

刘海鹏,博士、同济大学教授、博士生导师,国家自然科学基金优秀青年基金获得者。现任同济大学附属上海市肺科医院科教处处长,兼任中心实验室主任。 主要研究方向为细胞信号转导与肿瘤微环境重塑。2010年,获上海交通大学免疫学博士学位。2013至2015年在德国马克斯-普朗克感染生物学研究所从事免疫学研究工作。入选上海市浦江人才、上海市曙光学者,主持包括国家自然科学基金优秀青年项目、面上项目等国家级课题5项。以第一作者或通讯作者身份在Nature、Mol Cell、Nat Commun、Cell Rep、EMBO Rep等国际权威杂志上发表论文25篇。



赵孟孟,博士、山东第一医科大学硕士生导师。2020年毕业于同济大学,主要研 究方向为固有免疫分子在肿瘤发生发展及免疫治疗中的功能及机制。目前主持 国家自然科学基金青年项目一项,中国博士后基金面上项目一项,山东省自然科 学基金青年项目一项,山东省博士后创新项目一项。担任山东免疫学会青年委 员会委员,山东免疫学会干细胞与免疫专业委员会常任委员。以第一作者身份 在Mol Cell、Autophagy、ATVB等杂志上发表原创性成果。

cGAS-STING信号通路在肿瘤发展及靶向治疗中的研究进展

刘天昊^{1#} 郑梦歌^{1#} 陆怡凯^{1#} 赵孟孟^{2*} 刘海鹏^{1*} (¹同济大学附属上海市肺科医院,中心实验室,上海 200433; ²山东第一医科大学附属济南市中心医院,专科转化研究中心,济南 250013)

摘要 cGAS-STING信号通路是识别细胞质中DNA、启动固有免疫应答的重要通路,可通 过多种机制调控肿瘤的发生发展和抗肿瘤免疫反应。该文概述了cGAS-STING通路的分子特征及 信号转导途径,探讨了其在不同条件下调控肿瘤发生发展的复杂机制及肿瘤中cGAS-STING通路 的调控机制,介绍了靶向该通路的小分子激动剂及其与其他癌症疗法的联合应用,为靶向cGAS-STING通路的新型肿瘤临床治疗方案的开发提供参考。

收稿日期: 2023-11-01 接受日期: 2023-12-08

国家自然科学基金优秀青年科学基金(批准号: 81922030)、国家自然科学基金面上项目(批准号: 82271882)、上海市教育发展基金会和上海市教育委员会 "曙光计划"(批准号: 20SG19)和上海市科学技术委员会"科技创新行动计划"生物医药科技支撑专项项目(批准号: 22S11900700)资助的课题 "共同第一作者

^{*}通讯作者。Tel: 17621036872, E-mail: zhaomengmeng2022@163.com; Tel: 13918489629, E-mail: haipengliu@tongji.edu.cn Received: November 1, 2023 Accepted: December 8, 2023

This work was supported by the National Natural Science Funds for Excellent Youth Scholars (Grant No.81922030), the General Program of National Natural Science Foundation of China (Grant No.82271882), the Shuguang Program of Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal Education Commission (Grant No.20SG19), and the "Science and Technology Innovation Action Plan" Biomedical Science and Technology Support Project of Shanghai Science and Technology Commission (Grant No.22S11900700)

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding authors. Tel: +86-17621036872, E-mail: zhaomengmeng2022@163.com; Tel: +86-13918489629, E-mail: haipengliu@tongji.edu.cn

关键词 环鸟苷酸--腺苷酸合成酶;干扰素基因刺激因子;环二核苷酸;肿瘤发展;靶向治疗; 联合用药

Advances in the Research of cGAS-STING Signaling Pathway in Tumor Development and Targeted Therapy

LIU Tianhao^{1#}, ZHENG Mengge^{1#}, LU Yikai^{1#}, ZHAO Mengmeng^{2*}, LIU Haipeng^{1*}

(¹Central Laboratory, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China; ²Research Center of Translational Medicine, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China)

Abstract cGAS-STING signaling pathway is an important pathway for recognizing DNA in the cytoplasm and initiating immune response, which can regulate tumor development and anti-tumor immunity through various mechanisms. This article outlines the molecular characteristics and signal transduction of cGAS-STING pathway, discusses its complex mechanisms in regulating tumor development under different conditions and the regulatory factors of cGAS-STING pathway in tumors, and summarizes small-molecule agonists targeting this pathway and their combination medication with other cancer therapies to provide reference for the development of novel tumor clinical therapeutic programs targeting cGAS-STING pathway.

Keywords cyclic GMP-AMP synthase; stimulator of interferon genes; cyclic dinucleotide; tumor development; targeted therapy; combination medication

癌症是全球范围内人类死亡的主要原因之一。 随着人口的增长、老龄化加剧以及高致癌生活方式 的选择, 癌症患者人数和死亡人数迅速增长^[1]。据统 计,2020年全球新发癌症病例约为1930万例,2040 年全球癌症预计新发病例将达到2840万例,相比 2020年增加47%[2]。目前,手术切除、放疗、化疗和 靶向治疗等手段是癌症的主要临床治疗策略^[3]。其 中, 靶向治疗是一种通过干扰肿瘤细胞特定分子以 抑制肿瘤进展的个性化治疗,是根据恶性肿瘤分子 特征选择的最佳治疗方法[4-5]。但靶向治疗只能针对 某一特定分子类型的肿瘤,同时随着靶向药物的使 用,肿瘤耐药严重削弱了靶向治疗效果。随着免疫 学的迅速发展,基于免疫细胞对癌细胞的监视、识 别和杀伤的免疫治疗手段得到了广泛的证实和应 用,如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)药物治疗、嵌合抗原受体修饰的T细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗等手段 在肿瘤治疗中效果显著。然而,鉴于肿瘤异质性、 个体差异等因素,并非所有癌症类型或癌症患者对 经典疗法和免疫治疗都能产生反应;同时,前期有良 好反应的药物在后期也会面临耐药这一难题[6]。因

此, 探究肿瘤的发生发展机制, 挖掘新的肿瘤治疗靶标具有重要临床价值。

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路作为固有免疫系统 的关键组成部分^[7], 在肿瘤的发生发展中发挥重要调 控作用。一方面, cGAS-STING信号通路通过促进 CD8⁺T细胞和自然杀伤(nature killer, NK)细胞介导的 细胞毒性效应^[8]、Caspase-8诱导的细胞凋亡^[9]、细 胞自噬^[10]等方式抑制肿瘤的进展;另一方面, cGAS-STING信号通路通过持续激活引发的慢性炎症印和 抑制细胞DNA损伤后的同源重组修复^[12]等方式促 进肿瘤的发生发展。因此,越来越多的研究聚焦于 cGAS-STING信号通路在肿瘤进展中的作用及其机 制,在此基础上靶向该信号通路的激动剂[13]或与其 他药物[14]及治疗方法[15]的联合应用均取得了良好的 抗肿瘤效果。本文就cGAS-STING信号通路的基本 特征、其在肿瘤中的功能及调控机制以及其在肿瘤 治疗中的研究进展等内容进行综述,以期对cGAS-STING信号通路在肿瘤中的作用和机制进行全面认 识,进而为靶向cGAS-STING信号通路的临床治疗

和转化研究提供新思路。

cGAS-STING信号通路概述 1.1 cGAS和STING的分子结构特征

cGAS又称C6ORF150或MB21D1, 是一种由522 个氨基酸组成、分子量约为60 kDa的蛋白质,属于 cGAS/DncV样核苷酸转移酶(nucleotidyl transferase, NTase)超家族成员^[16]。cGAS包含一个N-端无序区 和一个C-端催化结构域[17]。N-端无序区由第1—160 位氨基酸组成,含有结合双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)所必需的高密度正电荷残基, 其中包 含2个DNA结合位点,分别在cGAS呈单体或同源二 聚体状态时与dsDNA结合^[18-19]。C-端结构域由第 161-522位氨基酸组成,包括NTase核心结构域、高 度保守的Mab21结构域以及位点CdsDNA(site Cds-DNA)结合结构域^[20-21]。NTase核心结构域和Mab21 结构域构成了催化结构域的双叶结构: N-端叶由2 个螺旋和1个高度扭曲的β折叠组成; C-端叶是1个 紧密螺旋束,其中包含介导cGAS与DNA结合及其 二聚化的保守锌离子结合模块;两叶之间的深槽边 缘构成了底物结合位点^[17]。Site C dsDNA结合结构 域主要由α区、KRKR环和KKH环3个片段组成。该 结构域不仅可以促进多价诱导的液相缩合和2',3'-环鸟苷一磷酸腺苷一磷酸(2',3'-cyclic AMP-GMP, 2',3'-cGAMP)的产生,还可以通过3个片段的正电荷 残基介导cGAS与核小体DNA的相互作用^[20-21]。

