Films. *Crystals*, **9**, 394. <https://doi.org/10.3390/cryst9080394>
- [20] Lei, C.-Q., Zhong, B., Zhang, Y., Zhang, J., Wang, S. and Shu, H.-B. (2010) Glycogen Synthase Kinase  $3\beta$  Regulates IRF3 Transcription Factor-Mediated Antiviral Response via Activation of the Kinase TBK1. *Immunity*, **33**, 878-889. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.11.021>
- [21] Zhao, P., Wong, K.I., Sun, X., Reilly, S.M., Uhm, M., Liao, Z., *et al.* (2018) TBK1 at the Crossroads of Inflammation and Energy Homeostasis in Adipose Tissue. *Cell*, **172**, 731-43.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.007>
- [22] Lama, L., Adura, C., Xie, W., Tomita, D., Kamei, T., Kuryavyyi, V., *et al.* (2019) Development of Human cGAS-Specific Small-Molecule Inhibitors for Repression of dsDNA-Triggered Interferon Expression. *Nature Communications*, **10**, 2261. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08620-4>
- [23] Bai, L.-Y., Chiu, C.-F., Kapuriya, N.P., Shieh, T.-M., Tsai, Y.-C., Wu, C.-Y., *et al.* (2015) BX795, a TBK1 Inhibitor, Exhibits Antitumor Activity in Human Oral Squamous Cell Carcinoma through Apoptosis Induction and Mitotic Phase Arrest. *European Journal of Pharmacology*, **769**, 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.032>
- [24] Chen, W., Luo, K., Ke, Z., Kuai, B., He, S., Jiang, W., *et al.* (2017) TBK1 Promote Bladder Cancer Cell Proliferation and Migration via Akt Signaling. *Journal of Cancer*, **8**, 1892-1899. <https://doi.org/10.7150/jca.17638>
- [25] Choi, E.A., Choi, Y.-S., Lee, E.J., Singh, S.R., Kim, S.C. and Chang, S. (2019) A Pharmacogenomic Analysis Using L1000CDS2 Identifies BX-795 as a Potential Anticancer Drug for Primary Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells. *Cancer Letters*, **465**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.08.002>
- [26] Clark, K., Peggie, M., Plater, L., Sorceck, R.J., Young, E.R.R., Madwed, J.B., *et al.* (2011) Novel Cross-Talk within the IKK Family Controls Innate Immunity. *Biochemical Journal*, **434**, 93-104. <https://doi.org/10.1042/BJ20101701>
- [27] Pardanani, A., Lasho, T., Smith, G., Burns, C.J., Fantino, E. and Tefferi, A. (2009) CYT387, a Selective JAK1/JAK2 Inhibitor: *In Vitro* Assessment of Kinase Selectivity and Preclinical Studies Using Cell Lines and Primary Cells from Polycythemia Vera Patients. *Leukemia*, **23**, 1441-1445. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.50>
- [28] Ng, A.H.S. (2018) Nationalism and the Intangible Effects of Violence in Malik Sajad's Munnun: A Boy from Kashmir. *South Asian Review*, **39**, 159-174. <https://doi.org/10.1080/02759527.2018.1515803>
- [29] Thomson, D.W., Poeckel, D., Zinn, N., Rau, C., Strohmmer, K., Wagner, A.J., *et al.* (2019) Discovery of GSK8612, a Highly Selective and Potent TBK1 Inhibitor. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **10**, 780-785. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.9b00027>
- [30] Beyett, T.S., Gan, X., Reilly, S.M., Chang, L., Gomez, A.V., Saltiel, A.R., *et al.* (2018) Carboxylic Acid Derivatives of Amlexanox Display Enhanced Potency toward TBK1 and IKK  $\epsilon$  and Reveal Mechanisms for Selective Inhibition. *Molecular Pharmacology*, **94**, 1210-1219. <https://doi.org/10.1124/mol.118.112185>
- [31] Zhou, Z., Qi, J., Zhao, J., Lim, C.W., Kim, J.-W. and Kim, B. (2020) Dual TBK1/IKK $\epsilon$  Inhibitor Amlexanox Attenuates the Severity of Hepatotoxin-Induced Liver Fibrosis and Biliary Fibrosis in Mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 1383-1398. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14817>
- [32] Maniaci, C. and Ciulli, A. (2019) Bifunctional Chemical Probes Inducing Protein-Protein Interactions. *Current Opinion in Chemical Biology*, **52**, 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.07.003>
- [33] Crew, A.P., Raina, K., Dong, H., Qian, Y., Wang, J., Vigil, D., *et al.* (2018) Identification and Characterization of Von Hippel-Lindau-Recruiting Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) of TANK-Binding Kinase 1. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 583-598. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00635>
- [34] Johannes, J.W., Chuaqui, C., Cowen, S., Devereaux, E., Gingipalli, L., Molina, A., *et al.* (2014) Discovery of 6-aryl-azabenzimidazole Derivatives That Inhibit the TBK1/IKK- $\epsilon$  Kinases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 1138-1143. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.123>
- [35] Wang, T., Block, M.A., Cowen, S., Davies, A.M., Devereaux, E., Gingipalli, L., *et al.* (2012) Discovery of Azabenzimidazole Derivatives as Potent, Selective Inhibitors of TBK1/IKK Kinases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 2063-2069. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.018>
- [36] Vu, H.L. and Aplin, A.E. (2014) Targeting TBK1 Inhibits Migration and Resistance to MEK Inhibitors in Mutant NRAS Melanoma. *Molecular Cancer Research*, **12**, 1509-1519. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0204>

- 
- [37] Hasan, M., Dobbs, N., Khan, S., White, M.A., Wakeland, E.K., Li, Q.-Z., *et al.* (2015) Cutting Edge: Inhibiting TBK1 by Compound II Ameliorates Autoimmune Disease in Mice. *The Journal of Immunology*, **195**, 4573-4577.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500162>