РОССИЙСКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ им. И.М. СЕЧЕНОВА 2025, том 111, № 6, с. 821–846

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ STING КАК МИШЕНЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2025 г. Т. С. Усенко[1, 2, *]

[1]Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ "Курчатовский институт", Гатчина, Россия
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
**E-mail: usenko_ts@pnpi.nrcki.ru, tatiana.s.usenko@gmail.com*

Поступила в редакцию 08.02.2025 г.
После доработки 16.04.2025 г.
Принята к публикации 18.04.2025 г.

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся гибелью дофаминергических нейронов и накоплением агрегатов белка альфа-синуклеина. Молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза БП, остаются неизвестными, и, как следствие, на сегодняшний день не существует нейропротекторной терапии. Однако недавнее исследование выявило связь между накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина, активацией ответа интерферонов I типа в микроглии и последующей нейродегенерацией. STING (Stimulator of interferon genes, стимулятор генов интерферона) – ключевой регулятор врожденного иммунитета, контролирующий продукцию интерферонов I типа и развитие воспалительных реакций. Его активация инициирует сигнальные каскады, регулирующие иммунные ответы, механизмы клеточной гибели и аутофагию. В контексте БП гиперактивация STING может способствовать прогрессированию нейровоспаления и последующей нейродегенерации. В связи с этим разработка ингибиторов STING, способных модулировать его активность, рассматривается как перспективное направление для терапии БП. Однако, учитывая многофункциональность STING в клетке, при разработке терапии БП на основе ингибирования STING необходимо учитывать баланс между его активностью и эффективностью действия. Такой баланс можно достичь при сочетанном применении ингибитора STING с другими соединениями, например, направленными на редукцию белка альфа-синуклеина. В данном обзоре рассматриваются структурные особенности и механизмы активации STING, его роль в регуляции клеточной гибели и аутофагии, а также потенциальные терапевтические стратегии ингибирования данного пути для разработки новых методов лечения БП, в частности БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1*.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, STING, строение, механизмы активации, ингибиторы STING, терапия

DOI: 10.31857/S0869813925060018, **EDN:** TFSVTF

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов и накоплением с последующей агрегацией альфа-синуклеина. По оценкам, более 10 млн человек во всем мире страдают от БП, причем мужчины подвержены заболеванию в 1.5 раза больше, чем женщины [1]. Развитие заболевания обусловлено сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [2].

Одним из ключевых патогенетических механизмов БП является нарушение работы митохондрий, которое наблюдается как при спорадических, так и при наследственных формах заболевания [3]. Дисфункция митохондриального комплекса I, впервые описанная в посмертных исследованиях аутоптатов головного мозга пациентов с БП в 1989 г., стала важным подтверждением роли митохондрий в патогенезе заболевания [4, 5]. Позднее было выявлено, что мутации в генах *PINK1, Parkin, DJ-1, VPS13C* нарушают механизмы контроля качества митохондрий, приводя к их дисфункции, и ассоциированы с аутосомно-рецессивными формами БП [6–8]. Помимо митохондриальной дисфункции, важную роль в развитии БП играет дисфункция эндолизосомной системы. Было показано, что мутации в генах *GBA1, ATP13A2, VPS13C, TMEM175, VPS35*, которые кодируют белки, участвующие также и в эндолизосомных процессах, приводят к моногенным формам БП, нарушая деградацию белков и гомеостаз клеток [9–12]. Наиболее распространенной формой БП с известной этиологией и перспективной для разработки таргетной терапии является БП, ассоциированная с мутациями в гене *GBA1* (GBA1-БП) [13].

Взаимосвязь между митохондриальными и лизосомными процессами также играет критическую роль в патогенезе БП, поскольку деградация поврежденных митохондрий зависит от их слияния с лизосомами в клетке, в завершающем этапе аутофагической деградации органелл [14].

Примечательно, что мутации в генах, продукты которых участвуют в поддержании функций эндолизосомной системы, могут также затрагивать контроль качества митохондрий и наоборот. Дисфункция лизосом влияет на процессы аутофагии, поскольку их слияние с митофагосомами является завершающим этапом удаления поврежденных митохондрий [15]. Кроме того, взаимодействия между органеллами, посредством контактных зон между лизосомами и митохондриями, играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Их нарушение способствует накоплению патологических белков, развитию оксидативного стресса и активации воспалительных реакций, что усиливает прогрессирование нейродегенерации [16].

Одним из ключевых механизмов, связывающих митохондриальную дисфункцию, нарушение аутофагии и нейровоспаление, является активация врожденного иммунного ответа [17]. В последние десятилетия нейровоспаление признано одним из важнейших звеньев в патогенезе БП. В частности, нами и другими авторами была выявлена повышенная секреция провоспалительных цитокинов в плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости пациентов с БП [18–22]. Центральную роль в этом процессе играет путь cGAS-STING (GMP-AMP синтазы и стимулятора генов интерферона) [23–25]. Первоначально описанный как сенсор вирусной ДНК, он также активируется в ответ на эндогенную ДНК, высвобождаемую при митохондриальной дисфункции, апоптозе и некрозе [26–31].

Активация cGAS приводит к синтезу cGAMP, который активирует STING, инициируя продукцию интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов, что может способствовать хроническому воспалению и нарушению аутофагии при БП [32, 33]. Гиперактивация cGAS-STING нарушает баланс аутофагии, способствуя накоплению альфа-синуклеина и нейродегенерации [24]. Это делает его перспективной терапевтической мишенью для БП, поскольку ингибирование данного сигнального пути может

замедлить прогрессирование БП и улучшить качество жизни пациентов [21–25]. В данном обзоре рассматриваются структурные и функциональные особенности STING, его роль в патогенезе БП, в частности GBA1-БП, и возможные подходы к его ингибированию с целью замедления прогрессирования заболевания.

STING. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ. СТРОЕНИЕ

Стимулятор генов интерферона (Stimulator of Interferon Genes, STING, также известный как TMEM173, MITA, ERIS и MPYS), представляет собой мембранный белок эндоплазматического ретикулума, который выполняет роль сенсора циклических динуклеотидов (CDNs). Эти молекулы либо продуцируются патогенными бактериями в ходе бактериальной инфекции, либо синтезируются циклической GMP-AMP синтетазой (cGAS) в ответ на присутствие ДНК в цитозоле, что особенно характерно для повреждения митохондрий [34, 35]. Помимо бактериальных инфекций, путь cGAS-STING также активируется в ответ на вирусные инфекции. ДНК-содержащие вирусы, такие как аденовирусы, вирус простого герпеса (HSV), вирус гепатита B (HBV), а также РНК-содержащие вирусы, такие как SARS-CoV-2 (COVID-19), могут высвобождать свою генетическую информацию в цитоплазму клетки, где она распознается cGAS [36–38].

История открытия STING началась с описания феномена вирусной интерференции в 1937 г., когда заражение одной инфекцией защищало от другой без участия антител. В 1957 г. был выделен интерферон (IFN) как вещество, обеспечивающее эту защиту, а позднее установлено, что его индукцию стимулируют вирусы или нуклеиновые кислоты [39]. В 1980-х годах были идентифицированы ключевые транскрипционные регуляторы цитокинов, такие как NF-κB и семейство IRF, важные для индукции IFN [40–42]. Однако сенсоры нуклеиновых кислот оставались загадкой, поскольку рецепторы TLR не могли объяснить универсальность иммунного ответа всех ядросодержащих клеток [43]. В 2004 г. сенсорами цитозольной РНК были признаны RIG-I и MDA5, а их адаптер MAVS описан в 2005 г. Детектор цитозольной ДНК был обнаружен лишь в 2008 г., когда STING был идентифицирован как ключевой адаптер для передачи сигналов от двуцепочечной ДНК, который инициирует продукцию IFN и цитокинов [44]. STING стал ключевым компонентом ДНК-опосредованного врожденного иммунитета STING. Он широко экспрессируется как в иммунных клетках (включая клетки врожденного иммунитета и адаптивные иммунные клетки), так и в неиммунных клетках [45–48].

STING состоит из трех основных доменов: N-концевого трансмембранного домена (TMD) с четырьмя трансмембранными спиралями (остатки 1–138), цитозольного домена связывания лиганда (LBD, остатки 139–336) и С-концевого домена (CTT, остатки 337–379) [49] (рис. 1).

Ранее считалось, что TMD содержит пять трансмембранных спиралей, и это ставило под сомнение цитозольную локализацию домена LBD. Однако недавние исследования подтвердили наличие четырех трансмембранных спиралей и цитозольную локализацию LBD [50]. За TMD следует короткая соединительная спираль, которая через гибкую область, называемую соединительной петлей, соединяется с доменом LBD. Цитозольная локализация LBD была дополнительно подтверждена методами иммуноэлектронной микроскопии. Домен LBD STING человека формирует конститутивный димер, что подтверждается результатами динамического светорассеяния (DLS). Его структура напоминает “бабочку”: два протомера образуют крылья, между которыми находится щель. Каждый протомер состоит из центрального пятислойного β-листа и четырех периферических α-спиралей. Одна из α-спиралей образует димерный интерфейс, содержащий мотив GXXXS, который обычно встречается в трансмембранных

белках и участвует в правильной свертке белка и передаче сигналов. STING преимущественно существует в виде симметричного димера, причем домен LBD направлен в сторону цитоплазмы. Крио-ЭМ-исследования показали, что трансмембранные петли TM2 и TM4 в домене TMD расположены в центре, тогда как TM1 и TM3 находятся на периферии. Положение С-концевого домена (CTT) до сих пор остается неясным [50]. Предполагается, что он может взаимодействовать с LBD, играя роль в автоингибировании STING. Более того, CTT необходим для запуска передачи сигналов, регулирующих индукцию интерферонов I типа [51].

Таким образом, белок STING является трансмембранным димером, расположенным на мембране эндоплазматического ретикулума, где его С-концевые лиганд-связывающие домены формируют связывающий карман.

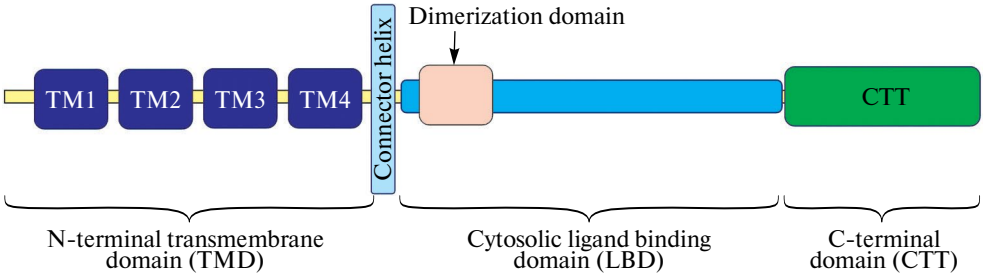


Рис. 1. Доменная структура белка STING. N-концевой трансмембранный домен (TMD) с четырьмя трансмембранными спиралями (остатки 1–138), цитозольный домен связывания лиганда (LBD, остатки 139–336) и С-концевой домен (CTT, остатки 337–379).

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ STING

STING активируется в ответ на связывание с циклическими динуклеотидами (CDN), такими как 2′,3′-cGAMP, они синтезируются cGAS (циклической GMP-AMP синтетазой) при наличии ДНК в цитозоле. cGAS – это нуклеотидилтрансфераза, состоящая из 520 аминокислот, содержащая неструктурированный основной N-концевой участок (160 аминокислот) и С-концевой домен с консервативными участками NTase и Mab21 [52]. Активность cGAS инициируется, когда распознает и связывает двуцепочечную ДНК, присутствующую в цитозоле, будь то эндогенная (например, митохондриальная или ядерная ДНК, высвободившаяся при повреждении клеток) или экзогенная (вирусная или бактериальная). Связывание cGAS с ДНК осуществляется через положительно заряженные аминокислоты, такие как лизин и аргинин, которые взаимодействуют с фосфатными группами сахарофосфатного остова ДНК, а также через участок, содержащий ионы Zn^{2+} в домене Mab21, которые стабилизируют структуру cGAS. Оптимальная длина фрагментов ДНК, необходимая для активации cGAS, составляет 16–18 пар оснований [53]. Это связывание приводит к конформационным изменениям в каталитическом домене фермента cGAS, что стимулирует синтез 2′,3′-cGAMP – специфического циклического динуклеотида, который служит вторичным мессенджером для активации STING. Кроме того, STING может быть активирован и экзогенными циклическими динуклеотидами, такими как c-di-AMP, c-di-GMP или 3′,3′-cGAMP бактериального или вирусного происхождения [36, 54]. Эти молекулы проникают в клетки через мембранные транспортеры или могут высвобождаться при разрушении патогена. Помимо этого, 2′,3′-cGAMP, синтезируемый cGAS, может диффундировать в соседние клетки через щелевые контакты (gap junctions) или высвобождаться в локальную

микросреду, обеспечивая активацию сигнального пути STING и в других клетках, что усиливает иммунный ответ. Как было описано ранее, STING находится на мембране эндоплазматического ретикулума в виде димера. Его два С-концевых лиганд-связывающих домена формируют связывающий карман, который высоко специфичен для 2′,3′-cGAMP. Связывание CDN вызывает активацию STING и запуск сигнального каскада, что вызывает продукцию интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов.