STING又称TMEM173、MITA、ERIS或MPYS, 是一种由379个氨基酸组成、分子量约为42 kDa的内 质网跨膜蛋白^[22]。STING包含一个N末端跨膜结构 域和一个胞质球状C末端结构域(C-terminal domain, CTD),两个STING单体通过跨膜结构域与胞质结构 域的相互作用形成一个交叉同源二聚体^[23]。STING 的N-端由1-138位氨基酸组成,包含4个跨膜螺旋结 构(transmembrane region 1~4, TM1~4), 从而将STING 锚定于内质网膜或其他细胞器膜上^[23]。STING在 非活性状态下通常以二聚体的形式存在,其中一 个单体的TM1与另一个单体的TM2-4组合,形成由 两个单体TM2和TM4组成的中间层以及包裹在外 的由TM1和TM3组成的外层^[23]。CTD由139-379 位氨基酸组成,包含一个配体结合结构域(ligandbinding domain, LBD)和一个末端尾部结构域(Cterminal tail, CTT)。LBD由4个α螺旋(α1~α4)和5 个β折叠(β1~β5)构成,在STING二聚体中通过连接 TM4和LBDα的连接螺旋和连接环形成右旋交叉, 使STING单体的TM和LBD分布在二聚体的对侧。 CTT与STING的胞质部分结合,从而抑制STING的 自激活以及STING与TBK1和IRF3的结合^[24]。

1.2 cGAS-STING通路的信号转导过程

cGAS作为经典的模式识别受体 (patternrecognition receptors, PRRs), 可识别内、外源性 的dsDNA。在cGAS与dsDNA形成的复合物中, cGAS连接在DNA的两条磷酸糖主链, dsDNA双 链连接在cGAS的脊柱样α螺旋和锌指结构之间的 平台上,形成2:2二聚体或更高阶的复合物, cGAS 的二聚体在 dsDNA 旁以头对头的形式形成梯状网 结构,进而促进cGAS的活化^[16,25]。活化的cGAS发 挥酶促功能,催化三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)合成2',3'-cGAMP。第二信使2',3'-cGAMP 与位于内质网膜上的STING结合,诱导以"V"型二 聚体形式存在的STING的CTD旋转180°并围绕蛋 白之间的交叉点(包括一个连接环和一个连接螺 旋)解开,形成一个更加封闭的覆盖2',3'-cGAMP 结合位点的盖子状结构^[23,26]。随后, 激活的STING 通过内质网-高尔基体中间体(ER-Golgi intermediate compartments, ERGIC)从内质网转入高尔基 体内,招募并激活TANK结合激酶1(TANK binding kinase-1, TBK1)、IKB激酶(I kappa B kinase, IKK)等^[27-29]。激活的TBK1进一步促进STING的 CTD发生磷酸化修饰,磷酸化修饰的CTD通过其保 守的、带正电荷的磷酸结合结构域招募干扰素调节 因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)。结合到 CTD的IRF3被TBK1激活并形成二聚体,进而易位进 入细胞核诱导IFN-β等I型干扰素的表达^[29-31]。此外, 被激活的IKK促进NF-κB抑制因子IκBα的磷酸化, 进而激活NF-κB诱导白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-a)等促炎细胞因子的表达^[30]。cGAS-STING 通路通过激活I型干扰素反应和炎症因子表达,在 抗感染、自身免疫性疾病及抗肿瘤免疫中发挥重 要作用[32-34]。

1.3 肿瘤中cGAS-STING信号通路的激活及调控 机制

相较于正常细胞,肿瘤细胞内cGAS-STING的

激活水平增加。肿瘤细胞中普遍存在DNA损伤/复 制应激、有丝分裂应激、代谢应激、氧化应激等异 常情况,造成细胞核或线粒体 DNA 的损伤和向细 胞质中的泄露^[35-38]。染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)是人类癌症的标志,是有丝分裂 过程中染色体分离错误导致的染色体结构和数量 的异常,表现为非整倍性、核型异质性以及微核 的形成。其中, 微核核膜破裂可导致 DNA暴露于 细胞质中并被cGAS识别,进而激活cGAS-STING 信号通路,促进炎症信号转导^[39]。顺铂、依托泊 苷、紫杉醇、PARP抑制剂等抗癌药物以及辐射 等均是造成核 DNA泄露的重要因素^[40-43]。线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是肿瘤DNA的另 一重要来源。肿瘤细胞在氧化应激等异常状态下可 引起线粒体的功能障碍,造成线粒体膜通透性发生 改变,使mtDNA释放于细胞质中,进而激活cGAS-STING信号通路^[38,44]。肿瘤细胞还可以通过从外 周环境的健康细胞衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)中获取mtDNA^[45]。因此, 肿瘤细胞 可以通过自身产生或从外周获取DNA的方式激活 cGAS-STING信号通路。

肿瘤细胞的cGAS识别DNA后,产生的 2',3'-cGAMP作为cGAS-STING信号通路的第二信 使^[26],可通过分泌或间隙连接传递至其他类型的细 胞中,进而激活STING介导的下游信号通路^[46]。在 肿瘤中,肿瘤细胞可作为2',3'-cGAMP的生产者,星 形胶质细胞(astrocyte, AS)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞(macrophage, Mq)等细胞可 作为2',3'-cGAMP的受体细胞^[47-48]。2',3'-cGAMP 转移到星形胶质细胞后, 激活 STING并产生干扰 素α(interferon α, IFNα)、TNF-α等炎症因子, 它们 作为旁分泌信号激活脑转移肿瘤细胞中的STAT1 和NF-κB通路,促进肿瘤生长和化疗耐药^[47]。 2',3'-cGAMP转移到肿瘤相关的DC和Mφ后,DC和 Mφ作出免疫应答并产生I型干扰素,联合肿瘤细胞 内在的cGAS-STING通路协同促进效应CD8+T细胞 浸润,从而发挥抗肿瘤的作用^[48](图1)。

在肿瘤进化过程中,这种固有免疫通路形成的选择压力促使肿瘤细胞进化出多种抑制 cGAS-STING通路及其相关分子表达或活化的机制,进而 抑制细胞因子的表达和免疫细胞的活化及招募,形 成抑制性肿瘤免疫微环境,最终实现免疫逃逸^[49-52] (图1)。首先,肿瘤细胞通过下调cGAS或STING的 表达水平或功能缺失性突变,抑制免疫通路对肿瘤 细胞中DNA的识别,从而抑制下游免疫信号通路的 活化^[52]。研究者在不同肿瘤中发现了多种功能丧 失的cGAS或STING突变体,这些突变体导致cGAS-STING信号通路的活化受到抑制^[53];同时研究也发 现, cGAS及STING启动子区域的甲基化水平在部分 肿瘤细胞中明显上调,表明肿瘤细胞可在表观遗传 水平上抑制cGAS-STING信号通路的激活^[54];甲基化 酶抑制剂则可以通过激活cGAS-STING信号通路上 调肿瘤细胞表面MHC-I的表达,从而增强抗原呈递 和CD8⁺T细胞的杀伤活性^[55]。此外,EZH2、KDM5 等表观遗传修饰蛋白也可以通过调控STING基因组 蛋白的甲基化水平抑制STING的表达或活化^[56-57]。

另外,肿瘤可以通过抑制 cGAS-STING通路 的活化抑制抗肿瘤免疫。细胞质中的核酸外切酶 TREX1在生理状况下能够通过降解细胞质中的 dsDNA避免cGAS的过度激活^[58]。而在接受放疗的 肿瘤中, TREX1的表达水平可被射线以剂量依赖 性的方式进一步上调,通过降解肿瘤细胞质中的 DNA片段抑制 cGAS-STING通路的激活,从而实现 免疫逃逸的目的^[59]。磷酸二酯酶 ENPP1 也是细胞 内及组织中主要的2',3'-cGAMP水解酶,在生理条 件下可通过对2'.3'-cGAMP的高效水解抑制STING 的过度激活,避免I型干扰素及炎症因子的持续表 达分泌^[60]。肿瘤细胞可通过上调ENPP1的表达并 将其分泌到肿瘤微环境中,水解肿瘤微环境中的 2',3'-cGAMP,抑制其向免疫细胞的转运,抑制免疫 细胞内cGAS-STING途径介导的免疫细胞活化,从 而抑制ICIs介导的抗肿瘤免疫反应,最终导致肿瘤 免疫逃逸和恶化[6]。肿瘤细胞还可以通过质膜上的 转运体蛋白ABCC1将2',3'-cGAMP排出细胞,降低 细胞内2',3'-cGAMP的浓度,削弱肿瘤细胞内cGAS-STING通路的活化程度,进而减弱I型干扰素诱导的 抗肿瘤免疫反应^[62]。此外,癌症治疗中的关键靶点 受体酪氨酸激酶HR2可与STING结合抑制下游信号 转导体的形成,并招募AKT抑制TBK1的磷酸化,从 而抑制cGAS-STING激活导致的肿瘤细胞衰老和凋 亡^[63]。相反,阻断细胞对cGAS-STING通路活化的终 止,例如利用 Bafilomycin A1抑制 STING向 Rab7*溶 酶体转运,可通过促进STING的持续活化,从而抑制 肿瘤的生长[64]。



在肿瘤细胞中, DNA损伤、代谢应激、氧化应激等异常情况会造成DNA在细胞质中异常积累。积累的DNA与cGAS形成2:2的二聚体或更高阶 复合物而促进cGAS的活化,活化的cGAS发挥酶促功能生成2',3'-cGAMP。2',3'-cGAMP与STING结合并促使后者激活,进而激活TBK1-IRF3和 IKK-NF-κB信号级联效应诱导下游如I型干扰素、IL-6、TNF-α等细胞因子的产生。此外, 2',3'-cGAMP可通过分泌或间隙连接发挥细胞间信号 传递作用。其中, DNA和2',3'-cGAMP的降解、STING的表观遗传修饰等过程对于cGAS-STING信号通路的激活具有抑制作用。 In tumor cells, aberrant DNA accumulates in the cytoplasm due to DNA damage, metabolic stress, oxidative stress, etc. The accumulated DNA binds

to cGAS, forming a 2:2 dimer or highly ordered complexes to promote the activation of cGAS. After being activated, cGAS performs the enzymatic function, catalyzing the synthesis of 2',3'-cGAMP 2',3'-cGAMP binds and activates STING and then activates the signaling cascade of TBK1-IRF3 and IKK-NF- κ B. Activation of the downstream cascade induces the production of cytokines such as type I interferon, IL-6, and TNF- α . Additionally, 2',3'-cGAMP carries out intercellular signaling functions when transmitted through secretion or gap junctions. Safeguards that limit cGAS-STING signaling pathway activation include the degradation of DNA and 2',3'-cGAMP, the epigenetic modification of STING, etc.

