

cGAS-STING通路在神经退行性疾病中的作用机制

苏 磊, 宋 静, 张浩平, 范泽彦

温州大学生命与环境科学学院, 浙江 温州

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月2日; 发布日期: 2025年6月10日

摘 要

cGAS-STING通路是胞质核酸识别免疫系统的重要组成部分,能够感知外来或自身错位DNA并激活免疫反应。研究表明,cGAS-STING通路是激活神经炎症的关键,在神经退行性疾病的发生发展中发挥了重要作用。深入了解cGAS-STING通路的作用机制有望为神经退行性疾病的诊断和治疗提供有效思路。基于此,本文对cGAS-STING通路在神经退行性疾病中的作用机制研究进展进行综述,旨在为神经退行性疾病的病理研究及治疗方案开发提供参考依据。

关键词

cGAS-STING通路, 神经退行性疾病, 神经炎症, 干扰素

The Role of cGAS STING Pathway in Neurodegenerative Mechanisms and Progressive Diseases

Lei Su, Jing Song, Haoping Zhang, Zeyan Fan

College of Life and Environmental Science, Wenzhou University, Wenzhou Zhejiang

Received: May 9th, 2025; accepted: Jun. 2nd, 2025; published: Jun. 10th, 2025

Abstract

cGAS-STING pathway is an important part of cytoplasmic nucleic acid recognition immune system, which can sense foreign or self-dislocated DNA and activate immune response. Studies have shown that cGAS-STING pathway is the key to activate neuroinflammation and plays an important role in

the occurrence and development of neurodegenerative diseases. Understanding the mechanism of cGAS-STING pathway is expected to provide effective ideas for the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. Based on this, this paper reviews the research progress on the mechanism of cGAS-STING pathway in neurodegenerative diseases, aiming at providing reference for pathological research and treatment development of neurodegenerative diseases.

Keywords

cGAS-STING Pathway, Neurodegenerative Diseases, Neuroinflammation, Interferon

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经退行性疾病(neurodegenerative disease, ND)是一类由神经元功能的进行性丧失而导致神经元死亡的神经系统异质性疾病,包括阿尔兹海默症(AD)、帕金森症(PD)、亨廷顿病(HD)、路易体痴呆(AD)、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆和脊髓小脑共济失调等[1]。ND 会出现认知障碍、记忆丧失、语言困难和运动功能障碍等病症,最终导致死亡[2] [3]。目前,研究已经确定 ND 病因与多种不同的毒性因素密切相关,会引起蛋白酶体功能障碍、神经炎症、突触改变、蛋白质聚集和氧化应激等生理病变[4]。然而,ND 病程进展中涉及的相关分子机制仍然不够明确。加深对 ND 病理过程中相关分子及信号通路的研究对于揭示 ND 致病机制、发展高效的 ND 诊断和治疗策略具有非常重要的意义。

神经炎症与 AD、PD 和 MS 等多种神经退行性疾病密切相关。神经炎症是一个复杂的过程,涉及中枢神经系统免疫细胞的激活、细胞因子和趋化因子等促炎症介质的释放[5] [6]。它最早被认为是由病毒核酸诱导产生 I 型干扰素(IFN)而导致的[7]。因此, I 型干扰素的产生被认为影响神经退行性进展的重要标志。最早的研究表明,病毒 DNA 会激活胞质 DNA 传感器环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)通路(即 cGAS-STING 通路),诱导干扰素产生,进一步促进 ND 进展[8] [9]。此后,越来越多的研究人员针对 cGAS-STING 在神经退行性疾病中的作用机制展开了广泛且深入的研究。

本论文将对针对 cGAS-STING 通路在神经退行性疾病中的作用机制研究进展进行综述。首先,对 cGAS-STING 通路及其调控机制进行简要概述;然后,分别介绍 cGAS-STING 通路在不同 ND 病症致病机制中的研究进展;最后,对该领域的研究进展进行总结和展望,旨在为 ND 病理机制研究提供有价值的参考经验,对于发展高效的 ND 诊疗方法具有较为重要的意义。