Связывание STING с cGAMP вызывает его конформационное изменение, которое способствует олигомеризации димеров STING и активирует белок [55]. Механизм активации STING (рис. 2), связанный с этим изменением, еще не до конца изучен. Однако известно, что активация требует лиганд-индуцированной олигомеризации и транслокации STING из мембраны эндоплазматического ретикулума в перинуклеарную область. Этот процесс регулируется белком iRhom2 (inactive rhomboid protein 2), который выполняет функцию молекулярного шасси. iRhom2 относится к семейству родоподобных протеаз, однако, в отличие от активных ферментов, не обладает протеолитической активностью из-за отсутствия каталитических остатков. Его основная роль заключается в регуляции транспортировки белков, включая STING [56]. В этой области STING взаимодействует с TANK-связывающей киназой 1 (TBK1) через С-концевой хвост

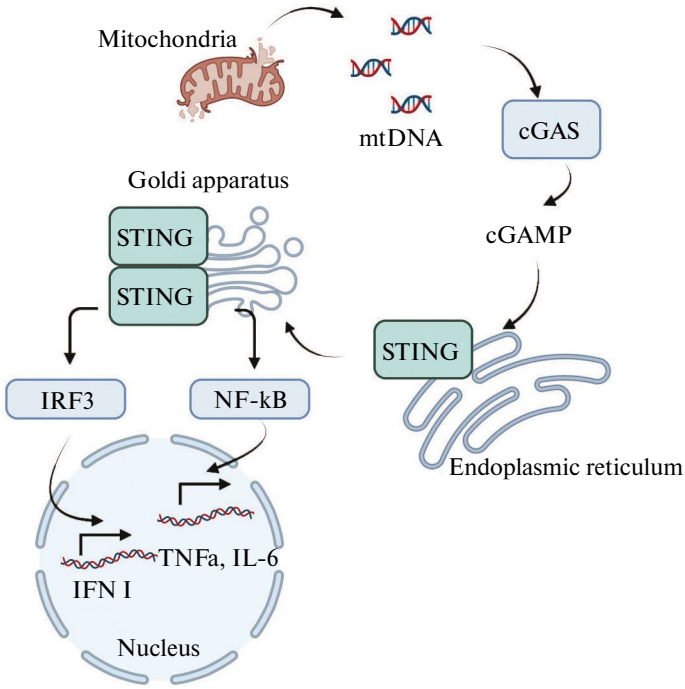


Рис. 2. Механизм активации STING и его влияние на транскрипцию провоспалительных молекул. Попадание митохондриальной ДНК (mtDNA) в цитоплазму вследствие повреждения митохондрий служит сигналом для активации cGAS (циклической GMP-AMP синтетазы), которая распознает двуцепочечную ДНК (митохондриальную, вирусную или бактериальную). Активированная cGAS синтезирует 2′,3′-cGAMP – вторичный мессенджер, связывающийся со STING на мембране эндоплазматического ретикулума. Связывание cGAMP вызывает конформационные изменения и олигомеризацию STING, после чего он транслоцируется к аппарату Гольджи. Здесь STING активирует киназу TBK1, которая фосфорилирует STING и интерферон-регуляторный фактор 3 (IRF3). Фосфорилированный IRF3 димеризуется и перемещается в ядро, активируя синтез интерферонов I типа. Параллельно STING стимулирует NF-κB, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6), необходимых для иммунного ответа. Рисунок создан с помощью BioRender (https://app.biorender.com).

(домен CTT), который содержит фосфорилируемый сайт. Активированный TBK1 фосфорилирует домен CTT STING по нескольким остаткам, включая Ser366, который является частью высококонсервативного мотива (pLXIS) [57, 58]. Это позволяет ему рекрутировать интерферон-регуляторный фактор 3 (IRF3) [26, 59]. После фосфорилирования TBK1 IRF3 образует гомодимер, которой затем проникает в ядро и запускает транскрипцию генов интерферонов I типа [60]. После активации IRF3 олигомеры STING, связанные с cGAMP, транспортируются через транс-сеть аппарата Гольджи и сортируются в Rab7-положительные поздние эндосомы, которые перемещаются в лизосомы для деградации через мультивезикулярные тельца [26]. Таким образом, полимеризованный STING формирует сигнальную платформу для привлечения TBK1 и последующей активации сигнального каскада.

Более того, STING также передает сигналы к фактору, ассоциированному с рецептором TNF (TRAF-6), что инициирует активацию сигнального пути NF-κB. Это происходит через активацию комплекса IKK, состоящего из субъединиц IKKα, IKKβ и IKKγ/NEMO. В свою очередь, комплекс IKK активирует гетеродимер NF-κB, состоящий из субъединиц p50 и p65. Эти субъединицы при взаимодействии образуют активную форму NF-κB, которая стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6, усиливая воспалительный ответ [61, 62]. Эксперименты на клеточных линиях HEK293T продемонстрировали, что активация экспрессии cGAS-STING увеличивает активность промотора NF-κB более чем в 100 раз [63]. В свою очередь, активация NF-κB может усиливать сигналы STING через регуляцию транспорта STING, опосредованного микротрубочками [64].

ФУНКЦИИ STING

STING выполняет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза и участвует в различных клеточных функциях, включая поляризацию макрофагов [65]. STING, активируемый при обнаружении цитозольной ДНК (например, вследствие клеточного повреждения, инфекций или других стрессов), может способствовать поляризации макрофагов в сторону M1-фенотипа, который является провоспалительным и участвует в индукции воспаления [66, 67]. Помимо своей роли в воспалении и иммунной регуляции, STING задействован в других ключевых процессах, таких как сенесценция – процесс старения клеток, апоптоз – запрограммированная клеточная смерть, важная для удаления поврежденных или ненужных клеток; нефроптоз и пироптоз – типы воспалительной клеточной гибели; ферроптоз – новый механизм клеточной гибели, связанный с накоплением железа и липидной пероксидацией, а также аутофагия – процесс деградации поврежденных клеточных компонентов для поддержания гомеостаза и выживания клеток. Таким образом, STING выполняет многофункциональную роль, не только поддерживая иммунные реакции, но и регулируя широкий спектр клеточных процессов.

ФУНКЦИИ STING. STING И КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ

Апоптоз является одним из наиболее изученных и консервативных механизмов программируемой клеточной гибели, играя ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей и нормального развития. Этот процесс регулируется каспазами – семейством цистеиновых протеаз, которые запускают клеточную деградацию, минимизируя при этом активацию воспалительных путей [68]. Несмотря на то, что апоптоз традиционно рассматривается как “молчаливая” форма клеточной гибели, недавние исследования выявили его связь с путем cGAS-STING, который, как было сказано выше, отвечает за врожденный иммунитет [69, 70]. Во время апоптоза проапоптотические белки Bax и Bak вызывают нарушение целостности внешней мембраны митохондрий (MOMP,

Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization), что сопровождается выходом митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоль. Эта мтДНК активирует cGAS-STING, что в свою очередь может запускать воспалительные ответы. Однако апоптоз остается преимущественно невоспалительным процессом благодаря регуляторной функции каспаз [71, 72]. Активность каспаз, таких как каспазы-3, -7 и -9, играет ключевую роль в подавлении воспалительных реакций, связанных с активацией пути cGAS-STING. Потеря функции каспаз приводит к конститутивной активации STING: в клетках, лишенных каспаз-9 или каспаз-3 и -7, наблюдаются усиленная экспрессия интерферонзависимых генов и хроническое воспаление [70]. Активные каспазы-3 напрямую регулируют cGAS-STING, расщепляя его ключевые компоненты, такие как cGAS и IRF3, что предотвращает избыточную выработку интерферонов I типа и защищает клетки от неконтролируемого воспаления. Таким образом, во время апоптоза нарушение митохондриальной мембраны сопровождается выходом митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоль, где она становится эндогенным активатором cGAS-STING. При этом каспазы сдерживают воспаление, расщепляя компоненты STING-пути и регулируя активность интерферона [69, 73]. Баланс между иммунным ответом и апоптозом играет важную роль в поддержании гомеостаза. Нарушение этого баланса, например, из-за снижения активности каспаз, способно привести к хроническому воспалению, что может быть ассоциировано с активацией процессов нейродегенерации [74, 75].

В отличие от апоптоза, пироптоз представляет собой форму программируемой клеточной смерти, инициируемой воспалительным ответом и активацией инфламмасом – макромолекулярных комплексов, состоящих из рецепторов семейства Nod-like (NLR, nucleotide-binding leucine-rich repeat containing), таких как NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRC4 и NAIP, а также белков семейства PYHIN (pyrin and HIN domain proteins), содержащих домены пирина (PYD) и HIN200 (hematopoietic interferon-inducible nuclear antigens with 200 amino acid repeats), к которым относятся AIM2 и IFI16 [76]. В состав инфламмасомы также входит адаптерный белок ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) и прокаспаза-1 [23, 77, 78].

Прокаспаза-1 взаимодействует своим доменом CARS с доменом CARD адаптера ASC, что приводит к ее автопротеолизу и активации каспазы-1. Активированная каспаза-1 расщепляет газдермин D (GSDMD), в результате чего его N-концевой домен формирует поры в цитоплазматической мембране клетки. Это в свою очередь обеспечивает выход провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и IL-18 [79, 80].

Недавние исследования показали, что одну из ключевых ролей в пироптозе играет взаимодействие между путем cGAS-STING и инфламмасомами. Активация cGAS–STING-индуцированного ответа на интерфероны I типа усиливает экспрессию компонентов инфламмасом, включая AIM2 и каспазу-1, что в свою очередь способствует секреции IL-1β и индукции пироптоза [81, 82]. Взаимодействие cGAS-STING и инфламмасом играет важную роль в защите организма, поддерживая баланс между эффективным иммунным ответом и предотвращением чрезмерного воспаления.

Некроптоз представляет собой регулируемую форму некроза, инициируемую активацией киназ RIPK1 и RIPK3 (Receptor-interacting protein kinase 1, Receptor-interacting protein kinase 3), а также их субстрата MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein). После активации некросомный комплекс образуется в результате взаимодействия RIPK3 и RIPK1, которые активируются посредством аутофосфорилирования. Активированный RIPK3 далее рекрутирует и фосфорилирует MLKL. Фосфорилированный MLKL затем олигомеризуется и разрушает целостность плазматической мембраны и высвобождение молекул DAMP (damage-associated molecular patterns), активируя воспаление [83] и некроптоз [84–87]. В условиях ингибирования апоптоза из-за генетических дефектов, инфекций или применения ингибиторов каспаз некроптоз становится доминирующим механизмом клеточной гибели, способствуя активации воспаления [88]. Сигнальный путь cGAS–STING также активно участвует в индукции некроптоза через активацию

IFN, которые в свою очередь могут поддерживать экспрессию MLKL – одного из центральных медиаторов некроптоза [29]. Кроме того, активация cGAS–STING инициирует сигнальные каскады NF-κB, что приводит к транскрипции TNF-α. Это в свою очередь усиливает некроптоз посредством активации путей TNF–TNFR1 и IFN–IFNAR1 [89].

Ферроптоз (термин “ферроптоз” был введен в 2012 г. [90]) – недавно открытая форма программируемой клеточной гибели, которая обусловлена железозависимым повреждением липидных мембран в результате пероксидативных процессов. Эти процессы связаны с окислительным разрушением липидов в клеточных мембранах, что приводит к нарушению их целостности. В частности, ферроптоз активируется, когда уровень железа в клетке повышается, что способствует образованию реактивных кислородных форм (ROS). ROS инициируют пероксидацию полиненасыщенных жирных кислот в липидном слое мембран, что вызывает их повреждение и разрушение клеточных структур. Ферроптоз также относят к аутофагозависимой клеточной гибели [91]. В отличие от других форм клеточной смерти, таких как апоптоз, некроз или автопагия, ферроптоз активируется через ферменты, способствующие пероксидации липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран.

