

cGAS-STING 信号通路与肿瘤相关性 研究进展

马肖静¹, 周慧婷¹, 董 熠², 李莹歌², 郑忠亮¹, 姚 颐²

(1. 武汉大学生命科学院, 湖北 武汉 430071;

2. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要: cGAS-STING 信号通路是细胞内一条重要的免疫应答通路, 通过调节起始免疫和适应性免疫在病原体感染和肿瘤中发挥重要调控作用, 并与多种人类自身免疫疾病相关。全文就 cGAS-STING 信号通路的调控、与肿瘤相关性和免疫治疗等方面进行阐述, 旨在为靶向该通路的免疫治疗提供理论基础。

关键词: cGAS-STING; 免疫应答; 肿瘤; 免疫治疗

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)07-0654-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B014

Progress in Correlation of cGAS-STING Signal Pathway with Tumor

MA Xiao-jing¹, ZHOU Hui-ting¹, DONG Yi², LI Ying-ge², ZHENG Zhong-liang¹, YAO Yi²

(1. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China;

2. People's hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: cGAS-STING signaling pathway is one of the most significant immune response pathway in cells. Through the regulation of innate immunity and adaptive immunity, it plays an important role in pathogen infection, tumors, as well as several human autoimmune diseases. This article reviews the function, regulation of the cGAS-STING signal pathway, its correlation with tumor and application in immunity therapy, which may provide the information for anticancer therapy.

Subject words: cGAS-STING; immune response; tumor; immune therapy

癌症和免疫系统存在相互调控的关系。免疫系统能够通过免疫监视选择性地识别和杀伤肿瘤细胞;相应地,肿瘤细胞也已经进化出多种机制绕过该过程并劫持免疫系统促进肿瘤的发生。免疫系统在抑制和促进癌症发生中的双重调控给治疗前景带来很大的挑战^[1]。

cGAS(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是近年来研究中普遍关注的细胞质 DNA 模式识别受体。通过感知出现在细胞质内异常 DNA 而调控下游的免疫应答,在肿瘤的发生发展中扮演着双重调控作用。

通信作者: 姚颐, 副主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌解放路 238 号(430060); E-mail: yaoyi2018@whu.edu.cn

收稿日期: 2018-09-04; **修回日期:** 2018-11-22

1 cGAS-STING 信号通路及其功能

1.1 cGAS-STING 信号通路转导

cGAS-STING 信号通路是细胞质内一条重要的 DNA 感知通路。正常细胞的 DNA 位于细胞核或者线粒体内不会被细胞质 cGAS 识别, 而当外源物感染或者自身 DNA 损伤泄漏到细胞质才会被 cGAS 识别。DNA 结合会诱导 cGAS 构象变化并催化环鸟嘌呤腺嘌呤(cyclic GMP-AMP, cGAMP)的产生。cGAMP 作为第二信使, 招募位于内质网上效应器蛋白 STING(stimulator of interferon, STING), 促进 STING 从内质网通过高尔基体到核周围的运输, 磷酸化激活 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase

1, TBK1), 促进 IRF3 和 NF- κ B 的核转位, 产生 I 型干扰素 (interferons, IFNs)、前炎症因子和趋向因子等参与起始免疫应答, 并在必要时通过抗原呈递作用激活适应性免疫应答。

1.2 cGAS-STING 信号通路的激活

病原体感染、肿瘤 DNA 和自身 DNA 损伤是诱发 cGAS-STING 信号激活的三个重要因素, 表明该信号通路抗病毒、抗肿瘤和自身免疫疾病的联系。

巨细胞病毒^[2]、乙肝病毒^[3]等 DNA 病毒均能激活 cGAS-STING 信号通路, 引起抗病毒免疫应答。在小肠细胞中, 活化的 cGAS-STING 信号通路产生大量的干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs), 从而赋予人小肠细胞对于轮状病毒的抵抗能力^[4]。而在抗原呈递细胞 (antigen presenting cells, APCs) 中, STING 缺陷则削弱了小鼠抗腺病毒的起始免疫应答^[5]。

癌细胞中普遍存在的氧化应激, 代谢速率异常等都可能造成核或者线粒体 DNA 损伤^[6]。细胞核内的 DNA 损伤会造成细胞质中 DNA 积累, 尤其是细胞质中微核的形成^[7], 从而激活 cGAS-STING 通路^[8]。此外, 肿瘤细胞由于基因组不稳定, 缺氧等压力造成的细胞死亡也会提供充足的 DNA 用于激活抗原呈递细胞中的 cGAS^[9]。

