

11. Ottobre

La centralità di STING nella immunità innata e non solo...

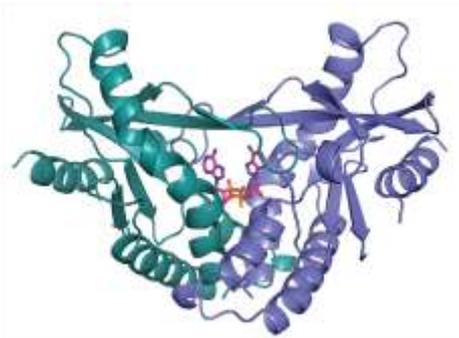
It's better to burn out than to fade away?

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

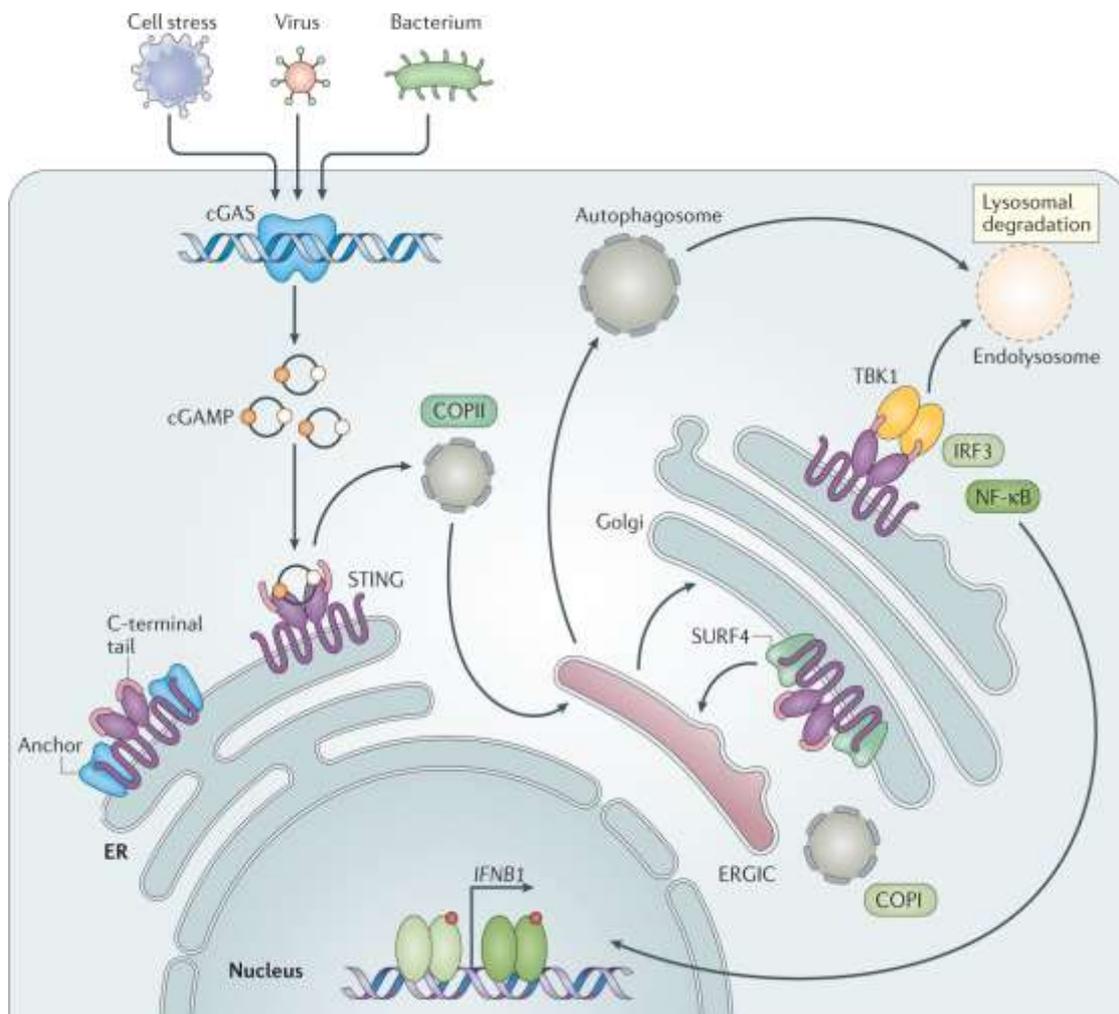
Gui X et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. Nature. 2019 Mar;567(7747):262-266.

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 .

