



天然免疫关键信号蛋白MITA的发现及其意义

钟波*, 舒红兵*

武汉大学生命科学学院, 医学研究院, 免疫与代谢前沿科学中心, 武汉 430072

* 联系人, E-mail: zhongbo@whu.edu.cn; shuh@whu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-11; 接受日期: 2022-06-27; 网络版发表日期: 2022-09-01

炎症反应与抗病毒天然免疫是生物学领域的重要研究热点之一。介导病毒感染诱导I型干扰素表达的关键信号蛋白MITA (Mediator of IRF3 Activation)由舒红兵研究组于2008年发现并命名。研究揭示了在病毒感染后MITA通过招募蛋白激酶TBK1 (TANK-binding kinase 1)和转录因子IRF3 (interferon-regulatory factor 3), 进而激活IRF3并诱导下游抗病毒基因表达, 从而在抗病毒天然免疫反应中发挥关键作用。随后, 舒红兵研究组围绕MITA的上下游信号分子、亚细胞定位、转录后调控、翻译后修饰等进行了研究, 进一步揭示了其活化与稳态的一系列精细调控机制。近年来的研究表明, MITA在自身免疫、肿瘤发生发展等疾病进程中也发挥关键作用, 成为肿瘤免疫与炎症性疾病等领域的“明星分子”。国际上众多制药公司争相研发MITA激动剂或抑制剂, 已有多个小分子药物进入临床试验。本文回顾舒红兵研究组发现MITA的过程以及围绕MITA开展的一系列研究, 并对MITA在相关疾病中的功能与靶向干预等研究进展进行简要总结。

1 与MITA发现相关的早期研究

MITA的发现, 与舒红兵数十年的研究生涯密不可分。1990年, 舒红兵在中国医学科学院基础研究所硕士研究生毕业后, 前往美国密歇根大学医学中心/霍华德休斯医学研究所Gary Nabel和Elizabeth Nabel研究组做

研究助理时, 即开始研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)如何通过激活不同的转录因子NF- κ B亚单位, 诱导血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)的转录^[1]。TNF是诱导炎症反应的关键细胞因子, 靶向TNF的抗体或可溶性受体药物已经成为世界上过去很多年销售额最大的药物。此后, 舒红兵的研究大多围绕炎症和天然免疫相关的信号转导机制(除在Emory大学攻读博士学位期间从事细胞微管和细胞周期研究外)。1995~1997年间, 舒红兵在美国旧金山Tularik公司做博士后, 导师就是当时年轻的美国科学院院士、TNF及其受体的克隆者David Goeddel。在Goeddel研究组, 舒红兵发现TNF刺激后, 下游信号分子被有序招募到TNF-R1(TNF receptor 1)复合物, 提出了TNF信号转导的基本模型, 为解析TNF信号转导的早期分子事件做出了关键贡献^[2~7](图1)。1998年, 舒红兵到美国犹太医学研究中心(National Jewish Medical and Research Center)和科罗拉多大学医学院联合免疫学系任助理教授(2013年晋升副教授)后, 其研究组的主要研究仍然围绕TNF家族成员信号转导机制展开。这期间, 舒红兵研究组解析了TNF家族成员TRAIL(TNF-related apoptosis inducing ligand)诱导NF- κ B激活及选择性诱导部分肿瘤细胞凋亡的机制^[8], 在国际上首次报道了TNF家族的新成员TALL(TNF- and APOL-related leukocyte expressed ligand)-1和TALL-2^[9](随后其他实验室亦报道了TALL-1, 并分别命名为

引用格式: 钟波, 舒红兵. 天然免疫关键信号蛋白MITA的发现及其意义. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1399–1406

Zhong B, Shu H B. The identification of MITA: history and current status (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1399–1406, doi: 10.1360/SSV-2022-0065