图1 cGAS-STING信号通路在肿瘤中的信号转导和调控 Fig.1 Signal transduction and regulation of cGAS-STING signaling pathway in tumor

因此, 靶向cGAS-STING途径的治疗方案的开 发不应局限于直接参与该途径的信号转导分子, 肿 瘤细胞中抑制 cGAS-STING途径活化的关键调控分 子同样值得关注。根据不同抑制性机制对上述调控 分子进行靶向干预, 促进 cGAS-STING通路的活化, 从而发挥抗肿瘤效果。靶向 cGAS-STING途径及其 调控机制的治疗方法将在后文中进一步阐述。

2 cGAS-STING信号通路在肿瘤发展中的研究进展

2.1 cGAS-STING信号通路抑制肿瘤发生发展及 机制

cGAS-STING信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用。临床研究表明,STING低表达是胃癌患者不良预后的重要指标,STING敲除的胃癌细

胞其细胞活力, 克隆形成能力, 迁移、侵袭的能力显 著增强^[65]; cGAS-STING信号通路的活化可以抑制黑 色素瘤的生长、结肠癌的生长及肺腺癌的转移^[14,66]。 上述现象提示 cGAS-STING信号通路可通过特定机 制发挥肿瘤抑制作用(图2)。

首先,研究表明, cGAS-STING信号通路在识别 肿瘤抗原,启动CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫中发 挥着关键作用。CD8⁺T细胞是肿瘤免疫监视和清除 的主要效应细胞,其通过识别抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)如DC等通过主要组织相容 性复合体-I(major histocompatibility complex class I, MHC-I)交叉呈递的肿瘤抗原定向杀伤癌细胞。活化 的cGAS-STING信号通路诱导I型干扰素的表达,以 自分泌或旁分泌的方式促进DC成熟并增强其抗原 呈递功能,从而激活CD8⁺T细胞针对肿瘤细胞的特 异性杀伤作用^[31,67-68],同时,活化的cGAS-STING通 路也可促进CD8⁺T细胞在肿瘤中的浸润,进一步增 强CD8+T细胞的抗肿瘤免疫作用^[69]。此外,研究表 明,I型干扰素能够降低DC中内体-溶酶体的酸化率, 延长肿瘤抗原和MHC-I分子在区室中的储存和结 合时间, 协助DC向CD8⁺T细胞提呈抗原^[70]。cGAS-STING来源的I型干扰素还可以促进肿瘤微环境中 CCL5、CXCL9和CXCL10等趋化因子的分泌,招募 CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润到肿瘤中执行免疫功能^[8,71]。 此外,肿瘤血管内皮细胞可代替DC作为IFN-β等I型 干扰素的主要来源发挥免疫活化功能[72]。在基质 细胞中, STAT1可以作为干扰素刺激基因(interferonstimulated genes, ISGs), 在I型干扰素的作用下诱导 表达并促进MHC-I复合物的组装和抗原呈递^[73]。近 期的一项研究表明, CD8⁺T细胞中cGAS-STING信 号通路的激活能够通过抑制AKT-mTOR活化,上调 TCF-1的表达,从而维持CD8⁺T细胞的干性,最终促 进CD8+T细胞的扩增并阻止其耗竭^[74]。总而言之, 作为重要的固有免疫信号通路, cGAS-STING在肿 瘤组织中通过激活固有免疫和适应性免疫应答,发 挥关键的抑癌作用[67]。

其次, cGAS-STING信号通路可通过促进NK细 胞介导的肿瘤免疫监视和免疫清除功能发挥抑癌作 用。NK细胞在识别并清除免疫原性较差或MHC-I 低表达而逃逸CD8⁺T细胞杀伤的肿瘤细胞中发挥 核心作用^[75]。研究表明, 肿瘤组织中的多种类型细 胞内 cGAS-STING通路的活化都可促进其激活。肿 瘤细胞内cGAS合成的2',3'-cGAMP通过旁分泌作 用激活CD11b⁺细胞或B细胞中的STING,后者产生 的I型干扰素可促进NK细胞的肿瘤杀伤作用,这一 过程也可以被外源cGAMP直接激活^[76]。进一步研 究表明,肿瘤来源的2',3'-cGAMP能够促进NK细 胞中TCF-1的表达,通过促进具有免疫记忆特征的 TCF-1⁺NK细胞大量扩增从而增强肿瘤杀伤能力^[77]; 2',3'-cGAMP诱导产生的I型干扰素也可在提高肿瘤 微环境(tumor micro-environment, TME)中IL-15表达 水平的同时,促进DC、NK等细胞表面IL-15受体的 表达,进而促进NK细胞的抗肿瘤作用^[75]。此外,B细 胞淋巴瘤细胞中的损伤 DNA可通过 cGAS-STING-TBK1途径促进IRF3磷酸化, IRF3作为转录因子促 进RAE1在淋巴瘤细胞内表达, RAE1可与NK细胞表 面受体NKG2D相结合,从而显著促进NK细胞识别 并杀伤肿瘤细胞[78]。

最后,在肿瘤细胞中,活化的cGAS-STING信号 通路也能够通过诱导癌细胞死亡发挥抑癌作用[79]。 相较于正常细胞,肿瘤细胞质中含有更多的dsDNA, 这些dsDNA可被cGAS识别并通过下游的NF-кB信 号通路促进IL-1α、IL-6、IL-8、IL-18、MCP-1、 GM-CSF等促炎细胞因子的表达和分泌,引发细胞 衰老并诱导衰老相关的分泌表型,进而抑制肿瘤生 长^[68,80]。NF-κB信号通路的激活还可以诱导TNF-α的 表达,进而激活Caspase-8诱导癌细胞凋亡或坏死[81]。 此外,I型干扰素也可以通过作用于肿瘤细胞表面的 IFN受体,促进STAT2和STAT6异二聚体的形成并发 挥转录因子功能,诱导Sp1和BCL6的表达从而抑制 细胞增殖^[82]。在细胞恶性转化的复制危机阶段,染 色体端粒损伤释放的 DNA可激活 cGAS-STING 信号 通路,激活的STING在转运过程中招募LC3形成自 噬体,通过自噬抑制细胞基因组不稳定性的增加,并 抑制细胞过度增殖和恶性转化[10]。近期也有一项研 究表明, STING也能够特异性结合己糖激酶HK2并 抑制其活性,进而抑制肿瘤细胞的有氧糖酵解,从而 作为代谢检查点抑制肿瘤增殖[83]。

综上所述, cGAS-STING信号通路可在活化后的不同细胞中通过多种复杂的机制抑制肿瘤发生发展。

2.2 cGAS-STING信号通路促进肿瘤发生发展及 机制

作为重要的胞内DNA传感信号通路, cGAS-

STING途径在抗肿瘤免疫反应中发挥着重要作用。 然而,大分子蛋白及其相关信号通路的功能往往依 赖于细胞类型以及所处于的微环境,相同的信号 通路在不同的细胞类型以及不同的微环境中可发 挥不同的生物学功能,甚至产生截然相反的结果。 cGAS-STING通路在肿瘤的发生发展中同样具有两 面性。例如,一项泛癌分析的结果显示,在结直肠癌、 胃腺癌等癌种中,cGAS-STING及其下游信号通路 元件如TBK1、IRF3等的高表达与肿瘤微环境中免 疫细胞浸润数量降低存在相关性,同时也标志着较 差的预后^[84]。cGAS-STING途径的促癌作用得到了 该领域研究者的一致认可,接下来我们将对这一功 能及其机制进行阐述(图2)。

