

22.Dicembre

Perché è importante far tacere STING

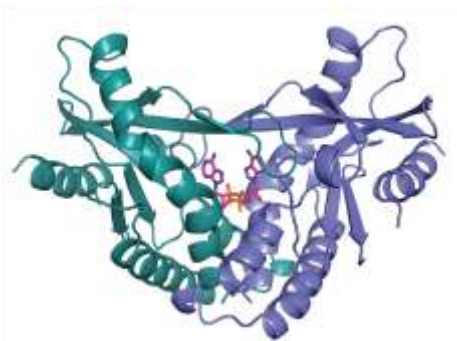
It's better to burn out than to fade away?

Kurt Cobain

5 aprile 1994

Il rilevamento di **acidi nucleici estranei** è una strategia importante per il riconoscimento immunitario innato dei patogeni che la cellula mette in funzione attraverso **STING** è un potente propulsore dell'infiammazione che promuove la trascrizione di geni che codificano per **interferoni di tipo I** e **citochine proinfiammatorie**.

STING è una proteina transmembrana (TMEM173)



nell'uomo codificata dal *gene STING1* e gioca un ruolo importante nell'immunità innata . **STING** induce la produzione di interferone di tipo I quando le cellule sono infettate da agenti patogeni intracellulari (virus , micobatteri e parassiti intracellulari) . L'**interferone di tipo I** , mediato da **STING**, protegge le cellule infette e le cellule vicine dall'infezione locale legandosi alla stessa cellula che lo secerne (segnalazione autocrina) e alle cellule vicine (segnalazione paracrina). Svolge quindi un ruolo importante, ad esempio , nel controllo dell'infezione da norovirus .

STING viene attivato nel reticolo endoplasmatico dopo l'attivazione e l'uscita dal reticolo endoplasmatico si impegna due vie effettrici cellulari biforcanti.

Il primo percorso devia lungo la transizione di STING al Golgi e consente **l'autofagia**, una funzione antivirale ancestrale di STING

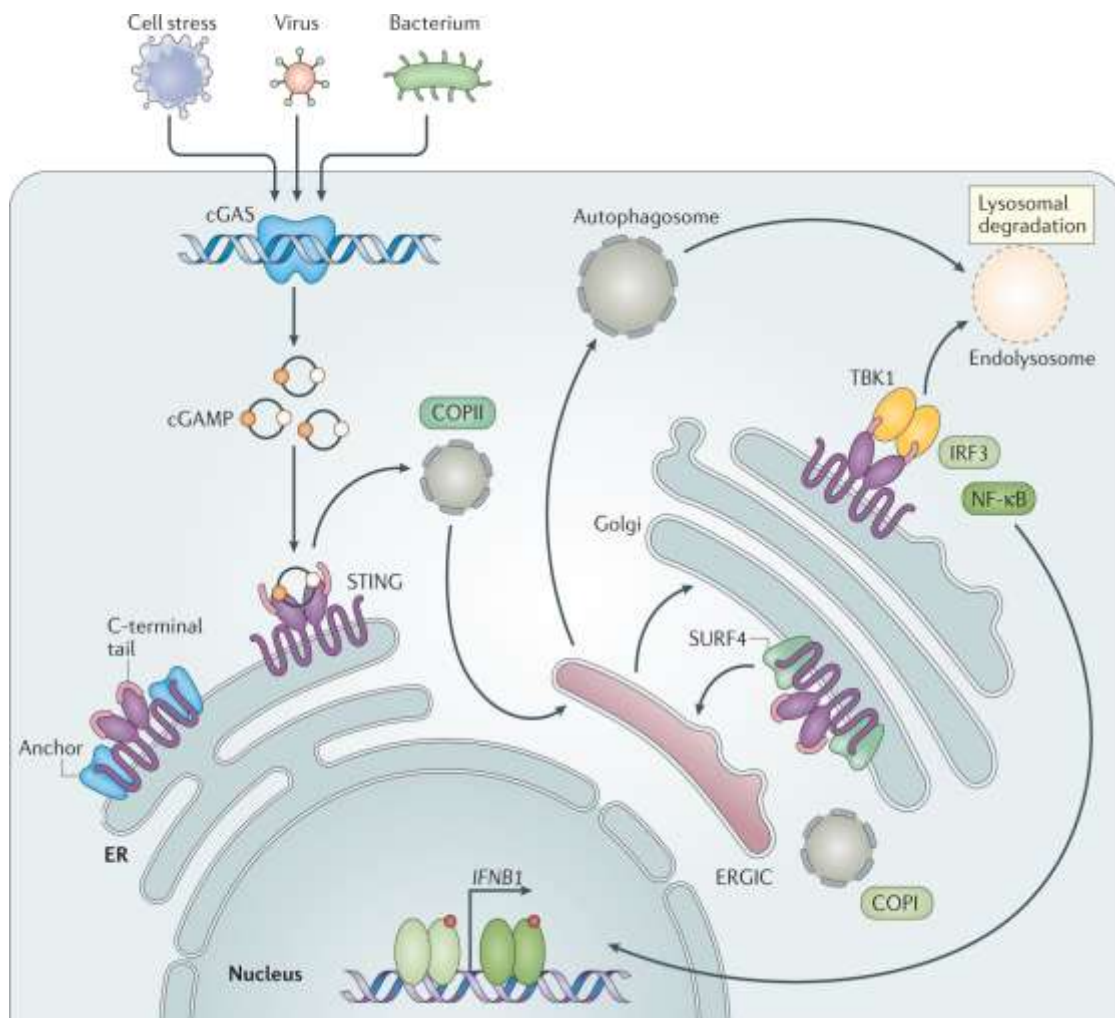
Gui X et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. Nature. 2019 Mar;567(7747):262-266.

