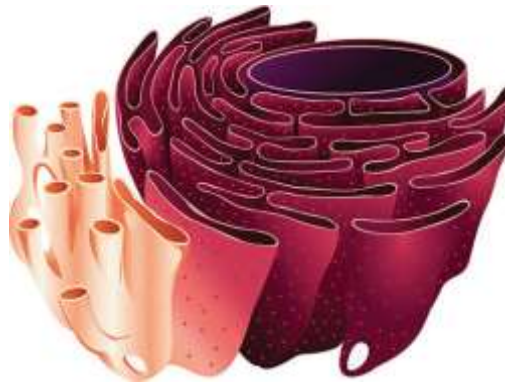


25. Ottobre

Un hub per il controllo della proteostasi cellulare: all'origine delle proteinopatie

*Perché la vita è un brivido che vola via
è tutto un equilibrio sopra la follia*
Vasco Rossi

Il *reticolo endoplasmatico* (ER), il più grande ed esteso compartimento della cellula, partecipa a molteplici funzioni essenziali, tra cui la produzione di *proteine secretorie*, la *sintesi lipidica* e l'accumulo di *calcio* ed, in particolare, il controllo della **proteostasi**



La **proteostasi**, termine derivato da *proteine* e *omeostasi*, è riferito ai percorsi biologici competitivi e integrati che nelle cellule controllano la biogenesi, il **foldings** proteico, il traffico e la degradazione delle proteine presenti all'interno e all'esterno della cellula, in poche parole: il metabolismo.

Il mantenimento della **proteostasi** è essenziale per comprendere la causa delle malattie associate a un alterato **foldings** e/o il degrado delle proteine che portano a *fenotipi alterati* con perdita di funzione, nonché *disturbi degenerativi* associati all'aggregazione (es. Alzheimer).

La **proteostasi** cellulare è essenziale per lo *sviluppo*, per un *invecchiamento* sano, per adattare la resistenza agli *stress ambientali* (*resilienza*) e per ridurre al minimo l'interruzione dell'*omeostasi* da parte di agenti patogeni come i virus. I meccanismi che ne assicurano l'efficienza includono una traduzione regolata delle proteine, il **foldings** assistito da *proteine chaperon* specifiche e comprendono le vie di degradazione delle proteine efficienti.

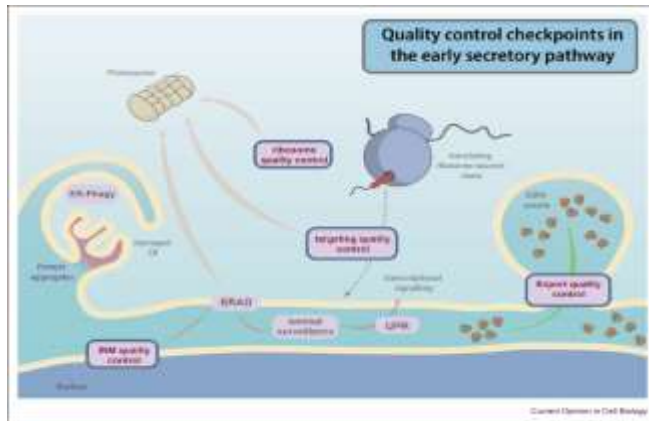
Adattare ciascuno di questi meccanismi alla domanda di proteine è essenziale affinché tutte le funzioni cellulari possono contare su un proteoma adeguato

E' pertanto indispensabile un controllo preciso di tre momenti: *sintesi proteica*, *foldings conformazionale* e *degradazione*, una *rete di controllo* complessa e adattabile che coordini questi processi con l'intervento di "*accompagnatori molecolari*" di classi diverse con i loro regolatori che agiscono come attori principali. Questa *rete* serve a garantire che le cellule abbiano sempre disponibili le proteine di cui hanno bisogno riducendo al minimo gli eventi conseguenti ad un **foldings** errato o aggregazioni anomali che sono segni distintivi delle **proteinopatie** associate all'età, compresi i disturbi neurodegenerativi come *l'Alzheimer e il morbo di Parkinson*. È ormai evidente che la capacità delle cellule di mantenere la **proteostasi** subisce un declino *durante l'invecchiamento*, rendendo così l'organismo più suscettibile a queste patologie.

Klaips CL et al. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. J Cell Biol. 2018 Jan 2;217(1):51-63.