首先, cGAS-STING途径的持续激活引发的慢性 炎症具有促癌效应。在前文提到的衰老相关的分泌 表型中, 肿瘤中呈现衰老表型的肿瘤细胞或基质细胞 中的 cGAS-STING信号通路若持续高强度活化, 将会 导致炎症因子分泌失控从而引发慢性炎症, 进而促进 肿瘤细胞的增殖、迁移和表皮–间质转化, 造成原位 癌向侵袭性癌症的转变^[85]。致癌诱变剂7,12-二甲基 苯并[a]蒽(7,12-dimethyltetraphene, DMBA)可以诱导 核DNA向细胞质的渗漏, 激活 cGAS-STING信号通路 诱导炎症因子分泌, 促进小鼠恶性皮肤鳞状细胞癌的 发生, 而*Sting*缺失的小鼠则可抵抗这一致癌因素^[11]。

其次, cGAS-STING信号通路在肿瘤中的激活 可能会诱导免疫检查点分子的表达,抑制免疫细胞 对肿瘤细胞的识别和杀伤。作为STING激动剂的环 二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDNs)类化合物能够 诱导肿瘤细胞表面 PD-L1的表达,从而抑制针对肿 瘤抗原的特异性杀伤;这一现象为STING激动剂与 PD-1/PD-L1单抗在肿瘤免疫治疗中的联合应用提供 了依据^[14,86]。此外,STING的活化可增强肿瘤微环境 的DC细胞中免疫检查点吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的活性^[87],活化的IDO通 过诱导调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的激活, 抑制 CD8⁺T细胞在肿瘤中的浸润及其对肿瘤细胞的 杀伤作用^[88]。

再者,肿瘤微环境中cGAS-STING的活化还可 通过招募或诱导抑制性免疫细胞,或诱导抗肿瘤效 应免疫细胞的凋亡,发挥促进肿瘤发生发展的作 用。肿瘤细胞通过外泌体分泌cGAS、2',3'-cGAMP 或TGF-β激活Naïve CD4⁺T细胞中的STING,诱导 FOXP3的表达以促进其向抑制型Treg细胞分化;或 通过CCL2在肿瘤微环境中招募Treg细胞,上述两种 机制都能够抑制抗肿瘤免疫反应^[89-90]。也有研究发 现,向肿瘤微环境中施加STING激动剂可诱导调节 性B细胞(regulatory B cell, Breg)的扩增,后者通过分 泌IL-35抑制NK细胞对肿瘤的杀伤功能,从而促进抑 制性肿瘤免疫微环境的形成,实现肿瘤细胞的免疫 逃逸^[91]。cGAS-STING信号通路的持续活化还可导 致肿瘤微环境中免疫细胞的凋亡。在高表达STING 的原代T细胞中,STING的激活可通过TBK1活化p53 诱导的细胞凋亡途径,导致T细胞因凋亡而丧失抗癌 效应^[92]。

此外, cGAS-STING所介导的I型干扰素信号通路和NF-κB信号通路的激活,具有促进肿瘤细胞转移的潜在功能,从而促进肿瘤的发展。研究表明,肿瘤细胞中微核来源的DNA可被 cGAS-STING途径识别并慢性激活非经典NF-κB信号通路,进而促进肿瘤的转移^[93]。除自身STING活化外,特定类型的肿瘤细胞还可以通过将 cGAS合成的2',3'-cGAMP通过间隙连接传递到星形胶质细胞中,后者分泌的IFN-α和TNF-α等细胞因子反过来可激活癌细胞中的NF-κB,进而促进肿瘤细胞的脑转移和对化疗的耐药,这也揭示了癌细胞利用与免疫细胞的互作实现脑转移的新机制^[47]。

最后, cGAS也可以通过抑制肿瘤细胞中的同 源重组修复过程促进肿瘤的发生。细胞核中染色 质DNA损伤可以Importin-α依赖的方式诱导cGAS的 核易位,进入细胞核的cGAS在DNA双链断裂处与 PARP相互作用,抑制PARP-Timeless复合物的形成, 从而抑制细胞内DNA损伤后同源重组修复过程,最 终加剧细胞恶性转化形成肿瘤^[12]。

综上所述, cGAS-STING信号通路可通过多种 机制促进肿瘤的发生和发展, 这也体现该通路在肿 瘤发生发展中的"双刃剑"作用, 也提示靶向该通路 的治疗方案的开发需要与具体的微环境相结合, 从 而抑制其促癌作用实现最佳的治疗效果。

3 靶向cGAS-STING的小分子激动剂药物的开发

越来越多的证据表明, cGAS-STING通路的激活在抗肿瘤免疫治疗中, 尤其在桥联抗肿瘤先天免疫和适应性免疫中扮演着重要角色。因此, cGAS-STING通路已成为肿瘤治疗的热门靶点。目前研究



cGAS-STING信号通路具有抑制和促进肿瘤发展的两面性。其抑制肿瘤发展的机制包括STING通过TBK1-IRF3级联释放的I型干扰素增强抗原 呈递,从而促进CD8⁺T细胞和NK细胞对肿瘤的杀伤;STING通过IKK-NF-kB级联释放的细胞因子促进肿瘤细胞的坏死和焦亡;STING通过招募 LC3形成自噬体,促进肿瘤细胞的自噬等。其促进肿瘤发展的机制包括通过持续激活慢性炎症促进肿瘤的增殖和转移;招募抑制性免疫细胞或 诱导PD-L1和IDO等免疫检查点分子的表达,促进肿瘤的免疫逃逸;抑制肿瘤细胞的同源重组修复促进肿瘤的发生等。同时,肿瘤细胞也可以 通过下调cGAS或STING表达,或促进第二信使2',3'-cGAMP降解的方式反过来抑制cGAS-STING通路的活化。向上的单箭头代表表达水平的 上调,向上的双箭头代表表达水平的过度上调。图中各信号通路的连接线,除已有文字标注的外,带箭头的实线代表激活或诱导,带短横线的 实线代表抑制,带箭头和删除标记("×")的虚线代表原有的活化效应被上游信号阻断。

The cGAS-STING signaling pathway has two sides of inhibition and promotion of tumor development. Its mechanisms of inhibiting tumor development include enhancing antigen presentation through type I interferon released by the TBK1-IRF3 cascade, thereby promoting tumor killing by CD8⁺ T cells and NK cells; promoting tumor cell necrosis and pyroptosis through cytokines released by the IKK-NF-KB cascade; and promoting autophagy of tumor cells by recruiting LC3 to form autophagosomes. The mechanisms that promote tumor development include promoting tumor proliferation and metastasis through sustained activation of chronic inflammation; promoting tumor immune evasion by recruiting inhibitory immune cells or inducing the expression of immune checkpoint molecules, such as PD-L1 and IDO; and promoting tumorigenesis by inhibiting homologous recombination repair of tumor cells. Meanwhile, tumor cells can also in turn inhibit the activation of the cGAS-STING pathway by down-regulating cGAS or STING expression, or promoting the degradation of the second messenger 2',3'-cGAMP. The upward single arrow represents upregulation of expression level, and upward double arrows represent excessive upregulation of expression level. The connecting lines of each signaling pathway in this figure, except those already marked with text, the solid lines with arrows represent activation or induction, the solid lines with short vertical lines represent inhibition, and the dashed lines with arrows and deletion marks ("×") represent that original activation effects are blocked by upstream signals.

图2 cGAS-STING信号通路在肿瘤发展中的作用及机制

Fig.2 The regulatory mechanisms of cGAS-STING signaling pathway in tumor development

者已开发了多种这一信号通路的小分子激动剂,以 用于肿瘤治疗,主要分为CDNs小分子激动剂和非 CDNs小分子激动剂两大类。

3.1 非CDNs小分子激动剂

3.1.1 DMXAA及其类似物 5,6-二甲基呫吨 酮-4-乙酸(5,6-dimethylx-antheonone-4-acetic acid,

DMXAA)及其类似物是人工开发的第一类靶向 cGAS-STING通路的小分子化合物,为非核苷酸类 的STING激动剂。实际上,DMXAA其最初是作为 一种抗血管生成药物而被开发的,后来被发现能与 STING直接相互作用并激活STING^[94]。相关临床前 数据表明,DMXAA在多种小鼠肿瘤模型中均显示 出较强的肿瘤细胞杀伤作用^[95-96]。但是DMXAA联 合卡铂和紫杉醇治疗非小细胞肺癌的III期临床试验 结果并不理想^[97]。进一步研究发现,DMXAA仅限 于与鼠源STING相互作用,与人源STING的相互作 用很弱,无法诱导下游I型干扰素信号通路,从而导 致其在临床实验中的抗肿瘤效果并不显著^[94]。

尽管如此,人们对 DMXAA的研究并未停止。GAO等^[98]和ZHANG等^[99]相继设计出了靶向人 STING蛋白的 DMXAA衍生物,其中 DMXAA的衍 生物α-倒捻子素(α-mangostin)可更高效地激活人类 STING蛋白而非小鼠 STING。据报道,这种化合物 能干扰癌变的所有主要过程:起始、促进和进展。 关于其抗癌作用,人们提出了多种机制:(1)调节致 癌性生物转化和减轻氧化损伤;(2)诱导生长停滞和 细胞凋亡;(3)抑制血管生成和转移;(4)与临床化疗 药物联合提高疗效和减少毒副作用^[100]。