2. cGAS-STING 信号通路概述及调控机制

cGAS-STING 通路是胞质核酸识别免疫系统的重要组成部分, GAS-STING 通路的关键蛋白包括 cGAS、cGAMP 和 STING。cGAS 是一种胞质 DNA 感受器,其结构包含一个二聚体结构域和一个催化结构域。当 cGAS 识别到双链 DNA 后,其构象发生改变,转变为活性状态,进而催化 GTP 和 ATP 合成第二信使 cGAMP。当来自细菌或病毒感染的外源 DNA 或者某些病理条件下从细胞核或线粒体渗漏的自身 DNA 被生物体感知后, cGAS-STING 通路能够立即触发免疫反应[10]。其中, cGAS 识别双链 DNA, 触发下游的 STING 信号。其具体过程如图 1 所示[11]。首先, cGAS 蛋白二聚体会结合到双链 DNA 上,使其构象转变为活性状态,催化环鸟苷单磷酸腺苷(cGAMP)合成反应[12]。合成的 cGAMP 进一步激活内质

网膜上的二聚体跨层接头蛋白 STING 并将其激活, 促进 STING 从内质网运输到高尔基体中[13]。在这一运输过程中, STING 蛋白同时招募 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase1, TBK1), 催化干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)和核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的磷酸化反应[14] [15]。在 AD 中, 通路激活可能导致 β -淀粉样蛋白的积累和神经元损伤; 而在 PD 中, 通路激活可能加剧多巴胺能神经元的死亡。这些特异性机制为针对不同 ND 的精准治疗提供了可能。对 cGAS-STING 通路作为治疗靶点的可行性进行深入分析靶向 cGAS-STING 通路作为治疗 ND 的潜在靶点具有一定的优势, 随后, 磷酸化的 IRF3 二聚体被转运到细胞核并诱导干扰素的产生, 而磷酸化的 NF- κ B 也被转运到细胞核并激活 TNF、IL-1 β 、IL-6 等多种炎性细胞因子的表达[16] [17]。在神经退行性疾病(ND)中, cGAS-STING 通路的激活存在差异。例如, 在阿尔茨海默病(AD)中, 线粒体 DNA 的渗漏可能激活 cGAS-STING 通路, 导致神经炎症。而在帕金森病(PD)中, 细胞核 DNA 的异常可能触发该通路的激活。这些差异可能与疾病的特异性病理机制有关。加强对不同 ND 中 cGAS-STING 通路作用的比较分析在不同 ND 中, cGAS-STING 通路的共同点在于其激活后均会导致炎症反应和神经毒性。然而, 不同疾病中通路的激活触发因素和下游效应存在差异。研究表明, cGAS-STING 通路介导的这些免疫反应和炎症因子表达与多种神经退行性疾病的发生发展和衰老过程密切相关。例如, cGAS 的小分子抑制剂可以减少 cGAMP 的合成, 从而降低通路活性。尽管存在挑战, 但靶向 cGAS-STING 通路的治疗策略仍具有很大的潜力。未来的研究需要进一步探索通路在不同 ND 中的具体作用机制, 并开发更加精准和有效的干预方法, 以最大限度地降低潜在风险并提高治疗效果。在后续章节内容中在后续章节内容中, 我们将讨论 cGAS-STING 通路在不同神经退行性疾病中的致病机制。

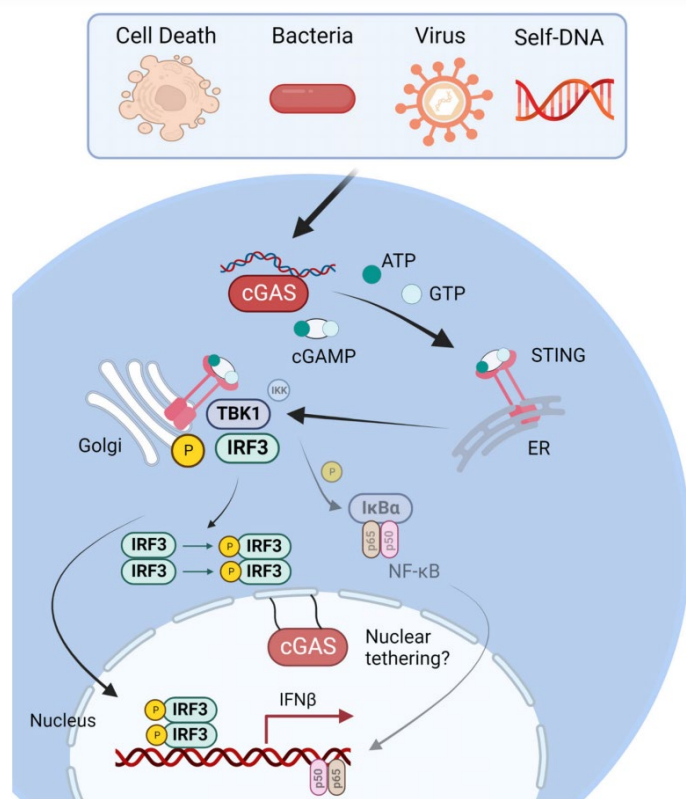


Figure 1. cGAS-STING pathway [11]
图 1. cGAS-STING 通路[11]