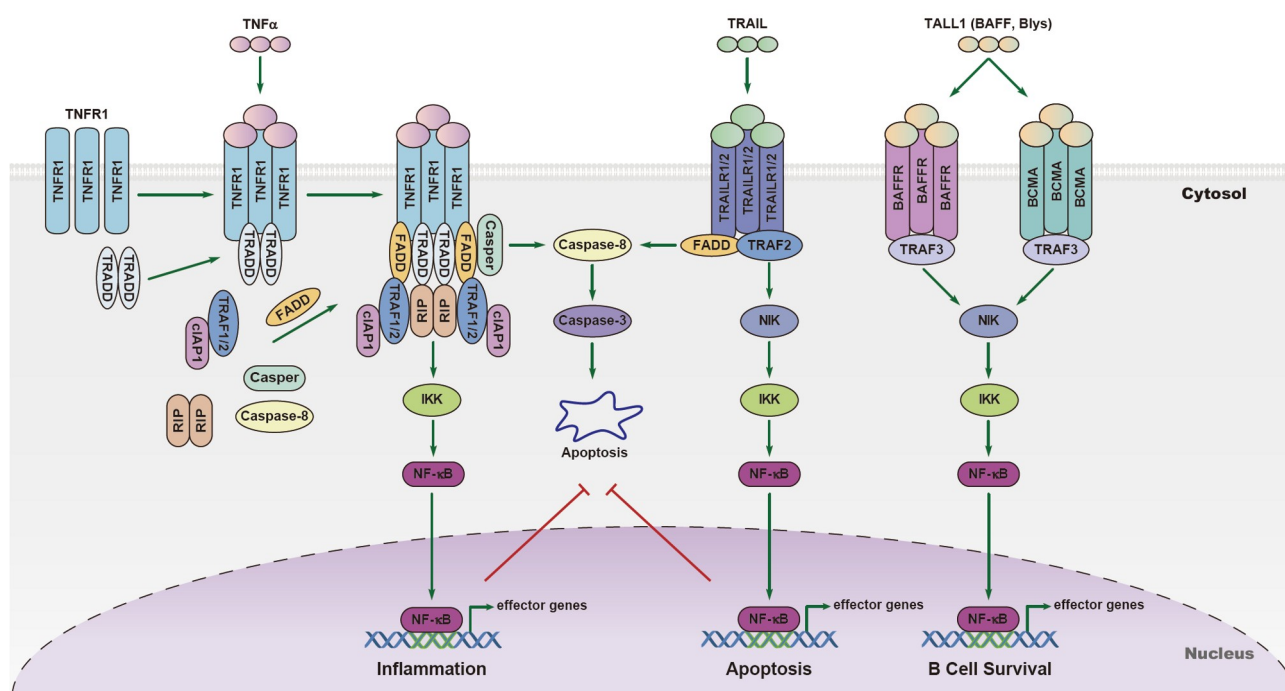


图1 TNF家族成员信号转导. TNF, TRAIL和TALL-1诱导的细胞信号转导的简化模型

Figure 1 TNF and TNF superfamily member TRAIL and TALL-1-induced signaling pathways

Blys, BAFF, THANK)^[10~13],发现了TALL-1的一个受体BCMA(B cell maturation antigen)^[14],并与Zhang研究组合作解析了TALL-1/BCMA的晶体结构^[15,16],揭示了TALL-1激活NF-κB的信号转导机制^[17](图1). 后续来自其他研究组的结果揭示了TALL-1在促进B细胞增殖、抗体类别转换、自身免疫性疾病与血液肿瘤发生发展等过程的重要作用,靶向TALL-1以及BCMA的单克隆抗体成为治疗系统性红斑狼疮、难治性多发性骨髓瘤等疾病的重要药物.

TNF及其家族成员调节炎症等免疫反应主要通过激活转录因子NF-κB来实现. 舒红兵于2000年到北京大学生命科学学院任教后,继续研究TNF家族成员及白介素1(IL-1)激活NF-κB的机制并发表了一系列论文^[18]. 在利用NF-κB荧光素酶报告基因筛选潜在激活NF-κB的克隆过程中,其研究组发现了一个当时编号为031N的克隆能强激活NF-κB,但随后的多个实验结果都指向031N并不参与TNF, IL-1等炎症因子的信号转导. 在一段徒劳无功的探索后,研究组决定探索031N是否还激活实验室收集的其他20多种转录因子的报告基因并惊喜地发现,在细胞中过量表达031N能

强激活ISRE,一个与转录因子IRF3结合的增强子序列. 于是本研究组很快意识到,031N很可能在病毒感染诱导I型干扰素等抗病毒基因表达过程中发挥关键作用,因为这些基因的转录需要NF-κB和IRF3的双重激活. 随后的机制研究表明,031N链接上游的病毒RNA受体和下游的TRAF2/6(TNF receptor associated factor 2/6)和TBK1/IKK(IκBα kinase)蛋白激酶复合物,在抗RNA病毒天然免疫信号通路中发挥关键接头蛋白作用. 根据031N的功能及包含N端CARD(Caspase recruitment domain)结构域的分子特性,将其命名为VISA(virus-induced signaling adaptor). 该项研究经过漫长曲折的评审过程、辗转投稿几个期刊后,最终在*Molecular Cell*发表^[19]. 与此同时,来自美国、日本和瑞士的3个实验室亦报道了同一个蛋白,并分别命名为MAVS(mitochondrial antiviral signaling protein), IPS-1 (IFN promoter stimulator 1)和Cardif(CARD adapter inducing interferon beta)^[20~22]. 该项成果被*Science*评为2005年细胞信号转导领域的十大突破之一,在抗病毒天然免疫领域产生了持久的影响. 据谷歌学术网站统计,该论文发表后已经被引用超过2000次,这也是在