Основным механизмом ферроптоза является накопление ROS, которые повреждают клеточные структуры. Железо играет ключевую роль в этом процессе, ускоряя образование свободных радикалов, что приводит к усилению пероксидативного повреждения клеточных мембран. Нарушение работы аминокислотного транспортера Xc (система цистин/глутамат) препятствует синтезу глутатиона, так как внутриклеточный цистин не восстанавливается до цистеина для биосинтеза глутатиона (GSH). Это снижает активность глутатионпероксидазы 4 (GPX4) – фермента, участвующего в ферроптозе, что приводит к усилению пероксидации. В нормальных условиях GPX4 вместе с глутатионом восстанавливает пероксид водорода (H_2O_2) или органические пероксиды (ROOH) до воды либо соответствующих спиртов. Истощение глутатиона приводит к дезактивации GPX4 и повышению уровня ROS в клетке [92]. Недавние исследования показывают, что дефицит GPX4 усиливает липидную пероксидацию, что приводит к карбонилированию STING и нарушению его перемещения из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, ингибируя активацию пути cGAS–STING [50]. В случае дефицита GPX4 STING повреждается и теряет свою функциональность, что снижает эффективность иммунного ответа. В то же время активация STING может ускорять ферроптоз, создавая замкнутый круг, который усугубляет повреждение клеток. Так, было показано, что индуктор ферроптоза эрастин приводил к митохондриальному окислительному стрессу, это увеличивало митохондриальную транслокацию STING. Далее STING взаимодействовал с митофузинами MFN1 и MFN2, которые являются ключевыми регуляторами динамики митохондрий, способствуя их слиянию. Это взаимодействие приводило к продукции ROS, перекисному окислению липидов и ферроптозу *in vitro*. В то же время нокдаун STING или MFN1/2 снижал чувствительность клеток к ферроптозу [93]. Также недавно было показано, что STING активировал опосредованную NCOA4 ферритинофагию – процесс, при котором ферритин подвергается аутофагической деградации, что приводит к высвобождению свободного железа в цитозоль. Это свободное железо в свою очередь инициирует железозависимое перекисное окисление липидов, являющееся ключевым этапом в механизме ферроптоза [31]. Таким образом, активация STING способствует накоплению внутриклеточного свободного железа и последующему развитию ферроптоза.

ФУНКИИ STING. STING И АУТОФАГИЯ

Аутофагия – это жизненно важный и строго регулируемый механизм клеточного очищения, который играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и адаптации клеток к стрессу у эукариот. Этот процесс включает упаковку поврежденных органелл

и макромолекул в пузырьки, называемые аутофагосомами, для их последующего разрушения в лизосомах [94]. Нарушения аутофагии связаны с развитием различных заболеваний, включая онкологию, а также нейродегенеративные патологии, такие как БП.

Макроаутофагия, известная также как каноническая аутофагия, проходит несколько последовательных этапов: инициацию, нуклеацию (или формирование фагофора), удлинение мембраны фагофора с образованием аутофагосом, их слияние с лизосомами и деградацию содержимого аутофагосом. Изначально макроаутофагию считали процессом массовой деградации, активируемым клеточным голоданием. Однако сейчас ее признают важным механизмом адаптации клеток и их выживания в условиях различных стрессов [95, 96]. STING играет важную роль в регуляции аутофагии, включая каноническую и неканоническую формы (рис. 3).

STING может регулировать каноническую аутофагию через активацию киназы TBK1, которая оказывает комплексное воздействие на активность mTORC1. В частности, TBK1 фосфорилирует RAPTOR – ключевой компонент mTORC1, – что приводит к снижению активности этого комплекса и, как следствие, к индукции аутофагии [97]. Однако TBK1 также способен прямо усиливать активность mTOR, фосфорилируя его по остатку S2159 [98]. Кроме того, TBK1 участвует в запуске аутофагии при голодании, фосфорилируя белок STX17, необходимый для слияния аутофагосом с лизосомами [99].

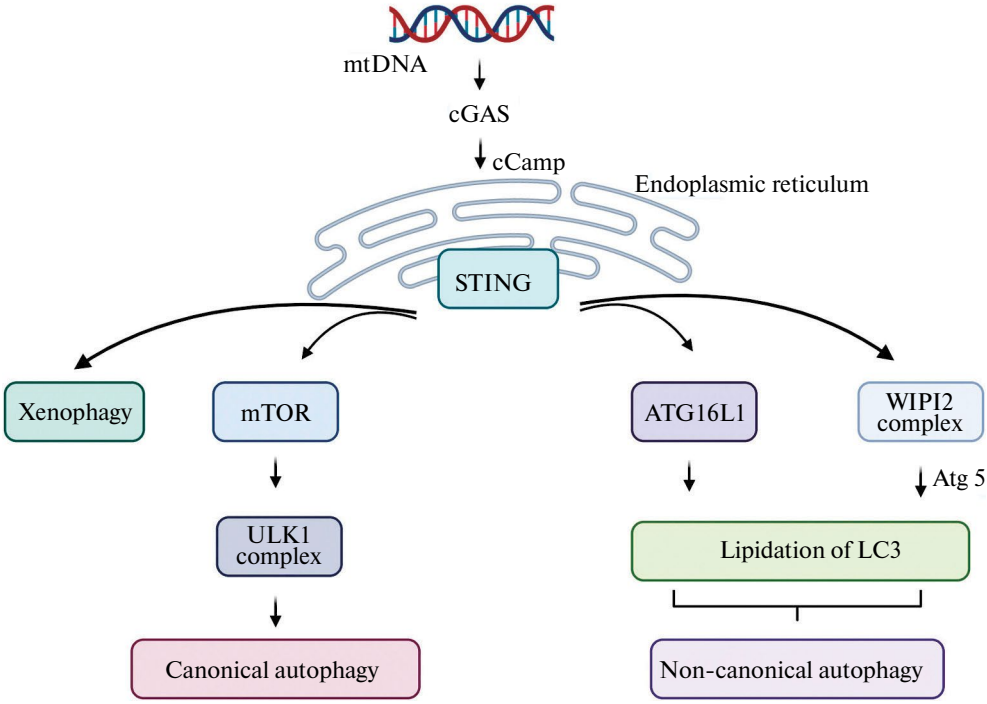


Рис. 3. Регуляция процессов аутофагии STING. Активация STING приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума, последующей инактивации mTOR и индукции канонической аутофагии через комплекс ULK1. Активированный STING способствует рекрутированию ATG16L1 к мембранным структурам, что обеспечивает липидацию LC3, важную для формирования аутофагосом. Альтернативно, липидация LC3 может происходить в компартментах эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи с участием комплекса WIPI2 и Atg5, что приводит к индукции неканонической аутофагии. STING участвует в ксенофагии, которая индуцируется цитозольной патогенной ДНК, что важно для устранения вирусов и бактерий. Этот процесс запускается в ответ на присутствие цитозольной патогенной ДНК и является важным механизмом защиты клетки от инфекций. Рисунок был создан с помощью BioRender (https://biorender.com/).

Этот процесс инициирует сборку комплекса с белком ULK1, который является ключевым для инициации аутофагии в условиях стресса на стадии формирования фагофора [100]. Эти процессы способствуют накоплению мембранных везикул и активации TBK1, который фосфорилирует p62 и IRF3. Фосфорилированный p62 распознает полиубиквитиновые цепи STING, направляя его на деградацию через лизосомы [101].

В 2009 г. было показано, что активированный STING колокализуется с ключевыми белками аутофагии – LC3 и Atg9a. Однако STING-положительные везикулы не имели характерной двухмембранной структуры аутофагосом [102].

STING также участвует в аутофагии, индуцированной цитозольной патогенной ДНК, что особенно важно для устранения вирусов и бактерий (ксенофагия) [38]. STING способен напрямую индуцировать неканоническую аутофагию, не зависящую от TBK1 и канонических адаптеров. То есть липидация LC3 происходит в компартментах эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, опосредованных комплексом WIPI2 и Atg5. Этот процесс регулируется областью STING (330–334 аминокислоты), но не доменом CTT, отвечающим за связывание TBK1 и IRF3, и требует правильного трафика STING [26]. Недавно было показано, что активация STING может рекрутировать ось V-ATPase–ATG16L1, индуцируя липидацию LC3B – маркера формирования аутофагосом – на одноклеточных мембранных вакуолях. Этот процесс минует канонические белки аутофагии, такие как ULK1, и не зависит от комплекса WIPI2. Вместо традиционных двухмембранных аутофагосом липидация LC3 происходит на перинуклеарных одноклеточных мембранных вакуолях. При этом данный механизм требует V-ATPase и WD40-домена ATG16L1, необходимого для их взаимодействия, что подчеркивает его отличие от канонических путей аутофагии [103, 104].

Различные пути активации аутофагии через STING демонстрируют сложность и многообразие механизмов, связывающих клеточный иммунитет и метаболическую регуляцию. Эти процессы имеют важное значение для поддержания гомеостаза и борьбы с инфекциями.

ИНГИБИТОРЫ STING И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ В ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Существуют две основные категории ингибиторов STING. Первая категория включает антагонисты, которые взаимодействуют с остатками Cys88 или Cys91 около трансмембранного домена STING, конкурируя со STING. К этой категории относятся такие ингибиторы, как C-176, C-178. Данные соединения являются нитрофурановыми производными и были отобраны по значительному эффекту в отношении снижения секреции IFN-β [105]. C-176 и C-178 ковалентно связываются с Cys91 в STING, блокируя пальмитилирование, т.е. ковалентное связывание с пальмитиновой кислотой (жирная кислота с длинной цепью), которое вызывает агрегацию STING, необходимую для его активации в аппарате Гольджи, что впоследствии приводит к блокировке передачи сигнала на стадии до взаимодействия STING с TBK1 [106]. 5-нитрофурановый фрагмент в данных ингибиторах играет ключевую роль в селективном распознавании STING. Замена 5-нитрогруппы или фуранового кольца нарушает ингибирующую активность соединения. C-176 и C-178 соединения не оказывают влияния на человеческий STING [105]. Соединение H-151 было разработано на основе структурной оптимизации соединений C-176 и C-178 и представляет собой высокоэффективный низкомолекулярный ингибитор, который способен ингибировать как мышиный, так и человеческий STING. Оно также подавляет выработку интерферона I типа, снижает фосфорилирование TBK1 и препятствует пальмитилированию человеческого STING, подавляя активацию сигнального пути [105, 107]. К этой категории также относят и нитрожировые кислоты (NO_2-FAs). Было показано, что вирусные инфекции

способствуют синтезу нитрожировых кислот (NO2-FAS), которые также связываются с остатками Cys88 и Cys91 в N-концевом домене STING. Это взаимодействие препятствует пальмитированию STING, что блокирует его дальнейшую активацию, это также может быть использовано для контроля воспалительных процессов [106]. Эндогенно образующиеся NO2-FAs способны воздействовать на сигнальный путь STING и снижать выработку интерферонов типа I в клетках мышей и людей, включая фибробласты пациентов со STING-зависимой интерферонопатией (SAVI). Эти исследования подтверждают, что пальмитилирование STING является перспективной мишенью для ингибирования его активности [108].

Вторая категория включает антагонистов, которые занимают сайт связывания циклических динуклеотидов (CDN) и конкурируют со STING. Примеры таких антагонистов – тетрагидроизохинолины и астин C. Li с соавт. идентифицировали AstinC, выделенный из растения *Aster tataricus*. Это соединение подавляет активность STING, влияя на транскрипционный фактор IRF-1, и оказалось эффективным в уменьшении аутоиммунных повреждений у крыс [109]. Недавно Hong с соавт. разработали класс ингибиторов STING, которые способны блокировать связывание cGAMP с молекулой STING. Исследование, инициированное китайскими научными учреждениями, началось с компьютерного моделирования и включало скрининг химических соединений, способных взаимодействовать с доменом STING, ответственным за связывание циклических динуклеотидов. Одно из обнаруженных соединений, получившее название SN-11, продемонстрировало эффективность *in vivo*, сопоставимую с действием ковалентного ингибитора STING C-176 [110]. Siu с соавт. выделили маломолекулярный ингибитор, названный соединением 18, который относится ко второй категории STING-ингибиторов. Это соединение связывается с карманом C-концевого домена STING, что позволяет ему конкурировать с 2′,3′-cGAMP за связывание. Благодаря этому механизму соединение 18 блокирует активацию STING и подавляет связанные с этим сигнальные пути [111].

На сегодняшний день большинство ингибиторов STING, включая C-176, H-151, соединение 18 и AstinC, демонстрируют значительный потенциал в клинических испытаниях для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Однако их использование для терапии заболеваний ЦНС пока остается неизученным. Тем не менее данные препараты являются перспективными кандидатами для разработки подходов к модуляции интерферон-зависимых процессов.

Помимо ингибиторов, активно разрабатываются и агонисты STING для усиления и оптимизации активации STING в качестве препаратов для лечения онкологических заболеваний, так как активация STING, что связано с биологическими свойствами естественных иммунных реакций, такими как продукция IFN-β и активация Т-клеток (циклические динуклеотиды (CDN), 5,6-диметилксантенон-4-уксусные кислоты (DMXAA), амидобензимидазол (ABZI)) [112–115]. Некоторые агонисты STING проходят клинические испытания: циклические динуклеотиды (CDN) – циклический динуклеотид GMP (CDG) и циклический динуклеотид AMP (CDA) [113].