Le proteine mal ripiegate e mal indirizzate nella via secretoria rappresentano un rischio significativo per la cellula. Il **Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (UK)** ha ricostruito una rete diversificata e integrata dei percorsi di controllo della qualità che protegge la cellula da queste minacce. (Tavola)

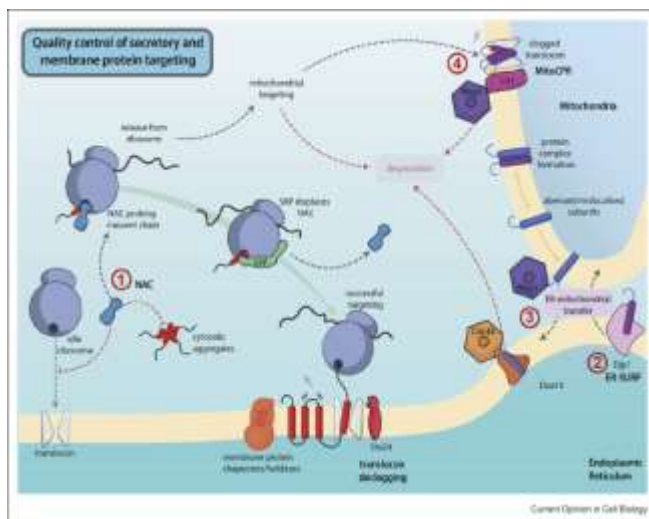
Phillips BP et al . *Protein quality control in the endoplasmic reticulum*. *Curr Opin Cell Biol*. 2020 Aug;65:96-102.



Punti di controllo del controllo di qualità nella prima via secretoria.

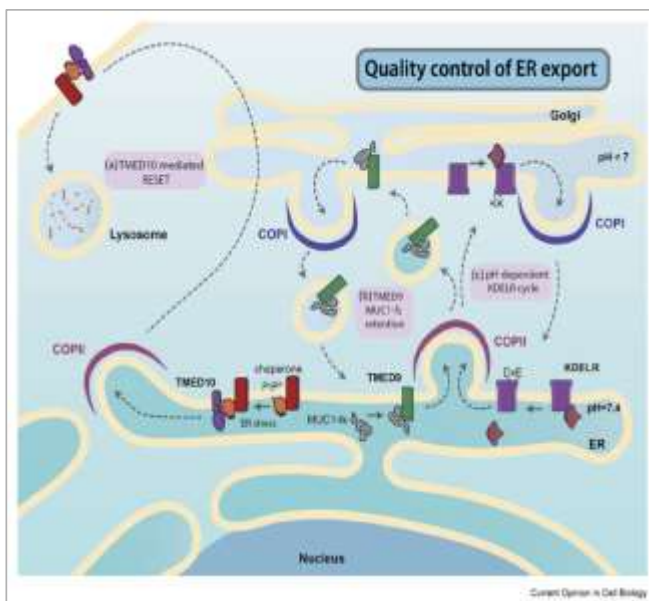
Le proteine nascenti nella via secretoria sono soggette a più controlli di qualità. Questi percorsi includono: il degrado di vaste regioni del RE (ER-fagia); sorveglianza lumenale dello stato di ripiegamento e glicosilazione delle proteine nascenti; induzione dell'UPR trascrizionale in risposta allo stress da ripiegamento proteico; ed ERAD di substrati piegati in modo errato e aberranti. In questa recensione, ci concentriamo sul controllo di qualità associato al ribosoma di substrati potenzialmente dannosi, sul controllo di qualità nel targeting di tali substrati e sul controllo di qualità dell'esportazione di merci dal pronto soccorso.

INM, membrana nucleare interna; UPR, risposta proteica spiegata.



Controllo di qualità del targeting proteico secretorio e di membrana.

(a) NAC compete con SRP per il legame alla grande subunità ribosomiale, prevenendo interazioni non specifiche con i transloconi ER. NAC agisce anche per prevenire l'aggregazione citosolica indipendentemente dal suo ruolo sul ribosoma. (b) Le proteine della membrana mitocondriale che sono state erroneamente mirate all'ER sono riconosciute dalla via ER-SURF e reindirizzate ai mitocondri. Il mancato targeting mitocondriale può anche portare direttamente al degrado, come dettagliato (c) Le proteine integrali di membrana soggette a controllo di qualità nei mitocondri vengono estratte da Msp1, prima di essere trasferite al pronto soccorso ed essere oggetto di degradazione da parte di Doa10/Cdc48. (d) Se substrati in eccesso o aberranti raggiungono i transloconi della membrana mitocondriale esterna possono causare un intasamento. Questo intasamento viene risolto dalle azioni di Msp1 e della proteina adattatrice Cis1, come parte della risposta allo stress mitocondriale denominata "MitoCPR". Il declogger Ste24 svolge una funzione simile al pronto soccorso.



Meccanismi di controllo della qualità dell'esportazione di ER recentemente scoperti.