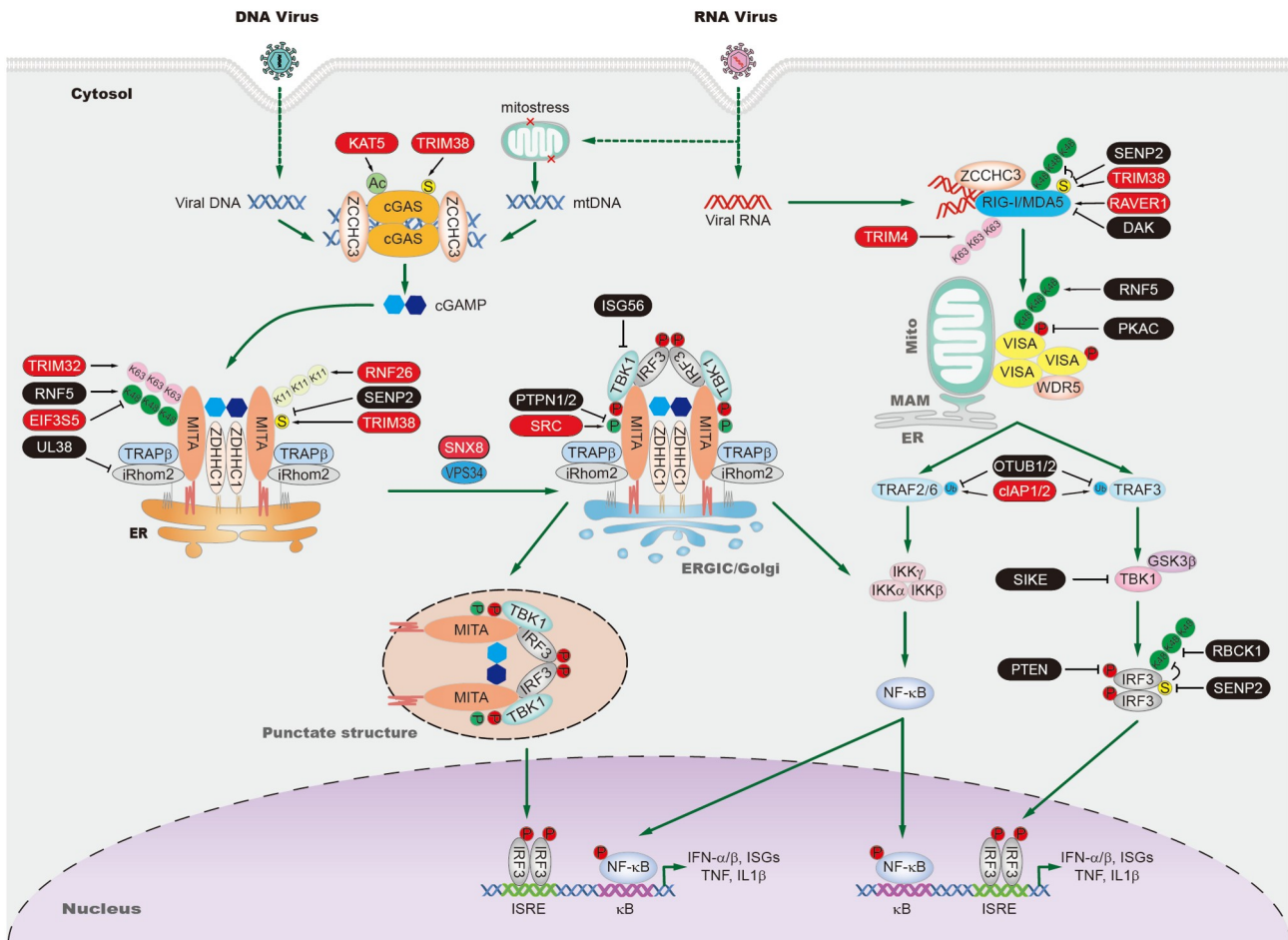


图 2 cGAS-MITA介导的天然免疫信号转导. DNA病毒感染与复制过程中产生病毒DNA, RNA病毒感染后诱导线粒体DNA释放到胞浆. cGAS识别胞浆中的病毒DNA或线粒体DNA, 合成第二信使cGAMP. cGAMP与MITA结合后, MITA在胞浆内转位, 并招募下游蛋白激酶TBK1和转录因子IRF3, 导致IRF3激活并诱导 I 型干扰素等效应基因表达, 引发天然免疫和炎症反应. MITA活性还受到辅因子、细胞内定位、蛋白质翻译后修饰等层面的精细调控. 细节见文中所述