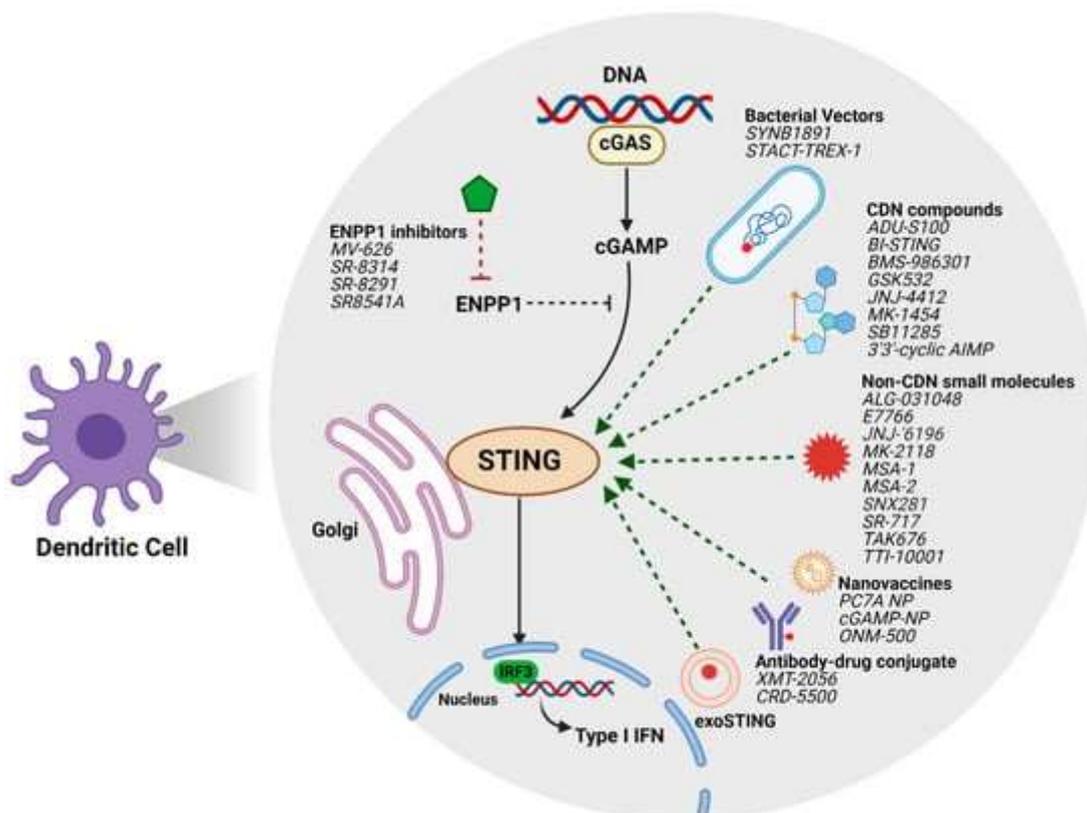
La carenza di STING nei topi ha portato a una suscettibilità letale all'infezione da HSV-1 a causa della mancanza di una risposta di successo all'interferone di tipo I.

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 calcolo

Susanna 37 anni si presenta per una valutazione di follow-up di un calcolo renale che è stato rilevato per la prima volta mediante ecografia 2 mesi fa quando si è presentata al pronto soccorso con **dolore addominale ed ematuria** dopo aver trascorso un fine settimana estivo con lo zaino in spalla.

Un mese fa, è stata visitata in clinica per il follow-up e sono stati ottenuti gli esami di laboratorio:

Valore del paziente

Intervallo di riferimento

Sodio (mEq/litro)

138

136–145

Potassio (mEq/litro)

3.9

3.5–5.0

Cloruro (mEq/litro)

100

98–106

Anidride carbonica (mEq/litro)

24

21–30

Azoto ureico nel sangue (mg/dl)

18

10–20

Creatinina (mg/dl)

1.0

0.6–1.1

Glucosio (mg/dl)

120

70–100

Calcio (mg/dl)

9.5

9.0–10.5

Magnesio (mg/dl)

2.0

1.8–3.0

Fosforo (mg/dl)

3.5

3.0–4.5

Calcio ionizzato (mg/dl)

5.0

4.5–5.6

Ormone paratiroideo (pg/ml)

89

10–60

25-idrossivitamina D (ng/mL)

35

30–80

Anticorpo immunoglobulina A transglutaminasi tissutale (U/mL)

<6.0

<6.0

Immunoglobulina A (mg/dl)

100

60–309

Una revisione dei **livelli sierici di calcio degli ultimi 5 anni** rivela valori nell'intervallo normale.

Oggi **Susanna** paziente riferisce di sentirsi bene.

Ha mantenuto *un'idratazione adeguata*, come raccomandato durante la sua ultima visita, e non segnala alcuna recidiva di dolore addominale o ematuria.

Non ha avuto nausea, vomito, perdita di peso, stitichezza o diarrea.

Mantiene un *adeguato apporto di calcio* nella dieta e non ha precedenti di fratture.

Per il resto la sua storia medica è insignificante.

È stata adottata da bambina e la sua storia medica familiare non è nota.

Prende una *pillola contraccettiva* orale combinata ma nessun altro farmaco o integratore.

Qual è il passo successivo più appropriato per valutare il livello elevato di ormone paratiroideo di questo paziente?