(a) RESET di GPI-AP ripiegati in modo errato. Lo stress da ER innesca l'associazione di PrP^{Sc} con il recettore del carico TMED10, che migliora l'esportazione della proteina ripiegata in modo errato nel complesso con gli accompagnatori di ER dall'ER alla membrana plasmatica attraverso il Golgi. Una volta alla membrana plasmatica, PrP^{Sc} viene interiorizzato e trasferito al lisosoma per la degradazione. La presenza di TMED10 sulla membrana plasmatica è essenziale per l'endocitosi e la degradazione lisosomiale di PrP^{Sc}. (b) Mucina intracellulare mal ripiegata, MUC1-fs, accumulo di TMED9. La proteina chimera tossica Muc1-fs è intrappolata in vescicole arricchite con TMED9. La ritenzione di questa proteina nei primi compartimenti secretori impedisce il traffico verso il lisosoma e la degradazione. (c) Recupero pH-dipendente delle proteine ER. I cambiamenti strutturali del KDELR innescati dal pH basso nel Golgi promuovono il legame del KDEL e l'associazione con il mantello COPII consentendo il traffico retrogrado dei residenti di ER. Il pH più alto dell'ER innesca la dissociazione della proteina del carico e l'interazione con il macchinario COPII che promuove il traffico anterograde del recettore.

Il team di **Lars Ellgard** del *Department of Biology, University of Copenhagen*



ha dimostrato che il *reticolo endoplasmatico (ER)* dispone di un sistema di controllo della qualità per la "correzione di bozze" delle proteine di nuova sintesi, in modo che solo i **conformeri nativi** (*molecole che differiscono da altre molecole con la stessa conformazione per una diversa disposizione degli atomi nello spazio*) possono raggiungere le loro destinazioni finali.

I **conformeri non nativi e gli oligomeri** se non completamente assemblati vengono mantenuti e, se ripiegati in modo errato, vengono degradati. Poiché un'ampia frazione di proteine sintetizzate da ER non riesce a piegarsi e maturare correttamente, il controllo di qualità di ER è un momento centrale per la fedeltà delle funzioni cellulari.

Ellgaard L et al. *A Quality control in the endoplasmic reticulum*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Mar;4(3):181-91.

Peter Walter del *Howard Hughes Medical Institute and Department of Biochemistry and Biophysics, San Francisco*



ha elegantemente dimostrato che *solo le proteine correttamente assemblate* vengono smistate alla superficie cellulare. Per accertare la fedeltà nel ripiegamento corretto delle proteine, le cellule regolano la capacità di ripiegamento delle proteine in base alle necessità.

Il reticolo risponde al carico di proteine dispiegate attivando vie di trasduzione del segnale intracellulare, chiamate complessivamente **UPR (risposta proteica non ripiegata)**

L' **UPR** regola l'espressione di numerosi geni che mantengono l'omeostasi nell'ER o inducono l'apoptosi se lo stress ER rimane non viene mitigato con almeno tre diversi meccanismi

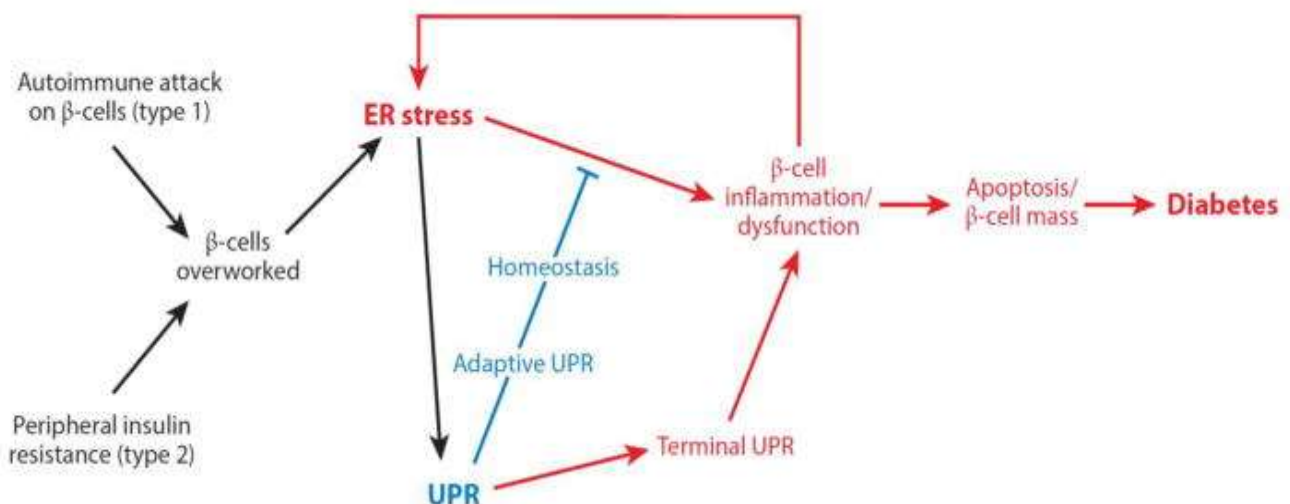
Walter P, Ron D. *The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation*. Science. 2011 Nov 25;334(6059):1081-6.

