



干扰素基因刺激因子和自噬的相互关系*

段 昱^{1,2)**} 姚人骐^{2,3)**} 戴新贵^{1)***} 姚咏明^{2)***}⁽¹⁾ 南方医科大学附属郴州医院重症医学科, 郴州 423000; ⁽²⁾ 解放军总医院医学创新研究部转化医学研究中心, 北京 100853;⁽³⁾ 海军军医大学长海医院烧伤中心, 上海 200433)

摘要 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 是病毒DNA或自身DNA激活免疫系统的关键蛋白质和重要感受器。自噬 (autophagy) 是降解细胞质成分、蛋白质聚集体和/或细胞器的一种生理过程。STING和自噬在细胞、组织和机体稳态中发挥着至关重要的作用。已证实, STING或自噬功能紊乱与人类多种疾病密切相关。近年来诸多研究提示, STING与自噬存在相互影响、相互作用, 共同参与疾病的发生与发展过程。本文总结了最新关于STING与自噬相互调节的机制及其与人类重大疾病的关系, 并深入讨论其对疾病治疗的潜在影响和科学意义。

关键词 干扰素基因刺激因子, 自噬, 相互作用, 人类疾病

中图分类号 Q26

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0413

干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 是一种定位于内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 膜的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 它包含5个跨膜区域, 被认为是病毒DNA或自身DNA激活免疫系统的关键蛋白质和重要感受器^[1]。人类的STING全长由379氨基酸残基组成, 可分为3个功

能域: 氨基端的跨膜螺旋结构域、第二信使环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP) 和环二核苷酸 (cyclic dinucleotides, CDNs) 结合结构域、羧基端的TANK结合激酶1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 结合结构域^[2-3] (图1)。STING活化后可激活其下游通路, 分泌I型干扰素 (type I interferon, IFN-I),

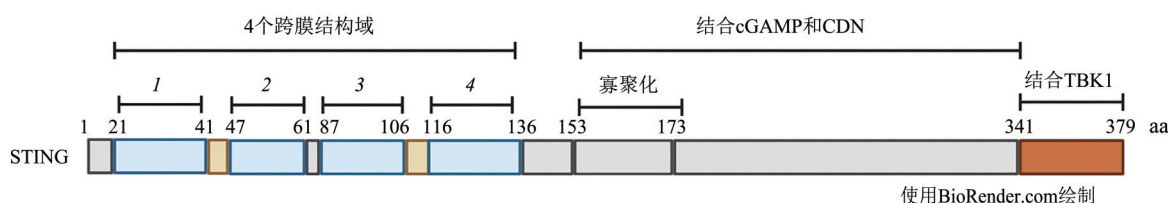


Fig. 1 Domains of human STING

图1 人类STING的结构域

STING: 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes); cGAMP: 第二信使环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate); CDN: 环二核苷酸 (cyclic dinucleotide); TBK1: TANK结合激酶1 (TANK binding kinase 1)。

* 国家自然科学基金 (82130062, 81730057) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

姚咏明 Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

戴新贵 Tel: 18175708210, E-mail: dyce@2008.sina.com

收稿日期: 2022-08-31, 接受日期: 2022-10-28

从而使树突状细胞、T细胞和自然杀伤细胞激活并迁移至靶细胞^[4]。同时, STING活化可通过其下游信号通路激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 促进多种炎性细胞因子的合成释放。已明确, STING通路的激活是机体抗病毒免疫的重要组成部分^[5], 然而该调控途径的抑制或过度活化也与多种疾病的发生发展密切相关, 如肿瘤、感染性疾病、弥散性血管内凝血及自身免疫性疾病等^[6]。

自噬 (autophagy) 是降解细胞质成分、蛋白质聚集体和/或细胞器的一种生理过程, 其可实现自身物质代谢更新, 促进能量循环再利用^[7]。除此之外, 细胞还能通过自噬清除入侵的病原体和处理受损的DNA, 进而维持细胞的正常生长发育^[8]。许多资料提示, 自噬在多种人类疾病的发生发展中起保护作用, 包括感染性疾病、肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病等。然而在某些情况下, 自噬异常也给机体带来负面影响, 如在肿瘤发生发展过程中, 肿瘤细胞可利用自噬为其生长提供营养^[9]。

鉴于STING及自噬途径在维持细胞生存及功能稳态中的重要地位, 越来越多的研究证实STING与细胞自噬之间存在密切联系。主要体现在两方面: 一是STING自身及其相关信号通路对自噬关键蛋白的调节; 二是自噬对STING活化途径中不同环节的调控。大量证据表明, 在许多STING和/或其通路功能障碍所致人类疾病中也同时伴随着自噬的紊乱及失调^[10]。本文主要总结STING和细胞自噬之间的相互关系及其调控机制, 并进一步分析其在人类疾病发生发展中的意义, 以期为未来临床干预靶点设计提供理论依据。

1 STING调控自噬

1.1 STING通路的活化

已明确, STING可通过环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 依赖和非依赖的方式被激活。作为一种PRR, STING能够被CDNs或cGAMP激活^[11-12]。DNA传感器cGAS通过结合细胞质中微生物DNA或自身DNA识别组织损伤, 当cGAS与DNA结合后, 经过一系列反应生成cGAMP, 进而与STING结合并激活下游信号通路^[13-14]。另据报道, Mn^{2+} 不仅可以通过促进cGAS与DNA的结合来增强STING通路活化, 其本身也可与cGAS结合, 进而激活cGAS-STING通路^[15]。除cGAS外, 部分膜受体, 如表皮生长因子

受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和原癌基因间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)、酪氨酸受体激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 被证实可将外源性cGAMP和CDNs转运至胞内, 进一步活化STING途径^[16]。在STING信号通路中, 当STING被激活后, 位于内质网上的STING发生寡聚化, 随后STING离开内质网, 经内质网-高尔基体 (Golgi) 中间体 (ERGIC) 转运至高尔基体^[17-18]。转移至高尔基体后, STING需完成棕榈酰化与多聚化才可完全活化, 且后者需STING与其在高尔基体上的第二配体硫酸化糖胺聚糖 (sulfated glycosaminoglycans, sGAGs) 结合才可完成, 随后完全活化的STING将进一步募集TBK1^[19-20]。研究发现, Hippo信号通路中的核心因子YAP/TAZ可直接与TBK1结合, 从而抑制TBK1的招募过程, 而神经纤维蛋白2 (neurofibromin 2, NF2) 则作用于YAP/TAZ, 解除其对TBK1活化的抑制, 进而促进STING通路活化^[21-22]。TBK1可介导STING的磷酸化, 磷酸化STING则招募并磷酸化干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)。此外, STING还可激活NF- κ B, NF- κ B和IRF3进入细胞核内并启动基因转录^[23]。值得一提的是, 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), 也是一种RTK, 可通过与STING相结合并募集AKT1, AKT1进而使TBK1的S510位点磷酸化, 从而阻碍STING在高尔基体上招募TBK1, 以达抑制STING通路活化的目的^[24]。