Figure 2 cGAS-MITA-mediated innate immune signaling. Viral DNA is generated and accumulated in the cytosol after DNA viral infections. Mitochondrial DNA (mtDNA) is released into cytosol as a result of stress after RNA viral infections. The sensor cGAS recognize cytosolic viral DNA or mtDNA and catalyzes the synthesis of cGAMP. cGAMP binds to MITA and induces translocation of MITA from the ER to ERGIC, where TBK1 and IRF3 are recruited and activated. The activated IRF3 induces expression of a large array of downstream genes including type I interferons to elicit innate immune responses and inflammation. The activity and availability of MITA are regulated at multiple layers including co-factors, subcellular locations, post-translational modifications. Please see the text for details

抗病毒天然免疫领域的第一项主要发现. 随后, 研究组对VISA介导的抗RNA病毒天然免疫信号转导及调节机制开展了系列研究, 有兴趣的读者可以参考研究组^[18]的总结报告(图2).

2 MITA的发现及其信号转导

2005年秋, 舒红兵加入武汉大学担任生命科学学院院长, 开始建立新实验室, 并招收了包括钟波等在

内的第一批研究生, 开展了抗病毒天然免疫信号转导新分子的筛选方面的研究. 钟波等人采取了最经典、也最费时耗力的表达克隆筛选策略. 首先将人白细胞表达文库质粒转化到大肠杆菌, 通过涂板计算出总的转化子的数目, 然后将每200个转化子分为一个亚库, 提取质粒并与ISRE荧光素酶报告载体共转染至HEK293细胞中进行报告基因实验. 对荧光素酶活性阳性的样品, 将对应的质粒亚库转化涂板, 再挑选20个克隆混成一份(共10~20份), 提取质粒后进行新的报告基

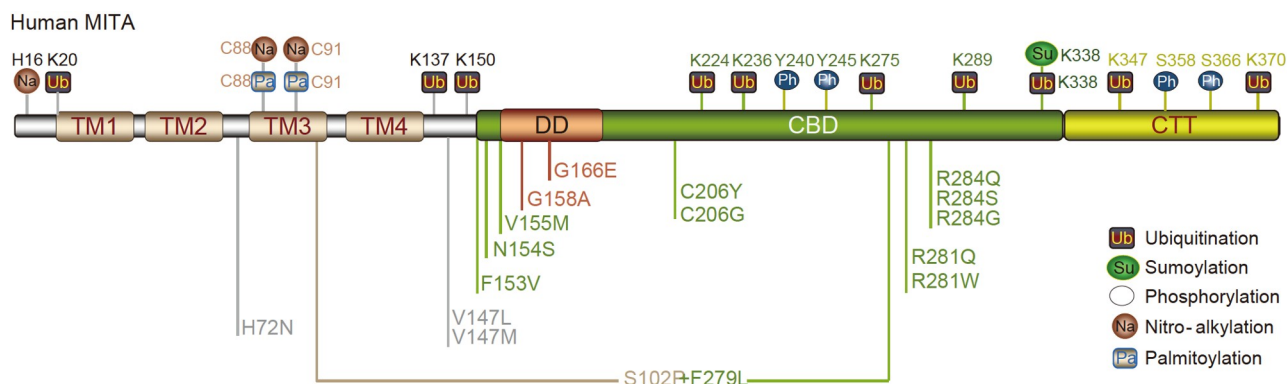


图3 人源MITA的关键结构域与氨基酸位点。上方表示MITA的修饰及氨基酸位点, 下方表示MITA持续激活突变。Ub: 泛素化。Su: 苏素化。Ph: 磷酸化。Na: 硝基烷基化。Pa: 棕榈酰化。TM: 跨膜结构域。DD: 二聚化结构域。CBD: c-di-GMP结合结构域。CTT: C端尾巴结构域

Figure 3 The domains and key amino acid residues of human MITA. The amino acid residues above MITA are modified by various post-translational modifications. The amino acid residues are functionally active mutants of MITA that cause SAVI. Ub: ubiquitin; Su: Sumoylation; Ph: phosphorylation; Na: nitro-alkylation; Pa: palmitoylation. TM: transmembrane domain; DD: dimerization domain; CBD: c-di-GMP binding domain; CTT: C-terminal tail domain