Scott Oakes del Dipartimento di Patologia dell' Università di Chicago



ha dimostrato che L' **UPR** induce una serie di eventi *trascrizionali e traslazionali* che ripristinano l'omeostasi dell'**ER**. Tuttavia, se lo **stress** rilevato a livello del ER persiste cronicamente a livelli elevati, un programma **UPR** "*terminator*" assicura che le cellule vadano incontro ad autodistruzione.

Lo **stress cronico** e i difetti nella segnalazione dell'**UPR** stanno emergendo come "fattori chiave" per un elenco crescente di malattie umane, tra cui **diabete, neurodegenerazione e cancro**.



Lo schema riporta gli effetti dello stress del reticolo endoplasmatico (ER) nel diabete.

Lo stress da ER sta emergendo come una forma importante di danno alle cellule β nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. Il superlavoro delle cellule β in condizioni di insulino-resistenza, come secondaria all'obesità, può promuovere l'attrito delle cellule β attraverso l'apoptosi mediata dalla risposta proteica spiegata (**UPR**) nel diabete di *tipo 2*. Allo stesso modo, quando l'isolotto si infiamma sotto attacco autoimmune nel diabete di *tipo 1*, il carico di lavoro per cellula delle restanti cellule β per secernere proinsulina aumenta. Presi insieme, questi "insulti" combinati possono portare a uno **stress** ER notevolmente aumentato nelle restanti cellule β , accelerando così la loro morte attraverso un circolo vizioso che alla fine porta al diabete.

Oakes SA et al. *The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology*. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:173-94..

Il mantenimento della **proteostasi** richiede un intimo accoppiamento con la produzione di energia. La **respirazione mitocondriale** si è evoluta per essere collegata funzionalmente alla fisiologia dell'**ER** attraverso un'interfaccia fisica tra entrambi gli organelli nota come **MAM membrane associate ai mitocondri**. Questa struttura quasi-sinaptica funge da *hub di segnalazione* che

sintonizza la funzione di entrambi gli organelli in modo bidirezionale e controlla la **proteostasi**, le vie che regolano la **morte cellulare** e la **bioenergetica mitocondriale**.