1.2 自噬调节过程

自噬主要分为3种类型: 巨自噬 (macrophagy, 后文简称为自噬)、微自噬 (microphagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperone mediated autophagy, CMA)^[8]。经典的自噬途径一般可分为5个步骤, 即启动、成核、伸长、融合和降解。UNC-51样激酶1 (uncoordinated 51-like kinase 1, ULK1)、自噬相关基因13 (autophagy associated gene, ATG13)、ATG101、200 kD黏着斑激酶家族相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200) 复合物启动自噬。自噬相关基因6 (ATG6, 亦称Beclin1)、液泡蛋白分选34 (vacuolar protein-sorting 34, Vps34)、Vps15和ATG14L复合体介导自噬小体成核。同时, 此过程中由Vps34产生的III

型磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(class III phosphatidylinositol-3-OH kinase, PI3K)可募集效应蛋白, 如内质网定位蛋白DFCP1(double FYVE-containing protein 1)和自噬蛋白WIPI(WD repeat domain, phosphoinositide-interacting protein)来促进自噬小体的形成。自噬小体延伸由两个类泛素耦合系统所介导, 即ATG12-ATG5-ATG16L复合体和微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein light chain3, LC3)-磷脂酰乙醇胺(PE)。当自噬小体形成后, 首先自噬小体外膜与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体; 随后, 自噬小体内膜及其内容物被溶酶体中脂酶和蛋白酶降解。业已明确, 细胞骨架成分和相关运动蛋白、栓系因子(tethering factors)、磷脂和特定的SNAREs复合物等, 均在融合阶段起着重要作用^[25]。如小三磷酸鸟苷酶Rab1和11参与自噬体的生物合成, 突触样相关蛋白29(synaptosomal-associated protein of 25 kDa, SNAP29)介导自噬体和溶酶体融合, 自噬相关蛋白EPG5通过与LC3结合来捕获自噬体, 并促进SNAREs复合体的组装^[25]。

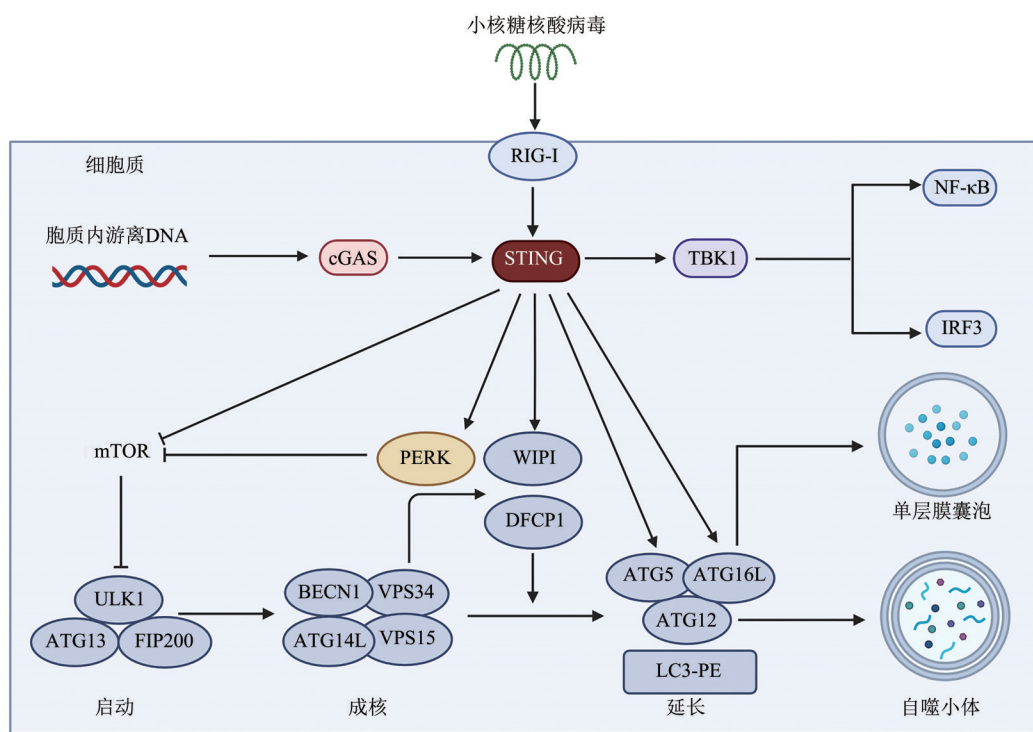
1.3 STING激活自噬机制

Gui等^[26]在海葵线虫中发现, STING可通过TBK1和IRF3非依赖的方式激活非经典自噬途径。来源于病原体或受损细胞的DNA可被cGAS识别并诱导cGAMP与STING结合, 活化STING在SAR1(secretion-associated and ras-related)、SEC24C(SEC24 related gene family, member C)和腺苷酸核糖基化作用因子1(ADP-ribosylation factor 1, ARF1)的协助下转运至ERGIC。含有cGAMP-STING复合体的ERGIC成为LC3脂化的来源, 该过程依赖WIPI2和ATG5, 但不需要ULK1和Vps34-Beclin1激酶复合物的参与(图2)。ERGIC与LC3结合形成的自噬小体能靶向降解病原体DNA和细胞内受损DNA。上述结果表明, STING诱导自噬是其行使功能的方式之一, 且STING-自噬轴在抵御病原体入侵和维持细胞生存中发挥重要作用。