因实验, 发现阳性样品后, 再转化并挑取20个单克隆进行报告基因实验, 最后通过对阳性单克隆测序得到其编码的基因序列。从2005年10月至2006年5月, 钟波等人不分昼夜、放弃春节休假, 累计筛选了数百万个克隆, 获得了多个激活ISRE的分子, 其中包括一个在NCBI数据库中命名为TMEM173(transmembrane-domain containing protein 173)但功能未知的分子。研究组随后对TMEM173介导抗病毒天然免疫的功能进行了研究, 并根据其功能与机制, 将其命名为MITA(mediator of IRF3 activation)。MITA是一个跨膜蛋白, 通过招募TBK1激活IRF3, 在抗DNA和RNA病毒天然免疫中都发挥重要作用(图3)。该项研究亦经历漫长而曲折投稿过程最终得以发表于*Immunity*^[23]。据谷歌学术统计, 该文章迄今被引用1200余次。同期, 美国迈阿密大学Barber研究组^[24]在*Nature*发文报道了同一个蛋白, 并命名为STING。该论文从投稿到接受仅用了1个月时间。半年后, 北京大学蒋争凡研究组^[25]也报道了同一个蛋白, 并命名为ERIS。

2011年, 来自加州大学伯克利分校的Russell Vance研究组^[26]发现MITA是环二核苷(cyclic di-nucleotide, CDN)的直接受体, 其结合CDN(如c-di-GMP, c-di-AMP)后寡聚化, 招募TBK1和IRF3, 诱导I型干扰素等抗病毒基因的表达。然而, c-di-GMP与c-di-AMP均是细菌代谢产物, 病毒或宿主细胞内并没有这类CDN, 那么在DNA病毒感染或胞浆DNA刺激下MITA

是如何激活的呢? 2013年, 美国西南医学中心Chen研究组^[27,28]发现, 在胞浆DNA刺激下, 细胞内会产生一类新的CDN, 即cGAMP(cyclic GMP-AMP), 其能结合至MITA并促进MITA的寡聚化和活化。随后, 他们纯化了细胞内感知DNA并合成cGAMP的酶cGAS(cGAMP synthase), 证实了cGAS在感知胞浆内DNA(包括病毒等微生物DNA、异常释放到胞浆的细胞或线粒体DNA)、介导抗DNA病毒天然免疫信号通路中的关键作用^[27,29]。随着MITA与cGAMP晶体结构以及cGAMP促进MITA寡聚化的结构与机制的解析^[30-32], cGAS-cGAMP-MITA信号轴在抗DNA病毒免疫、感知胞浆DNA信号的核心地位被确立(图2)。

3 MITA的活性与稳态调控机制研究

在发现MITA之后, 对其活性、表达、亚细胞定位与转运、翻译后修饰、稳态调控及其在抗病毒天然免疫信号转导过程中的功能与机制进行了长期研究。例如, 发现E3泛素连接酶RNF5通过泛素化降解MITA抑制其过度激活, 负调控抗病毒天然免疫^[33]; 而E3泛素连接酶RNF26诱导MITA发生K11链接的泛素化, 该修饰竞争性地抑制RNF5对MITA的泛素化, 维持MITA的稳态^[34]; 干扰素诱导基因ISG56与MITA相互作用, 抑制MITA对下游蛋白激酶TBK1的招募, 从而负反馈调控抗病毒天然免疫^[35]; TRIM32诱导MITA发生K63-链

接的泛素化修饰, 促进MITA的寡聚化以及下游TBK1的招募^[36]; TRIM38则促进MITA发生Sumo化修饰, 抑制其通过分子伴侣介导的自噬途径降解; 在病毒感染后期, SENP2去除Sumo化修饰, 导致MITA降解从而防止过度的免疫反应^[37]; 酪氨酸磷酸酶PTPN1/2去磷酸化MITA, 进而促进其通过泛素非依赖途径降解, 该过程依赖于其C端的无序结构域^[38]。

MITA发挥功能依赖于其从ER(endoplasmic reticulum)迁移至ER-Golgi中间体(ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC), 进而招募TBK1与IRF3, 发现了参与调控这一过程的多个蛋白。其中, ER驻留蛋白ZDHHC1与MITA相互作用, 在病毒感染后促进MITA的寡聚化^[39]; iRhom2通过招募转运蛋白TRAP β 促进MITA从ER向ERGIC的转运, 同时招募EIF3S5去泛素化MITA维持其稳态, 促进抗病毒天然免疫应答^[40]; 人巨细胞病毒通过其编码的UL38与MITA相互作用, 抑制MITA从ER向ERGIC迁移以及对TBK1与IRF3的招募, 从而实现免疫逃逸^[41]。这一系列的研究揭示了MITA的活性与稳态在翻译后修饰以及亚细胞定位等层次受到精密的时空调控(图2)。