自身 DNA 损伤引起的 cGAS-STING 信号激活与多种自身免疫疾病的表征相关, 而这至少在两种鼠的模型中 (DNase II 和 DNase III) 得到验证^[10-11]。通常情况下, 自身基因组损伤会招募 DNA 损伤修复 (DDRs) 来进行修复, 然而严重受损的 DNA 泄漏到细胞质内持续促进 cGAS-STING 依赖的炎症因子产生。毛细血管扩张共济失调变体 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 是 DNA 损伤修复关键蛋白, 在多种癌细胞中发现 ATM 突变情况, 造成毛细血管扩张共济失调 (ataxia-telangiectasia, AT) 疾病, 它是一种类似于癌症的具有多种炎症性的临床表现。研究表明, DNA 损伤时, DNA 修复激酶 ATM 缺失会激发 STING 通路依赖的 IFNs 产生, 有效阻止了微生物感染, 而持续产生的 IFNs 会诱导炎症和自身免疫症状^[12]。

1.3 cGAS-STING 信号通路的调控

除了特定的 DNA 激活, 其他 PRRs 活化也会影响 cGAS-STING 信号通路。细胞核 DNA 感受器干扰素 γ 诱导蛋白 16 (interferon gamma inducible protein 16, IFI16) 在活化后也能够间接激活 cGAS-STING 信

号。炎症形成需要凋亡相关点状蛋白 (the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)、含半胱氨酸的前天冬氨酸酶 1 (procaspase-1) 和特异受体蛋白的参与。在疱疹病毒感染的细胞中, 活化的 IFI16 会形成 IFI16-ASC-procaspase-1 炎症复合物并转运至细胞质内并特异性激活 cGAS-STING 信号通路^[13]。此外, RIG-1-MAVS 信号是细胞质 RNA 重要感知通路, 研究表明, cGAS-STING 信号缺失的小鼠对于西尼罗病毒这种单链 RNA 病毒具有更强的感染性; 而 RNA:DNA 双链病毒也能够结合 cGAS 导致 IFNs 的产生^[14]。

为了保持自稳态, 机体本身存在多种因素参与协调 cGAS-STING 信号。DNA 酶 III (DNase III) 是细胞质的外切核酸酶, 能降解还未修复的受损 DNA^[15], 使之无法被细胞质内 cGAS 识别; 而激活剂环二核苷酸 (cyclin dinucleic acid, CDNs) 在激活 cGAS-STING 信号的同时也会促进自噬相关基因 1 (autophagy related gene, ATG1) 和 Beclin-1 表达从而负调节该通路^[16]。新发现的 STING 转录体能够从多个位点抑制该通路^[17], 通过这些多重调控, STING 信号在机体内维持必要的平衡状态。

综上所述, 病原体感染和肿瘤 DNA 会促进 cGAS-STING 信号通路的激活, 发挥抗病毒、抗肿瘤作用。而自身 DNA 损伤诱导的信号通路激活可能预示着炎症和自身免疫疾病的发生。

2 cGAS-STING 信号通路与肿瘤

2.1 抑制肿瘤作用

有效的抗肿瘤免疫依赖 APCs 将肿瘤抗原提呈给 CD8+T 细胞, APCs 的激活需要起始免疫应答参与。而 cGAS-STING 信号在起始免疫和适应性免疫之间发挥重要作用^[8]。

STING 诱导了共刺激因子的表达, 促进树突细胞 (dendritic cell, DC) 成熟, 而 DC 作为专职抗原提呈细胞, 起始适应性免疫应答^[18]。肿瘤细胞中激活的 cGAS-STING 通路促进了抗肿瘤作用。在小鼠的结肠腺癌模型中, 使用 STING 激活剂激活 DC, 促进提呈抗原给 CD8+T 细胞发挥抗肿瘤作用, 而 STING 缺陷的小鼠显著性抑制 cGAMP 的抗肿瘤效果^[19]。在抗原性肿瘤中, 辐照导致的 DNA 损伤会激活

STING 信号调控的起始免疫应答^[20],而 STING 剥夺会极大影响辐照的肿瘤治疗效果;且在辐照治疗时添加 cGAMP 表现出更好的辐照效果^[21]。

癌细胞中普遍存在 DNA 损伤。DNA 损伤激活的 cGAS-STING 通路能够抑制病毒的感染。基质抗原 2(stromal antigen 2,STAG2) 是协调染色单体分离的重要蛋白,在多种癌细胞中存在 STAG2 失活的情况,这造成的基因组损伤和 IFNs 的产生,抑制了病毒的感染^[4]。