除巨自噬外, 有研究表明STING同样可介导选择性自噬的发生(图2)。例如, 革兰氏阳性细菌分泌的环磷酸二腺苷(c-di-AMP)直接与STING结合并使其活化, 启动内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)反应, 进而使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of

rapamycin, mTOR)失活并诱导内质网自噬(ER-phagy)的发生。该过程依赖于内质网应激蛋白激酶R样内质网激酶(PKR like ER kinase, PERK)信号途径, 选择性抑制PERK磷酸化则逆转细菌引起的mTOR失活。活化的ER-phagy选择性吞噬处于应激状态下的内质网并促进IFN-I释放。这些结果提示, 在细胞感染期间STING可激活ER-phagy以强化细胞免疫效应, 并且通过ER-phagy吞噬处于应激状态下内质网来缓解ERS, 进而维持细胞活性^[27]。最新研究证实, 小核糖核酸病毒(picornaviruses)能有效诱导ER-phagy。病毒与RIG-I(retinoic acid-inducible gene-I-like receptor, RLP)样受体结合并将信号传递至STING, 活化的STING与内质网膜蛋白EIF2AK3/PERK(eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3)协同激活整合应激反应(integrated stress response)以启动ER-phagy。值得注意的是, STING诱导自噬的能力取决于STING的寡聚化, 而不依赖STING的易位和磷酸化, 选择性抑制STING转移至高尔基体并不会影响ER-phagy的激活^[28]。除ER-phagy外, 在APP/PS1基因突变小鼠心肌细胞中观察到, 褪黑素通过乙醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)依赖的方式, 促进cGAS-STING-TBK1信号轴活化, 进一步激活经典的自噬途径和线粒体自噬(mitophagy)^[29]。此外, 巨噬细胞中cGAS-STING通路活化后, 在SQSTM1、ATG5和TBK1的协助下能激活异体自噬(xenophagy)^[12, 30]。

除了诱导自噬外, 新近研究发现STING可诱导类自噬(膜动力学与自噬相似)。Fischer等^[31]研究证实, 不同于经典自噬途径中LC3脂化到形成双层膜自噬小体的过程, 在ATG16-L1的WD40结构域和V-ATPase(vacuolar ATPase)的协助下, 活化STING使LC3脂化到单层膜囊泡上(图2)。另据报道, 在过氧化氢(H₂O₂)刺激下, MEFSV40细胞中观察到cGAS-STING通路相关蛋白表达增多, 且细胞自噬流活化增强。进一步实验发现, 敲除STING基因的MEFSV40细胞在H₂O₂刺激下表现为自噬相关蛋白的明显堆积, 主要是p62、LC3-II和LAMP2。该结果提示, H₂O₂刺激后STING通路活化可稳定自噬小体与溶酶体的融合, 促进自噬流活化。但STING如何稳定自噬小体和溶酶体融合的分子机制尚待研究^[32]。



使用BioRender.com绘制

Fig. 2 The autophagy pathway and its regulatory mechanism underlying autophagic activation by STING signaling

图2 经典的自噬途径和STING激活自噬的调节机制

cGAS: DNA传感器环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cyclic GMP-AMP synthase); STING: 干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes); TBK1: TANK结合激酶1 (TANK binding kinase 1); IRF3: 干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor-κB); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); PERK: 内质网应激蛋白激酶R样内质网激酶 (PKR like ER kinase); ULK1: UNC-51样激酶1 (uncoordinated 51-like kinase 1); ATG: 自噬相关基因 (autophagy associated gene); FIP200: 200 kD 黏着斑激酶家族相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD); BECN1: 自噬相关基因6 (ATG6, 亦称Beclin1); VPS: 液泡蛋白分选蛋白 (vacuolar protein-sorting); DFPC1: 内质网定位蛋白 (double FYVE-containing protein 1); WIPI: 自噬蛋白WIPI (WD repeat domain, phosphoinositide-interacting protein); LC3-PE: 微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein light chain3) -磷脂酰乙醇胺 (PE); RIG-I: RIG-I样受体 (retinoic acid-inducible gene-I-like receptor)。

1.4 STING抑制自噬机制

STING 不仅可激活自噬, 也有实验证实 STING 可通过作用于自噬的不同环节抑制自噬活性。据报道, 在 STING 过表达的心肌细胞内观察到自噬相关蛋白表达明显减少, 自噬流显著受抑且 S757 位点磷酸化 ULK 明显增加, 提示 STING 可抑制自噬的启动阶段^[33]。同样, 棕榈酸刺激肝细胞通过激活 STING 信号增强 mTOR 的活性, 从而抑制自噬的启动^[34]。STING 还能影响自噬溶酶体的降解过程。在脓毒症伴急性肺损伤小鼠模型中发现, 肺泡巨噬细胞中线粒体自噬 DNA (mtDNA) 增多, STING 通路过度活化和自噬流明显受阻。与 STING 基因敲除鼠比较, 野生型小鼠表现出明显的溶酶体酸化异常和内容物堆积。这些结果表

明, STING 通过影响溶酶体酸化从而抑制自噬的降解环节^[35]。值得一提的是, 在营养充足条件下, STING 可通过与突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, STX17) 结合, 使其驻留于内质网中, 抑制 STX17 参与自噬小体-溶酶体融合过程, 下调自噬水平。然而, 当在细胞饥饿或 STING 通路活化时, STX17 被 STING 释放, 导致自噬水平上调, 提示 STING 可通过调解自噬促进细胞的能量代谢^[36]。

2 自噬调控cGAS-STING通路的信号机制

许多资料提示, 自噬可从多个环节调控 STING 信号转导通路 (图3)。首先, 当不同类型 DNA 对组织造成损伤时, 受损组织细胞可通过启动自噬来清除这些 DNA, 以缓解 DNA 对 STING 通

路的过度激活,从而减轻组织损伤^[37]。例如,自噬可消除乳腺癌细胞中由辐射引起的胞质mtDNA积累。有研究证实,人类黑质纹状体神经元通过PTEN诱导假定激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)-Parkin介导的mitophagy清除功能障碍的线粒体,从而避免细胞质中mtDNA的堆积^[38]。其次,自噬可作用于cGAS调节STING。Liang等^[39]发现,cGAS在dsDNA刺激下能与Beclin1结合,抑制cGAS的活性以减少cGAMP生成,使STING激活受抑。cGAS和Beclin1复合物还可增强自噬介导的胞质病原体DNA的降解。再

者,还可通过降解STING来抑制cGAS-STING通路。Konno等^[40]观察到,当CDNs与STING结合除了可以激活IRF3和NF- κ B,亦可同时通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和ULK1介导STING S366位点磷酸化,促进S366位点被磷酸化的STING降解,从而抑制IFN-I的产生,负反馈调节STING通路。此外,STING活化能激活ERS,而ER-phagy可定位处于应激状态下的内质网,进一步靶向清除STING^[27]。