На данный момент большинство ингибиторов STING разрабатываются для лечения аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний. В то же время их потенциал в терапии нейродегенеративных процессов активно изучается [116]. Современные исследования демонстрируют, что сигнальный путь cGAS–STING играет ключевую роль в развитии воспалительных реакций в ЦНС. Активация STING наблюдается в микроглии, астроцитах и нейронах при различных нейродегенеративных заболеваниях. В моделях болезни Альцгеймера активация STING в микроглии способствовала воспалительному ответу и накоплению амилоидных бляшек, тогда как удаление cGAS в модели 5xFAD улучшало когнитивные функции и снижало патологию амилоида [117]. При болезни Гентингтона, обусловленной мутацией в гене HTT, кодирующем белок гентингтин (HTT), экспансия CAG-повторов приводит к образованию мутантного белка гентингтина (mHTT), который в свою очередь активирует путь

cGAS-STING, вызывая воспаление и нарушения аутофагии [118]. В исследованиях Yu с соавт. было показано, что у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в клетках моторных нейронов также наблюдается активация пути cGAS-STING, связанная с митохондриальными повреждениями и высвобождением митохондриальной ДНК (мтДНК) [119]. Более того, в 2023 г. было выявлено, что при спорадической форме бокового амиотрофического склероза активация STING в периферической крови сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов и увеличением количества цитотоксичных Т-лимфоцитов, мастоцитов и воспалительных макрофагов, что способствует прогрессированию заболевания. Ингибитор H-151 снижал экспрессию воспалительных цитокинов и инициировал дифференцировку макрофагов в фенотип, способствующий разрешению воспаления [120]. В настоящее время H-151 проходит клинические испытания в качестве потенциального средства терапии бокового амиотрофического склероза [120].

STING В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Как было описано выше, митохондриальная дисфункция является одним из ключевых звеньев патогенеза БП, играя центральную роль в высвобождении митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоль. Высвобожденная мтДНК активирует путь cGAS-STING, что способствует развитию воспаления и усугубляет нейродегенеративные изменения. Одно из направлений исследований связано с активацией сигнального пути интерферонов I типа (IFN-I) при БП [121]. В посмертных образцах пациентов с БП, а также на мышиной модели заболевания, индуцированного 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП), было продемонстрировано усиление активности этого пути. Интересно, что удаление рецептора IFN-I (Ifnar1−/−) снижало ответ IFN-I и воспаление, одновременно активируя микроглию (CD11b, CD86, CD32, CD16) и предотвращая потерю дофаминергических нейронов. Эти данные подчеркивают значимость активации пути IFN-I в патогенезе БП [122]. На мышиной модели с дефектами митофагии, вызванными делециями генов *PARKIN* или *PINK1*, было показано, что нарушение удаления поврежденных митохондрий приводит к их накоплению, усиливая выброс мтДНК в цитозоль. Это в свою очередь активирует путь cGAS-STING и вызывает мощный воспалительный ответ, включая повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [123]. Интересно, что мутации в генах *PARKIN* и *PINK1* ассоциированы с развитием БП с ранним началом, подчеркивая критическую роль этих генов в поддержании митохондриального гомеостаза и предотвращении воспалительных процессов [8, 123, 124]. Такие мутации оказывают значительное влияние на клеточные функции, в частности, нарушают механизмы аутофагии, указывая на важность лизосомной дисфункции в патогенезе БП. Предполагается, что дисфункция аутофагии приводит к накоплению агрегатов белка альфа-синуклеина, поврежденных митохондрий и усилению окислительного стресса, что усугубляет воспаление и гибель нейронов.

Недавние исследования показали, что активированный STING может способствовать накоплению белка альфа-синуклеина и его фосфорилированной формы по серину 129 [125]. В свою очередь, ингибирование STING с помощью ингибитора H-151 на мышиной модели с использованием предварительно сформированных фибрилл альфа-синуклеина (αSyn-preformed fibrils, αSyn-PFF), которые индуцируют повреждение ДНК в виде двуцепочечных разрывов в первичных культурах микроглии и астроцитов, снижало степень активации IFN-I сигнала, патологическое накопление белка альфа-синуклеина и гибель дофаминергических нейронов [24]. Таким образом, путь cGAS-STING, активируемый митохондриальной ДНК и альфа-синуклеином, играет важную роль в нейровоспалении и прогрессировании БП. Регуляция данного пути может стать ключевым звеном в разработке новых терапевтических стратегий для лечения БП.

Необходимо отметить, что БП в основном носит спорадический характер. Однако известны и моногенные формы БП. Как было описано выше, одной из наиболее распространенных генетических форм и перспективных для разработки таргетной терапии БП является GBA1-БП.

Ген *GBA1* кодирует лизосомный фермент β-глюкоцереброзидазу (GCase), который участвует в обмене гликосфинголипидов, а именно глюкозилцерамида (GlcCer) и его производного – глюкозилсфингозина (GlcSph). Мутации в гене *GBA1* являются фактором высокого генетического риска БП. Частота встречаемости GBA1-БП составляет 10–15% всех случаев БП в зависимости от популяций [13, 126–131]. Наиболее распространенными мутациями в гене *GBA1* у пациентов с БП являются p.N370S и p.L444P [13]. Биаллельные патогенные варианты *GBA1* приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания, относящего к болезни Гоше и к классу лизосомных болезней накопления [126]. Одна из гипотез связи дисфункции активности фермента GCase и, как следствие, дисфункции лизосом и развития БП заключается в том, что данные нарушения могут привести к увеличению уровня олигомерных форм альфа-синуклеина при БП. Ранее нами и другими исследователями было показано, что пациенты с GBA1-БП характеризуются снижением ферментативной активности GCase, накоплением лизосфинголипидов и олигомерных форм белка альфа-синуклеина в крови и головном мозге [132–134]. В то же время была показана петля обратной связи, которая заключалась в увеличении концентрации с последующим формированием агрегатов белка альфа-синуклеина, которые препятствуют транспортировке фермента GCase в лизосомы для выполнения его функции, что в свою очередь приводит к накоплению субстратов (глюкозилцерамида и глюкозилсфингозина) в лизосоме и, как следствие, к увеличению скорости формирования олигомерных форм альфа-синуклеина [135, 136]. Таким образом, можно предположить, что снижение активности GCase и накопление белка альфа-синуклеина потенциально являются частью замкнутого круга, в котором повышение уровня белка альфа-синуклеина снижает активность GCase, что в свою очередь приводит к увеличению уровня альфа-синуклеина в клетках [137]. Однако известно, что GBA1-БП характеризуется активацией воспаления [138]. В частности, ранее нами было показано увеличение секреции провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с GBA1-БП [19]. Недавние исследования выявили связь накопления GlcCer с активацией STING-зависимого воспаления в микроглии на мышиных моделях паркинсонизма с дисфункцией GCase [139]. Также в ходе анализа транскриптома первичной культуры макрофагов периферической крови нами было показано, что у пациентов с GBA1-БП наблюдается выраженная активация воспалительных процессов и дисфункция пути mTOR – основного регулятора аутофагии в клетке, по сравнению с бессимптомными носителями мутаций *GBA1* и здоровыми донорами [140, 141]. Эти изменения сопровождались значительным накоплением лизосфинголипида фермента GCase – гексозилсфингозина (HexSph), который представляет собой смесь галактозилсфингозина (GalSph) и глюкозилсфингозина (GlcSph), что также подтверждено патентом RU 2750357 C1. Недавние исследования показали, что накопление GlcCer в клетках индуцирует воспалительный ответ, опосредованный сигнальным путем STING, что ведет к нейродегенерации как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, накопление GlcCer в микроглии вызывало “утечку” митохондриальной ДНК в цитозоль, что приводило к активации STING и усилению воспалительной реакции. Дополнительно было показано, что GlcCer вызывает повреждение лизосом и нарушает их функцию. Было выявлено, что накопление GlcCer в микроглии приводит к утечке митохондриальной ДНК (мтДНК) из митохондрии в цитозоль и к последующей активации STING. Также накопление GlcCer приводило к повреждению лизосом. Интересно, что рапамицин – канонический ингибитор mTOR, известный своей ролью в регуляции лизосомного биогенеза и аутофагии [142, 143], – способен восстанавливать митохондриальные и лизосомные функции, а также снижать активность STING.

В то же время специфический ингибитор STING – H-151, демонстрировал нейропротекторный эффект за счет подавления воспаления [139]. Нарушение аутофагии и лизосомной функции, вызванное гиперактивацией mTOR в условиях накопления GlcSph, было также подтверждено в нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с болезнью Гоше. Указанные нарушения сопровождались снижением деградации белка альфа-синуклеина. При этом ингибиторы mTOR предотвращали эти патофизиологические изменения [144]. Представленные данные позволяют предположить существование перекрестной регуляции между путями mTOR и STING. При этом дисфункция GCase может служить ключевым звеном, связывающим нарушения в сигнальных путях mTOR и STING, что способствует развитию нейровоспаления и нейродегенерации при GBA1-БП.

На сегодняшний день для терапии GBA1-БП клинические испытания проходят препараты, являющиеся фармакологическими шаперонами GCase, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер, селективно связываться с ферментом GCase, стабилизировать его структуру, содействуя его транслокации в лизосому, что в совокупности позволяет восстановить биологическую функцию данного фермента. В частности, нами была показана эффективность препарата амброксол в восстановлении функций GCase на первичной культуре макрофагов периферической крови пациентов с GBA1-БП [145]. На данный момент амброксол проходит третью стадию клинических испытаний для терапии GBA1-БП (NCT05778617). Также рассматривается перспективность использования препаратов, направленных на снижение активности mTOR, которая повышена при БП, в частности GBA1-БП, как было показано нами и другими авторами [146–149]. В рамках данных результатов, на сегодняшний день на второй фазе клинических испытаний находится комплекс препаратов LY3884961 (PR001), метилпреднизолон и сиролимус (рапамицин), предназначенный для лечения GBA1-БП (NCT04127578). LY3884961 представляет собой препарат генной заместительной терапии, использующий аденоассоциированный вирус 9-го серотипа (AAV9) для доставки функциональной копии гена *GBA1* в мозг. Метилпреднизолон – кортикостероид – используется сопроводительно для подавления воспалительной реакции, вызванной введением LY3884961. Сиролимус (рапамицин) – ингибитор mTOR, активно исследуемый как средство, способное активировать аутофагию и снижать нейровоспаление – ключевые патогенетические механизмы GBA1-БП. К числу перспективных направлений для терапии БП также относится исследование NCT06612593, в котором изучается эффективность препарата цилостазол. Механизм его действия включает как ингибирование активности mTOR, так и противовоспалительный эффект, что делает его особенно интересным для многофакторного воздействия на патогенез БП. Такое комплексное воздействие на сигнальные пути mTOR и воспаления открывает новые терапевтические перспективы при лечении как GBA1-ассоциированной, так и идиопатических форм БП.

В ходе наших исследований впервые было показано, что ингибирование STING с использованием H-151 снижает уровень нейротоксичных форм белка альфа-синуклеина (олигомерного и фосфорилированного (Ser129)) на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y. Также ранее нами было продемонстрировано, что ингибитор mTOR Торин 1 оказывает аналогичное воздействие на уровень нейротоксичных форм альфа-синуклеина на клеточной линии SH-SY5Y [150]. Однако ни один из этих ингибиторов по отдельности не приводил к снижению уровня субстрата GCase, гексозилсфингозина (HexSph), который, будучи сфинголипидом, способствует олигомеризации альфа-синуклеина, как было показано ранее [140, 151–154]. В то же время нами впервые было продемонстрировано, что сочетанное применение ингибитора STING H-151 и ингибитора mTOR Торин 1 способствует снижению уровней нейротоксичных форм альфа-синуклеина на фоне уменьшения концентрации HexSph в первичной культуре макрофагов периферической крови и клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y. Эти

результаты указывают на потенциальную эффективность комбинированной терапии в снижении нейровоспаления, редукции белка альфа-синуклеина и, как следствие, замедление процессов нейродегенерации при БП, в частности GBA1-БП (рис. 4). Таким образом, наша гипотеза предполагает, что более эффективный подход для терапии БП, в частности GBA1-БП, может быть достигнут за счет комбинированного применения ингибиторов mTOR и STING, направленного как на восстановление аутофагии, так и на подавление хронического воспаления.