- » 1- Misurare il livello di 1,25-diidrossivitamina D
- » 2- Ordina il test della densità minerale ossea
- » 3- Misurare il livello di calcio nelle urine delle 24 ore
- » 4- Ordina una scansione con tecnezio-99m sestamibi delle ghiandole paratiroidi
- » 5- Misurare il livello del fattore di crescita dei fibroblasti 23

Il conflitto Israele-Hamas fa impennare i prezzi del petrolio

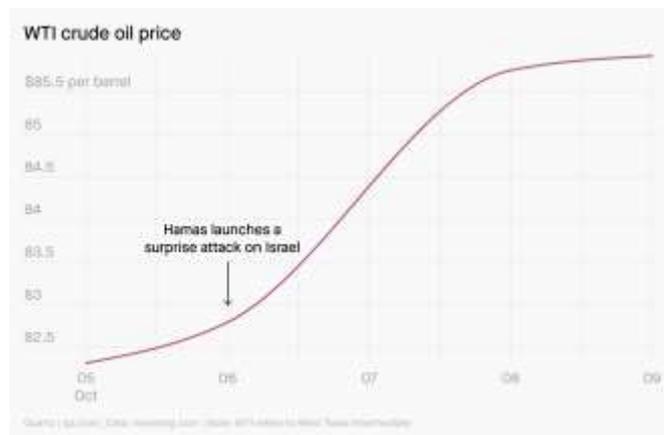
I prezzi del petrolio sono saliti di oltre il 4% oggi (9 ottobre), dopo che il gruppo terroristico Hamas aveva lanciato un attacco contro Israele due giorni prima, infiltrandosi nel paese via terra, mare e aria, in un conflitto che ha già causato 1.100 vittime in entrambi i paesi . lati.

I combattimenti non hanno avuto effetti immediati sulla fornitura mondiale di petrolio. Israele “praticamente non ha produzione di petrolio greggio e condensati”, secondo l'Energy Information Agency (EIA) degli Stati Uniti , che fissa la capacità di produzione annua di petrolio della nazione a soli 300.000 barili al giorno. (Al contrario, gli Stati Uniti hanno una capacità di 18,1 milioni .) Anche i territori palestinesi non producono quasi nulla di petrolio .

Tuttavia, il conflitto tra i contendenti vicini è destinato a intensificarsi, poiché il primo ministro israeliano Benjamin Netanyahu promette una “ potente vendetta ” e reagisce con attacchi aerei su Gaza. Con l'aumento delle tensioni, aumentano anche le tensioni sulle prospettive dell'intera regione del Medio Oriente, che contribuisce per un terzo all'offerta globale di petrolio. Ciò è dovuto soprattutto al fatto che, secondo quanto riferito, i militanti palestinesi sarebbero sostenuti dall'Iran, che è il settimo produttore mondiale di petrolio .

"Se i paesi occidentali collegassero ufficialmente l'intelligence iraniana all'attacco di Hamas, allora la fornitura e le esportazioni di petrolio dell'Iran si troveranno ad affrontare imminenti rischi al ribasso", ha detto ieri alla CNBC Vivek Dhar, direttore della ricerca sulle materie prime minerarie ed energetiche della Commonwealth Bank .

Come il conflitto Israele-Hamas fa impennare i prezzi del petrolio



Sebbene Teheran abbia negato il coinvolgimento diretto , i leader iraniani hanno approvato l'attacco contro Israele da parte di Hamas come un atto di “autodifesa”.

L'attacco a sorpresa, che ha coinciso con il cinquantesimo anniversario della guerra dello Yom Kippur del 1973, sta alimentando i timori che la storia si ripeta. Nel 1973, l'Organizzazione dei Paesi Esportatori di Petrolio (OPEC) ha imposto un embargo petrolifero contro gli alleati di Israele. Ma allora l'Egitto e la Siria guidarono l'attacco contro Israele; senza il coinvolgimento delle nazioni arabe, questa volta, un altro embargo petrolifero arabo è improbabile . Tuttavia, i prezzi del petrolio faranno fatica a mantenersi stabili a fronte di una crisi prolungata. Ecco tre potenziali problemi di fornitura a cui prestare attenzione:

L'Iran potrebbe paralizzare la produzione petrolifera saudita, come a quanto pare ha fatto con gli attacchi di droni tramite rappresentanti yemeniti nel 2019.

Washington potrebbe rafforzare la sorveglianza del commercio del petrolio sanzionato e respingere più duramente il contrabbando di petrolio iraniano , il che potrebbe costringere l'Iran a tagliare la produzione.

Se le sanzioni venissero applicate in modo più rigoroso, l'Iran potrebbe far rivivere una vecchia minaccia del 2011: il blocco dello Stretto di Hormuz , una rotta marittima stretta ma significativa che gestisce quasi un terzo del petrolio mondiale trasportato dall'acqua.