3.1.2 di-ABZI 2018年, RAMANJULU等^[13]设计 了一种具有全身性抗癌作用的STING小分子激动剂 二酰氨基苯并咪唑(di-ABZI),这是首个显示出与人 类STING蛋白具有高亲和力的非核苷酸类STING激 动剂。该激动剂是基于与STING亚基具有一定亲和 力的酰胺基苯并咪唑(amidobenzimidazole, ABZI)改 造而成的,通过ABZI连接基二聚化后得到di-ABZI, 这使其与STING亲和力显著增强^[13]。di-ABZI的成 功有助于基于新机制的STING激动剂开发,是肿瘤 免疫治疗领域中的里程碑。进一步, RAMANJULU 等^[13]在同系结肠肿瘤模型评估di-ABZI的抗癌作用, 结果表明di-ABZI能够诱导80%的治疗组小鼠肿瘤 消除并显著提高小鼠生存率。

3.2 CDNs小分子激动剂

CDNs是cGAS-STING通路另一种类型的激动剂。CDNs是环二核苷酸家族的合集,由环二鸟苷酸(c-di-GMP)、环二腺苷酸(c-di-AMP)、环鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP)等组成。其中,cGAMP包括3',3'-cGAMP、2',3'-cGAMP、3',5'-cGAMP和2',5'-cGAMP等。在1987年,第一个CDN首次被

ROSS等^[101]报道, 经鉴定, 该分子是由两分子GTP 缩合形成的环二核苷酸, 即3',5'-环二鸟苷酸(c-di-GMP), 作为纤维素合酶的激活剂, c-di-GMP在木醋 杆菌合成纤维素中发挥关键调控作用。随着研究 的深入, SUN等^[51]首次发现, cGAS被DNA激活后可 以催化合成cGAMP, cGAMP进而激活 STING介导 的I型干扰素反应。ABLASSER等^[102]进一步发现, cGAS产生的cGAMP包括一个2'-5'和一个3'-5'磷 酸二酯键, 且这种2'-5'磷酸二酯键连接是发挥人类 STING的有效激活所必需的。

CDNs被认为参与调控哺乳动物的先天免疫反 应^[103]。在cGAS-STING途径中, cGAS与胞质 dsDNA 相互作用后,合成的第二信使2',3'-cGAMP便属于 CDNs的一种。其通过激活 STING进而招募 TBK1 和IRF3形成复合体并磷酸化,从而激活下游I型干 扰素应答,发挥CDNs类激动剂的抗癌潜力。据报 道,在慢性淋巴细胞白血病的小鼠模型中,腹腔注射 3',3'-cGAMP可激活STING,促进恶性B淋巴细胞调 亡和肿瘤消退^[104]。此外,在鼠源乳腺癌4T1、鼠源结 肠癌CT26和鼠源黑色素瘤B16F10、人源鳞状细胞癌 HSC-2等不同肿瘤模型中, 瘤内注射 2',3'-cGAMP均 会促进肿瘤微环境中Mφ的积聚,积聚的Mφ通过分泌 TNF-α和趋化因子重塑肿瘤微环境, 增强抗肿瘤免疫 应答^[105]。此外,研究发现,CDNs还可作为癌症疫苗的 辅助佐剂,提高肿瘤疫苗效果。FU等^[14]研发了一种 由粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-GSF)和CDNs组成 的肿瘤疫苗——STINGVAX,该疫苗与PD-1阻断剂联 合使用时,可诱导免疫原性差、对单独的PD-1阻断无 响应的肿瘤消退。在小鼠皮下B16黑色素瘤模型中, 联合给药 c-di-GMP能有效加强多肽疫苗 TriVax的功 能,显著地抑制肿瘤生长^[106]。近年来,STING激动剂 的开发已成为癌症免疫治疗领域中的热点,开发新的 CDNs或其类似物将有助于肿瘤的免疫治疗。

3.3 其他小分子激动剂

除上述小分子激动剂外,研究人员相继研发 了一些化学修饰的新型CDNs化合物,包含ADU-V19、ADU-S100、Tautomerism、IACS-8779、 IACS-8803、E7766、BMS-986301、GSK3745417、 IMSA101、MK-1454和SB11285等,这些STING小 分子激动剂均能靶向并激活人源STING^[13,107-108]。令 人惊喜的是ADU-V19、IACS-8779、IACS-8803、 ADU-S100和 Tautomerism在临床前实验中均展现 出高效的免疫激活效应,并且IACS-8779和IACS-8803展现出强大的全身抗肿瘤作用^[13,109]。小分子药 物E7766、BMS-986301、SK3745417、IMSA101、 MK-1454和SB11285已被收录到美国国立卫生研究 院(NIH)国立癌症研究所(NCI)药物词典中。此外, 2020年, CHIN等^[110]通过对靶向cGAS-STING通路小 分子化合物筛选得到一种STING激动剂SR-717,其 通过促进相关组织中CD8⁺T、NK和DC等细胞的活 化,促进抗肿瘤免疫活性。同年,PAN等^[111]通过高通 量筛选发现一种非核苷酸类STING激动剂MSA-2。 在MC38结肠癌的小鼠模型中,口服给药MSA-2呈现 出剂量依赖的抗肿瘤活性。

综上所述,虽然这些小分子化合物能通过激活 cGAS-STING通路发挥抗肿瘤作用,但其距离临床 应用仍存在一些待解决的关键科学问题。因此,针 对该通路小分子药物的开发仍需进一步的研究。

3.4 靶向cGAS-STING激动剂在应用中的挑战

尽管靶向cGAS-STING的小分子激动剂具有诱 导抗肿瘤免疫的作用,但合适递药载体的缺乏严重制 约着小分子靶向药物的临床应用。由于cGAS-STING 激动剂 CDNs具有电负性、高水溶性的特点,导致 CDNs不容易穿过细胞质膜激活胞质 STING^[112]。由于 生物利用度低和药物性质差的限制, cGAS-STING激 动剂诱导抗肿瘤免疫的能力有限。因此,开发具有高 生物利用度的药物载体对于提高cGAS-STING激动剂 的治疗效果具有重要意义。此外, 靶向小分子药物应 用的另一个挑战是给药途径。CDNs不稳定的特性使 其给药方式限制在瘤内给药等局部给药方式。传统 的肿瘤内注射 STING激动剂存在两个主要问题。首 先,由于不同肿瘤病变之间的异质性,即使在同一个 宿主体中,瘤内注射诱导的抗肿瘤免疫也不能覆盖所 有肿瘤抗原图谱[113]。其次,对于一些无法瘤内给药的 肿瘤类型, STING激动剂的使用效果大打折扣^[13]。因 此,开发一种能够全身给药的新型给药系统或新型 STING激动剂将更有临床应用价值。

4 cGAS-STING激动剂与癌症治疗方法的联合用药

4.1 cGAS-STING激动剂与放疗、化疗和靶向疗 法的联合用药

越来越多的证据表明, cGAS-STING激动剂

联合放疗、化疗和靶向治疗等传统抗肿瘤治疗手 段具有较好的协同抗癌效果。最近的临床前研究 显示,相对于单独的放疗治疗,STING激动剂联 合放疗在不同的肿瘤模型中都可显著增强抗肿瘤 免疫反应^[15,114-115]。LIU等^[129]通过高通量筛选获得 的cGAS激动剂Brivanib与顺铂具有协同抗肿瘤作 用。机制研究发现, Brivanib直接靶向 cGAS并增强 其与dsDNA结合能力,进而促进cGAS-STING通路 的活化,以I型干扰素依赖的方式促进CD8+T细胞 的功能,最终促进抗肿瘤免疫^[116]。LI等^[117]报道了 2',3'-cGAMP联合化疗药物5-氟尿嘧啶(5-FU)能有 效减缓结肠癌的进展,并缓解5-FU对肠道的副作用。 在鳞状细胞癌小鼠模型中, 2',3'-cGAMP与顺铂联 合治疗也显示出显著的协同抗肿瘤效果[118]。此外, STING激动剂联合靶向疗法,也可以呈现出协同抗 肿瘤效果。LU等^[119]发现, STING激活剂联合表皮生 长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂西妥昔单抗(Cetuximab)能显著促进HPV阳 性的头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者的抗肿瘤反应。

4.2 cGAS-STING激动剂与免疫治疗的联合用药

单用或联合ICI治疗是一种潜在的新型抗肿瘤 疗法,目前正处于临床研究阶段。尽管ICI治疗可以 通过重塑肿瘤免疫微环境而诱导肿瘤消退,但在实 际临床应用中仍存在响应率低的局限性。而cGAS-STING激动剂是ICI联合治疗的理想候选药物,被 认为是抗PD-1/PD-L1疗法理想的增敏剂。STING 激动剂可促进T细胞向肿瘤部位的浸润, 增强ICI 的治疗效果。MAI等^[120]研发了由STING激动剂 2',3'-cGAMP、TLR9配体CpG和肿瘤抗原肽组成的 纳米多孔微粒疫苗——µGCVax, µGCVax能促进抗 原特异性T细胞增殖和肿瘤浸润,在肺转移性黑色素 瘤、原发性乳腺癌、皮下结直肠癌和HER2阳性乳 腺癌小鼠模型中均可抑制肿瘤进程。SIVICK等^[121] 也证实高剂量的STING激动剂ADU-S100可诱导肿 瘤消融,低剂量给药诱导肿瘤特异性CD8⁺效应T细胞 的局部激活,这些细胞负责持久的抗肿瘤免疫,可以 通过联合检查点抑制剂(checkpoint inhibitors, CPIs) 增强抗肿瘤免疫。WILSON等[122]发现,在B16黑色 素瘤小鼠模型中, STING激动剂聚β-氨基酯(PBAE-CDN)纳米颗粒联合抗PD-1抗体也显示出协同抗癌 作用。这种联合治疗的另一个优点是PD-1/PD-L1阻