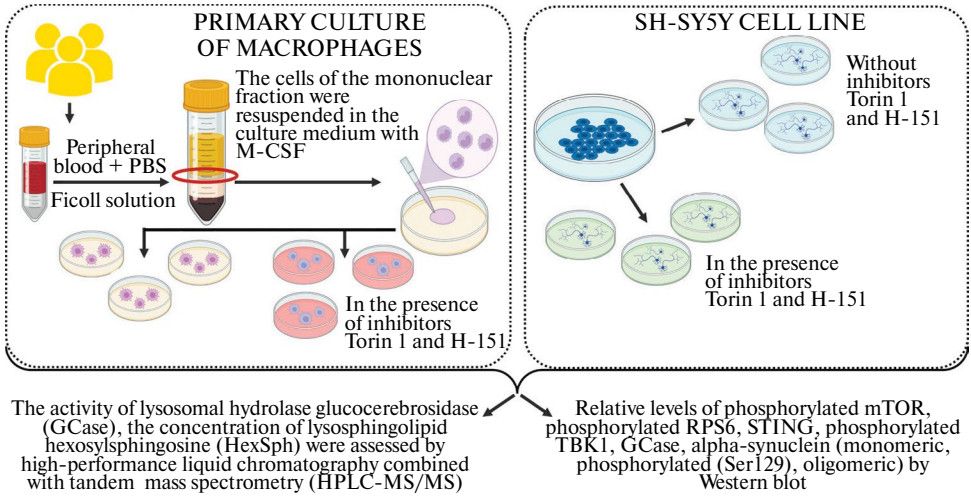


Рис 4. Влияние ингибирования STING H-151 и mTOR Торин 1 на первичную культуру макрофагов периферической крови и клеточную линию нейробластомы SH-SY5Y. Сочетанное применение ингибиторов STING H-151 и mTOR Торин 1 приводило к снижению уровней нейротоксичных форм альфа-синуклеина (олигомерного, фосфорилированного Ser129) на фоне уменьшения концентрации субстрата лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GCase) – гексозилсфингозина (HexSph), относящегося к классу сфинголипидов. Эффективность ингибирования STING H-151 оценивали по уровню фосфорилированной формы TBK1, а ингибирования mTOR Торин 1 – по уровням фосфорилированных форм mTOR и RPS6. Рисунок был создан с помощью BioRender (https://biorender.com/).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Путь cGAS-STING играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний, включая БП. Этот сигнальный каскад связывает митохондриальную дисфункцию, хроническое воспаление и нарушение таких ключевых клеточных процессов, как аутофагия и клеточная гибель. В норме cGAS-STING обеспечивает защиту организма, активируя врожденный иммунный ответ при инфекциях. Однако хроническая гиперактивация этого пути в ответ на эндогенные сигналы, такие как митохондриальная или ядерная ДНК, высвобождаемые при повреждении клеток в цитозоль, приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что усиливает клеточный стресс и повреждение тканей.

STING регулирует практически все известные механизмы клеточной гибели, включая апоптоз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз. БП характеризуется нарушением механизмов регуляции клеточной гибели, что в значительной степени способствует прогрессированию нейродегенерации [155]. В частности, ранее нами было показано увеличение спонтанного апоптоза при БП в лимфоцитах периферической крови [156]. Однако доминирующий механизм клеточной гибели, активируемый STING при нейродегенерации, остается недостаточно изученным, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Ингибирование STING может ослаблять иммунный ответ, что в свою очередь увеличивает риски инфекций. В то же время гиперактивация STING как одна из стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний может привести к чрезмерному воспалению и повреждению тканей [157]. Таким образом, поддержание оптимального баланса между подавлением воспаления и сохранением иммунной функции является важной задачей для эффективной терапии, требующей дальнейших исследований.

Еще одним из основных ограничивающих факторов для клинического применения ингибиторов STING является его экспрессия в широком спектре тканей, включая нейроны и микроглию, что подтверждается данными атласа экспрессии белков (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000184584-STING1/tissue#rna_expression). Селективное таргетирование пораженных областей остается актуальной проблемой, так как необходимо минимизировать побочные эффекты ингибирования STING и управлять балансом иммунного ответа. Это важно и для снижения риска развития нежелательных последствий, таких как ослабление противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета или избыточное воспаление.

Одним из возможных подходов к снижению вышеописанных рисков и повышению эффективности ингибиторов STING является комбинированная терапия. Например, использование препаратов, индуцирующих аутофагию через ингибирование mTOR (рапамицин, Торин 1), или антиоксидантов в сочетании с ингибиторами STING, может улучшить митофагию, ускорить клиренс поврежденных белков, снизить воспаление и замедлить гибель нейронов. Однако важно учитывать, что гиперактивация аутофагии может привести к гибели клеток [158], а избыточное использование антиоксидантов – к нарушению редокс-гомеостаза, подавлению адаптационных механизмов и риску прооксидантного эффекта [159]. Поэтому комбинированные подходы могут быть перспективными, так как они позволяют достичь высокой эффективности действия при использовании низких доз препаратов. Однако такие подходы также требуют контроля дозировки и продолжительности терапии, чтобы обеспечить максимальную эффективность и минимизировать побочные эффекты.

Дальнейшие исследования должны сосредоточиться на разработке методов, которые позволят контролировать активность STING для достижения максимальной эффективности лечения в контексте аутоиммунных, онкологических и нейродегенеративных заболеваний, в частности, одной из наиболее распространенных форма БП с известной этиологией – БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1*.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект № 24-25-00212).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В настоящей работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор настоящей работы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C* (2024) The epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet 403(10423): 283–292.
2. *Jung SY, Chun S, Cho E Bin, Han K, Yoo J, Yeo Y, Yoo JE, Jeong SM, Min JH, Shin DW* (2023) Changes in smoking, alcohol consumption, and the risk of Parkinson's disease. Front Aging Neurosci 5: 1223310. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1223310
3. *Bantle CM, Hirst WD, Weihofen A, Shlevkov E* (2021) Mitochondrial Dysfunction in Astrocytes: A Role in Parkinson's Disease? Front Cell Dev Biol 8: 608026.
4. *Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD* (1990) Mitochondrial Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. J Neurochem 54(3): 823–827. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x
5. *Parker WD, Parks JK, Swerdlow RH* (2008) Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. Brain Res 1189: 215–218. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.10.061
6. *Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MCJ, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, Van Dongen JW, Vanacore N, Van Swieten JC, Brice A, Meco G, Van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P* (2003) Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. Science (1979) 299(5604): 256–259. https://doi.org/10.1126/science.1077209
7. *Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Nicholl D, Breteler MMB, Oostra BA, De Mari M, Marconi R, Filla A, Bonnet A-M, Broussolle E, Pollak P, Rascol O, Rosier M, Arnould A, Brice A* (2000) Association between Early-Onset Parkinson's Disease and Mutations in the Parkin Gene. New Engl J Med 342(21): 1560–1567. https://doi.org/10.1056/nejm200005253422103
8. *Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW* (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science (1979) 304(5674): 1158–1160. https://doi.org/10.1126/science.1096284
9. *Shadrina MI, Slominsky PA* (2023) Genetic Architecture of Parkinson's Disease. Biochemistry (Moscow) 88(3): 417–433.
10. *Hu M, Li P, Wang C, Feng X, Geng Q, Chen W, Marthi M, Zhang W, Gao C, Reid W, Swanson J, Du W, Hume RI, Xu H* (2022) Parkinson's disease-risk protein TMEM175 is a proton-activated proton channel in lysosomes. Cell 185(13): 2292-2308.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.021
11. *Emelyanov AK, Usenko TS, Tesson C, Senkevich KA, Nikolaev MA, Miliukhina I V., Kopytova AE, Timofeeva AA, Yakimovsky AF, Lesage S, Brice A, Pchelina SN* (2018) Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. Neurobiol Aging 71: 267.e7–267.e10. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.027
12. *Lesage S, Drouet V, Majounie E, Deramecourt V, Jacoupy M, Nicolas A, Cormier-Dequaire F, Hassoun SM, Pujol C, Ciura S, Erpapazoglou Z, Usenko T, Maurage CA, Sahbatou M, Liebau S, Ding J, Bilgic B, Emre M, Erginel-Unaltuna N, Guven G, Tison F, Tranchant C, Vidailhet M, Corvol JC, Krack P, Leutenegger AL, Nalls MA, Hernandez DG, Heutink P, Gibbs JR, Hardy J, Wood NW, Gasser T, Durr A, Deleuze JF, Tazir M, Desteé A, Lohmann E, Kabashi E, Singleton A, Corti O, Brice A* (2016) Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. Am J Hum Genet 98: 500–513. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.01.014
13. *Riboldi GM, Di Fonzo AB* (2019) GBA, Gaucher disease, and parkinson's disease: From genetic to clinic to new therapeutic approaches. Cells 8(4): 364.
14. *Cisneros J, Belton TB, Shum GC, Molakal CG, Wong YC* (2022) Mitochondria-lysosome contact site dynamics and misregulation in neurodegenerative diseases. Trends Neurosci 45(4): 312–322.
15. *Ding WX, Yin XM* (2012) Mitophagy: Mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. Biol Chem 393(7): 547–564.
16. *Ray B, Bhat A, Mahalakshmi AM, Tuladhar S, Bishir M, Mohan SK, Veeraraghavan VP, Chandra R, Essa MM, Chidambaram SB, Sakharkar MK* (2021) Mitochondrial and Organellar Crosstalk in Parkinson's Disease. ASN Neuro 13: 17590914211028364.

17. *Sharma O, Kaur Grewal A, Khan H, Gurjeet Singh T.* (2024) Exploring the nexus of cGAS STING pathway in neurodegenerative terrain: A therapeutic odyssey. Int Immunopharmacol 142(Pt B): 113205.
https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113205
18. *Usenko TS, Nikolaev MA, Miliukhina IV, Bezrukova AI, Senkevich KA, Gomzyakova NA, Beltceva YA, Zalutskaya NM, Gracheva EV, Timofeeva AA, Petrova OA, Semenov AV, Lubimova NE, Totolyan AA, Pchelina SN* (2020) Plasma cytokine profile in synucleinophaties with dementia. J Clin Neurosci 78: 323–326.
https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.058
19. *Miliukhina IV, Usenko TS, Senkevich KA, Nikolaev MA, Timofeeva AA, Agapova EA, Semenov AV, Lubimova NE, Totolyan AA, Pchelina SN* (2020) Plasma Cytokines Profile in Patients with Parkinson's Disease Associated with Mutations in GBA Gene. Bull Exp Biol Med 168(4): 423–426.
https://doi.org/10.1007/s10517-020-04723-x
20. *Dzamk N* (2023) Cytokine activity in Parkinson's disease. Neuronal Signal 7(4): NS20220063.
21. *Di Lazzaro G, Picca A, Boldrini S, Bove F, Marzetti E, Petracca M, Piano C, Bentivoglio AR, Calabresi P* (2024) Differential profiles of serum cytokines in Parkinson's disease according to disease duration. Neurobiol Dis 190: 106371.
https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106371
22. *Fu J, Chen S, Liu J, Yang J, Ou R, Zhang L, Chen X, Shang H* (2023) Serum inflammatory cytokines levels and the correlation analyses in Parkinson's disease. Front Cell Dev Biol 11: 1104393.
https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1104393
23. *Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G* (2019) Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. EMBO Mol Med 11(6): e10248.
https://doi.org/10.15252/emmm.201810248
24. *Hinkle JT, Patel J, Panicker N, Karuppagounder SS, Biswas D, Belingon B, Chen R, Brahmachari S, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM* (2022) STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal α-synucleinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 119(15): e2118819119.
https://doi.org/10.1073/pnas.2118819119
25. *Si ZZ, Zou CJ, Mei X, Li XF, Luo H, Shen Y, Hu J, Li XX, Wu L, Liu Y* (2023) Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: From mechanisms to clinical applications. Neural Regen Res 18(4): 708-715.
26. *Gui X, Yang H, Li T, Tan X, Shi P, Li M, Du F, Chen ZJ* (2019) Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. Nature 567(7747): 262–266.
https://doi.org/10.1038/s41586-019-1006-9
27. *Wu S, Wang B, Li H, Wang H, Du S, Huang X, Fan Y, Gao Y, Gu L, Huang Q, Chen J, Zhang X, Huang Y, Ma X* (2024) Targeting STING elicits GSDMD-dependent pyroptosis and boosts anti-tumor immunity in renal cell carcinoma. Oncogene 43(20): 1534–1548.
https://doi.org/10.1038/s41388-024-03013-4
28. *Zhang X, Wu J, Liu Q, Li X, Li S, Chen J, Hong Z, Wu X, Zhao Y, Ren J* (2020) mtDNA-STING pathway promotes necroptosis-dependent enterocyte injury in intestinal ischemia reperfusion. Cell Death Dis 11(12): 1050.
https://doi.org/10.1038/s41419-020-03239-6
29. *Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, Weindel CG, Smirnova I, Tang AY, Ilyukha V, Sorokin M, Buzdin A, Fitzgerald KA, Poltorak A* (2019) Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis. Cell Death Differ 26(2): 332–347.
https://doi.org/10.1038/s41418-018-0122-7
30. *Tang CHA, Zundell JA, Ranatunga S, Lin C, Nefedova Y, Del Valle JR, Hu CCA* (2016) Agonist-mediated activation of STING induces apoptosis in malignant B cells. Cancer Res 76(8): 2137–2152.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1885
31. *Jin L, Yu B, Wang H, Shi L, Yang J, Wu L, Gao C, Pan H, Han F, Lin W, Lai EY, Wang YF, Yang Y* (2023) STING promotes ferroptosis through NCOA4-dependent ferritinophagy in acute kidney injury. Free Radic Biol Med 208: 348–360.
https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.025
32. *Ma C, Liu Y, Li S, Ma C, Huang J, Wen S, Yang S, Wang B* (2023) Microglial cGAS drives neuroinflammation in the MPTP mouse models of Parkinson's disease. CNS Neurosci Ther 29(7): 2018–2035.
https://doi.org/10.1111/cns.14157
33. *Yang K, Tang Z, Xing C, Yan N* (2024) STING signaling in the brain: Molecular threats, signaling activities, and therapeutic challenges. Neuron 112(4): 539–557.