Haoxi Wu del *Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Colorado,*

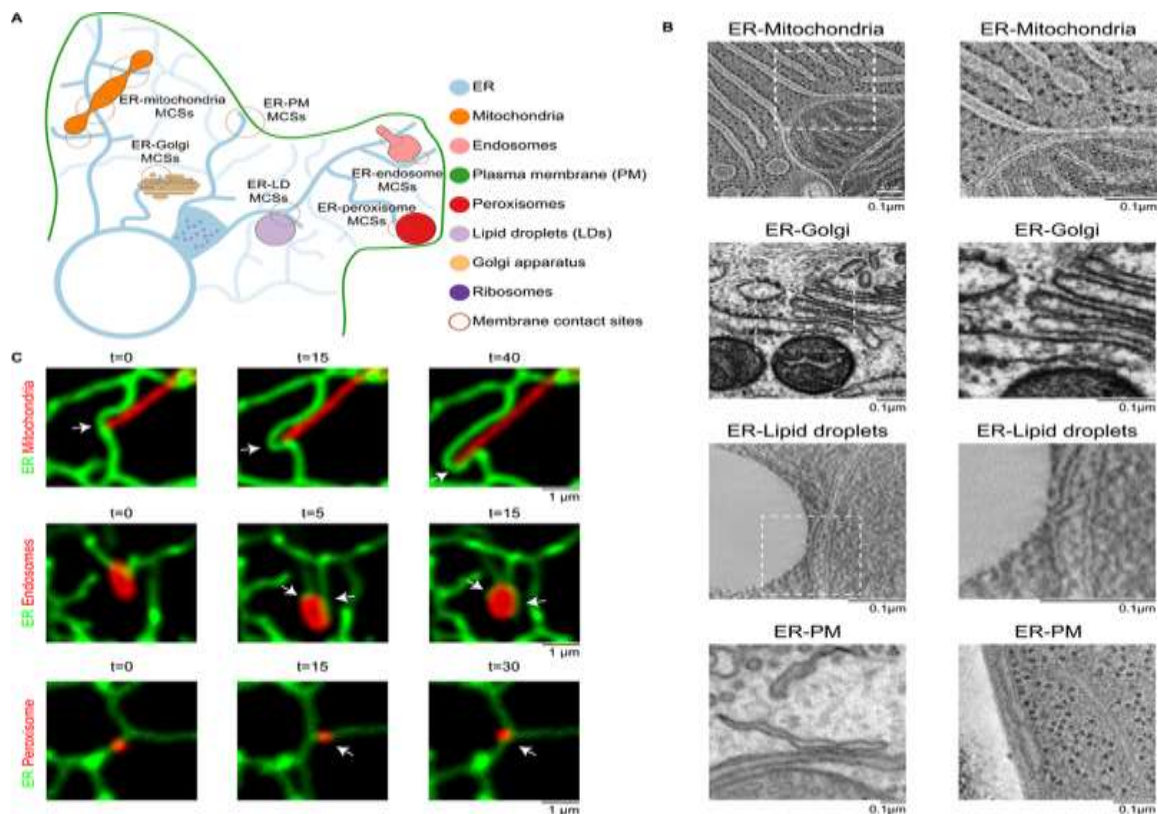


ha dimostrato come i singoli organelli possono comunicare attraverso **i siti di contatto della membrana (MCS)** siti in cui gli organelli opposti sono legati ma non si fondono.

Gli **MCS** forniscono una posizione ibrida in cui i kit di strumenti di due diversi organelli possono lavorare insieme per svolgere funzioni cellulari vitali, come il trasferimento di lipidi e ioni, la segnalazione e la divisione degli organelli.

In particolare gli **MCS** che coinvolgono il reticolo endoplasmatico (ER), Evidenziamo come la rete ER dinamica regoli una pletora di processi cellulari attraverso **MCS** con vari organelli e con la membrana plasmatica.

Visualizzazione dei siti di contatto della membrana ER (MCS) con altri organelli.



(A) Cartone animato della distribuzione e della struttura dell'ER e delle **MCS** che si forma con altri organelli e con la membrana plasmatica (PM). **(B)** Micrografie elettroniche di ER MCS con mitocondri, Golgi, LD e PM. Le micrografie di ERmitocondri e **MCS** ER-Golgi nelle cellule epiteliali di ratto sono state fornite da M.

Ladinsky. Le micrografie di ER-LD MCS in cellule di lievito sono state fornite da M. Radulovic. Gli MCS ER-PM in un neurone di topo (a sinistra) sono stati ripresi mediante microscopia elettronica a scansione a fascio ionico focalizzato e la micrografia è stata fornita da Y.Wu e P. De Camilli La micrografia degli MCS ER-PM nel lievito (a destra) è stato fornito da M.West Le aree riquadrate corrispondono alle immagini a destra. (C)Mitocondri, endosomi e perossisomi rimangono legati ai tubuli ER durante il traffico. Immagini fluorescenti time-lapse dell'ER (verde) rispetto ai mitocondri (rosso, riga superiore), endosomi tardivi (rosso, riga centrale) e perossisomi (rosso, riga inferiore) in cellule COS-7 vive. Le frecce indicano gli MCS. t, tempo in secondi.

Wu H et al. *The importance of ER membrane contact sites*. *Science*. 2018 Aug 3;361(6401):eaan5835.

Jean Vance del *Department of Medicine, University of Alberta*,



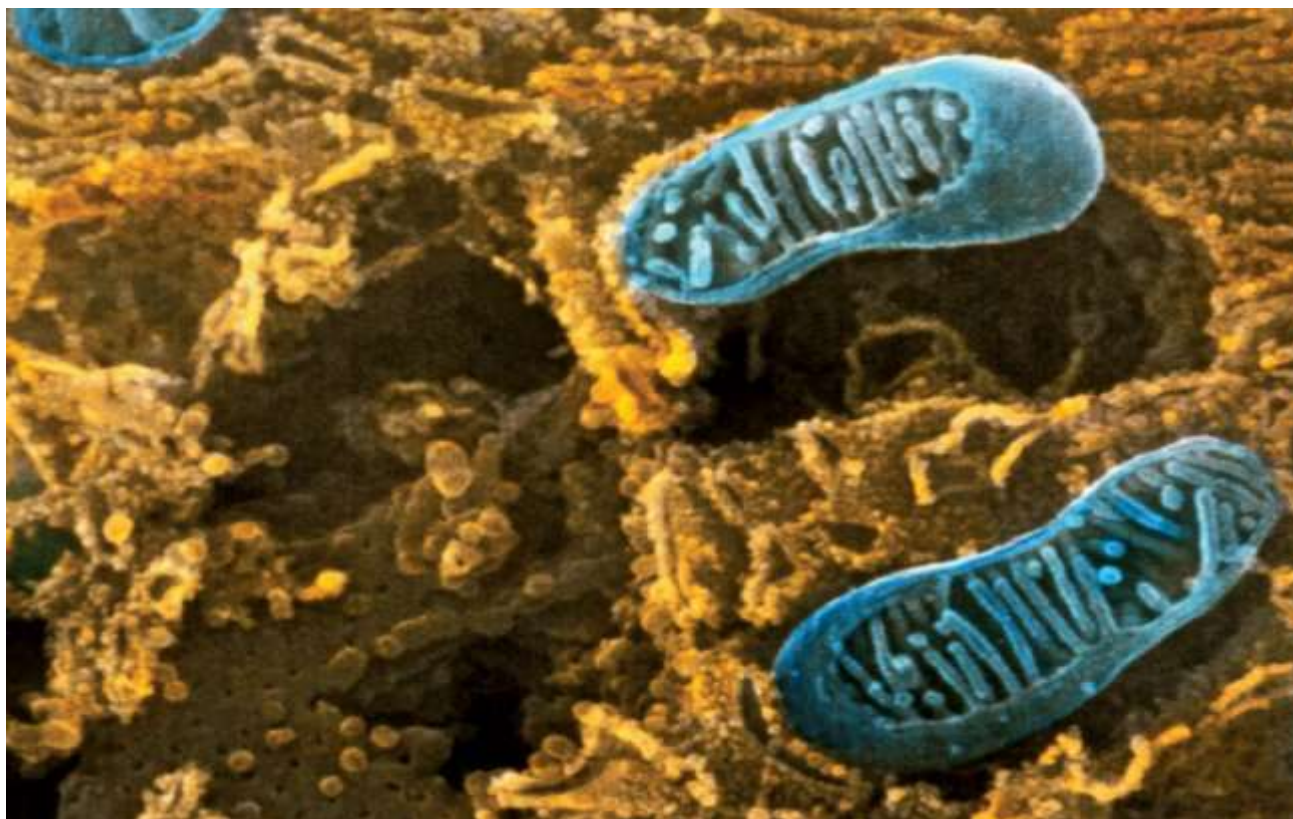
Ha evidenziato il meccanismo mediante il quale si ottiene la comunicazione tra il reticolo endoplasmatico (ER) e i mitocondri è la stretta giustapposizione tra questi organelli tramite **le membrane associate ai mitocondri (MAM)**.