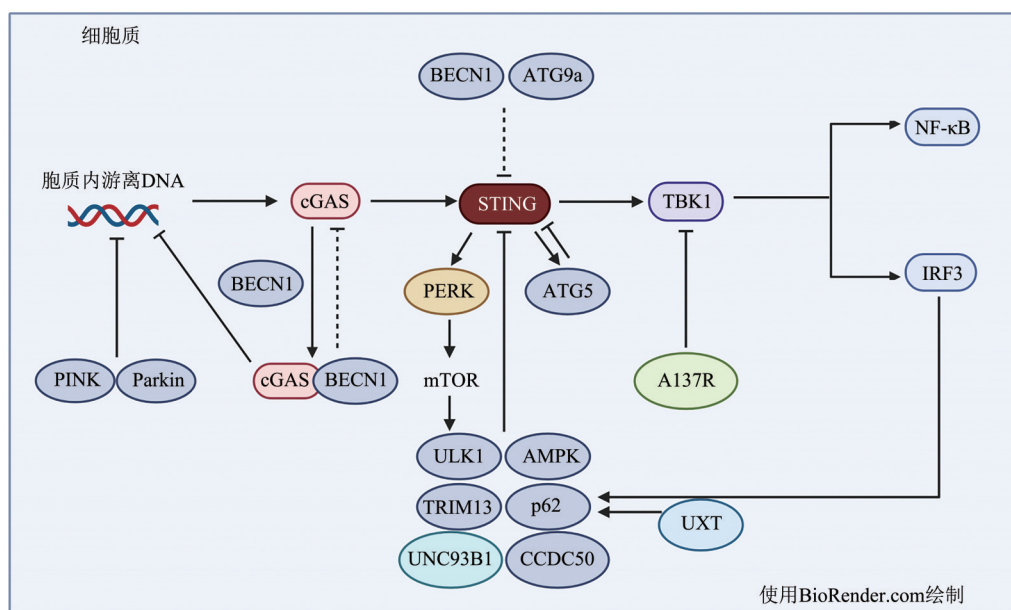


Fig. 3 Molecular mechanisms with regard to autophagy in mediated cGAS-STING pathway

图3 自噬调控cGAS-STING通路的分子机制

cGAS: DNA传感器环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cyclic GMP-AMP synthase); STING: 干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes); TBK1: TANK结合激酶1 (TANK binding kinase 1); IRF3: 干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor- κ B); PINK1: PTEN诱导假定激酶1 (PTEN-induced putative kinase 1); ULK1: UNC-51样激酶1 (uncoordinated 51-like kinase 1); ATG: 自噬相关基因 (autophagy associated gene); BECN1: 自噬相关基因6 (ATG6, 亦称Beclin1); AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); TRIM13: 三结构域蛋白13 (tripartite motif 13); p62: p62蛋白 (p62 protein); UNC93B1: 不协调的93同系物B1 (unc-93 homolog B1); CCDC50: coiled-coil domain containing protein 50; UXT: 泛表达转录子 (ubiquitously expressed transcript); A137R: A137R蛋白。

已明确,泛素结合选择性自噬受体p62/SQSTM1 (sequestosome 1) 对于降解活化的STING至关重要。STING活化后激活TBK1,并通过IRF3依赖的方式磷酸化p62,增强其对泛素链的亲和力,从而增强p62与K63泛素化的STING结合,使其最终被自噬途径降解^[41]。而CCDC50 (coiled-coil domain containing protein 50) 作为一种

新发现的选择性自噬相关受体,可促进K63泛素化STING靶向自噬溶酶体降解且该过程不依赖p62的参与^[42]。同时,泛表达转录子 (ubiquitously expressed transcript, UXT) 是一种小分子伴侣蛋白,通过加强p62与STING之间的相互作用从而促进STING的自噬降解^[43]。另据报道,一种重要的分子伴侣蛋白UNC93B1 (unc-93 homolog B1),参

与多种胞内 Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRs) 信号通路的激活, 可通过与 STING 结合并将其运送至自噬溶酶体内降解^[44]。值得注意的是, STING 可作为自噬受体介导自噬反应, 且其本身包含 LIR (LC3-interacting region, LIR) 结构域。这样, 活化的 STING 能直接结合 LC3, 介导 ATG5 依赖的非经典自噬途径, 从而降解 STING^[45]。最新研究发现, 三结构域蛋白 13 (tripartite motif 13, TRIM13) 系一种内质网自噬受体, 同时也是一种 E3 泛素化连接酶, 可经由内质网自噬途径降解 STING, 还能通过内质网相关降解途径降解 STING, 且后者为 STING 的主要的降解方式^[46]。非洲猪瘟病毒 (African swine fever virus, ASFV) 的 A137R 基因可编码一种 A137R 蛋白, 该蛋白质与 TBK1 结合, 促进 TBK1 的自噬降解, 从而抑制 cGAS-STING 通路的活化^[47]。值得一提的是, 一些自噬相关分子亦参与 STING 通路的调控。Beclin1 被证实是 STING 的负调控因子, 它与 STING 结合影响 STING 的磷酸化并抑制其激活^[48]。与之相似, ATG9a 对 STING 发挥着负向调控作用, 抑制 ATG9a 可以引起 STING 和 TBK1 的过度活化, 导致先天免疫反应的异常激活^[49]。显然, 细胞自噬能够通过多种方式调节 STING 通路的活化, 是防止 STING 过度激活的重要分子机制。

3 STING 与自噬参与人类疾病的发生发展过程

最初 STING 被认为是免疫应答中一种重要调控分子, 通过感知病原体 DNA 或细胞质 DNA 触发机体免疫防御反应。近年的研究提示, STING 通路的激活在许多疾病中起到重要保护作用, 且其功能除通过经典细胞因子分泌外, 还可通过细胞自噬途径来发挥效应。越来越多的证据表明, STING 通路活化异常和 (或) 其相关自噬调控机制失调, 与多种疾病发生发展密切相关。不同疾病中 STING 与自噬的相互调控关系及其作用机制详见表 1。

3.1 感染性疾病

感染状态下 STING 结合病原体的 DNA, 激活自噬, 进而达到清除细菌和病毒的目的。研究表明, 在结核分枝杆菌感染过程中, 巨噬细胞 cGAS-STING 通路激活可介导自体自噬的启动, 从而消