舒红兵研究组也对MITA的上游的DNA感知蛋白cGAS的活性调控也进行了研究, 发现ZCCHC3作为DNA辅助受体增强cGAS与DNA的结合, 并促进cGAS的寡聚化^[42]; KAT5催化cGAS发生乙酰化修饰, 促进cGAS与DNA的结合^[43]; 发现TRIM38促进cGAS发生Sumo化修饰, 抑制其通过蛋白酶体途径降解, 在病毒感染后期, SENP2去除Sumo化修饰, 导致cGAS降解从而防止过度的免疫反应^[37,43](图2)。

4 MITA与疾病

除外源DNA外, 细胞自身的DNA在胞浆中累积也能激活MITA介导的信号转导, 诱导I型干扰素、TNF等细胞因子表达, 导致炎症反应甚至自身免疫性疾病。Aicardi-Goutieres综合征(AGS)是一类自身免疫性疾病, 其中一部分病人通常携带的基因突变导致DNA在胞浆中积聚, 激活cGAS-MITA信号通路, 导致I型干扰素与促炎细胞因子的表达。在小鼠(*Mus musculus*)中敲除MITA能挽救相关基因突变或缺失导致的致死性自身免疫^[44-46]。此外, 目前已发现十多种MITA功能增

强突变, 携带该类突变的病人表现出自身免疫性疾病SAVI(STING-associated vasculopathy with onset in infancy)^[47](图3)。cGAS-MITA信号通路在多种神经系统疾病如肌萎缩性侧索硬化(也叫“渐冻症”)、多聚谷氨酰胺疾病、慢性尼曼-皮克病等疾病进程中过度活化, 敲除MITA或通过小分子靶向抑制MITA显著抑制神经组织中I型干扰素与炎性细胞因子的表达, 改善小鼠神经系统疾病症状^[48,49]。这些研究结果提示靶向抑制MITA能作为治疗相关自身免疫或炎症疾病的潜在方案。

放疗(促进DNA损伤)与化疗(抑制DNA复制、修复与细胞周期等药物)是常用的治疗肿瘤的有效手段。放疗导致细胞核或线粒体DNA在胞浆的暴露, 激活MITA介导的信号转导, 诱导I型干扰素等细胞因子的表达, 促进树突状细胞的成熟、NK细胞与CD8⁺T细胞的活化与浸润, 进而杀伤肿瘤细胞^[50]。敲除MITA或抑制MITA的活化显著抑制放疗的治疗效果, 表明MITA介导的下游基因表达促进放疗的疗效^[51-53]。鉴于此, 一些制药公司开发了MITA的激动剂, 并在小鼠肿瘤模型验证了其促进抗肿瘤免疫、抑制肿瘤进展的功能, 取得了激动人心的结果^[54]。目前, 多个MITA激动剂用于恶性肿瘤治疗的临床试验正在进行中, 相关结果的揭晓已为时不远。

5 总结

过去十多年的研究表明, MITA是细胞胞浆中监测病毒等微生物DNA和错位的基因组或线粒体DNA, 并诱导细胞防御反应的一个关键信号蛋白。MITA的功能受到严密而精细的调控, 其失调引起自身免疫/炎症疾病或促进肿瘤发生。MITA除了介导IRF3和NF- κ B的激活、诱导I型干扰素与促炎细胞因子等表达外, 还参与其他信号通路和生理病理过程, 如自噬、凋亡、衰老、炎性小体激活等^[18,55-60]。目前, 调控MITA下游信号向不同通路传递的具体机制、交谈与互作、MITA以不依赖CDN的方式激活的分子基础与生理病理意义还不明了。如何通过时空维度上对MITA通路的调控来达到对自身免疫/炎症疾病和肿瘤的治疗还需要进一步探索。相信未来十年该领域将会涌现更多激动人心的发现和临床应用。

致谢 感谢科研生涯中各位导师的指导和支持, 感谢众多同仁的合作和交流, 感谢每位学生的努力和进取. 受栏目篇幅所限, 本文主要介绍了舒红兵研究组在相关领域的点滴工作, 无法囊括和引用同行们的大量重要工作, 特此致歉.