3. 阿尔兹海默症

阿尔兹海默症(AD)是老年痴呆最常见的原因, 每年影响数百万患者的生存生活。尽管阿尔兹海默病的病因目前尚不明确, 但与 IFN 信号相关的神经炎症被认为在 AD 的病理生理变化中发挥了重要的作用[18] [19]。细胞内神经原纤维 tau 缠结和细胞内和细胞外 β 淀粉样蛋白斑块的广泛分布是 AD 的典型特征, 而线粒体功能障碍通常是 AD 聚集形成和退化的先兆[20]。Hoekstra 等人通过新一代海马神经元测序发现, 早期 AD 患者的线粒体 DNA 突变显著增加[21]。之后, Hou 等人对 AD 患者的成纤维细胞研究发现, 线粒体 DNA 会被释放到细胞质中, 进一步导致 cGAS 和 STING 的表达增加[22]。而 Xu 等人对转基因 AD 小鼠模型进行研究表明, 在 5 月龄时通过渗透泵输送 cGAMP 刺激 cGAS 通路, 能够有效抑制 AD 病症的进展[23]。另外, 脉络膜从转录组研究表明 AD 小鼠模型中, IFN-I 应答基因呈现出整体过表达的水平[24]。这说明过量的 cGAS/STING 介导的 IFN-I 产生与 AD 的干扰素病变有关, 减轻 IFN-I 反应相关的神经炎症可能会减缓这种破坏性疾病的进展。此外, 研究人员发现 cGAMP 和其他 STING 激动剂可以通过 SLC19A1 导入物穿过质膜, 调控 cGAS-STING 通路[25]。但目前尚不清楚哪些类型的细胞在 STING 激活后表现出有益或负面的影响。

4. 帕金森症

帕金森病(PD)是一种常见的与年龄相关的神经退行性疾病, 通常伴有静息性震颤、肌肉僵硬、运动减少等一些运动功能障碍症状[26]。在病理学上, PD 的特征是黑质致密部多巴胺(DA)神经元的进行性丧失和路易小体的沉积[27]。虽然 PD 的确切机制尚不完全清楚, 但神经炎症被认为是该疾病进展的关键因素。研究表明, cGAS-STING 通路和 IFN-I 信号通路在 PD 病理神经炎症中发挥了不可替代的作用(图 2)。Main 等人的研究报道了 PD 患者死后大脑中 IFN-I 水平显著升高, 表明 IFN-I 信号参与了 PD 小鼠模型的神经炎症反应和疾病进展[28]。更重要的是, 他们证明通过基因消融 I 型 IFN 受体(IFNAR1)或阻断性单克隆 IFNAR1 抗体来抑制 IFN-I 信号, 能够缓解神经炎症反应和 DA 神经元细胞死亡, 为 IFN-I 信号参与 PD 提供了直接证据。另一项研究也表明, Parkin 和 PINK1 能够缓解 STING 诱导的神经炎症; 同时, IFNAR1 抗体阻断治疗能够修复 PD 小鼠的运动缺陷和多巴胺神经元受损。这说明, cGAS/STING 介导的 IFN-I 信号是 PD 疾病进展中早期神经炎症反应和 DA 细胞死亡的关键调节机制[29]。另外, 研究人员也针对 DNA 激活 cGAS-STING 通路的来源进行了研究。Gao 等人发现基因组 DNA 的错位是 cGAS/STING 激活的触发因素[30]。同时, Sliter 等人证明了线粒体自噬和线粒体 DNA 也可以触发 cGAS-STING 介导的神经炎症, 他们发现 PD 小鼠中循环线粒体 DNA 显著增加[29]。