Il **MAM** è costituito da una regione dell'ER che è arricchita in diverse attività di enzimi biosintetici lipidici e si lega in modo reversibile ai mitocondri. Proteine specifiche sono localizzate, a volte transitoriamente, nel **MAM**. Molte di queste proteine sono state implicate nel legare il **MAM** ai mitocondri.

Nelle cellule di mammifero, la formazione di questi siti di contatto tra **MAM** e mitocondri sembra essere necessaria per eventi cellulari chiave tra cui il trasporto di calcio dal reticolo ai mitocondri, l'importazione di fosfatidilserina nei mitocondri dal pronto soccorso per la decarbossilazione a fosfatidiletanolamina, la formazione di autofagosomi, regolazione della morfologia, dinamica e funzioni dei mitocondri e la sopravvivenza cellulare.

Alla luce dell'apparente coinvolgimento del **MAM** in molteplici processi cellulari fondamentali, studi recenti indicano che il contatto alterato tra **MAM** e mitocondri potrebbe essere alla base della patologia di diverse malattie neurodegenerative umane, compreso il morbo di Alzheimer. Inoltre, il **MAM** è stato implicato nella modulazione dell'omeostasi del glucosio e della resistenza all'insulina, nonché in alcune infezioni virali. Alla luce dell'apparente coinvolgimento del **MAM** in molteplici processi cellulari fondamentali, studi recenti indicano che il contatto alterato tra **MAM** e mitocondri potrebbe essere alla base della patologia di diverse malattie neurodegenerative umane, compreso il morbo di Alzheimer.

Inoltre, il sistema **MAM** è stato implicato nella modulazione dell'omeostasi del glucosio e della resistenza all'insulina, nonché in alcune infezioni virali.



Vance JE. **MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond.** *Biochim Biophys Acta.* 2014 Apr 4;1841(4):595-609.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 25 ottobre

Se le istituzioni danno i numeri

Dati accurati, disponibili in tempo reale sull'andamento della pandemia, sono cruciali per prendere le decisioni "migliori" per definire scelte le politiche di mitigazione "efficaci". Poiché la scelta delle modalità di lockdown si dovrebbero basare su una valutazione accurata dello stato attuale dell'epidemia locale, le potenziali ripercussioni di una interpretazione errata dei dati possono avere conseguenze significative nelle nostre vite. Tutte le azioni hanno sempre conseguenze. Non giustificazioni e spesso neppure spiegazioni, solo "implacabili" conseguenze. I decisori politici dovrebbero sempre avere presente che se è facile eludere le nostre responsabilità, non possiamo eludere le conseguenze dell'aver eluso le nostre responsabilità. Ogni fonte di dati contiene pregiudizi e insidie intrinseche nell'interpretazione. Quante più fonti di dati vengono interpretate contemporaneamente è più facile rilevare cambiamenti reali in un'epidemia.