断剂使用可以中和STING激动剂使用的免疫抑制作 用。GRABOSCH等^[123]研究发现,顺铂诱导的cGAS-STING激活在体外和体内均可以上调PD-L1的表达, 且在铂敏感模型中单独使用抗PD-L1或在铂耐药模 型中联合使用顺铂均可延长小鼠生存期。CAR-T细 胞对人类表达CD19的B细胞恶性肿瘤具有实质性的 抑制活性^[124-125]。然而,使用CAR-T细胞疗法治疗实 体瘤患者却不太成功^[126-127]。CAR-T细胞治疗实体 肿瘤的潜在障碍包括肿瘤微环境中CAR-T细胞浸润 性和持久性受限、免疫抑制TME介导的CAR-T功能 受损以及细胞衰竭。令人惊喜的是,XU等^[128]研究发 现,联合使用STING激动剂可促进乳腺癌中CAR-T 细胞的细胞浸润和维持,具有协同抗肿瘤作用。

上述研究表明, cGAS-STING激动剂通过联合 传统抗肿瘤疗法或免疫疗法在抗肿瘤免疫治疗中具 有广泛的应用前景。

5 结语和展望

相比于正常组织细胞,肿瘤细胞具有基因组稳 定性低和应激压力大的特征,导致肿瘤细胞质中出 现较多来源于细胞核或线粒体的dsDNA。这些细胞 质中的dsDNA可作为损伤相关分子模式激活肿瘤细 胞中的cGAS-STING通路,进一步通过下游I型干扰 素或NF-κB通路调控肿瘤的发生发展。当前大量研 究表明, cGAS-STING途径可通过复杂的调控机制 在抗肿瘤免疫应答的启动和维持中发挥关键作用, 已成为癌症治疗的热门靶点之一。目前靶向cGAS-STING通路的特异性小分子激动剂的开发和优化 取得了一定进展,联合放疗、化疗、靶向治疗和免 疫治疗也展现出良好的协同抗癌效果。然而, 靶向 cGAS-STING的小分子激动剂药物仍然较为普遍地 存在着因化学性质不稳定而易在体内降解、脱靶效 应、肿瘤部位递送效率低以及潜在的副作用等缺点。 通过设计能够在肿瘤部位特异性释放的新型递送载 体, 或通过化学修饰提高药物的稳定性和药效, 从而 提高递送效率和靶向性,是目前靶向cGAS-STING 途径开发抗癌药物的热点之一。

肿瘤细胞可通过下调cGAS-STING通路中关键组分的表达,或降低细胞中cGAMP等第二信使的含量抑制cGAS-STING通路的激活,从而实现免疫逃逸。这提示我们不仅要关注该通路的关键组分,肿瘤负向调控cGAS-STING途径的机制同样具有

潜在价值。值得注意的是,先前有研究表明cGAS-STING在特定条件下可能会发挥促肿瘤的免疫抑制 功能,这与通路活化的强度、持续时间和所处的肿 瘤发生发展阶段密切相关。提示我们在靶向cGAS-STING途径及其调控机制的药物开发中需要通过合 理的治疗策略维持适当的激活程度,避免通路过度 活化引发的促肿瘤慢性炎症或肿瘤细胞转移,提高 靶向cGAS-STING的治疗效果,改善患者的预后。

参考文献 (References)

- TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, doi: 10.1158/1055-9965.Epi-15-0578.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] YUM S, LI M, CHEN Z J. Old dogs, new trick: classic cancer therapies activate cgas [J]. Cell Res, 2020, 30(8): 639-48.
- [4] JOO W D, VISINTIN I, MOR G. Targeted cancer therapy are the days of systemic chemotherapy numbered [J]? Maturitas, 2013, 76(4): 308-14.
- [5] CHANG L, RUIZ P, ITO T, et al. Targeting pan-essential genes in cancer: challenges and opportunities [J]. Cancer Cell, 2021, 39(4): 466-79.
- [6] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. Cell, 2021, 184(21): 5309-37.
- [7] SAMSON N, ABLASSER A. The cGAS-STING pathway and cancer [J]. Nat Cancer, 2022, 3(12): 1452-63.
- [8] SEN T, RODRIGUEZ B L, CHEN L, et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STINGmediated T-cell activation in small cell lung cancer [J]. Cancer Discov, 2019, 9(5): 646-61.
- [9] PETRASEK J, IRACHETA-VELLVE A, CSAK T, et al. Sting-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(41): 16544-9.
- [10] NASSOUR J, RADFORD R, CORREIA A, et al. Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis
 [J]. Nature, 2019, 565(7741): 659-63.
- [11] AHN J, XIA T, KONNO H, et al. Inflammation-driven carcinogenesis is mediated through STING [J]. Nat Commun, 2014, doi: 10.1038/ncomms6166.
- [12] LIU H, ZHANG H, WU X, et al. Nuclear cgas suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis [J]. Nature, 2018, 563(7729): 131-6.
- [13] RAMANJULU J M, PESIRIDIS G S, YANG J, et al. Design of amidobenzimidazole sting receptor agonists with systemic activity [J]. Nature, 2018, 564(7736): 439-43.
- [14] FU J, KANNE D B, LEONG M, et al. Sting agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to pd-1

blockade [J]. Sci Transl Med, 2015, doi: 10.1126/scitranslmed. aaa4306.

- [15] BAIRD J R, FRIEDMAN D, COTTAM B, et al. Radiotherapy combined with novel sting-targeting oligonucleotides results in regression of established tumors [J]. Cancer Res, 2016, 76(1): 50-61.
- [16] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9): 501-21.
- [17] ZHANG X, BAI X C, CHEN Z J. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway [J]. Immunity, 2020, 53(1): 43-53.
- [18] DU M, CHEN Z J. DNA-induced liquid phase condensation of cgas activates innate immune signaling [J]. Science, 2018, 361(6403): 704-9.
- [19] GAO P, ASCANO M, WU Y, et al. Cyclic [G(2',5')PA(3',5')P] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase [J]. Cell, 2013, 153(5): 1094-107.
- [20] CAO D, HAN X, FAN X, et al. Structural basis for nucleosomemediated inhibition of cgas activity [J]. Cell Res, 2020, 30(12): 1088-97.
- [21] XIE W, LAMA L, ADURA C, et al. Human cgas catalytic domain has an additional DNA-binding interface that enhances enzymatic activity and liquid-phase condensation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(24): 11946-55.
- [22] ISHIKAWA H, BARBER G N. Sting is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling [J]. Nature, 2008, 455(7213): 674-8.
- [23] SHANG G, ZHANG C, CHEN Z J, et al. Cryo-em structures of sting reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP [J]. Nature, 2019, 567(7748): 389-93.
- [24] ERGUN S L, FERNANDEZ D, WEISS T M, et al. Sting polymer structure reveals mechanisms for activation, hyperactivation, and inhibition [J]. Cell, 2019, 178(2): 290-301.
- [25] CIVRIL F, DEIMLING T, DE OLIVEIRA MANN C C, et al. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cgas [J]. Nature, 2013, 498(7454): 332-7.
- [26] KATO K, OMURA H, ISHITANI R, et al. Cyclic GMP-AMP as an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. Annu Rev Biochem, 2017, doi: 10.1146/ annurev-biochem-061516-044813.
- [27] DOBBS N, BURNAEVSKIY N, CHEN D, et al. Sting activation by translocation from the ER is associated with infection and autoinflammatory disease [J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(2): 157-68.
- [28] FANG R, WANG C, JIANG Q, et al. Nemo-ikkβ are essential for IRF3 and NF-κB activation in the cGAS-STING pathway [J]. J Immunol, 2017, 199(9): 3222-33.
- [29] LIU S, CAI X, WU J, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation [J]. Science, 2015, doi: 10.1126/science.aaa2630.
- [30] MOTWANI M, PESIRIDIS S, FITZGERALD K A. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(11): 657-74.
- [31] LI X D, WU J, GAO D, et al. Pivotal roles of cgas-cgamp signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects [J]. Science, 2013, 341(6152): 1390-4.