5. 亨廷顿病

亨廷顿病(HD)是一种罕见的进行性常染色体显性遗传病。它是由亨廷顿蛋白(HTT)基因 CAG 重复引起多聚谷氨酰胺扩增而导致发病的[31]。舞蹈症是 HD 的最初症状, 而随着疾病的进展, 大脑皮层等其他大脑区域受到影响, HD 症状扩大, 包括更严重的认知和行为改变。大多数 HD 患者在症状出现的 15~20 年内死亡[32]。研究发现, 线粒体功能障碍在 HD 患者中普遍存在[33]。一项针对一小部分患者的研究表明, 与健康对照组相比, HD 患者白细胞中的线粒体 DNA 拷贝数升高。另外, 在 HD 患者的纹状体细胞和 HD 人胚胎干细胞(hESCs)衍生的纹状体神经元中也发现了大量的胞质和线粒体 DNA, 而这些 DNA 能够触发 cGAS-STING 通路[34]。最近, Sharma 等人通过研究表明, cGAS 和 STING 在 HD 患者的大脑中上调[35]。他们发现, cGAS 在 HD 中上调并促进炎症反应。cGAS 的消耗能够降低 HD 细胞中 cGAS 的活性并降低了炎症基因的表达(图 3)。这些研究结果表明, cGAS/STING 介导的神经炎症会推动 HD 病理发生发展, 抑制 cGAS/STING 通路有助于减轻 HD 病症相关损伤。

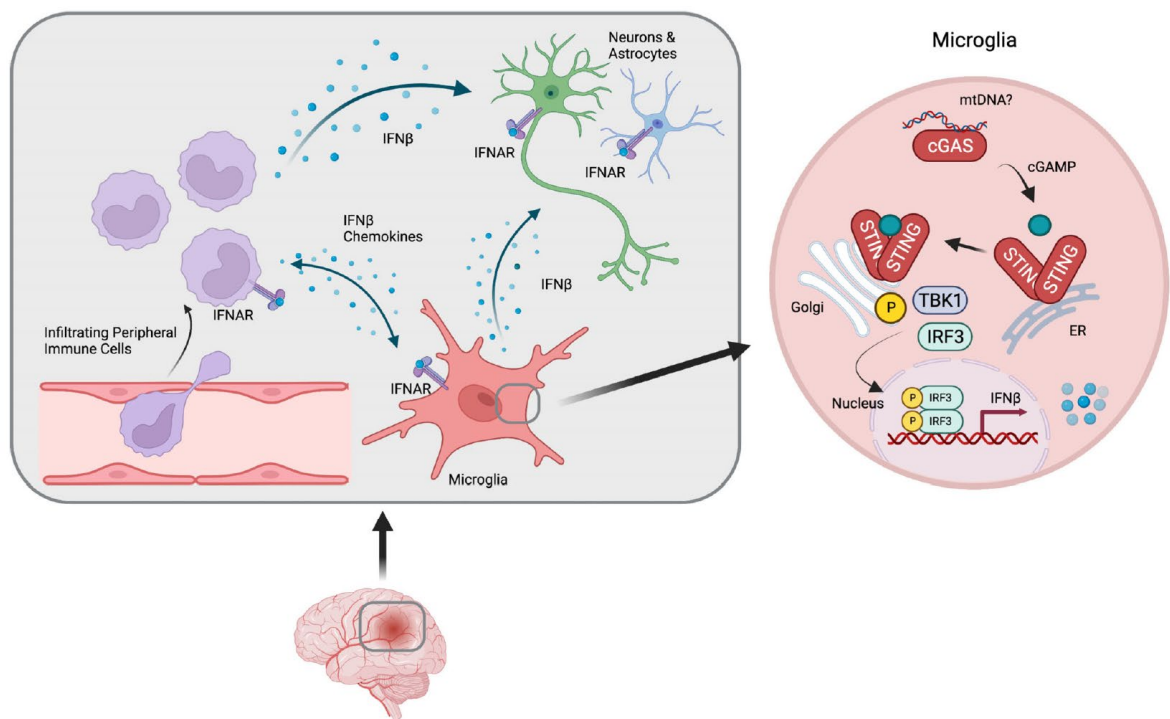


Figure 2. mtDNA and IFN signal in cGAS-STING pathway
图 2. cGAS-STING 通路中 mtDNA 与 IFN 信号

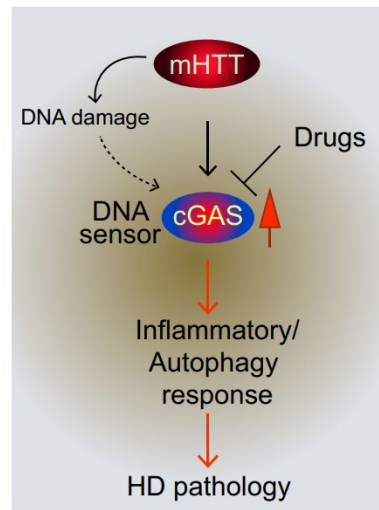


Figure 3. CGAS upregulates and promotes inflammatory response in HD [35]
图 3. cGAS 在 HD 中上调并促进炎症反应[35]