il secondo percorso, che inizia al Golgi, promuove l'attivazione trascrizionale dei geni immunitari innati, un adattamento funzionale evolutivamente più recente analizzato nel dettaglio dal team di Shally Margolis della Division of Immunology dell'università di Berkeley .

Margolis SR et al Evolutionary Origins of cGAS-STING Signaling. Trends Immunol. 2017 Oct;38(10):733-743.

Entrambi i percorsi alla fine convergono al lisosoma, dove STING è degradato

Prabakaran T et al. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. EMBO J. 2018 Apr 13;37(8):e97858.



L'inizio della cascata di trascrizione a valle di **STING** è controllato da un processo a più fasi: inizia con il reclutamento della chinasi **TANK-binding 1 (TBK1 membro non canonico della famiglia delle IKK)** continua con la **fosforilazione** di **STING** da parte di **TBK1** e si traduce nell'impegno del fattore di regolazione **dell'interferone 3 (IRF3)** da parte di **STING fosforilato**

Zhao B et al. *Structural basis for concerted recruitment and activation of IRF-3 by innate immune adaptor proteins.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jun 14;113(24):E3403-12.

L'**IRF3** legato a **STING**, a sua volta, è fosforilato da **TBK1** e si trasloca nel nucleo per regolare l'espressione genica insieme a **NF-κB** e altri fattori di trascrizione.

Attraverso questa cascata di eventi molecolari, **STING** attiva un'ampia gamma di funzioni effettrici, in particolare l'espressione di interferoni di tipo I (IFN), **citochine proinfiammatorie e molecole co-stimolanti.**

Tuttavia il meccanismo che pone fine alla segnalazione di STING al Golgi rimane sconosciuto.

Il team di **Yang Liu** del *Global Health Institute di Lausanne*



ha proposto pochi giorni fa su Nature un meccanismo che spiega come viene interrotta la segnalazione immunitaria dipendente da STING.

Y. Liu et al .Clathrin-associated AP-1 controls termination of STING signalling. Nature 610, 761–767 (2022).

Analizzando la localizzazione di **STING** attivato ha dimostrato che STING fosforilato (pSTING) viene trasferito rete trans-Golgi (TGN) agli endolisosomi arricchito in vescicole rivestite di **clatrina** AP-1 smista STING fosforilato in vescicole di trasporto rivestite di clatrina per la consegna al sistema endolisosomiale, dove STING viene degradato

Questi risultati evidenziano un meccanismo strutturale di regolazione negativa di STING e stabiliscono che l'inizio della segnalazione è indissolubilmente associato alla sua cessazione per consentire l'attivazione transitoria dell'immunità.

L'analisi strutturale ha evidenziato come il rimodellamento del motivo di legame della dileucina primario mediante fosforilazione consenta il riconoscimento preferenziale dello stato attivato di STING da parte di AP-1.

La formazione del mantello è un processo altamente cooperativo che dipende dal raggruppamento di un gran numero di carichi discreti "adattati" per attraversare in modo efficiente il triscele di clatrina e facilitare il germogliamento delle vescicole. Pertanto, anche un guadagno di affinità relativamente modesto nell'interfaccia di smistamento, come fornito dalla fosforilazione, può influenzare notevolmente la selezione del carico a livello di cella.