除胞内结核分枝杆菌^[30]。相比于结核分枝杆菌, 巨噬细胞通过激活 ER-phagy 以应对革兰氏阳性杆菌的感染^[12]。有研究发现, 辅助性 T 细胞 (Th) 17 细胞分泌的白介素 (IL)-26 诱导 STING 依赖性自噬, 清除 THP-1 细胞内麻风分枝杆菌^[50]。与细菌感染类似, 疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 感染时, 骨髓来源的树突状细胞也可通过 STING-自噬轴达到清除病毒的目的^[51]。最新研究发现, 片黄碱 (cepharanthine, CEP), 一种从月籽科植物中提取的天然异喹啉属生物碱, 通过调控 cGAS-STING 信号促进细胞自噬, 从而抑制 HSV 感染^[52]。除 HSV 外, 被人鼻病毒 (human rhinovirus, HRV) 感染的 HeLa 细胞可经由 STING-自噬轴清除病毒, 但目前尚未确定该过程是否需要 cGAS 的参与^[53]。值得说明的是, 除作用于病原体外, STING 还可活化选择性自噬途径, 识别和降解 HeLa 细胞中被溶解沙眼衣原体的内容物, 增强抗病原体感染能力^[54]。由此可见, STING 介导的自噬是机体抵御病原体感染的重要途径。

3.2 肿瘤

在肿瘤发生中, STING 介导的自噬被证实可阻止肿瘤生长。例如, 扎西他滨 (治疗人类免疫缺陷病毒感染的抗病毒药物) 诱导 mtDNA 氧化损伤, mtDNA 释放进入细胞质并激活 STING 信号, 该通路活化后通过脂质过氧化导致自噬依赖性铁死亡, 从而抑制胰腺肿瘤细胞生长^[55]。除 mtDNA 外, 由组织蛋白酶 B 介导的 DNA 损伤引起 nDNA 释放到细胞质中, 也可通过 STING-自噬轴激活自噬依赖的铁死亡, 使胰腺肿瘤细胞生长受到抑制^[56]。同时, STING 通过自噬抑制正常细胞向肿瘤细胞转化。当细胞出现“复制危机” (replicative crisis) 时, 受损 DNA 的积累激活 cGAS-STING 并诱导自噬, 随后自噬相关性细胞死亡通过清除 DNA 受损的细胞, 阻碍正常细胞向肿瘤细胞转化。因此, STING 信号能有效激活自噬, 进一步诱发自噬相关性细胞死亡, 抑制肿瘤的发生与发展^[57]。

然而, 也有研究发现, STING 介导的自噬可为肿瘤生长提供营养。在食管鳞状上皮癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, 由于线粒体功能紊乱, 释放入细胞质的 mtDNA 增多, 并观察到 STING-自噬轴活化增强和癌细胞生长旺盛, 清除细胞内 mtDNA 或应用自噬抑制剂则

显著抑制 ESCC 细胞的生长^[58]。但在放射治疗的小鼠乳腺癌细胞中发现, 抑制自噬能增加细胞质内 DNA 的积累, cGAS-STING 活化增强和 IFN-I 分泌增加, 上调细胞免疫能力并抑制癌细胞生长。进一步对大量乳腺癌患者分析显示, 细胞自噬能力强弱与病人免疫能力和预后呈负相关^[59]。因此, 如何合理调控 STING 与自噬过程以达治疗肿瘤的目的亟待深入探讨。

3.3 免疫与炎症疾病

3.3.1 自身免疫性疾病

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以慢性炎症和多器官损害为特征并伴随多种自身抗体形成的自身免疫性疾病^[60]。SLE 的发病机制尚不清楚, 其治疗是非特异性的, 主要使用作用广泛的免疫抑制药物, 包括类固醇和细胞毒性化合物^[61]。因此, 目前迫切需要针对狼疮的特异性、毒性较低的治疗方案。业已证实, cGAS-STING 活化增强和 IFN-I 分泌增加, 在 SLE 和一些自身免疫性疾病发展过程中发挥重要作用^[62-63]。并且越来越多研究证明, 机体自噬功能缺陷表现出明显的 SLE 易感性^[64]。在人类 SLE 患者中, CCDC50 表达显著下调, 细胞自噬能力减弱和 cGAS-STING 活化增强, 且 CCDC50 表达、IFN-I 分泌与疾病的严重程度呈负相关^[42]。除 SLE 外, 许多自身免疫性疾病也表现出类似的自噬功能紊乱和 STING 信号过度活化^[8, 65]。如 Rai 等^[66]发现, 免疫相关鸟苷三磷酸酶 M 蛋白 (immune-related guanosine triphosphatase M protein, IRGM1) 缺失, 引起的 mitophagy 功能异常与 cGAS-STING 通路过度活化, 是自身免疫性疾病重要病因之一。所以, 针对自噬过程调控 STING 通路可能成为治疗自身免疫性疾病的新途径。

3.3.2 神经退行性病变

神经性炎症是神经退行性疾病发病机制的常见病因^[67], 控制慢性炎症和维持神经元细胞活性被认为是对神经退行性疾病患者的有效治疗方法^[68]。据报道, 自噬功能紊乱和 STING 通路活化异常与神经退行性疾病炎症的发生与发展密切相关^[69]。业已证明, *PINK1* 和 *PRKN* 基因缺失所致 mitophagy 功能障碍与帕金森病 (Parkinson's

disease, PD) 密不可分, 但发病机制尚不清楚^[70-71]。最近有研究发现, *Parkin* 和 *PINK1* 介导的 mitophagy 通过清除受损的线粒体, 防止细胞质和血液循环中 mtDNA 的增加, 从而避免 cGAS-STING 信号过度活化和抑制脑干多巴胺神经元的死亡。提示 cGAS-STING 通路过度激活是 PD 发病的重要病因, 针对自噬以抑制 STING 通路活化可能达到治疗 PD 的目的^[38]。同样, 在亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 中, 自噬功能失调与细胞炎症密切相关, 二者均参与 HD 的发生发展过程, 但两者之间的本质联系与调控机制仍待澄清^[72-73]。有资料证实, HD 患者纹状体细胞中 cGAS 表达上调和 STING 依赖性自噬明显增加; 抑制 HD 纹状体细胞内 cGAS, 可减轻自噬活性和显著改善细胞炎症反应^[74]。关于 STING 和自噬是否与其他神经退行性病变有关亟需进一步探索。