- [32] CHEN Q, SUN L, CHEN Z J. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing [J]. Nat Immunol, 2016, 17(10): 1142-9.
- [33] WEST A P, KHOURY-HANOLD W, STARON M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response [J]. Nature, 2015, 520(7548): 553-7.
- [34] COLLINS A C, CAI H, LI T, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune DNA sensor for mycobacterium tuberculosis [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(6): 820-8.
- [35] LUO J, SOLIMINI N L, ELLEDGE S J. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction [J]. Cell, 2009, 136(5): 823-37.
- [36] WOO S R, FUERTES M B, CORRALES L, et al. Sting-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors [J]. Immunity, 2014, 41(5): 830-42.
- [37] HARDING S M, BENCI J L, IRIANTO J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei [J]. Nature, 2017, 548(7668): 466-70.
- [38] RILEY J S, QUARATO G, CLOIX C, et al. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtdna release during apoptosis [J]. Embo J, 2018, doi: 10.15252/embj.201899238.
- [39] BAKHOUM S F, CANTLEY L C. The multifaceted role of chromosomal instability in cancer and its microenvironment [J]. Cell, 2018, 174(6): 1347-60.
- [40] TUCKER J D, PRESTON R J. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment [J]. Mutat Res, 1996, 365(1/2/3): 147-59.
- [41] BAKHOUM S F, KABECHE L, WOOD M D, et al. Numerical chromosomal instability mediates susceptibility to radiation treatment [J]. Nat Commun, 2015, doi: 10.1038/ncomms6990.
- [42] LEE H S, LEE N C, KOUPRINA N, et al. Effects of anticancer drugs on chromosome instability and new clinical implications for tumor-suppressing therapies [J]. Cancer Res, 2016, 76(4): 902-11.
- [43] BARBER G N. Sting: infection, inflammation and cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(12): 760-70.
- [44] LIU S, FENG M, GUAN W. Mitochondrial DNA sensing by sting signaling participates in inflammation, cancer and beyond [J]. Int J Cancer, 2016, 139(4): 736-41.
- [45] SANSONE P, SAVINI C, KURELAC I, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, doi: 10.1073/pnas.1704862114.
- [46] ABLASSER A, SCHMID-BURGK J L, HEMMERLING I, et al. Cell intrinsic immunity spreads to bystander cells via the intercellular transfer of cgamp [J]. Nature, 2013, 503(7477): 530-4.
- [47] CHEN Q, BOIRE A, JIN X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cgamp transfer [J]. Nature, 2016, 533(7604): 493-8.
- [48] SCHADT L, SPARANO C, SCHWEIGER N A, et al. Cancercell-intrinsic cgas expression mediates tumor immunogenicity [J]. Cell Rep, 2019, 29(5): 1236-48,e7.
- [49] YANG H, WANG H, REN J, et al. Cgas is essential for cellular senescence [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, doi: 10.1073/pnas.1705499114.
- [50] BHATELIA K, SINGH A, TOMAR D, et al. Antiviral signaling protein mita acts as a tumor suppressor in breast cancer by regu-

lating nf-kappab induced cell death [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(2): 144-53.

- [51] SUN L, WU J, DU F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type i interferon pathway [J]. Science, 2013, 339(6121): 786-91.
- [52] XIA T, KONNO H, AHN J, et al. Deregulation of sting signaling in colorectal carcinoma constrains DNA damage responses and correlates with tumorigenesis [J]. Cell Rep, 2016, 14(2): 282-97.
- [53] DE QUEIROZ N, XIA T, KONNO H, et al. Ovarian cancer cells commonly exhibit defective sting signaling which affects sensitivity to viral oncolysis [J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(4): 974-86.
- [54] KONNO H, YAMAUCHI S, BERGLUND A, et al. Suppression of sting signaling through epigenetic silencing and missense mutation impedes DNA damage mediated cytokine production [J]. Oncogene, 2018, 37(15): 2037-51.
- [55] FALAHAT R, BERGLUND A, PUTNEY R M, et al. Epigenetic reprogramming of tumor cell-intrinsic sting function sculpts antigenicity and t cell recognition of melanoma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, doi: 10.1073/pnas.2013598118.
- [56] MOREL K L, SHEAHAN A V, BURKHART D L, et al. Ezh2 inhibition activates a dsrna-sting-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer [J]. Nat Cancer, 2021, 2(4): 444-56.
- [57] WU L, CAO J, CAI W L, et al. Kdm5 histone demethylases repress immune response via suppression of sting [J]. PLoS Biol, 2018, doi: 10.1371/journal.pbio.2006134.
- [58] GRIEVES J L, FYE J M, HARVEY S, et al. Exonuclease trex1 degrades double-stranded DNA to prevent spontaneous lupuslike inflammatory disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(16): 5117-22.
- [59] VANPOUILLE-BOX C, ALARD A, ARYANKALAYIL M J, et al. DNA exonuclease trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity [J]. Nat Commun, 2017, doi: 10.1038/ ncomms15618.
- [60] LI L, YIN Q, KUSS P, et al. Hydrolysis of 2'3'-cgamp by enpp1 and design of nonhydrolyzable analogs [J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(12): 1043-8.
- [61] LI J, DURAN M A, DHANOTA N, et al. Metastasis and immune evasion from extracellular cgamp hydrolysis [J]. Cancer Discov, 2021, 11(5): 1212-27.
- [62] MALTBAEK J H, CAMBIER S, SNYDER J M, et al. Abcc1 transporter exports the immunostimulatory cyclic dinucleotide cgamp [J]. Immunity, 2022, 55(10): 1799-812,e4.
- [63] WU S, ZHANG Q, ZHANG F, et al. Her2 recruits akt1 to disrupt sting signalling and suppress antiviral defence and antitumour immunity [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(8): 1027-40.
- [64] GONUGUNTA V K, SAKAI T, POKATAYEV V, et al. Trafficking-mediated sting degradation requires sorting to acidified endolysosomes and can be targeted to enhance anti-tumor response [J]. Cell Rep, 2017, 21(11): 3234-42.
- [65] SONG S, PENG P, TANG Z, et al. Decreased expression of sting predicts poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. Sci Rep, 2017, doi: 10.1038/srep39858.
- [66] HU J, SANCHEZ-RIVERA F J, WANG Z, et al. Sting inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma [J]. Nature, 2023, 616(7958): 806-13.

- [67] VATNER R E, JANSSEN E M. Sting, dcs and the link between innate and adaptive tumor immunity [J]. Mol Immunol, 2019, doi: 10.1016/j.molimm.2017.12.001.
- [68] YUM S, LI M, FANG Y, et al. Tbk1 recruitment to sting activates both IRF3 and nf-kappab that mediate immune defense against tumors and viral infections [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, doi: 10.1073/pnas.2100225118.
- [69] FUERTES M B, KACHA A K, KLINE J, et al. Host type i ifn signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8alpha⁺ dendritic cells [J]. J Exp Med, 2011, 208(10): 2005-16.
- [70] LORENZI S, MATTEI F, SISTIGU A, et al. Type i ifns control antigen retention and survival of CD8alpha⁺ dendritic cells after uptake of tumor apoptotic cells leading to cross-priming [J]. J Immunol, 2011, 186(9): 5142-50.
- [71] PARKES E E, WALKER S M, TAGGART L E, et al. Activation of sting-dependent innate immune signaling by s-phase-specific DNA damage in breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, doi: 10.1093/jnci/djw199.
- [72] DEMARIA O, DE GASSART A, COSO S, et al. Sting activation of tumor endothelial cells initiates spontaneous and therapeutic antitumor immunity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(50): 15408-13.
- [73] WANG X, ZHANG H, WANG Y, et al. DNA sensing via the cgas/sting pathway activates the immunoproteasome and adaptive T-cell immunity [J]. EMBO J, 2023, doi: 10.15252/ embj.2022110597.
- [74] LI W, LU L, LU J, et al. CGAS-STING-mediated DNA sensing maintains CD8⁺ T cell stemness and promotes antitumor t cell therapy [J]. Sci Transl Med, 2020, doi: 10.1126/scitranslmed. aay9013.
- [75] NICOLAI C J, WOLF N, CHANG I C, et al. Nk cells mediate clearance of CD8⁺ T cell-resistant tumors in response to sting agonists [J]. Sci Immunol, 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.aaz2738.
- [76] MARCUS A, MAO A J, LENSINK-VASAN M, et al. Tumorderived cgamp triggers a sting-mediated interferon response in non-tumor cells to activate the nk cell response [J]. Immunity, 2018, 49(4): 754-63,e4.
- [77] LU L, YANG C, ZHOU X, et al. Sting signaling promotes nk cell antitumor immunity and maintains a reservoir of TCF-1⁺ NK cells [J]. Cell Rep, 2023, doi: 10.1016/j.celrep.2023.113108.
- [78] LAM A R, BERT N L, HO S S, et al. Rae1 ligands for the nkg2d receptor are regulated by sting-dependent DNA sensor pathways in lymphoma [J]. Cancer Res, 2014, 74(8): 2193-203.
- [79] SUN F, LIU Z, YANG Z, et al. The emerging role of sting-dependent signaling on cell death [J]. Immunol Res, 2019, 67(2/3): 290-6.
- [80] DOU Z, GHOSH K, VIZIOLI M G, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer [J]. Nature, 2017, 550(7676): 402-6.
- [81] FRANCICA B J, GHASEMZADEH A, DESBIEN A L, et al. Tnfalpha and radioresistant stromal cells are essential for therapeutic efficacy of cyclic dinucleotide sting agonists in nonimmunogenic tumors [J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(4): 422-33.
- [82] HSU Y A, HUANG C C, KUNG Y J, et al. The anti-proliferative effects of type i ifn involve stat6-mediated regulation of sp1 and bcl6 [J]. Cancer Lett, 2016, 375(2): 303-12.