In sintesi, rivelando un meccanismo di feedback negativo al TGN, il lavoro del team di **Yang Lu** consente di comprendere le dinamiche dell'immunità dipendente da STING e offre una strategia concettuale per ottimizzare gli effetti immunogenici di STING per interventi terapeutici mirati .

Allegato

A proposito di STING

Lo stimolatore dei geni dell'interferone (STING), noto anche come proteina transmembrana 173 (TMEM173) e MPYS / MITA / ERS è una proteina che nell'uomo è codificata dal gene STING1 .

STING gioca un ruolo importante nell'immunità innata ed induce la produzione di interferone di tipo I quando le cellule sono infettate da agenti patogeni intracellulari, come virus , micobatteri e parassiti intracellulari .

L'interferone di tipo I , mediato da STING, protegge le cellule infette e le cellule vicine dall'infezione locale legandosi alla stessa cellula che lo secerne (segnalazione autocrina) e alle cellule vicine (segnalazione paracrina). Svolge quindi un ruolo importante, ad esempio , nel controllo dell'infezione da norovirus .

STING funziona sia come sensore del DNA citosolico diretto (CDS) che come proteina adattatrice nella segnalazione dell'interferone di tipo I attraverso diversi meccanismi molecolari. È stato dimostrato che attiva i fattori di trascrizione a valle STAT6 e IRF3 attraverso TBK1 , che sono responsabili della risposta antivirale e della risposta immunitaria innata contro il patogeno intracellulare .

Gli amminoacidi 1–379 di STING umano includono le 4 regioni transmembrana (TM) e un dominio C-terminale . Il dominio C-terminale (CTD: amminoacidi 138–379) contiene il dominio di dimerizzazione (DD) e la coda carbossi-terminale (CTT: amminoacidi 340–379). [8]

Il STING forma un dimero simmetrico nella cella. Il dimero STING ricorda una farfalla, con una profonda fessura tra i due protomeri. I residui idrofobici di ciascun protomero STING formano interazioni idrofobiche tra loro all'interfaccia

STING media la produzione di interferone di tipo I in risposta al DNA intracellulare e ad una varietà di agenti patogeni intracellulari, inclusi virus , batteri intracellulari e parassiti intracellulari . Dopo l'infezione, STING da cellule infette può rilevare la presenza di acidi nucleici da agenti patogeni intracellulari e quindi indurre l' interferone β e più di 10 forme di produzione di interferone α . L'interferone di tipo I prodotto dalle cellule infette può trovare e legarsi al recettore dell'interferone-alfa/beta delle cellule vicine per proteggere le cellule dalle infezioni locali.

Immunità antivirale

Azione antivirale

STING suscita una potente immunità all'interferone di tipo I contro l'infezione virale. Dopo l'ingresso virale, gli acidi nucleici virali sono presenti nel citosol delle cellule infette. Diversi sensori di DNA, come DAI , RNA polimerasi III , IFI16 , DDX41 e cGAS , possono rilevare acidi nucleici estranei . Dopo aver riconosciuto il DNA virale, i sensori del DNA avviano le vie di segnalazione a valle attivando la risposta dell'interferone mediata da STING.

È stato dimostrato che l' adenovirus , il virus dell'herpes simplex , HSV-1 e HSV-2, nonché il virus dell'RNA a filamento negativo , il virus della stomatite vescicolare (VSV), sono in grado di attivare una risposta immunitaria innata STING-dipendente .