Tuttavia, in molti paesi, ciò ha comportato districare l'impatto variabile dei tassi di vaccinazione crescenti ma eterogenei, l'allentamento delle mitigazioni e i rischi potenziali legati all'emergere di nuove varianti. I dati esatti raccolti e la loro accuratezza variano nei singoli paesi. I dati tipici comuni sono il numero di test, casi confermati, ricoveri e occupazione in ospedali e unità di terapia intensiva (ICU), decessi e vaccinazioni. Molti paesi sequenziano inoltre una parte dei nuovi test positivi per identificare e avere una traccia delle varianti emergenti, altri raccolgono e pubblicano anche dati su infezioni, ricoveri e decessi per stato di vaccinazione (ad es. Israele e Regno Unito).

Stratificare tutti i dati disponibili in base ai diversi fattori demografici (ad es. età, posizione, misure di deprivazione ed etnia) è fondamentale per comprendere i modelli di diffusione, il potenziale impatto delle politiche e l'efficacia dei vaccini (età, tempi di insorgenza delle infezioni e varianti prevalenti). È inoltre necessario essere consapevoli dei dati che non vengono raccolti. Ad esempio, i sintomi persistenti di COVID-19 (Long Covid) sono stati riconosciuti come un esito avverso a lungo termine entro l'autunno del 2020, inoltre, nessun semplice test diagnostico è stato associato ai 200 diversi sintomi segnalati. Il Counting Long Covid è di fatto una diagnosi clinica, basata su un'anamnesi positiva per il COVID-19 caratterizzata da un mancato recupero completo, con sviluppo di alcuni sintomi caratteristici e senza una causa alternativa evidente (Siavan M 2020).

Queste caratteristiche rendono molto difficile la misurazione di routine, e di conseguenza, Long Covid viene spesso trascurato nel processo decisionale. Una conseguenza è che la mancata contabilizzazione del carico di malattia associato a Long Covid può portare a un inutile onere sanitario a lungo termine per la società. Il feedback tra diversi tipi di esiti diagnosticati, le diverse manifestazioni cliniche della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), le differenti politiche di mitigazione (inclusa la vaccinazione) e rischi individuali (un mix di esposizione e rischio clinico) è estremamente complesso e deve essere valutato nell'interpretazione dei dati e nelle decisioni politiche da adottare.

Anche se l'utilizzo di tutti i dati disponibili per quantificare la trasmissione è fondamentale per garantire risposte rapide ed efficaci per bloccare nuovi focolai all'origine e le relative indispensabili misure di mitigazione, tuttavia affidarsi troppo a un'unica fonte di dati, o senza disaggregare i dati, rischia di non comprendere lo stato dell'epidemia e non intercettarne le conseguenze. Le distorsioni e i ritardi intrinseci nella valutazione dei dati sono particolarmente importanti da comprendere e valutare da parte dei decisori politici. A causa dei tempi naturali della progressione della malattia da COVID-19 le modifiche alle politiche possono richiedere diverse settimane per essere visualizzate nei dati. È probabile che una politica puramente reattiva ed istintiva risulti poco efficace.

Quando i casi aumentano, aumentano i ricoveri ospedalieri e purtroppo i decessi. In particolare quando una nuova variante supera i ceppi esistenti, è probabile che diventi "dominante" senza un'azione immediata per sopprimerla. Il principio di precauzione suggerisce di agire in anticipo e con enfasi. Purtroppo quando i governi attivano le restrizioni, devono aspettare abbastanza a lungo per valutarne gli effetti prima di autorizzare le riaperture. L'indicatore più aggiornato dello stato dell'epidemia è in genere il numero di casi confermati, accertati attraverso test sia su individui sintomatici che su quelli testati frequentemente indipendentemente dai sintomi. È probabile che i test basati sui sintomi raccolgano più adulti e meno individui più giovani.

Le infezioni nei bambini sono più difficili da rilevare: i bambini hanno maggiori probabilità di essere asintomatici rispetto agli adulti, sono più difficili da somministrare i test (in particolare i bambini piccoli), sono spesso esposti ad altri virus con sintomi simili e possono presentare sintomi atipici negli adulti (ad es. dolore addominale o nausea). Ai bambini sotto i 12 anni, al momento, non viene offerta di routine la vaccinazione COVID-19 e la loro presenza nelle scuole offre opportunità continue per la circolazione del virus, quindi è importante monitorare le infezioni nei bambini nel modo più accurato possibile. Le varianti di SARS-CoV-2 sono state un importante propulsore di epidemie locali nel 2021. Le quattro principali varianti di SARS-CoV-2 che destano preoccupazione, ad oggi, sono B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta). Alcuni sono stati più trasmissibili (Alpha), alcuni hanno una resistenza sostanziale a precedenti infezioni o vaccini (Beta) e alcuni hanno elementi di entrambi (Gamma e Delta). Attualmente, l'elevata trasmissibilità di Delta combinata con una certa evasione immunitaria ne ha fatto la variante "dominante" del mondo.