- [83] ZHANG L, JIANG C, ZHONG Y, et al. Sting is a cell-intrinsic metabolic checkpoint restricting aerobic glycolysis by targeting hk2 [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(8): 1208-22.
- [84] AN X, ZHU Y, ZHENG T, et al. An analysis of the expression and association with immune cell infiltration of the cgas/sting pathway in pan-cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, doi: 10.1016/j.omtn.2018.11.003.
- [85] COPPE J P, PATIL C K, RODIER F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic ras and the p53 tumor suppressor [J]. PLoS Biol, 2008, 6(12): 2853-68.
- [86] WANG H, HU S, CHEN X, et al. Cgas is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(7): 1637-42.
- [87] LEMOS H, MOHAMED E, HUANG L, et al. Sting promotes the growth of tumors characterized by low antigenicity via ido activation [J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2076-81.
- [88] MUNN D H, MELLOR A L. Ido in the tumor microenvironment: Inflammation, counter-regulation, and tolerance [J]. Trends Immunol, 2016, 37(3): 193-207.
- [89] NI H, ZHANG H, LI L, et al. T cell-intrinsic sting signaling promotes regulatory t cell induction and immunosuppression by upregulating foxp3 transcription in cervical cancer [J]. J Immunother Cancer, 2022, doi: 10.1136/jitc-2022-005151.
- [90] LIANG D, HUANG X D, DONG G J, et al. Activated sting enhances tregs infiltration in the hpv-related carcinogenesis of tongue squamous cells via the c-jun/ccl22 signal [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(11): 2494-503.
- [91] LI S, MIRLEKAR B, JOHNSON B M, et al. Sting-induced regulatory b cells compromise nk function in cancer immunity [J]. Nature, 2022, 610(7931): 373-80.
- [92] WU J, DOBBS N, YANG K, et al. Interferon-independent activities of mammalian sting mediate antiviral response and tumor immune evasion [J]. Immunity, 2020, 53(1): 115-26,e5.
- [93] BAKHOUM S F, NGO B, LAUGHNEY A M, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response [J]. Nature, 2018, 553(7689): 467-72.
- [94] CONLON J, BURDETTE D L, SHARMA S, et al. Mouse, but not human sting, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid [J]. J Immunol, 2013, 190(10): 5216-25.
- [95] YUNG R, SEYFODDIN V, GUISE C, et al. Efficacy against subcutaneous or intracranial murine gl261 gliomas in relation to the concentration of the vascular-disrupting agent, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (dmxaa), in the brain and plasma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3): 639-49.
- [96] HANTEL C, OZIMEK A, LIRA R, et al. Tnf alpha signaling is associated with therapeutic responsiveness to vascular disrupting agents in endocrine tumors [J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, doi: 10.1016/j.mce.2015.12.009.
- [97] LARA P N, DOUILLARD J Y, NAKAGAWA K, et al. Randomized phase iii placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vadimezan (asa404) in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(22): 2965-71.
- [98] GAO P, ZILLINGER T, WANG W, et al. Binding-pocket and lidregion substitutions render human sting sensitive to the species-

specific drug dmxaa [J]. Cell Rep, 2014, 8(6): 1668-76.

- [99] ZHANG Y, SUN Z, PEI J, et al. Identification of α-mangostin as an agonist of human sting [J]. ChemMedChem, 2018, 13(19): 2057-64.
- [100] ZHANG K J, GU Q L, YANG K, et al. Anticarcinogenic effects of α-mangostin: a review [J]. Planta medica, 2017, 83(3/4): 188-202.
- [101] ROSS P, WEINHOUSE H, ALONI Y, et al. Regulation of cellulose synthesis in acetobacter xylinum by cyclic diguanylic acid [J]. Nature, 1987, 325(6101): 279-81.
- [102] ABLASSER A, GOLDECK M, CAVLAR T, et al. Cgas produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates sting [J]. Nature, 2013, 498(7454): 380-4.
- [103] DANILCHANKA O, MEKALANOS J J. Cyclic dinucleotides and the innate immune response [J]. Cell, 2013, 154(5): 962-70.
- [104] TANG C H, ZUNDELL J A, RANATUNGA S, et al. Agonistmediated activation of sting induces apoptosis in malignant b cells [J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2137-52.
- [105] OHKURI T, KOSAKA A, ISHIBASHI K, et al. Intratumoral administration of cgamp transiently accumulates potent macrophages for anti-tumor immunity at a mouse tumor site [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(6): 705-16.
- [106] WANG Z, CELIS E. Sting activator c-di-gmp enhances the antitumor effects of peptide vaccines in melanoma-bearing mice [J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(8): 1057-66.
- [107] KINKEAD H L, HOPKINS A, LUTZ E, et al. Combining stingbased neoantigen-targeted vaccine with checkpoint modulators enhances antitumor immunity in murine pancreatic cancer [J]. JCI Insight, 2018, doi: 10.1172/jci.insight.122857.
- [108] AGER C R, ZHANG H, WEI Z, et al. Discovery of iacs-8803 and iacs-8779, potent agonists of stimulator of interferon genes (sting) with robust systemic antitumor efficacy [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126640.
- [109] MERIC-BERNSTAM F, SWEIS R F, HODI F S, et al. Phase i dose-escalation trial of miw815 (adu-s100), an intratumoral sting agonist, in patients with advanced/metastatic solid tumors or lymphomas [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4): 677-88.
- [110] CHIN E N, YU C, VARTABEDIAN V F, et al. Antitumor activity of a systemic sting-activating non-nucleotide cgamp mimetic [J]. Science, 2020, 369(6506): 993-9.
- [111] PAN B S, PERERA S A, PIESVAUX J A, et al. An orally available non-nucleotide sting agonist with antitumor activity [J]. Science, 2020, doi: 10.1126/science.aba6098.
- [112] SHAE D, BECKER K W, CHRISTOV P, et al. Endosomolytic polymersomes increase the activity of cyclic dinucleotide sting agonists to enhance cancer immunotherapy [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(3): 269-78.
- [113] SIVICK K E, DESBIEN A L, GLICKMAN L H, et al. Magnitude of therapeutic sting activation determines CD8⁺ T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. Cell Rep, 2018, 25(11): 3074-85,e5.
- [114] DENG L, LIANG H, XU M, et al. Sting-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type i interferondependent antitumor immunity in immunogenic tumors [J]. Immunity, 2014, 41(5): 843-52.
- [115] PARK C G, HARTL C A, SCHMID D, et al. Extended release of perioperative immunotherapy prevents tumor recurrence and eliminates metastases [J]. Sci Transl Med, 2018, doi: 10.1126/sci-

translmed.aar1916.

- [116] LIU H, SU H, WANG F, et al. Pharmacological boosting of cgas activation sensitizes chemotherapy by enhancing antitumor immunity [J]. Cell Rep, 2023, doi: 10.1016/j.celrep.2023.112275.
- [117] LI T, CHENG H, YUAN H, et al. Antitumor activity of cgamp via stimulation of cgas-cgamp-sting-IRF3 mediated innate immune response [J]. Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep19049.
- [118] HARABUCHI S, KOSAKA A, YAJIMA Y, et al. Intratumoral sting activations overcome negative impact of cisplatin on antitumor immunity by inflaming tumor microenvironment in squamous cell carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2): 408-14.
- [119] LU S, CONCHA-BENAVENTE F, SHAYAN G, et al. Sting activation enhances cetuximab-mediated nk cell activation and dc maturation and correlates with HPV⁺ status in head and neck cancer [J]. Oral Oncol, 2018, 78: 186-93.
- [120] MAI J, LI Z, XIA X, et al. Synergistic activation of antitumor immunity by a particulate therapeutic vaccine [J]. Adv Sci, 2021, doi: 10.1002/advs.202100166.
- [121] SIVICK K E, DESBIEN A L, GLICKMAN L H, et al. Magnitude of therapeutic sting activation determines CD8⁺ T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. Cell Rep, 2018, 25(11): 3074-85,e5.
- [122] WILSON D R, SEN R, SUNSHINE J C, et al. Biodegradable

sting agonist nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy [J]. Nanomedicine, 2018, 14(2): 237-46.

- [123] GRABOSCH S, BULATOVIC M, ZENG F, et al. Cisplatin-induced immune modulation in ovarian cancer mouse models with distinct inflammation profiles [J]. Oncogene, 2019, 38(13): 2380-93.
- [124] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel car t-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2531-44.
- [125] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with b-cell lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2018, 378(5): 439-48.
- [126] BEATTY G L, O'HARA M H, LACEY S F, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor t cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial [J]. Gastroenterology, 2018, 155(1): 29-32.
- [127] TCHOU J, ZHAO Y, LEVINE B L, et al. Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(12): 1152-61.
- [128] XU N, PALMER D C, ROBESON A C, et al. Sting agonist promotes car t cell trafficking and persistence in breast cancer [J]. J Exp Med, 2021, doi: 10.1084/jem.20200844.