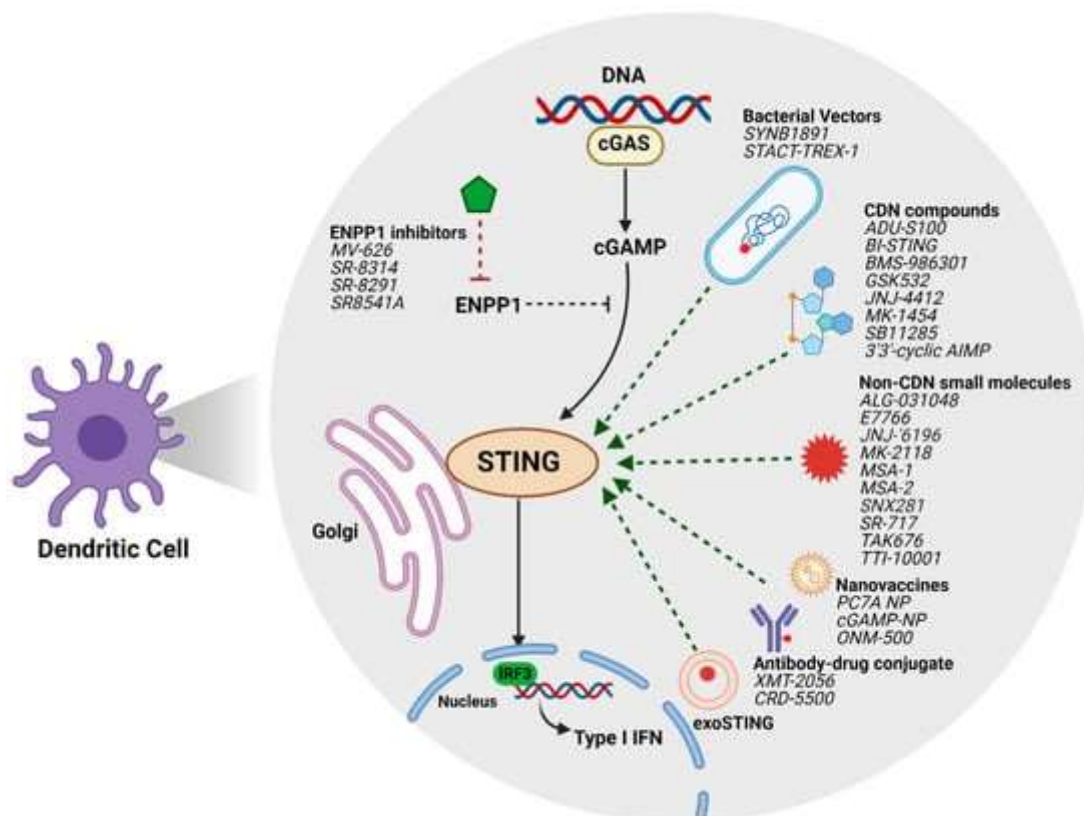
La carenza di STING nei topi ha portato a una suscettibilità letale all'infezione da HSV-1 a causa della mancanza di una risposta di successo all'interferone di tipo I.

La mutazione puntiforme della serina-358 smorza l'attivazione di STING-IFN nei pipistrelli e si suggerisce di conferire ai pipistrelli la loro capacità di fungere da ospiti serbatoio.

Contro i batteri intracellulari

I batteri intracellulari, *Listeria monocytogenes*, hanno dimostrato di stimolare la risposta immunitaria dell'ospite attraverso STING. STING può svolgere un ruolo importante nella produzione di chemochine MCP-1 e CCL7. I monociti carenti di STING sono intrinsecamente difettosi nella migrazione al fegato durante l'infezione da *Listeria monocytogenes*. In questo modo, STING protegge l'ospite dall'infezione da *Listeria monocytogenes* regolando la migrazione dei monociti. È probabile che l'attivazione di STING sia mediata dal di-AMP ciclico secreto dai batteri intracellulari.

STING può essere una molecola importante per l'immunità protettiva contro gli organismi infettivi. Ad esempio, gli animali che non possono esprimere STING sono più suscettibili alle infezioni da VSV, HSV-1 e *Listeria monocytogenes*, suggerendo la sua potenziale correlazione con malattie infettive umane.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 21. Dicembre

Omicron in diretta dai laboratori: comportamento in vitro

Normalmente, SARS-CoV-2 si replica bene nelle cellule Vero, una linea cellulare isolata da epitelio renale di cercopiteco grigioverde, sviluppata nel 1962 da Yasumura e Kawakita all'Università di Chiba e geneticamente modificate inserendo nella loro membrana i recettori del virus, ACE2 e TMPRSS2. È una linea affidabile utilizzata in tutti i laboratori per coltivare ed espandere i coronavirus. In particolare le varianti si espandono benissimo e quando le colture vanno in confluenza (massimo della crescita) danno origine a cluster chiamati "placche". Sars-cov-2 VERO cell La formazione di placche si realizza molto meno se infettate con Omicron, dice **Tom Peacock, virologo dell'Imperial College di Londra** che segnala inoltre un