6. 肌萎缩性侧索硬化症

肌萎缩性侧索硬化症(ALS)又称运动神经元疾病,主要表现为上下运动神经元的进行性变性,可导致严重残疾,甚至瘫痪[36] [37]。尽管 ALS 的发病机制尚不清楚,但大量研究表明,神经炎症参与了疾病的发病机制。Wang 等人验证了 IFN 信号在小鼠模型 ALS 病变中的作用,发现 IFNAR1 的减少或缺失能够抑制 IFN 信号传导并延长 ALS 小鼠的寿命[38]。最近, Yu 等人证明交换反应 DNA 结合蛋白 43 (TDP-

43)通过触发线粒体 DNA 释放到细胞质中,激活 cGAS-STING 通路,从而进而 ALS 的炎症[39]。更重要的是,基因缺失或药物抑制 STING 可改善 ALS 小鼠模型中的病症。McCauley 等人在另一项研究中发现,C9orf72 缺失可引起由 STING 诱导 IFN-I 介导的炎症,阻断 STING 可抑制 C9orf72 表达小鼠过度活跃的 IFN-I 信号[40]。激活的 cGAS-STING 通路刺激小胶质细胞和星形胶质细胞分泌促炎细胞因子,如 IL-6 和 TNF- α ,形成神经炎症微环境,这在 HD 的病理过程中起着关键作用,cGAMP 作为一种第二信使,可以在细胞间传递,激活邻近细胞的 cGAS-STING 通路,导致炎症反应的扩散,进一步加剧神经退行性变化[36],综上所述,这些研究表明 cGAS-STING 介导的神经炎症对于 ALS 的进展有着非常重要的促进,靶向 cGAS-STING 通路有望为这种 ALS 提供有效的治疗方案(图 4)。

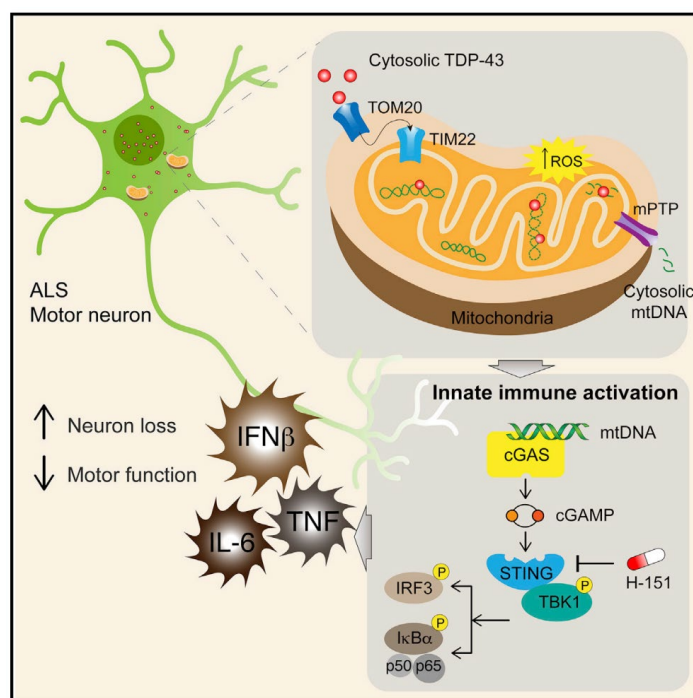


Figure 4. Mechanism of cGAS-STING Pathway in ALS [39]

图 4. ALS 中 cGAS-STING 通路的作用机制[39]

7. 其他神经退行性疾病

越来越多的证据表明,异常的 STING 活性和过量的 IFN 产生与许多其他神经退行性疾病的病变有关。例如,对自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型的基因缺失分析显示,多发性硬化症(MS)中存在 IFN-依赖性促炎事件调节剂,缺乏 IFN- β 或 IFNAR 的小鼠会发生更严重的 EAE,表明 IFN-I 信号在 MS 疾病进展中具有重要作用[41]。Abdullah 等人发现 cGAS/STING 通路在创伤性脑损伤(TBI)后会被激活,STING 介导的 IFN-I 信号参与了 TBI 后的神经炎症过程并产生有害影响[42]。此外,最近,Barrett 等人证实 IFN- β 缺乏可减少创伤后神经炎症和 TBI 后的神经退行性变[43]。这些结果表明 cGAS/STING 依赖的 IFN-I 反应在神经炎症事件和疾病进展中起着作用,抑制或激活 cGAS-STING 通路可能为脑损伤和神经退行性疾病提供潜在的治疗干预。