参考文献

- 1 Shu H B, Agranoff A B, Nabel E G, et al. Differential regulation of vascular cell adhesion molecule 1 gene expression by specific NF-kappa B subunits in endothelial and epithelial cells. *Mol Cell Biol*, 1993, 13: 6283–6289
- 2 Hsu H, Shu H B, Pan M G, et al. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct tnfr receptor 1 signal transduction pathways. *Cell*, 1996, 84: 299–308
- 3 Hsu H, Huang J, Shu H B, et al. TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex. *Immunity*, 1996, 4: 387–396
- 4 Rothe M, Xiong J, Shu H B, et al. I-TRAF is a novel TRAF-interacting protein that regulates TRAF-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 8241–8246
- 5 Shu H B, Takeuchi M, Goeddel D V. The tumor necrosis factor receptor 2 signal transducers TRAF2 and c-IAP1 are components of the tumor necrosis factor receptor 1 signaling complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 13973–13978
- 6 Shu H B, Halpin D R, Goeddel D V. Casper is a FADD- and caspase-related inducer of apoptosis. *Immunity*, 1997, 6: 751–763
- 7 Yeh W C, Luis de La Pompa J, McCurrach M E, et al. FADD: essential for embryo development and signaling from some, but not all, inducers of apoptosis. *Science*, 1998, 279: 1954–1958
- 8 Hu W H, Johnson H, Shu H B. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors signal NF- κ B and JNK activation and apoptosis through distinct pathways. *J Biol Chem*, 1999, 274: 30603–30610
- 9 Shu H B, Hu W H, Johnson H. TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens. *J Leukoc Biol*, 1999, 65: 680–683
- 10 Moore P A, Belvedere O, Orr A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*, 1999, 285: 260–263
- 11 Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*, 1999, 189: 1747–1756
- 12 Mukhopadhyay A, Ni J, Zhai Y, et al. Identification and characterization of a novel cytokine, THANK, a TNF homologue that activates apoptosis, nuclear factor- κ B, and c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem*, 1999, 274: 15978–15981
- 13 Yue T L, Ni J, Romanic A M, et al. TL1, a novel tumor necrosis factor-like cytokine, induces apoptosis in endothelial cells. *J Biol Chem*, 1999, 274: 1479–1486
- 14 Shu H B, Johnson H. B cell maturation protein is a receptor for the tumor necrosis factor family member TALL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 9156–9161
- 15 Liu Y, Xu L, Opalka N, et al. Crystal structure of sTALL-1 reveals a virus-like assembly of TNF family ligands. *Cell*, 2002, 108: 383–394
- 16 Liu Y, Hong X, Kappler J, et al. Ligand-receptor binding revealed by the TNF family member TALL-1. *Nature*, 2003, 423: 49–56
- 17 Xu L G, Wu M, Hu J, et al. Identification of downstream genes up-regulated by the tumor necrosis factor family member TALL-1. *J Leukoc Biol*, 2002, 72: 410–416
- 18 Yang Q, Shu H B. Deciphering the pathways to antiviral innate immunity and inflammation. *Adv Immunol*, 2020, 145: 1–36
- 19 Xu L G, Wang Y Y, Han K J, et al. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN- β signaling. *Mol Cell*, 2005, 19: 727–740
- 20 Seth R B, Sun L, Ea C K, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3. *Cell*, 2005, 122: 669–682
- 21 Kawai T, Takahashi K, Sato S, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*, 2005, 6: 981–988
- 22 Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 437: 1167–1172
- 23 Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity*, 2008, 29:

538–550

- 24 Ishikawa H, Barber G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 2008, 455: 674–678
- 25 Sun W, Li Y, Chen L, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8653–8658
- 26 Burdette D L, Monroe K M, Sotelo-Troha K, et al. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature*, 2011, 478: 515–518
- 27 Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2013, 339: 786–791
- 28 Zhang X, Shi H, Wu J, et al. Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING. *Mol Cell*, 2013, 51: 226–235
- 29 Li X D, Wu J, Gao D, et al. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science*, 2013, 341: 1390–1394
- 30 Gao P, Ascano M, Zillinger T, et al. Structure-function analysis of STING activation by c[G(2',5')pA(3',5')p] and targeting by antiviral DMXAA. *Cell*, 2013, 154: 748–762
- 31 Shang G, Zhang C, Chen Z J, et al. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP. *Nature*, 2019, 567: 389–393
- 32 Ouyang S, Song X, Wang Y, et al. Structural analysis of the STING adaptor protein reveals a hydrophobic dimer interface and mode of cyclic di-GMP binding. *Immunity*, 2012, 36: 1073–1086
- 33 Zhong B, Zhang L, Lei C, et al. The ubiquitin ligase RNF5 regulates antiviral responses by mediating degradation of the adaptor protein MITA. *Immunity*, 2009, 30: 397–407
- 34 Qin Y, Zhou M T, Hu M M, et al. RNF26 temporally regulates virus-triggered type I interferon induction by two distinct mechanisms. *PLoS Pathog*, 2014, 10: e1004358
- 35 Li Y, Li C, Xue P, et al. ISG56 is a negative-feedback regulator of virus-triggered signaling and cellular antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 7945–7950
- 36 Zhang J, Hu M M, Wang Y Y, et al. TRIM32 protein modulates type I interferon induction and cellular antiviral response by targeting MITA/STING protein for K63-linked ubiquitination. *J Biol Chem*, 2012, 287: 28646–28655
- 37 Hu M M, Yang Q, Xie X Q, et al. Sumoylation promotes the stability of the DNA sensor cGAS and the adaptor STING to regulate the kinetics of response to DNA virus. *Immunity*, 2016, 45: 555–569
- 38 Xia T, Yi X M, Wu X, et al. PTPN1/2-mediated dephosphorylation of MITA/STING promotes its 20S proteasomal degradation and attenuates innate antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 20063–20069
- 39 Zhou Q, Lin H, Wang S, et al. The ER-associated protein ZDHHC1 is a positive regulator of DNA virus-triggered, MITA/STING-dependent innate immune signaling. *Cell Host Microb*, 2014, 16: 450–461
- 40 Luo W W, Li S, Li C, et al. iRhomb2 is essential for innate immunity to DNA viruses by mediating trafficking and stability of the adaptor STING. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1057–1066
- 41 Fu Y Z, Su S, Gao Y Q, et al. Human cytomegalovirus tegument protein UL82 inhibits STING-mediated signaling to evade antiviral immunity. *Cell Host Microb*, 2017, 21: 231–243
- 42 Lian H, Wei J, Zang R, et al. ZCCHC3 is a co-sensor of cGAS for dsDNA recognition in innate immune response. *Nat Commun*, 2018, 9: 3349
- 43 Song Z M, Lin H, Yi X M, et al. KAT5 acetylates cGAS to promote innate immune response to DNA virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 21568–21575
- 44 Pokatayev V, Hasin N, Chon H, et al. RNase H2 catalytic core Aicardi-Goutières syndrome-related mutant invokes cGAS-STING innate immune-sensing pathway in mice. *J Exp Med*, 2016, 213: 329–336
- 45 Ahn J, Ruiz P, Barber G N. Intrinsic self-DNA triggers inflammatory disease dependent on STING. *J Immunol*, 2014, 193: 4634–4642
- 46 Ahn J, Gutman D, Saijo S, et al. STING manifests self DNA-dependent inflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 19386–19391
- 47 Liu Y, Jesus A A, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 371: 507–518
- 48 Yu C H, Davidson S, Harapas C R, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS. *Cell*, 2020, 183: 636–649.e18
- 49 Chu T T, Tu X, Yang K, et al. Tonic prime-boost of STING signalling mediates Niemann-Pick disease type C. *Nature*, 2021, 596: 570–575

- 50 Harding S M, Benci J L, Irianto J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. [Nature](#), 2017, 548: 466–470
- 51 Lu C, Guan J, Lu S, et al. DNA sensing in mismatch repair-deficient tumor cells is essential for anti-tumor immunity. [Cancer Cell](#), 2021, 39: 96–108.e6
- 52 Mender I, Zhang A, Ren Z, et al. Telomere stress potentiates STING-dependent anti-tumor immunity. [Cancer Cell](#), 2020, 38: 400–411.e6
- 53 Tian J, Zhang D, Kurbatov V, et al. 5-Fluorouracil efficacy requires anti-tumor immunity triggered by cancer-cell-intrinsic STING. [EMBO J](#), 2021, 40: e106065
- 54 Wang Y, Luo J, Alu A, et al. cGAS-STING pathway in cancer biotherapy. [Mol Cancer](#), 2020, 19: 136
- 55 Hu M M, Shu H B. Cytoplasmic mechanisms of recognition and defense of microbial nucleic acids. [Annu Rev Cell Dev Biol](#), 2018, 34: 357–379
- 56 Hu M M, Shu H B. Innate immune response to cytoplasmic DNA: mechanisms and diseases. [Annu Rev Immunol](#), 2020, 38: 79–98
- 57 Luo W W, Shu H B. Delicate regulation of the cGAS-MITA-mediated innate immune response. [Cell Mol Immunol](#), 2018, 15: 666–675
- 58 Ran Y, Shu H B, Wang Y Y. MITA/STING: a central and multifaceted mediator in innate immune response. [Cytokine Growth Factor Rev](#), 2014, 25: 631–639
- 59 Shu H B, Wang Y Y. Adding to the STING. [Immunity](#), 2014, 41: 871–873
- 60 Zhang Z D, Zhong B. Regulation and function of the cGAS-MITA/STING axis in health and disease. [Cell Insight](#), 2022

The identification of MITA: history and current status

ZHONG Bo & SHU Hong-Bing

*College of Life Sciences, Medical Research Institute, Frontier Science Center for Immunology and Metabolism, Wuhan University,
Wuhan 430072, China*

doi: [10.1360/SSV-2022-0065](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0065)