comportamento anomalo nelle capacità infettive di Omicron in vitro. Una altra caratteristica delle cellule Vero, se infettate dai virus respiratori, è quello di fondere dando luogo a maxi cellule sinciziali plurinucleate, responsabili di conferire al virus l'etichetta di "virus sinciziale". Mentre Sars-cov- 2 in vitro non induce la formazione di sincizi, le varianti tendono a farlo con una efficacia diffusiva proporzionale alla loro potenziale gravità come sostiene **Ravi Gupta dell'Università di Cambridge** Dato confermato da **Kei Sato, dell'Università di Tokyo**, che ha dimostrato come la variante Delta più patogena ha maggiori capacità di indurre sincizi nelle colture cellulari. Ora dopo i primi test in vitro la formazione di sincizi sembra essere minore con Omicron rispetto a delta e sia Sato che Gupta ritengono che il minor effetto sinciziale indichi una minore propensione a sviluppare in vivo una infezione in forma grave .Vedi nota 1 . **Gary Whittaker, della Cornell University**, afferma che Omicron sembra comportarsi nelle diverse linee cellulari testate in vitro più come i coronavirus stagionali, molto spesso difficili da coltivare. SINCIZIO Questo rende i risultati sulla nuova variante ancora più difficili da analizzare con un rischio di bias interpretativo molto alto. Ottenere risposte utili dai saggi richiederà ancora molti mesi di lavoro, sicuramente non prima della prossima primavera. Al momento il dato più interessante proviene dal Hong Kong Science and Technology Park (HKSTP) che ospita **Michael Chan Chi-wai, del Center for Immunology and Infection e John Nicholls, Professore del Dipartimento di Patologia** che dal 2007 che hanno aperto la strada all'uso di colture ex vivo delle vie respiratorie umane per studiare molte infezioni virali emergenti, come l'influenza aviaria, il coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS). Ora questa loro tecnica la stanno applicando per capire perché la variante di Omicron può differire nella trasmissione e nella gravità della malattia da altre varianti di SARS-CoV-2. Il loro metodo utilizza il tessuto polmonare (bronchi ed alveoli) prelevato durante internati chirurgici di routine che viene coltivato in vitro per lo studio delle malattie virali respiratorie. **Chan Chi-wai** e il suo team hanno isolato con successo la variante Omicron SARS-CoV-2 e hanno utilizzato questo modello sperimentale per confrontare l'infezione con l'originale SARS-CoV-2 del 2020 e la variante Delta, con la recente variante Omicron. Hanno scoperto che questa a 24 ore dall'inoculo si replica più velocemente, (70 volte di più), del virus SARS-CoV-2 originale e della stessa variante Delta nel bronco umano rispetto all'epitelio alveolare polmonare . Al contrario, la variante Omicron si è replicata in modo meno efficiente (più di 10 volte inferiore) nel tessuto polmonare umano rispetto al virus SARS-CoV-2 originale, il che potrebbe suggerire una minore gravità della malattia. È importante notare che la gravità della malattia negli esseri umani non è determinata solo dalla replicazione del virus, ma anche dalla disregolazione della risposta immunitaria. Pertanto la variante di Omicron potendo sfuggire parzialmente all'immunità dai vaccini e dalle infezioni passate, rappresenta una minaccia da non sottovalutare A proposito di immunità un importate contributo è quello di **Wendy Burgers Catherine Riou del University of Cape Town** con il loro Preliminary experimental data on T cell cross-reactivity to Omicron in cui hanno evidenziato che mentre gli anticorpi risultanti dalla vaccinazione o dall'infezione perdono la maggior parte del loro potere contro Omicron, le cellule T killer (CD4+) sembrano funzionare meglio controllando il virus a seguito dell'infezione Infatti i linfociti di pazienti che avevano ricevuto una o due dosi di vaccino del vaccino Johnson & Johnson COVID-19 o due dosi di Pfizer, in tutti la risposta delle cellule T a Omicron è diminuita di una quantità modesta dal 20 al 30% rispetto al ceppo originale del virus Tom Peacock ritiene che è stroppo presto per trarre conclusioni definitive dagli studi di laboratorio. "Penso che ci sia sicuramente qualcosa di interessante in corso. Ma non scommetto che altre persone troveranno sicuramente la stessa identica cosa" To be continued... NOTA1 Christian Drosten, virologo presso l'ospedale universitario Charité di Berlino, ritiene che....

(per continuare vai all'originale)

la formazione di sincizi nei pazienti affetti da COVID-19 potrebbe avere altre spiegazioni, come la riattivazione delle infezioni da herpes, che sono note per causare la formazione di sincizi.



il sole ritorna a salire dal suo punto più basso