8. 总结与展望

多种神经退行性疾病(如阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)、帕金森病(PD)和肌萎缩侧索硬化症(ALS))

中, cGAS-STING 通路作为一种关键的细胞质 DNA 感应通路, 通过感知细胞质中的 DNA 并激活下游炎症信号, 参与了疾病的病理过程。尽管 cGAS-STING 通路在这些疾病中具有相似的神经炎症机制, 但其激活的具体方式和病理特征存在显著差异。在神经炎症中 cGAS-STING 通路通过感知细胞质 DNA (如线粒体 DNA 或核 DNA 片段), 激活 I 型干扰素和促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的释放, 加剧神经炎症, 并且 cGAS-STING 通路的激活均与 DNA 损伤和细胞质 DNA 的积累密切相关。在本文中, 我们对 cGAS-STING 通路在 AD、HD、PD、ALT 等神经退行性疾病中的作用机制研究进行综述, 为靶向该通路的神经退行性疾病治疗提供了有效参考依据。可以预期, 未来将有越来越多的研究致力于靶向 cGAS-STING 通路的神经退行性疾病治疗。然而, 在考虑该通路治疗方案时, 需要解决几个重要的问题: (1) 首先, 对于每种疾病和损伤模式, 需要明确 cGAS-STING 通路激活的时间过程及相应的治疗窗口。虽然 cGAS-STING 通路参与各类神经退行性疾病的进展是明确的事实, 但这种反应的时间动态尚不清晰。在何时间节点针对 cGAS-STING 通路进行治疗仍有待进一步研究。(2) 对于大脑中哪些类型的细胞表达 cGAS 和 STING, 目前还没有达成共识。当走向靶向治疗时, 明确药物干预必须达到的细胞类型是至关重要的。(3) 在考虑人类患者的特定药物之前, 必须对药物的可翻译性进行适当评估。小鼠的 cGAS 和 STING 与人类的存在相当大的分子差异, 且一些用于小鼠 STING 的激动剂对激活人类 STING 无效。所以, 使用多种动物模型可能有利于评估 cGAS-STING 作为治疗靶点具有重要意义。

致 谢

衷心感谢 PubMed 等网站提供的文献支持。

参考文献

- [1] 覃梅珍, 孙振亮. cGAS-STING 通路在神经退行性疾病中的作用[J]. 生命的化学, 2022, 42(9): 1625-1634.
- [2] Burnstock, G. (2008) Purinergic Signalling and Disorders of the Central Nervous System. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**, 575-590. <https://doi.org/10.1038/nrd2605>
- [3] Strafella, C., Caputo, V., Galota, M.R., Zampatti, S., Marella, G., Mauriello, S., *et al.* (2018) Application of Precision Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 701. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00701>
- [4] Sebastián-Serrano, Á., de Diego-García, L., di Lauro, C., Bianchi, C. and Díaz-Hernández, M. (2019) Nucleotides Regulate the Common Molecular Mechanisms That Underlie Neurodegenerative Diseases; Therapeutic Implications. *Brain Research Bulletin*, **151**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.031>
- [5] Chen, Q., Sun, L. and Chen, Z.J. (2016) Regulation and Function of the cGAS-STING Pathway of Cytosolic DNA Sensing. *Nature Immunology*, **17**, 1142-1149. <https://doi.org/10.1038/ni.3558>
- [6] Motwani, M., Pesiridis, S. and Fitzgerald, K.A. (2019) DNA Sensing by the cGAS-STING Pathway in Health and Disease. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 657-674. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0151-1>
- [7] Wu, J. and Chen, Z.J. (2014) Innate Immune Sensing and Signaling of Cytosolic Nucleic Acids. *Annual Review of Immunology*, **32**, 461-488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120156>
- [8] Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X. and Chen, Z.J. (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase Is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway. *Science*, **339**, 786-791. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>
- [9] Wu, J., Sun, L., Chen, X., Du, F., Shi, H., Chen, C., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP Is an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA. *Science*, **339**, 826-830. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>
- [10] Zhou, W., Whiteley, A.T., de Oliveira Mann, C.C., Morehouse, B.R., Nowak, R.P., Fischer, E.S., *et al.* (2018) Structure of the Human cGAS-DNA Complex Reveals Enhanced Control of Immune Surveillance. *Cell*, **174**, 300-311.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.026>
- [11] Fritsch, L.E., Kelly, C. and Pickrell, A.M. (2023) The Role of STING Signaling in Central Nervous System Infection and Neuroinflammatory Disease. *WIREs Mechanisms of Disease*, **15**, e1597. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1597>
- [12] Zhang, X., Wu, J., Du, F., Xu, H., Sun, L., Chen, Z., *et al.* (2014) The Cytosolic DNA Sensor cGAS Forms an Oligomeric Complex with DNA and Undergoes Switch-Like Conformational Changes in the Activation Loop. *Cell Reports*, **6**, 421-

430. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.01.003>
- [13] Zhang, X., Shi, H., Wu, J., Zhang, X., Sun, L., Chen, C., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is an Endogenous High-Affinity Ligand for STING. *Molecular Cell*, **51**, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.05.022>
- [14] Dobbs, N., Burnaevskiy, N., Chen, D., Gonugunta, V.K., Alto, N.M. and Yan, N. (2015) STING Activation by Translocation from the ER Is Associated with Infection and Autoinflammatory Disease. *Cell Host & Microbe*, **18**, 157-168. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.07.001>
- [15] Mukai, K., Konno, H., Akiba, T., Uemura, T., Waguri, S., Kobayashi, T., *et al.* (2016) Activation of STING Requires Palmitoylation at the Golgi. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11932. <https://doi.org/10.1038/ncomms11932>
- [16] Zhang, C., Shang, G., Gui, X., Zhang, X., Bai, X. and Chen, Z.J. (2019) Structural Basis of STING Binding with and Phosphorylation by TBK1. *Nature*, **567**, 394-398. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1000-2>
- [17] Stetson, D.B. and Medzhitov, R. (2006) Recognition of Cytosolic DNA Activates an IRF3-Dependent Innate Immune Response. *Immunity*, **24**, 93-103. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.12.003>
- [18] Hardy, J. and Selkoe, D.J. (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, **297**, 353-356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- [19] Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., *et al.* (2013) Tracking Pathophysiological Processes in Alzheimer's Disease: An Updated Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers. *The Lancet Neurology*, **12**, 207-216. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70291-0)
- [20] Park, S.A., Han, S.M. and Kim, C.E. (2020) New Fluid Biomarkers Tracking Non-Amyloid- β and Non-Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 556-568. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0418-9>
- [21] Hoekstra, J.G., Hipp, M.J., Montine, T.J. and Kennedy, S.R. (2016) Mitochondrial DNA Mutations Increase in Early-Stage Alzheimer Disease and Are Inconsistent with Oxidative Damage. *Annals of Neurology*, **80**, 301-306. <https://doi.org/10.1002/ana.24709>
- [22] Hou, Y., Wei, Y., Lautrup, S., Yang, B., Wang, Y., Cordonnier, S., *et al.* (2021) NAD⁺ Supplementation Reduces Neuroinflammation and Cell Senescence in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease via cGAS-STING. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2011226118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011226118>
- [23] Xu, Q., Xu, W., Cheng, H., Yuan, H. and Tan, X. (2019) Efficacy and Mechanism of cGAMP to Suppress Alzheimer's Disease by Elevating TREM2. *Brain, Behavior, and Immunity*, **81**, 495-508. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.004>
- [24] Mesquita, S.D., Ferreira, A.C., Gao, F., Coppola, G., Geschwind, D.H., Sousa, J.C., *et al.* (2015) The Choroid Plexus Transcriptome Reveals Changes in Type I and II Interferon Responses in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, **49**, 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.008>
- [25] Ritchie, C., Cordova, A.F., Hess, G.T., Bassik, M.C. and Li, L. (2019) SLC19A1 Is an Importer of the Immunotransmitter cGAMP. *Molecular Cell*, **75**, 372-381.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.05.006>
- [26] Yao, L., Ye, Y., Mao, H., Lu, F., He, X., Lu, G., *et al.* (2018) MicroRNA-124 Regulates the Expression of MEKK3 in the Inflammatory Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1053-4>
- [27] Sun, Q., Wang, S., Chen, J., Cai, H., Huang, W., Zhang, Y., *et al.* (2019) MicroRNA-190 Alleviates Neuronal Damage and Inhibits Neuroinflammation via Nlrp3 in MPTP-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 23379-23387. <https://doi.org/10.1002/jcp.28907>
- [28] Main, B.S., Zhang, M., Brody, K.M., Ayton, S., Frugier, T., Steer, D., *et al.* (2016) Type-1 Interferons Contribute to the Neuroinflammatory Response and Disease Progression of the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Glia*, **64**, 1590-1604. <https://doi.org/10.1002/glia.23028>
- [29] Sliter, D.A., Martinez, J., Hao, L., Chen, X., Sun, N., Fischer, T.D., *et al.* (2018) Parkin and PINK1 Mitigate STING-Induced Inflammation. *Nature*, **561**, 258-262. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0448-9>
- [30] Gao, D., Li, T., Li, X., Chen, X., Li, Q., Wight-Carter, M., *et al.* (2015) Activation of Cyclic GMP-AMP Synthase by Self-DNA Causes Autoimmune Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, E5699-E5705. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516465112>
- [31] Walker, F.O. (2007) Huntington's Disease. *The Lancet*, **369**, 218-228. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60111-1)
- [32] Denis, H.L., Lauruol, F. and Cicchetti, F. (2018) Are Immunotherapies for Huntington's Disease a Realistic Option? *Molecular Psychiatry*, **24**, 364-377. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0021-9>
- [33] Wang, Y., Guo, X., Ye, K., Orth, M. and Gu, Z. (2021) Accelerated Expansion of Pathogenic Mitochondrial DNA Heteroplasmies in Huntington's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2014610118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014610118>