3.3.3 其他疾病

在急性胰腺炎小鼠模型中, 胰腺腺泡细胞可观察到 LC3B II/I 明显增加, 且在体内外试验下均发现 STING 通路相关蛋白表达显著增强^[75]。在小鼠的脓毒症模型中, 血液循环中过量的 mtDNA 与肺泡巨噬细胞 STING 结合, 造成 STING 过度激活并抑制自噬, 最终加重脓毒症相关急性肺损伤。临床资料显示, 与单纯脓毒症患者相比, 脓毒症伴急性肺损伤病人外周血单个核细胞可观察到 STING 的过度激活和自噬流活化异常^[35]。此外, 有学者用棕榈酸刺激肝细胞模拟细胞脂毒性反应发现, 激活 STING 通路能进一步增加 mTOR 活性, 从而抑制自噬以及细胞内脂滴的降解。在人体脂肪肝标本中发现, STING/mTOR 活化程度与肝内炎症水平及肝细胞脂滴数量呈显著正相关^[34]。值得一提的是, STING 的激活还通过抑制自噬起到保护作用, 在心力衰竭小鼠心肌细胞中, STING 通过抑制自噬来缓解心功能障碍并防止心肌纤维化^[33]。

综上所述, STING 通过调控自噬应对各种应激状态, 但 STING 异常活化和 (或) 自噬功能障碍也与多种疾病的发生发展密不可分。因此, 在不同病理生理状态下深刻认识 STING 通路 with 细胞自噬之间的确切调控机制与关键环节, 将为防治人类重要疾病提供有效靶点与理论基础。

Table 1 Relationship and mechanism between STING and autophagy in various diseases

表1 疾病中STING与自噬的相互调控关系及其作用机制

疾病	STING与自噬相互作用	作用机制	参考文献
感染	STING激活自噬	通过自噬清除细胞内的病原体	[30, 50-53]
		通过自噬清除细胞内病原体相关内容物	[54]
肿瘤	STING激活自噬	激活自噬, 介导自噬相关性死亡, 杀伤肿瘤细胞或DNA受损的细胞	[55-57]
	STING激活自噬	激活自噬, 为肿瘤细胞生长发育提供营养	[58]
	自噬抑制cGAS-STING通路激活	降解细胞质DNA, 抑制cGAS-STING通路活化, 导致细胞免疫减弱, 放射治疗疗效减弱	[59]
炎性疾病			
自身免疫性疾病	自噬降解STING	自噬被抑制, cGAS-STING通路过度活化	[42]
	自噬抑制cGAS-STING通路激活	线粒体自噬被抑制, 胞质mtDNA增加, 导致cGAS-STING通路过度活化	[66]
神经性退行性病变	STING激活自噬	cGAS-STING通路活化和自噬功能紊乱与神经性炎症相关	[74]
	自噬抑制cGAS-STING通路激活	线粒体自噬被抑制, 胞质mtDNA增加, 导致cGAS-STING通路过度活化	[38]
其他疾病			
急性胰腺炎	STING激活自噬	参与急性胰腺炎发生发展, 具体机制尚不清楚	[75]
脂肪型肝炎	STING抑制自噬	抑制自噬, 减少肝细胞内脂滴的分解	[34]
脓毒症	STING抑制自噬	抑制自噬, 使脓毒症相关急性肺损伤加重	[35]
心力衰竭	STING抑制自噬	抑制自噬, 缓解心功能障碍并抑制心肌纤维化	[33]

4 问题与展望

目前, STING与自噬互相调节作为细胞免疫和炎症控制的重要途径, 其分子机制及调控靶点备受关注。然而, 仍有许多关键科学问题亟待解决。首先, 关于STING调控自噬, 一方面, STING能否通过激活其他自噬相关分子活化自噬流, 亟需发现, 另一方面, 除上述环节外, STING能否作用于自噬其他步骤和过程抑制自噬活性, 仍不清楚。其次, 在自噬与STING的相互作用和调控中, 除mitophagy和ER-phagy外, 是否还有其他选择性自噬参与二者之间的相互调节, 有待进一步探索。此外, 在不同生理或病理条件下, 两者既可相辅相成, 也可相互制约, 亟需深入分析不同生理或病理状态下二者之间的相互关系和失调机制。

在人类疾病方面, 不同的疾病状态下STING与自噬之间的作用机制有所差异, 需要大量工作进一步阐明其确切发病过程, 为临床治疗提供可靠的解决方案。目前, 虽然STING与自噬之间的相互作用被证实与疾病发生发展密切相关, 且调控STING与自噬也能部分缓解疾病的病理进程, 但大多数研究仍停留在动物实验及体外细胞水平, 需要大规模临床试验进一步验证与评估。此外, 调控cGAS-STING通路与自噬途径的药物都处于研发阶段, 能否在相关疾病发生时合理应用两类药物以达到更好的治疗效果值得深入探索。

总之, STING与自噬的相互关系、相互调节是人类维持稳态和应对疾病的重要环节, 深刻理解二者之间的作用机制及其在不同生理和病理状态下的科学意义, 将为人类重要疾病的干预提供新思路、开辟新途径。

参 考 文 献

- [1] Ishikawa H, Barber G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signaling. *Nature*, 2008, **455**(7213): 674-678
- [2] Cavlar T, Deimling T, Ablasser A, *et al.* Species-specific detection of the antiviral small-molecule compound CMA by STING. *EMBO J*, 2013, **32**(10): 1440-1450
- [3] Chin K H, Tu Z L, Su Y C, *et al.* Novel c-di-GMP recognition modes of the mouse innate immune adaptor protein STING. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2013, **69**(Pt 3): 352-366
- [4] Corrales L, Matson V, Flood B, *et al.* Innate immune signaling and regulation in cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2017, **27**(1): 96-108
- [5] Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, *et al.* cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature*, 2013, **498**(7454): 380-384
- [6] Zhang R, Kang R, Tang D. The STING1 network regulates autophagy and cell death. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 208
- [7] Chen W, Chen Y, Liu Y, *et al.* Autophagy in muscle regeneration: potential therapies for myopathies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, **13**(3): 1673-1685
- [8] Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*, 2011, **469**(7330): 323-335