34. *Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, Deimling T, Witte G, Röhl I, Hopfner KP, Ludwig J, Hornung V* (2013) CGAS produces a 2′-5′-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. Nature 498(7454): 380–384. https://doi.org/10.1038/nature12306
35. *Kim J, Kim HS, Chung JH* (2023) Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway. Exp Mol Med 55(3): 510–519.
36. *Shen S, Rui Y, Wang Y, Su J, Yu XF* (2023) SARS-CoV-2, HIV, and HPV: Convergent evolution of selective regulation of cGAS–STING signaling. J Med Virol 95(1): e28220.
37. *Lam E, Stein S, Falck-Pedersen E* (2014) Adenovirus Detection by the cGAS/STING/TBK1 DNA Sensing Cascade. J Virol 88(2): 974–981. https://doi.org/10.1128/jvi.02702-13
38. *Rasmussen SB, Horan KA, Holm CK, Stranks AJ, Mettenleiter TC, Simon AK, Jensen SB, Rixon FJ, He B, Paludan SR* (2011) 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 187(10): 5268–5276. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100949
39. *Isaacs A, Lindenvann J* (1957) Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci S147(927): 258-267.
40. *Yoneyama M, Shara W, Fukuhara Y, Fukuda M, Nishida E, Fujita T* (1998) Direct triggering of the type I interferon system by virus infection: Activation of a transcription factor complex containing IRF-3 and CBP/p300. EMBO J 17(4): 1087–1095. https://doi.org/10.1093/emboj/17.4.1087
41. *Fujita T, Sakakibara J, Sudo Y, Miyamoto M, Kimura Y, Taniguchi T* (1988) Evidence for a nuclear factor(s), IRF-1, mediating induction and silencing properties to human IFN-beta gene regulatory elements. EMBO J 7(11): 3397–3405. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb03213.x
42. *Sen R, Baltimore D* (1986) Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. Cell 46(5): 705-716. https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90346-6
43. *Pomerantz JL* (1999) NF-kappa B activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. EMBO J 18(23): 6694–6704. https://doi.org/10.1093/emboj/18.23.6694
44. *Zhang Z, Zhou H, Ouyang X, Dong Y, Sarapultsev A, Luo S, Hu D* (2022) Multifaceted functions of STING in human health and disease: From molecular mechanism to targeted strategy. Signal Transduct Target Ther 7(1): 394.
45. *Ishikawa H, Ma Z, Barber GN* (2009) STING regulates intracellular DNA-mediated, type i interferon-dependent innate immunity. Nature 461(7265): 788–792. https://doi.org/10.1038/nature08476
46. *Ishikawa H, Barber GN* (2008) STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. Nature 455(7213): 674–678. https://doi.org/10.1038/nature07317
47. *Zhang C, Shang G, Gui X, Zhang X, Bai X-Chen, Chen ZJ* (2019) Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. Nature 567(7748): 394–398. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1000-2
48. *Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB* (2008) The Adaptor Protein MITA Links Virus-Sensing Receptors to IRF3 Transcription Factor Activation. Immunity 29(4): 538–550. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.09.003
49. *Hussain B, Xie Y, Jabeen U, Lu D, Yang B, Wu C, Shang G* (2022) Activation of STING Based on Its Structural Features. Front Immunol 13: 808607.
50. *Shang G, Zhang C, Chen ZJ, Bai X -Chen, Zhang X* (2019) Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP–AMP. Nature 567(7748): 389–393. https://doi.org/10.1038/s41586-019-0998-5
51. *Wu X, Wu FH, Wang X, Wang L, Siedow JN, Zhang W, Pei ZM* (2014) Molecular evolutionary and structural analysis of the cytosolic DNA sensor cGAS and STING. Nucleic Acids Res 42(13): 8243–8257. https://doi.org/10.1093/nar/gku569
52. *Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ* (2013) Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. Science (1979) 339(6121): 786–791. https://doi.org/10.1126/science.1232458

53. *Xie W, Lama L, Adura C, Tomita D, Glickman JF, Tuschl T, Patel DJ* (2019) Human cGAS catalytic domain has an additional DNA-binding interface that enhances enzymatic activity and liquid-phase condensation. Proc Natl Acad Sci U S A 116(24): 11946–11955. https://doi.org/10.1073/pnas.1905013116
54. *Zhu Y, An X, Zhang X, Qiao Y, Zheng T, Li X* (2019) STING: A master regulator in the cancer-immunity cycle. Mol Cancer 18(1): 152.
55. *Ergun SL, Fernandez D, Weiss TM, Li L* (2019) STING Polymer Structure Reveals Mechanisms for Activation, Hyperactivation, and Inhibition. Cell 178(2): 290–301.e10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.036
56. *Luo WW, Li S, Li C, Lian H, Yang Q, Zhong B, Shu HB* (2016) iRhom2 is essential for innate immunity to DNA viruses by mediating trafficking and stability of the adaptor STING. Nat Immunol 17(9): 1057–1066. https://doi.org/10.1038/ni.3510
57. *Li T, Chen ZJ* (2018) The cGAS-cGAMP-STI NG pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. J Exp Med 215(5): 1287–1299.
58. *Chen Q, Sun L, Chen ZJ* (2016) Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. Nat Immunol 17(10): 1142–1149.
59. *Zhao B, Du F, Xu P, Shu C, Sankaran B, Bell SL, Liu M, Lei Y, Gao X, Fu X, Zhu F, Liu Y, Laganowsky A, Zheng X, Ji JY, West AP, Watson RO, Li P* (2019) A conserved PLPLRT/SD motif of STING mediates the recruitment and activation of TBK1. Nature 569(7758): 718–722. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1228-x
60. *Tao J, Zhou X, Jiang Z* (2016) cGAS-cGAMP-STING: The three musketeers of cytosolic DNA sensing and signaling. IUBMB Life 68(11): 858–870.
61. *Dhillon B, Aleithan F, Abdul-Sater Z, Abdul-Sater AA* (2019) The evolving role of TRAFs in mediating inflammatory responses. Front Immunol 10: 104.
62. *Chen X, Chen Y* (2019) Ubiquitination of cGAS by TRAF6 regulates anti-DNA viral innate immune responses. Biochem Biophys Res Commun 514(3): 659–664. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.022
63. *Su J, Rui Y, Lou M, Yin L, Xiong H, Zhou Z, Shen S, Chen T, Zhang Z, Zhao N, Zhang W, Cai Y, Markham R, Zheng S, Xu R, Wei W, Yu XF* (2019) HIV-2/SIV Vpx targets a novel functional domain of STING to selectively inhibit cGAS–STING-mediated NF-κB signalling. Nat Microbiol 4(12): 2552–2564. https://doi.org/10.1038/s41564-019-0585-4
64. *Zhang L, Wei X, Wang Z, Liu P, Hou Y, Xu Y, Su H, Koci MD, Yin H, Zhang C* (2023) NF-κB activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking. Cell Rep 42(3): 112185. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112185
65. *Zhang Y, Zou M, Wu H, Zhu J, Jin T* (2024) The cGAS-STING pathway drives neuroinflammation and neurodegeneration via cellular and molecular mechanisms in neurodegenerative diseases. Neurobiol Dis 2024 202: 106710. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106710.
66. *Huang X, Yao Y, Hou X, Wei L, Rao Y, Su Y, Zheng G, Ruan XZ, Li D, Chen Y* (2022) Macrophage SCAP Contributes to Metaflammation and Lean NAFLD by Activating STING–NF-κB Signaling Pathway. CMGH 14(1): 1–26. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.03.006
67. *Choudhuri S, Chowdhury IH, Garg NJ* (2021) Mitochondrial Regulation of Macrophage Response Against Pathogens. Front Immunol 11: 622602.
68. *Singh R, Letai A, Sarosiek K* (2019) Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins. Nat Rev Mol Cell Biol 20: 175–193.
69. *White MJ, McArthur K, Metcalf D, Lane RM, Cambier JC, Herold MJ, Van Delft MF, Bedoui S, Lessene G, Ritchie ME, Huang DCS, Kile BT* (2014) Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type i IFN production. Cell 159(7): 1549–1562. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.036
70. *Rongvaux A, Jackson R, Harman CCD, Li T, West AP, De Zoete MR, Wu Y, Yordy B, Lakhani SA, Kuan CY, Taniguchi T, Shadel GS, Chen ZJ, Iwasaki A, Flavell RA* (2014) Apoptotic caspases prevent the induction of type i interferons by mitochondrial DNA. Cell 159(7): 1563–1577. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.037
71. *Elmore S* (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicol Pathol 35(4): 495–516.
72. *Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, Kumar S* (2015) Old, new and emerging functions of caspases. Cell Death Differ 22(4): 526-539.

73. *Ning X, Wang Y, Jing M, Sha M, Lv M, Gao P, Zhang R, Huang X, Feng JM, Jiang Z* (2019) Apoptotic Caspases Suppress Type I Interferon Production via the Cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. Mol Cell 74(1): 19–31.e7. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.02.013
74. *Kato Y, Park JH, Takamatsu H, Konaka H, Aoki W, Aburaya S, Ueda M, Nishide M, Koyama S, Hayama Y, Kinehara Y, Hirano T, Shima Y, Narazaki M, Kumanogoh A* (2018) Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS–STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 77(10): 1507–1515. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-212988
75. *Fehr EM, Spoerl S, Heyder P, Herrmann M, Bekeredjian-Ding I, Blank N, Lorenz HM, Schiller M* (2013) Apoptotic-cell-derived membrane vesicles induce an alternative maturation of human dendritic cells which is disturbed in SLE. J Autoimmun 40: 86–95. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.08.003
76. *Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R* (2012) Inflammasomes in health and disease. Nature 481(7381): 278–286.
77. *Man SM, Karki R, Kanneganti TD* (2017) Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. Immunol Rev 277(1): 61–75.
78. *Broz P, Dixit VM* (2016) Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. Nat Rev Immunol 16(7): 407–420.
79. *Guo H, Callaway JB, Ting JPY* (2015) Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med 21(7): 677–687.
80. *He WT, Wan H, Hu L, Chen P, Wang X, Huang Z, Yang ZH, Zhong CQ, Han J* (2015) Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1β secretion. Cell Res 25(12): 1285–1298. https://doi.org/10.1038/cr.2015.139
81. *Webster SJ, Brode S, Ellis L, Fitzmaurice TJ, Elder MJ, Gekara NO, Tourlomousis P, Bryant C, Clare S, Chee R, Gaston HJS, Goodall JC* (2017) Detection of a microbial metabolite by STING regulates inflammasome activation in response to Chlamydia trachomatis infection. PLoS Pathog 13(6): e1006383. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006383
82. *Swanson K V., Junkins RD, Kurkjian CJ, Holley-Guthrie E, Pendse AA, Morabiti R El, Petrucelli A, Barber GN, Benedict CA, Ting JPY* (2017) A noncanonical function of cGAMP in inflammasome priming and activation. J Exp Med 214(12): 3611–3626. https://doi.org/10.1084/jem.20171749
83. *Yu H, Ren K, Jin Y, Zhang L, Liu H, Huang Z, Zhang Z, Chen X, Yang Y, Wei Z* (2025) Mitochondrial DAMPs: Key mediators in neuroinflammation and neurodegenerative disease pathogenesis. Neuropharmacology 264: 110217.
84. *Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, Chiang HC, Choksi S, Liu J, Ward Y, Wu LG, Liu ZG* (2014) Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. Nat Cell Biol 16(1): 55–65. https://doi.org/10.1038/ncb2883
85. *Pasparakis M, Vandenabeele P* (2015) Necroptosis and its role in inflammation. Nature 517(7534): 311-320.
86. *Chen X, Li W, Ren J, Huang D, He WT, Song Y, Yang C, Li W, Zheng X, Chen P, Han J* (2014) Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death. Cell Res 24(1): 105–121. https://doi.org/10.1038/cr.2013.171
87. *Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D, Wang L, Yan J, Liu W, Lei X, Wang X* (2012) Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. Cell 148(1-2): 213–227. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.031
88. *Cho YS* (2018) The role of necroptosis in the treatment of diseases. BMB Rep 51(5): 219–224.
89. *Brault M, Olsen TM, Martinez J, Stetson DB, Oberst A* (2018) Intracellular Nucleic Acid Sensing Triggers Necroptosis through Synergistic Type I IFN and TNF Signaling. J Immunol 200(8): 2748-2756. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701492
90. *Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B, Stockwell BR* (2012) Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell 149(5): 1060–1072. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042
91. *Zhou B, Liu J, Kang R, Klionsky DJ, Kroemer G, Tang D* (2020) Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. Semin Cancer Biol 66: 89-100.
92. *Li J, Cao F, Yin H liang, Huang Z jian, Lin Z tao, Mao N, Sun B, Wang G* (2020) Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis 11(2): 88.