Determinare quali varianti rappresentano una minaccia sostanziale è difficile e richiede tempo, in particolare quando co-circolano molte varianti. Ciò è particolarmente vero quando una variante dominante è in declino e una nuova in crescita. Solo quando una nuova variante diventa dominante, la sua crescita diventa evidente nei dati aggregati del caso, momento in cui è, per definizione, troppo tardi per contenerne la diffusione. Questa dinamica è stata osservata in tutto il mondo con Delta nella seconda metà del 2021.

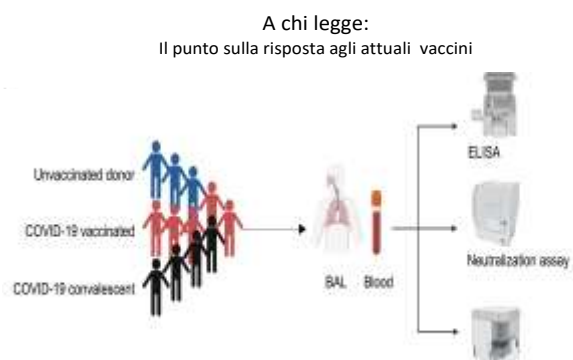
Con più varianti in circolazione, ci sono, effettivamente, più epidemie che si verificano in parallelo e devono essere monitorate separatamente. Ciò richiede in genere la disponibilità di dati di sequenziamento, che purtroppo è limitata nella maggior parte dei paesi. Il sequenziamento richiede tempo e quindi in genere è ritardato di alcune settimane.

Questi ritardi e l'incertezza nel campionamento possono portare a esitazioni nella comunicazione. I ricoveri ospedalieri o i dati sull'occupazione non presentano i problemi legati ai test e forniscono prove inequivocabili della trasmissione diffusa, della sua geografia e dei dati demografici. Tuttavia, i dati relativi ai ricoveri ospedalieri ritardano le infezioni più dei casi segnalati, rendendo questi dati meno utili per un processo decisionale proattivo. I dati ospedalieri sono anche distorti dagli anziani, che hanno maggiori probabilità di soffrire di grave COVID-19, e dalle popolazioni non vaccinate. I dati sull'occupazione in terapia intensiva mostrano un profilo di età più giovane rispetto ai ricoveri perché i pazienti più giovani hanno maggiori possibilità di beneficiare delle procedure di trattamento invasive...anche perché nessun giovane può credere che un giorno morirà.(William Hazlitt) I decessi sono l'indicatore meno affidabile, in genere si verificano 3 o più settimane dopo l'infezione e con un ulteriore ritardo nella registrazione e nella segnalazione.

I dati sulla morte non dovrebbero mai essere utilizzati per informare le decisioni politiche in tempo reale. Invece, le cifre sulla morte possono fungere da eventuale misura del successo della strategia e dell'attuazione dell'epidemia di un paese. La distribuzione per età di coloro che alla fine muoiono di COVID-19 è diversa da altre metriche dell'epidemia, maggiormente orientate verso i gruppi di età più avanzata. Quelli con fattori di rischio clinici (come immunodeficienza, obesità o condizioni polmonari esistenti), alta esposizione (operatori sanitari e lavoratori a basso reddito) e non vaccinati sono generalmente sovra rappresentati nei decessi per COVID-19. Nei paesi con alti tassi di vaccinazione, la vaccinazione ha avuto un impatto significativo, riducendo i casi di COVID-19, i ricoveri e i decessi.

Tuttavia, quando si osservano i numeri grezzi nelle popolazioni altamente vaccinate, è possibile che risultano decedute di COVID-19 più persone completamente vaccinate rispetto a quelle non vaccinate. Se queste statistiche grezze vengono interpretate erroneamente o, peggio, deliberatamente utilizzate in modo improprio, possono danneggiare la fiducia nel vaccino ed aumentare la tribù dei NO-VAX. Di fatto, paradossalmente, sembra che possono morire più persone vaccinate che non vaccinate a causa dell'alta percentuale di vaccinati. Ciò non significa che i vaccini non siano efficaci nel prevenire la morte. Esaminare separatamente i tassi di morte negli individui vaccinati e non vaccinati all'interno dei gruppi di età dimostra che i vaccini forniscono una protezione considerevole contro malattie gravi e morte. Questo conferma e ribadisce di come sia importante analizzare il modo in cui i dati vengono presentati. Ogni paese ha stabilito i propri elenchi di priorità di vaccinazione e programmi di dosaggio per raggiungere al meglio i propri obiettivi. Ognuna di queste strategie si può valutare in modo diverso a seconda della modalità di presentazione dei dati. Ad esempio ...

(Per continuare vai all'originale)



Domani 26 ottobre
Il lavoro del team di **Jinyi Tang**
del *Carter Immunology Center, University of Virginia*
Sci Immunol. 2022 Oct 28;7(76):eadd4853.