- [9] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell*, 2019, **176**(1-2): 11-42
- [10] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. *Autophagy*, 2020, **16**(1): 3-17
- [11] Burdette D L, Monroe K M, Sotelo-Troha K, *et al.* STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature*, 2011, **478**(7370): 515-518
- [12] Dey B, Dey R J, Cheung L S, *et al.* A bacterial cyclic dinucleotide activates the cytosolic surveillance pathway and mediates innate resistance to tuberculosis. *Nat Med*, 2015, **21**(4): 401-406
- [13] Sun L, Wu J, Du F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2013, **339**(6121): 786-791
- [14] Wu J, Sun L, Chen X, *et al.* Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*, 2013, **339**(6121): 826-830
- [15] Yu X, Zhao Z, Jiang Z. Recent progress on the activation of the cGAS-STING pathway and its regulation by biomolecular condensation. *J Mol Cell Biol*, 2022, **14**(6): mjac042
- [16] Zeng L, Kang R, Zhu S, *et al.* ALK is a therapeutic target for lethal sepsis. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(412): eaan5689
- [17] Ergun S L, Fernandez D, Weiss T M, *et al.* STING polymer structure reveals mechanisms for activation, hyperactivation, and inhibition. *Cell*, 2019, **178**(2): 290-301.e10
- [18] Dobbs N, Burnaevskiy N, Chen D, *et al.* STING activation by translocation from the ER is associated with infection and autoinflammatory disease. *Cell Host Microbe*, 2015, **18**(2): 157-168
- [19] Mukai K, Konno H, Akiba T, *et al.* Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11932
- [20] Fang R, Jiang Q, Guan Y, *et al.* Golgi apparatus-synthesized sulfated glycosaminoglycans mediate polymerization and activation of the cGAMP sensor STING. *Immunity*, 2021, **54**(5): 962-975.e8
- [21] Zhang Q, Meng F, Chen S, *et al.* Hippo signalling governs cytosolic nucleic acid sensing through YAP/TAZ-mediated TBK1 blockade. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(4): 362-374
- [22] Meng F, Yu Z, Zhang D, *et al.* Induced phase separation of mutant NF2 imprisons the cGAS-STING machinery to abrogate antitumor immunity. *Mol Cell*, 2021, **81**(20): 4147-4164
- [23] Zhang C, Shang G, Gui X, *et al.* Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature*, 2019, **567**(7748): 394-398
- [24] Wu S, Zhang Q, Zhang F, *et al.* HER2 recruits AKT1 to disrupt STING signalling and suppress antiviral defence and antitumour immunity. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(8): 1027-1040
- [25] Kim K H, Lee M S. Autophagy: a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, **10**(6): 322-337
- [26] Gui X, Yang H, Li T, *et al.* Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*, 2019, **567**(7747): 262-266
- [27] Moretti J, Roy S, Bozec D, *et al.* STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum. *Cell*, 2017, **171**(4): 809-823
- [28] Zhang R, Qin X, Yang Y, *et al.* STING1 is essential for an RNA-virus triggered autophagy. *Autophagy*, 2022, **18**(4): 816-828
- [29] Wang S, Wang L, Qin X, *et al.* ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 119
- [30] Watson R O, Bell S L, MacDuff D A, *et al.* The cytosolic sensor cGAS detects mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell Host Microbe*, 2015, **17**(6): 811-819
- [31] Fischer T D, Wang C, Padman B S, *et al.* STING induces LC3B lipidation onto single-membrane vesicles via the V-ATPase and ATG16L1-WD40 domain. *J Cell Biol*, 2020, **219**(12): e202009128
- [32] Abdullah A, Mobilio F, Crack P J, *et al.* STING-mediated autophagy is protective against H₂O₂-induced cell death. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7059
- [33] Xiong R, Li N, Chen L, *et al.* STING protects against cardiac dysfunction and remodelling by blocking autophagy. *Cell Commun Signal*, 2021, **19**(1): 109
- [34] Liu K, Qiu D, Liang X, *et al.* Lipotoxicity-induced STING1 activation stimulates MTORC1 and restricts hepatic lipophagy. *Autophagy*, 2022, **18**(4): 860-876
- [35] Liu Q, Wu J, Zhang X, *et al.* Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(7): 673
- [36] Rong Y, Zhang S, Nandi N, *et al.* STING controls energy stress-induced autophagy and energy metabolism via STX17. *J Cell Biol*, 2022, **221**(7): e202202060
- [37] Juretschke T, Beli P. Causes and consequences of DNA damage-induced autophagy. *Matrix Biol*, 2021, **100-101**: 39-53
- [38] Sliter D A, Martinez J, Hao L, *et al.* Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 2018, **561**(7722): 258-262
- [39] Liang Q, Seo G J, Choi Y J, *et al.* Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses. *Cell Host Microbe*, 2014, **15**(2): 228-238
- [40] Konno H, Konno K, Barber G N. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling. *Cell*, 2013, **155**(3): 688-698
- [41] Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, *et al.* Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. *EMBO J*, 2018, **37**(8): e97858
- [42] Hou P, Lin Y, Li Z, *et al.* Autophagy receptor CCDC50 tunes the STING-mediated interferon response in viral infections and autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(10): 2358-2371
- [43] Pan M, Yin Y, Hu T, *et al.* UXT attenuates the CGAS-STING1 signaling by targeting STING1 for autophagic degradation. *Autophagy*, 2022, **19**(2): 440-456