93. *Li C, Liu J, Hou W, Kang R, Tang D* (2021) STING1 Promotes Ferroptosis Through MFN1/2-Dependent Mitochondrial Fusion. Front Cell Dev Biol 9: 698679. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.698679
94. *Dikic I, Elazar Z* (2018) Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. Nat Rev Mol Cell Biol 9(6): 349–364.
95. *Choi AMK, Ryter SW, Levine B* (2013) Autophagy in Human Health and Disease. New Engl J Med 368(7): 651–662. https://doi.org/10.1056/nejmra1205406
96. *Pyo JO, Nah J, Jung YK* (2012) Molecules and their functions in autophagy. Exp Mol Med 44(2): 73–80. https://doi.org/10.3858/emm.2012.44.2.029
97. *Antonia RJ, Castillo J, Herring LE, Serafin DS, Liu P, Graves LM, Baldwin AS, Hagan RS* (2019) TBK1 Limits mTORC1 by Promoting Phosphorylation of Raptor Ser877. Sci Rep 9(1): 13470. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49707-8
98. *Bodur C, Kazyken D, Huang K, Ekim Ustunel B, Siroky KA, Tooley AS, Gonzalez IE, Foley DH, Acosta-Jaquez HA, Barnes TM, Steinl GK, Cho K, Lumeng CN, Riddle SM, Myers MG, Fingar DC* (2018) The IKK-related kinase TBK1 activates mTORC1 directly in response to growth factors and innate immune agonists. EMBO J 37(1): 19–38. https://doi.org/10.15252/embj.201696164
99. *Kumar S, Gu Y, Abudu YP, Bruun JA, Jain A, Farzam F, Mudd M, Anonsen JH, Rusten TE, Kasof G, Ktistakis N, Lidke KA, Johansen T, Deretic V* (2019) Phosphorylation of Syntaxin 17 by TBK1 Controls Autophagy Initiation. Dev Cell 49(1): 130–144.e6. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.01.027
100. *Zhao P, Wong K in, Sun X, Reilly SM, Uhm M, Liao Z, Skorobogatko Y, Saltiel AR* (2018) TBK1 at the Crossroads of Inflammation and Energy Homeostasis in Adipose Tissue. Cell 172(4): 731–743.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.007
101. *Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, Zhang B, Christensen MH, Sun C, Reinert L, Cai Y, Jensen SB, Skouboe MK, Nyengaard JR, Thompson CB, Lebbink RJ, Sen GC, van Loo G, Nielsen R, Komatsu M, Nejsum LN, Jakobsen MR, Gyrd-Hansen M, Paludan SR* (2018) Attenuation of c GAS-STING signaling is mediated by a p62/ SQSTM 1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. EMBO J 37(8): e97858. https://doi.org/10.15252/embj.201797858
102. *Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, Takahara K, Satoh T, Lee H, Matsunaga K, Kageyama S, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Kawai T, Ishii K, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S* (2009) Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. Proc Natl Acad Sci U S A 106(49): 20842–20846. https://doi.org/10.1073/pnas.0911267106
103. *Fischer TD, Wang C, Padman BS, Lazarou M, Youle RJ* (2020) STING induces LC3B lipidation onto single-membrane vesicles via the V-ATPase and ATG16L1-WD40 domain. J Cell Biol 219(12): e202009128. https://doi.org/10.1083/JCB.202009128
104. *Fletcher K, Ulferts R, Jacquin E, Veith T, Gammoh N, Arasteh JM, Mayer U, Carding SR, Wileman T, Beale R, Florey O* (2018) The WD 40 domain of ATG 16L1 is required for its non-canonical role in lipidation of LC 3 at single membranes. EMBO J 37(4): e97840. https://doi.org/10.15252/embj.201797840
105. *Haag SM, Gulen MF, Reymond L, Gibelin A, Abrami L, Decout A, Heymann M, Goot FG Van Der, Turcatti G, Behrendt R, Ablasser A* (2018) Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors. Nature 559(7713): 269–273. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0287-8
106. *Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T, Barber GN, Arai H, Taguchi T* (2016) Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. Nat Commun 7: 11932. https://doi.org/10.1038/ncomms11932
107. *Decout A, Katz JD, Venkatraman S, Ablasser A* (2021) The cGAS–STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol 21(9): 548–569.
108. *Hansen AL, Buchan GJ, Rühl M, Mukai K, Salvatore SR, Ogawa E, Andersen SD, Iversen MB, Thielke AL, Gunderstofte C, Motwani M, Møller CT, Jakobsen AS, Fitzgerald KA, Roos J, Lin R, Maier TJ, Goldbach-Mansky R, Miner CA, Qian W, Miner JJ, Rigby RE, Rehwinkel J, Jakobsen MR, Arai H, Taguchi T, Schopfer FJ, Olagnier D, Holm CK* (2018) Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 115(33): E7768–E7775. https://doi.org/10.1073/pnas.1806239115

109. *Li S, Hong Z, Wang Z, Li F, Mei J, Huang L, Lou X, Zhao S, Song L, Chen W, Wang Q, Liu H, Cai Y, Yu H, Xu H, Zeng G, Wang Q, Zhu J, Liu X, Tan N, Wang C* (2018) The Cyclopeptide Astin C Specifically Inhibits the Innate Immune CDN Sensor STING. Cell Rep 25(12): 3405–3421.e7. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.097
110. *Hong Z, Mei J, Li C, Bai G, Maimaiti M, Hu H, Yu W, Sun L, Zhang L, Cheng D, Liao Y, Li S, You Y, Sun H, Huang J, Liu X, Lieberman J, Wang C* (2021) STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket. Proc Natl Acad Sci U S A 118(24): e2105465118. https://doi.org/10.1073/pnas.2105465118
111. *Siu T, Altman MD, Baltus GA, Childers M, Ellis JM, Gunaydin H, Hatch H, Ho T, Jewell J, Lacey BM, Lesburg CA, Pan BS, Sauvagnat B, Schroeder GK, Xu S* (2019) Discovery of a Novel cGAMP Competitive Ligand of the Inactive Form of STING. ACS Med Chem Lett 10(1): 92–97. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00466
112. *Corrales L, McWhirter SM, Dubensky TW, Gajewski TF* (2016) The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. J Clini Invest 126(7): 2404–2411.
113. *Jin L, Hill KK, Filak H, Mogan J, Knowles H, Zhang B, Perraud A-L, Cambier JC, Lenz LL* (2011) MPYS Is Required for IFN Response Factor 3 Activation and Type I IFN Production in the Response of Cultured Phagocytes to Bacterial Second Messengers Cyclic-di-AMP and Cyclic-di-GMP. J Immunol 187(5): 2595–2601. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100088
114. *Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang J, Concha N, Singhaus R, Zhang SY, Tran JL, Moore P, Lehmann S, Eberl HC, Muelbaier M, Schneck JL, Clemens J, Adam M, Mehlmann J, Romano J, Morales A, Kang J, Leister L, Graybill TL, Charnley AK, Ye G, Nevins N, Behnia K, Wolf AI, Kasparcova V, Nurse K, Wang L, Li Y, Klein M, Hopson CB, Guss J, Bantscheff M, Bergamini G, Reilly MA, Lian Y, Duffy KJ, Adams J, Foley KP, Gough PJ, Marquis RW, Smothers J, Hoos A, Bertin J* (2018) Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity. Nature 564(7736): 439–443. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0705-y
115. *Conlon J, Burdette DL, Sharma S, Bhat N, Thompson M, Jiang Z, Rathinam VAK, Monks B, Jin T, Xiao TS, Vogel SN, Vance RE, Fitzgerald KA* (2013) Mouse, but not Human STING, Binds and Signals in Response to the Vascular Disrupting Agent 5,6-Dimethylxanthenone-4-Acetic Acid. J Immunol 190(10): 5216–5225. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300097
116. *Huang Y, Liu B, Sinha SC, Amin S, Gan L* (2023) Mechanism and therapeutic potential of targeting cGAS-STING signaling in neurological disorders. Mol Neurodegener 18(1):79
117. *Xie X, Ma G, Li X, Zhao J, Zhao Z, Zeng J* (2023) Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5×FAD mice. Nat Aging 3(2): 202–212. https://doi.org/10.1038/s43587-022-00337-2
118. *Sharma M, Rajendrarao S, Shahani N, Ramírez-Jarquín UN, Subramaniam S* (2020) Cyclic GMP-AMP synthase promotes the inflammatory and autophagy responses in Huntington disease. Proc Natl Acad Sci U S A 117(27): 15989–15999. https://doi.org/10.1073/pnas.2002144117
119. *Yu CH, Davidson S, Harapas CR, Hilton JB, Mlodzianoski MJ, Laohamonthonkul P, Louis C, Low RRJ, Moecking J, De Nardo D, Balka KR, Calleja DJ, Moghaddas F, Ni E, McLean CA, Samson AL, Tyebji S, Tonkin CJ, Bye CR, Turner BJ, Pepin G, Gantier MP, Rogers KL, McArthur K, Crouch PJ, Masters SL* (2020) TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS. Cell 183(3): 636–649.e18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.020
120. *Zamiri K, Kesari S, Paul K, Hwang SH, Hammock B, Kaczor-Urbanowicz KE, Urbanowicz A, Gao L, Whitelegge J, Fiala M* (2023) Therapy of autoimmune inflammation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Dimethyl fumarate and H-151 downregulate inflammatory cytokines in the cGAS-STING pathway. FASEB J 37(8): e23068. https://doi.org/10.1096/fj.202300573R
121. *Chen K, Lai C, Su Y, Bao WD, Yang LN, Xu PP, Zhu LQ* (2022) cGAS-STING-mediated IFN-I Response in Host Defense and Neuroinflammatory Diseases. Curr Neuropharmacol 20(2): 362-371. https://doi.org/10.2174/1570159X19666210924110144
122. *Main BS, Zhang M, Brody KM, Ayton S, Frugier T, Steer D, Finkelstein D, Crack PJ, Taylor JM* (2016) Type-1 interferons contribute to the neuroinflammatory response and disease progression of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. Glia 64(9): 1590–1604. https://doi.org/10.1002/glia.23028
123. *Sliter DA, Martinez J, Hao L, Chen X, Sun N, Fischer TD, Burman JL, Li Y, Zhang Z, Narendra DP, Cai H, Borsche M, Klein C, Youle RJ* (2018) Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. Nature 561(7722): 258–262. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0448-9