- [34] Jędrak, P., Krygier, M., Tońska, K., Drozd, M., Kaliszewska, M., Bartnik, E., *et al.* (2017) Mitochondrial DNA Levels in Huntington Disease Leukocytes and Dermal Fibroblasts. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 1237-1247. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0026-0>
- [35] Sharma, M., Rajendrarao, S., Shahani, N., Ramírez-Jarquín, U.N. and Subramaniam, S. (2020) Cyclic GMP-AMP Synthase Promotes the Inflammatory and Autophagy Responses in Huntington Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 15989-15999. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002144117>
- [36] Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E.M., Logroscino, G., Robberecht, W., *et al.* (2017) Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- [37] Zhao, W., Beers, D.R., Bell, S., Wang, J., Wen, S., Baloh, R.H., *et al.* (2015) TDP-43 Activates Microglia through NF- κ B and NLRP3 Inflammasome. *Experimental Neurology*, **273**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.07.019>
- [38] Wang, R., Yang, B. and Zhang, D. (2011) Activation of Interferon Signaling Pathways in Spinal Cord Astrocytes from an ALS Mouse Model. *Glia*, **59**, 946-958. <https://doi.org/10.1002/glia.21167>
- [39] Yu, C., Davidson, S., Harapas, C.R., Hilton, J.B., Mlodzianoski, M.J., Laohamonthonkul, P., *et al.* (2020) TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via MPTP to Activate cGAS/STING in Als. *Cell*, **183**, 636-649.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.020>
- [40] McCauley, M.E., O'Rourke, J.G., Yáñez, A., Markman, J.L., Ho, R., Wang, X., *et al.* (2020) C9orf72 in Myeloid Cells Suppresses STING-Induced Inflammation. *Nature*, **585**, 96-101. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2625-x>
- [41] Galligan, C., Pennell, L., Murooka, T., Baig, E., Majchrzak-Kita, B., Rahbar, R., *et al.* (2010) Interferon- β Is a Key Regulator of Proinflammatory Events in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Multiple Sclerosis Journal*, **16**, 1458-1473. <https://doi.org/10.1177/1352458510381259>
- [42] Abdullah, A., Zhang, M., Frugier, T., Bedoui, S., Taylor, J.M. and Crack, P.J. (2018) STING-Mediated Type-I Interferons Contribute to the Neuroinflammatory Process and Detrimental Effects Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1354-7>
- [43] Barrett, J.P., Henry, R.J., Shirey, K.A., Doran, S.J., Makarevich, O.D., Ritzel, R.M., *et al.* (2020) Interferon- β Plays a Detrimental Role in Experimental Traumatic Brain Injury by Enhancing Neuroinflammation That Drives Chronic Neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, **40**, 2357-2370. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2516-19.2020>