- [44] Zhu H, Zhang R, Yi L, *et al.* UNC93B1 attenuates the cGAS-STING signaling pathway by targeting STING for autophagy-lysosome degradation. *J Med Virol*, 2022, **94**(9): 4490-4501
- [45] Liu D, Wu H, Wang C, *et al.* STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death Differ*, 2019, **26**(9): 1735-1749
- [46] Li X, Yu Z, Fang Q, *et al.* The transmembrane endoplasmic reticulum-associated E3 ubiquitin ligase TRIM13 restrains the pathogenic-DNA-triggered inflammatory response. *Sci Adv*, 2022, **8**(4): eabh0496
- [47] Sun M, Yu S, Ge H, *et al.* The A137R protein of African swine fever virus inhibits type I interferon production via the autophagy-mediated lysosomal degradation of TBK1. *J Virol*, 2022, **96**(9): e0195721
- [48] Chen X, Wang K, Xing Y, *et al.* Coronavirus membrane-associated papain-like proteases induce autophagy through interacting with Beclin1 to negatively regulate antiviral innate immunity. *Protein Cell*, 2014, **5**(12): 912-927
- [49] Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, *et al.* Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(49): 20842-20846
- [50] Dang A T, Teles R M, Weiss D I, *et al.* IL-26 contributes to host defense against intracellular bacteria. *J Clin Invest*, 2019, **129**(5): 1926-1939
- [51] Rasmussen S B, Horan K A, Holm C K, *et al.* Activation of autophagy by α -herpesviruses in myeloid cells is mediated by cytoplasmic viral DNA through a mechanism dependent on stimulator of IFN genes. *J Immunol*, 2011, **187**(10): 5268-5276
- [52] Liu Y, Tang Q, Rao Z, *et al.* Inhibition of herpes simplex virus 1 by cepharanthine via promoting cellular autophagy through up-regulation of STING/TBK1/P62 pathway. *Antiviral Res*, 2021, **193**: 105143
- [53] Zhu Q, Hu H, Liu H, *et al.* A synthetic STING agonist inhibits the replication of human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 16 through distinct mechanisms. *Antiviral Res*, 2020, **183**: 104933
- [54] Weber M M, Lam J L, Dooley C A, *et al.* Absence of specific chlamydia trachomatis inclusion membrane proteins triggers premature inclusion membrane lysis and host cell death. *Cell Rep*, 2017, **19**(7): 1406-1417
- [55] Li C, Zhang Y, Liu J, *et al.* Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death. *Autophagy*, 2021, **17**(4): 948-960
- [56] Kuang F, Liu J, Li C, *et al.* Cathepsin B is a mediator of organelle-specific initiation of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **533**(4): 1464-1469
- [57] Nassour J, Radford R, Correia A, *et al.* Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis. *Nature*, 2019, **565**(7741): 659-663
- [58] Li Y, Chen H, Yang Q, *et al.* Increased Drp1 promotes autophagy and ESCC progression by mtDNA stress mediated cGAS-STING pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, **41**(1): 76
- [59] Yamazaki T, Kirchmair A, Sato A, *et al.* Mitochondrial DNA drives abscopal responses to radiation that are inhibited by autophagy. *Nat Immunol*, 2020, **21**(10): 1160-1171
- [60] Tsokos G C. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2011, **365**(22): 2110-2121
- [61] Gatto M, Zen M, Iaccarino L, *et al.* New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, **15**(1): 30-48
- [62] An J, Durcan L, Karr R M, *et al.* Expression of cyclic GMP-AMP synthase in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2017, **69**(4): 800-807
- [63] Beck M A, Fischer H, Grabner L M, *et al.* DNA hypomethylation leads to cGAS-induced autoinflammation in the epidermis. *EMBO J*, 2021, **40**(22): e108234
- [64] Martinez J, Cunha L D, Park S, *et al.* Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. *Nature*, 2016, **533**(7601): 115-1199
- [65] Jena K K, Mehto S, Nath P, *et al.* Autoimmunity gene IRGM suppresses cGAS-STING and RIG-I-MAVS signaling to control interferon response. *EMBO Rep*, 2020, **21**(9): e50051
- [66] Rai P, Janardhan K S, Meacham J, *et al.* IRGM1 links mitochondrial quality control to autoimmunity. *Nat Immunol*, 2021, **22**(3): 312-321
- [67] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, **493**(7434): 674-678
- [68] Cheng A, Yang Y, Zhou Y, *et al.* Mitochondrial SIRT3 mediates adaptive responses of neurons to exercise and metabolic and excitatory challenges. *Cell Metab*, 2016, **23**(1): 128-142
- [69] Dzamko N, Geczy C L, Halliday G M. Inflammation is genetically implicated in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2015, **302**: 89-102
- [70] Kitada T, Asakawa S, Hattori N, *et al.* Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 1998, **392**(6676): 605-608
- [71] Pickrell A M, Youle R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 2015, **85**(2): 257-273
- [72] Matsuzawa-Ishimoto Y, Hwang S, Cadwell K. Autophagy and inflammation. *Annu Rev Immunol*, 2018, **36**: 73-101
- [73] Martin D D, Ladha S, Ehrnhoefer D E, *et al.* Autophagy in Huntington disease and huntingtin in autophagy. *Trends Neurosci*, 2015, **38**(1): 26-35
- [74] Sharma M, Rajendrarao S, Shahani N, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase promotes the inflammatory and autophagy responses in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(27): 15989-15999
- [75] Song Y, Zhang Z, Yu Z, *et al.* Wip1 aggravates the cerulein-induced cell autophagy and inflammatory injury by targeting STING/TBK1/IRF3 in acute pancreatitis. *Inflammation*, 2021, **44**(3): 1175-1183

The Relationship Between Stimulator of Interferon Genes and Autophagy*

DUAN Yu^{1,2)**}, YAO Ren-Qi^{2,3)**}, DAI Xin-Gui^{1)***}, YAO Yong-Ming^{2)***}

⁽¹⁾Department of Critical Care Medicine, Affiliated Chenzhou Hospital, Southern Medical University, Chenzhou 423000, China;

⁽²⁾Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

⁽³⁾Department of Burn Surgery, Changhai Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract The stimulator of interferon genes (STING) is an adaptor protein involved in the innate immune response to the bacterial product cyclic dinucleotides (CDNs) or host DNA. The activation of STING pathway initiates interferon regulatory factor 3 (IRF3) and nuclear factor- κ B (NF- κ B). IRF3 can translocate to the nucleus and trigger the expression of immune stimulated genes (ISGs) and type I IFNs, leading to activation and migration of immune cells to the target cells, and NF- κ B can drive the production of inflammatory cytokines. Thus, the activation of STING pathway may bridge innate and adaptive immunity. Autophagy, as an important part of cellular metabolism, is like a “smart recycling bin” in the human body, degrading abnormal and redundant substances and providing materials for the synthesis of new molecules to assist in maintaining homeostasis. Both STING and autophagy play a vital role in cellular, tissue, and organismal homeostasis. Due to the importance of STING and autophagy in maintaining cell survival and functional homeostasis, an increasing number of studies confirm that they are closely linked with each other. There are two main aspects: one is the regulation of autophagy key proteins by STING-dependent signaling network, the other is the regulation of autophagy on distinct links of STING activation pathway. Moreover, aberrant activation of STING or autophagic dysfunction, is critically involved in the pathogenesis of various illnesses, and more in-depth research has found that they jointly participate in the occurrence and development of diseases. This review will summarize the latest research on the mechanism of STING signaling and autophagy interaction and related human diseases, which may shed new light on the prevention and treatment of various diseases.

Key words stimulator of interferon genes, autophagy, interaction, human diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0413

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82130062, 81730057).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

YAO Yong-Ming. Tel: 86-10-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

DAI Xin-Gui. Tel: 86-18175708210, E-mail: dyce@2008.sina.com

Received: August 31, 2022 Accepted: October 28, 2022