124. *Lee JJ, Andreazza S, Whitworth AJ* (2020) The STING pathway does not contribute to behavioural or mitochondrial phenotypes in Drosophila Pink1/parkin or mtDNA mutator models. Sci Rep 10(1): 2693. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59647-3
125. *Gąssowska-Dobrowolska M, Olech-Kochańczyk G, Culmsee C, Adamczyk A* (2024) Novel Insights into Parkin-Mediated Mitochondrial Dysfunction and "Mito-Inflammation" in α-Synuclein Toxicity. The Role of the cGAS-STING Signalling Pathway. J Inflamm Res 17: 4549–4574. https://doi.org/10.2147/JIR.S468609.
126. *Zhang Y, Shu L, Sun Q, Zhou X, Pan H, Guo J, Tang B* (2018) Integrated genetic analysis of racial differences of common GBA variants in Parkinson's disease: A meta-analysis. Front Mol Neurosci 11: 43.
127. *Chen Y, Gu X, Ou R, Zhang L, Hou Y, Liu K, Cao B, Wei Q, Li C, Song W, Zhao B, Wu Y, Cheng J, Shang H* (2020) Evaluating the Role of SNCA, LRRK2, and GBA in Chinese Patients with Early-Onset Parkinson's Disease. Movement Disord 35(11): 2046–2055. https://doi.org/10.1002/mds.28191
128. *Yu Z, Wang T, Xu J, Wang W, Wang G, Chen C, Zheng L, Pan L, Gong D, Li X, Qu H, Li F, Zhang B, Le W, Han F (*2015) Mutations in the glucocerebrosidase gene are responsible for Chinese patients with Parkinson's disease. J Hum Genet 60(2): 85–90. https://doi.org/10.1038/jhg.2014.110
129. *Zhang Y, Sun QY, Zhao YW, Shu L, Guo JF, Xu Q, Yan XX, Tang BS* (2015) Effect of GBA mutations on phenotype of Parkinson's disease: A study on Chinese population and a meta-analysis. Parkinsons Dis 2015: 916971. https://doi.org/10.1155/2015/916971
130. *Smith L, Schapira AHV* (2022) GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. Cells 11(8): 1261.
131. *Creese B, Bell E, Johar I, Francis P, Ballard C, Aarsland D* (2018) Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses. Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatr Genet 177(2): 232–241.
132. *Alcalay RN, Levy OA, Waters CC, Fahn S, Ford B, Kuo SH, Mazzoni P, Pauciulo MW, Nichols WC, Gan-Or Z, Rouleau GA, Chung WK, Wolf P, Oliva P, Keutzer J, Marder K, Zhang X* (2015) Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. Brain 138: 2648–2658. https://doi.org/10.1093/brain/awv179
133. *Rocha EM, Smith GA, Park E, Cao H, Brown E, Hallett P, Isacson O* (2015) Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. Ann Clin Transl Neurol 2(4): 433–438. https://doi.org/10.1002/ACN3.177
134. *Pchelina S, Emelyanov A, Baydakova G, Andoskin P, Senkevich K, Nikolaev M, Miliukhina I, Yakimovskii A, Timofeeva A, Fedotova E, Abramycheva N, Usenko T, Kulabukhova D, Lavrinova A, Kopytova A, Garaeva L, Nuzhnyi E, Illarioshkin S, Zakharova E* (2017) Oligomeric alpha-synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease. Neurosci Lett 636: 70–76. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.039
135. *Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, Sidransky E, Grabowski GA, Krainc D* (2011) Gaucher disease glucocerebrosidase and α-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. Cell 146(1): 37–52. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.001
136. *Fredriksen K, Aivazidis S, Sharma K, Burbidge KJ, Pitcairn C, Zunke F, Gelyana E, Mazzulli JR* (2021) Pathological α-syn aggregation is mediated by glycosphingolipid chain length and the physiological state of α-syn *in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A 118(50): e2108489118. https://doi.org/10.1073/pnas.2108489118
137. *Toffoli M, Smith L, Schapira AHV* (2020) The biochemical basis of interactions between Glucocerebrosidase and alpha-synuclein in GBA1 mutation carriers. J Neurochem 154(1): 11–24.
138. *Al-Azzawi ZAM, Arfaie S, Gan-Or Z* (2022) GBA1 and The Immune System: A Potential Role in Parkinson's Disease? J Parkinsons Dis 12(Suppl 1): S53–S64.
139. *Wang R, Sun H, Cao Y, Zhang Z, Chen Y, Wang X, Liu L, Wu J, Xu H, Wu D, Mu C, Hao Z, Qin S, Ren H, Han J, Fang M, Wang G* (2024) Glucosylceramide accumulation in microglia triggers STING-dependent neuroinflammation and neurodegeneration in mice. Sci Signal 17(829): eadk8249. https://doi.org/10.1126/scisignal.adk8249
140. *Usenko T, Bezrukova A, Rudenok MM, Basharova K, Shadrina MI, Slominsky PA, Zakharova E, Pchelina S* (2023) Whole Transcriptome Analysis of Substantia Nigra in Mice with MPTP-Induced Parkinsonism Bearing Defective Glucocerebrosidase Activity. Int J Mol Sci 24(15): 12164. https://doi.org/10.3390/ijms241512164

141. *Usenko T, Bezrukova A, Basharova K, Panteleeva A, Nikolaev M, Kopytova A, Miliukhina I, Emelyanov A, Zakharova E, Pchelina S* (2021) Comparative transcriptome analysis in monocyte-derived macrophages of asymptomatic gba mutation carriers and patients with gba-associated parkinson's disease. Genes (Basel) 12(10): 1545. https://doi.org/10.3390/genes12101545
142. *Kim YC, Guan KL* (2015) MTOR: A pharmacologic target for autophagy regulation. J Clin Investigat 125(1): 25–23.
143. *Rabanal-Ruiz Y, Otten EG, Korolchuk VI* (2017) MTORC1 as the main gateway to autophagy. Essays Biochem 61(6): 565–584.
144. *Srikanth MP, Jones JW, Kane M, Awad O, Park TS, Zambidis ET, Feldman RA* (2021) Elevated glucosylsphingosine in Gaucher disease induced pluripotent stem cell neurons deregulates lysosomal compartment through mammalian target of rapamycin complex 1. Stem Cells Transl Med 10(7): 1081–1094. https://doi.org/10.1002/sctm.20-0386
145. *Kopytova AE, Rychkov GN, Nikolaev MA, Baydakova GV., Cheblokov AA, Senkevich KA, Bogdanova DA, Bolshakova OI, Miliukhina IV., Bezrukikh VA, Salogub GN, Sarantseva SV., Usenko TC, Zakharova EY, Emelyanov AK, Pchelina SN* (2021) Ambroxol increases glucocerebrosidase (GCase) activity and restores GCase translocation in primary patient-derived macrophages in Gaucher disease and Parkinsonism. Parkinson Relat Disord 84: 112–121. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.003
146. *Bogetofte H, Ryan BJ, Jensen P, Schmidt SI, Vergoossen DLE, Barnkob MB, Kiani LN, Chughtai U, Heon-Roberts R, Caiazza MC, McGuinness W, Márquez-Gómez R, Vowles J, Bunn FS, Brandes J, Kilfeather P, Connor JP, Fernandes HJR, Caffrey TM, Meyer M, Cowley SA, Larsen MR, Wade-Martins R* (2023) Post-translational proteomics platform identifies neurite outgrowth impairments in Parkinson's disease GBA-N370S dopamine neurons. Cell Rep 42(3): 112180. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112180
147. *Pupyshev AB, Tenditnik MV, Ovsyukova MV, Akopyan AA, Dubrovina NI, Tikhonova MA* (2021) Restoration of Parkinson's Disease-Like Deficits by Activating Autophagy through mTOR-Dependent and mTOR-Independent Mechanisms in Pharmacological and Transgenic Models of Parkinson's Disease in Mice. Bull Exp Biol Med 171(4): 425–430. https://doi.org/10.1007/s10517-021-05242-z
148. *Mubariz F, Saadin A, Lingenfelter N, Sarkar C, Banerjee A, Lipinski MM, Awad O* (2023) Deregulation of mTORC1-TFEB axis in human iPSC model of GBA1-associated Parkinson's disease. Front Neurosci 17: 1152503. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1152503
149. *Безрукова АИ, Башарова КС, Милюхина ИВ, Пчелина СН, Усенко ТС* (2024) Первичная культура макрофагов периферической крови как модель для изучения процессов аутофагии и разработки таргетной терапии для идиопатической и моногенной форм болезни Паркинсона. Матер VI Нац конгр регенерат мед 13–15 ноября 2024 г. Санкт-Петербург. 110–112. [*Bezrukova AI, Basharova KS, Milyukhina IV, Pchelina SN, Usenko TS* (2024) Primary culture of peripheral blood macrophages as a model for studying autophagy and developing targeted therapy for idiopathic and monogenic forms of Parkinson's disease. Proc VI National Congr Regener Med November 13–15, 2024. Saint Petersburg. 110–112. (In Russ)].
150. *Bezrukova AI, Basharova KS, Baydakova GV, Zakharova EY, N Pchelina S, Usenko TS* (2024) Dose-Dependent Alterations of Lysosomal Activity and Alpha-Synuclein in Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages and SH-SY5Y Neuroblastoma Cell Line by upon Inhibition of MTOR Protein Kinase – Assessment of the Prospects of Parkinson's Disease Therapy. Biochemistry (Mosc) 89(7): 1300–1312. https://doi.org/10.1134/S0006297924070113
151. *Galvagnion C* (2017) The Role of Lipids Interacting with α-Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. J ParkinsonDis 7(3): 433–450.
152. *Battis K, Xiang W, Winkler J* (2023) The Bidirectional Interplay of α-Synuclein with Lipids in the Central Nervous System and Its Implications for the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Int J Mol Sci 24(17): 13270.
153. *Galvagnion C, Marlet FR, Cerri S, Schapira AHV, Blandini F, Di Monte DA* (2022) Sphingolipid changes in Parkinson L444P GBA mutation fibroblasts promote α-synuclein aggregation. Brain 145(3): 1038–1051. https://doi.org/10.1093/brain/awab371

154. *Navarro-Romero A, Fernandez-Gonzalez I, Riera J, Montpeyo M, Albert-Bayo M, Lopez-Royo T, Castillo-Sanchez P, Carnicer-Caceres C, Arranz-Amo JA, Castillo-Ribelles L, Pradas E, Casas J, Vila M, Martinez-Vicente M* (2022) Lysosomal lipid alterations caused by glucocerebrosidase deficiency promote lysosomal dysfunction, chaperone-mediated-autophagy deficiency, and alpha-synuclein pathology. NPJ Parkinsons Dis 8(1): 126. https://doi.org/10.1038/s41531-022-00397-6
155. *Levy OA, Malagelada C, Greene LA* (2009) Cell death pathways in Parkinson's disease: Proximal triggers, distal effectors, and final steps. Apoptosis 14(4): 478–500.
156. *Пчелина СН, Усенко ТС, Боганькова НА, Якимовский АФ, Емельянов АК, Вавилова ТВ, Шварцман АЛ* (2012) Спонтанный апоптоз лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Паркинсона. Мед иммунол 14(1–2): 149–152. [*Pchelina SN, Usenko TS, Bogankova NA, Yakimovsky AF, Emelyanov AK, Vavilova TV, Schwartzman AL* (2012) Spontaneous apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with Parkinson's disease. Med Immunol 14(1–2): 149–152. (In Russ). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-149-152
157. *Su T, Zhang Y, Valerie K, Wang XY, Lin S, Zhu G* (2019) STING activation in cancer immunotherapy. Theranostics 9(25): 7759–7771.
158. *Zhu Z, Yang C, Iyaswamy A, Krishnamoorthi S, Sreenivasmurthy SG, Liu J, Wang Z, Tong BCK, Song J, Lu J, Cheung KH, Li M* (2019) Balancing mTOR signaling and autophagy in the treatment of Parkinson's disease. Int J Mol Sci 20(3): 728.
159. *Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K* (2014) Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. Biomed Res Int 2014: 761264.

STING Signaling Pathway as a Target for Neuroprotective Therapy in Parkinson's Disease

T. S. Usenko[a, b, *]

[a]*Petersburg Nuclear Physics Institute, Kurchatov Institute National Research Center, Gatchina, Russia*
[b]*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia*
**e-mail: usenko_ts@pnpi.nrcki.ru, tatiana.s.usenko@gmail.com*

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders, characterized by the loss of dopaminergic neurons and the accumulation of aggregated alpha-synuclein protein. The molecular mechanisms underlying PD pathogenesis remain largely unknown, and as a result, no effective neuroprotective therapies are currently available. However, recent research has identified a link between alpha-synuclein accumulation and aggregation, activation of type I interferon responses in microglia, and subsequent neurodegeneration. STING (Stimulator of Interferon Genes) is a key regulator of innate immunity, responsible for the production of type I interferons and the orchestration of inflammatory responses. Upon activation, STING initiates signaling cascades that regulate immune responses, cell death mechanisms, and autophagy. In the context of PD, STING hyperactivation may contribute to the progression of neuroinflammation and associated neurodegeneration. Therefore, the development of STING inhibitors capable of modulating its activity is considered a promising therapeutic strategy for PD. At the same time, due to the multifunctional roles of STING in cellular processes, therapeutic approaches targeting STING in PD must carefully balance its activity and therapeutic efficacy. This balance may be achieved through combinatory treatments involving STING inhibitors and compounds that reduce alpha-synuclein levels. This review discusses the structural features and activation mechanisms of STING, its role in the regulation of cell death and autophagy, as well as potential therapeutic strategies targeting this pathway for the development of novel treatments for PD–particularly PD associated with mutations in the *GBA1* gene.

Keywords: STING, structure, activation mechanisms, apoptosis, pyroptosis, necroptosis, ferroptosis, autophagy, STING inhibitors, Parkinson's disease