2.2 促进肿瘤作用

慢性炎症因具有肿瘤浸润性效应而成为诱发肿瘤发生的一个重要因素,而该效应是由于 TNF- β 依赖的 ROS 产生和 NF- κ B 或 TNF- β 依赖的胞苷脱氨酶激活导致的基因组的不稳定性和增加的突变率产生^[22]。而 NF- κ B 和 IRF3/7 等信号通路产生的众多促炎症细胞因子,在慢性炎症和肿瘤的发生过程发挥重要作用。

研究表明,STING 缺陷的小鼠对二甲基萘(7,12-dimethylbenz(a)anthracene,DMB 诱导的皮肤癌更有拮抗性,DMBA 诱导的核 DNA 泄露到细胞质,激活了 STING 依赖的细胞因子产生,炎症性细胞因子水平随之增大,造成炎症驱动的肿瘤发生^[23]。在路易斯肺癌中,STING 信号促进了免疫检查点因子吡咯胺 2,3- 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO) 的表达,抑制了 CD8+T 细胞活性,促进肿瘤发生;而在高抗原性的 B16 黑色素瘤中,STING 却不能促进高抗原性肿瘤的发生,并由此指出肿瘤细胞的抗原性在决定该信号通路的作用中发挥的作用^[24]。此外,脑转移癌细胞会将气体分子 cGAMP 分泌到宿主的星形胶质细胞中,引发下游 STING 依赖的信号通路支持转移性细胞的生长,而使用间隙连接抑制剂能有效阻止该传递过程^[25]。

3 cGAS-STING 通路与肿瘤免疫治疗

多项抗肿瘤的免疫治疗涉及到 cGAS-STING 通路。辐照治疗激活 STING 信号调控的起始免疫应答^[20],而 STING 剥夺会极大影响辐照的肿瘤治疗效果^[21]。此外,使用 STING 激活剂,如 cGAMP、CDNs 等,联合免疫检查点治疗是一个重要的抗肿瘤策略。研究中,添加 cGAMP 促进 DC 提呈抗原的能力,联合使

用 cGAMP 和程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1,PD-L1)对小鼠的黑色素瘤模型的治疗效果更佳^[26]。在耐受性肿瘤中,STING 激活剂和 OX40 受体以及 PD-L1 阻塞能够激活免疫降低肿瘤的产生^[27]。氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-Fu)是一个临床上抗肿瘤药物,它能够干预 DNA 合成并具有明显的副效应,而 CGAMP 联合使用不仅提升了 5-Fu 抗肿瘤效果,还能够衰弱 5-Fu 诱导的负效应^[19]。肿瘤微粒疫苗通过 cGAS-STING 信号通路促进 DC 提呈抗原而发挥效应^[28]。

肿瘤基因组呈现高度的不稳定性,由此产生的基因片段进入染色质能促进 cGAS-STING 通路激活^[29]。而在多种肿瘤细胞中出现该通路失活的情况,这可能与 cGAS 启动子高度甲基化,乙酰化等表观修饰有关^[30-31]。一方面,它抑制了癌细胞 DNA 损伤引起的免疫应答,促进癌细胞的免疫逃逸。另一方面,免疫系统缺陷促进了 HSV-1、VV 等病毒感染,这一表现为溶瘤病毒治疗癌症带来希望。溶瘤病毒治疗是利用肿瘤细胞代谢失调,具有易感性的特点,选择或修饰的病毒能够特异性地复制和破坏肿瘤组织,并进一步扩大抗肿瘤免疫应答,然而相关研究十分匮乏,仍需要更深入的研究证实其效应。

目前,这些研究还都是仅限于基础实验当中,如何优化条件能够达到临床的需要是值得深思的问题。

cGAS-STING 信号通路在抗病毒、抗肿瘤以及自免疫疾病中扮演着重要的作用。错综复杂的肿瘤微环境给抗肿瘤治疗带来很大困扰,使人们无法单一判断该通路对于肿瘤的影响,靶向该通路的免疫治疗距离临床实践还需要更深入的研究。

参考文献:

- [1] Bose D. CGAS/STING pathway in cancer: jekyll and hyde story of cancer immune response [J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(11):piiE2456.
- [2] Lio CW, McDonald B, Takahashi M, et al. CGAS-STING signaling regulates initial innate control of cytomegalovirus infection[J]. *J Virol*, 2016,90(17):7789-7797.
- [3] Liu S, Zhao K, Su X, et al. Mita/Sting and its alternative splicing isoform mrp restrict hepatitis B virus replication [J]. *PLoS One*, 2017,12(1):e0169701.
- [4] Ding S, Diep J, Feng N, et al. Stag2 deficiency induces interferon responses via Cgas-Sting pathway and restricts

- virus infection[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1485.
- [5] Anghelina D, Lam E, Falck-Pedersen E. Diminished innate antiviral response to adenovirus vectors in Cgas/Sting-Deficient mice minimally impacts adaptive immunity[J]. *J Virol*, 2016, 90(13): 5915–5927.
- [6] Iurescia S, Fioretti D, Rinaldi M. Targeting cytosolic nucleic acid-sensing pathways for cancer immunotherapies[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 711.
- [7] Harding SM, Benci JL, Irianto J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei[J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 466–470.
- [8] Li T, Chen ZJ. The Cgas-Cgamp-Sting pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287–1299.
- [9] Xu MM, Pu Y, Han D, et al. Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial DNA for cross-priming through signal regulatory protein alpha signaling[J]. *Immunity*, 2017, 47(2): 363–373, e365.
- [10] Konno H, Konno K, Barber GN. Cyclic dinucleotides trigger Ulk1 (Atg1) phosphorylation of sting to prevent sustained innate immune signaling[J]. *Cell*, 2013, 155(3): 688–698.
- [11] Gray EE, Treuting PM, Woodward JJ, et al. Cutting edge: cgas is required for lethal autoimmune disease in the trex1-deficient mouse model of aicardi-goutieres syndrome[J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 1939–1943.
- [12] Hartlova A, Ertmann SF, Raffi FA, et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor sting to promote anti-microbial innate immunity[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 332–343.
- [13] Ansari MA, Dutta S, Veetil MV, et al. Herpesvirus genome recognition induced acetylation of nuclear IFI16 is essential for its cytoplasmic translocation, inflammasome and IFN-beta responses[J]. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(7): 40.
- [14] Mankan AK, Schmidt T, Chauhan D, et al. Cytosolic RNA:DNA hybrids activate the cgas-sting Axis[J]. *EMBO J*, 2014, 33(24): 2937–2946.
- [15] Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease trex1 degradation and potentiates sting-dependent immune sensing[J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 482–495.
- [16] Liang Q, Seo GJ, Choi YJ, et al. Crosstalk between the Cgas DNA sensor and beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(2): 228–238.
- [17] Wang PH, Fung SY, Gao WW, et al. A novel transcript isoform of sting that sequesters cgamp and dominantly inhibits innate nucleic acid sensing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(8): 4054–4071.
- [18] Li XD, Wu JX, Gao DX, et al. Pivotal roles of cgas-cgamp signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects[J]. *Science*, 2013, 341(6152): 1390–1394.
- [19] 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, 6: 19049.
- [20] Durante M, Formenti SC. Radiation-induced chromosomal aberrations and immunotherapy: micronuclei, cytosolic dna, and interferon-production pathway[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 192.
- [21] Deng L, Liang H, Xu M, et al. Sting-dependent cytosolic dna sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 843–852.
- [22] Weber R, Fleming V, Hu X, et al. Myeloid-derived suppressor cells hinder the anti-cancer activity of immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1310.
- [23] Ahn J, Xia T, Konno H, et al. Inflammation-driven carcinogenesis is mediated through sting[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5166.
- [24] 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): 2076–2081.
- [25] Chen Q, Boire A, Jin X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cgamp transfer[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 493–498.
- [26] 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): 1637–1642.
- [27] Foote JB, Kok M, Leatherman JM, et al. A sting agonist given with ox40 receptor and PD-L1 modulators primes immunity and reduces tumor growth in tolerized mice[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(6): 468–479.
- [28] Zhang H, Tang K, Zhang Y, et al. Cell-free tumor microparticle vaccines stimulate dendritic cells via cgas/sting signaling[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(2): 196–205.
- [29] Bakhom Samuel F, Bryan Ngo, Ashley M, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 467–472.
- [30] 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): 282–297.
- [31] 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): 2037–2051.