

DOI: 10.13376/j.cbls/2023131

文章编号: 1004-0374(2023)09-1192-08

胞内DNA感受器及其在癌症中的研究进展

葛刘欣, 周佳敏, 林 玮, 李科志, 周素芳*

(广西医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 广西
高校生物分子医学研究重点实验室, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021)

摘要: 胞内 DNA 感受器是 DNA 片段的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 通过激活细胞内部的不同信号通路参与调控先天免疫防御和细胞程序性死亡, 不同感受器之间存在调节作用, 共同维持机体的稳态。随着研究的深入, 发现胞内 DNA 感受器的表达在肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 其参与肿瘤免疫调节的功能有望作为抗癌新靶点, 为临床肿瘤治疗提供更多新方向。本综述旨在介绍胞内 DNA 感受器的激活机制和肿瘤调节机制, 及其在临床抗癌研究和应用中的最新进展。

关键词: DNA 感受器; 模式识别受体; 免疫防御; 细胞死亡; 肿瘤调节机制

中图分类号: R392; R73 **文献标志码:** A

Research progress of intracellular DNA sensor and its application in cancer

GE Liu-Xin, ZHOU Jia-Min, LIN Wei, LI Ke-Zhi, ZHOU Su-Fang*

(Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of Regional High-Frequency Tumors of the Ministry of Education, Key Laboratory of Biomolecular Medicine Research in Guangxi Universities, Key Laboratory of Longevity and Aging-related Diseases of the Ministry of Education, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Intracellular DNA biosensor is the pattern recognition receptor (PRR) of DNA fragment, which participates in the regulation of innate immune defense and programmed cell death by activating different signal pathways. With the deepening of research, the expression of intracellular DNA sensor has been demonstrated to play an important role in the occurrence and development of tumor. Its function of participating in tumor immune regulation is expected to be a new target of anticancer and provide more new directions for clinical tumor therapy. This review introduces the activation mechanism and tumor regulation mechanism of intracellular DNA sensor, as well as the latest progress in clinical anticancer research and application.

Key words: DNA sensor; pattern recognition receptor; immune defense; cell death; tumor regulatory mechanism

病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 是激活免疫反应的信号分子^[1], 可激活不同的 PRR, 包括 Toll 样受体、视黄酸诱导基因-1 (RIG-1) 样受体、胞内 DNA 感受器以及核苷酸结合寡聚结构域 (NOD) 样受体^[2], 进而启动机体的固有免疫和获得性免疫, 应对微生物感染、创伤、缺血和组织损伤等极端情况。胞内 DNA 感受器作为 PRR 的一员, 其本质是能够识别非己或异常的双链 DNA (dsDNA) 片段的蛋白分子^[3],

通过激活不同的信号通路, 启动天然免疫系统和参与细胞程序性死亡的调节。此外, 胞内 DNA 感受器激活免疫和调节细胞死亡通路的功能存在相互作用, 如辐射可以激活胞内 DNA 感受器 Z-DNA 结合蛋白 1 (ZBP1) 介导的细胞坏死性凋亡通路, ZBP1

收稿日期: 2023-03-13; 修回日期: 2023-04-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(82273103, 81872491);
区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室/广西
重点实验室自主课题(GKE-ZZ202127, ZZ202007)

*通信作者: E-mail: zsf200000@163.com

激活程序性坏死的执行蛋白 MLKL 靶向线粒体膜形成孔隙, 导致线粒体 DNA 释放到胞质进一步激活胞内 DNA 感受器环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS), 通过 cGAS-STING 通路介导的细胞自噬清除胞内线粒体 DNA, 进而拮抗更多胞内 DNA 感受器的活化 (图 1)。胞内 DNA 感受器在抑制细菌病毒的感染和复制, 增强机体肿瘤免疫原性等方面发挥重要作用^[4-5]。近几十年, 癌症的发病率和致死率逐年上升, 临床耐药问题频发, 肿瘤免疫的研究成为热门领域。DNA 感受器与癌症关系的研究与应用逐渐深入^[6], 有望发现新的抗癌靶点。本文旨在介绍 DNA 感受器在激活免疫应答和调控细胞程序性死亡方面的机制、肿瘤调节机制及其在癌症临床研究中的最新进展。

1 胞内DNA感受器的激活机制和生物学功能

胞内 DNA 感受器通过检测细胞胞浆中的非己或异常的 DNA 片段, 触发信号级联, 诱导一系列免疫和炎症反应相关基因的表达, 介导宿主免疫反应、细胞程序性死亡等。胞内 DNA 感受器不仅通过激活相关免疫通路介导宿主免疫防御, 抑制病原体的感染和复制, 还通过激活细胞程序性死亡相关通路清除机体受损和老化的细胞。依据胞内 DNA 感受器参与的生物学调节功能的不同, 本文将分为两部分来介绍其激活机制与生物学功能。

1.1 胞内DNA感受器通过多条信号通路参与免疫应答反应

胞内 DNA 感受器包括 cGAS、Toll 样识别受

体 (TLR9)、干扰素 γ 诱导因子 16 (IFI16)、DEAD-box 解旋酶 (DDX41)、ZBP1、DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 等, 共同调控免疫系统。

胞内 DNA 感受器通过 cGAS-STING-IRF3-IFN 或 NF- κ B-IFN 信号通路参与细胞的免疫应答反应。在 cGAS-STING 通路中, cGAS 识别病原体的 dsDNA 或胞浆中定位错误的自身 dsDNA, 激活相应的免疫调节通路。研究表明, DNA 损伤后启动先天免疫反应, 涉及 cGAS 介导的免疫激活: 异常 dsDNA 激活 cGAS 后催化 ATP、GTP 形成环状 GMP-AMP (cGAMP), cGAMP 作为细胞的信号转导的第二信使, 结合和激活 IFN 基因刺激因子 (STING)^[7], 然后募集 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 和 IFN 调节因子 3 (IRF3), 最终导致 I 型 IFN 基因的转录和核因子 (NF- κ B) 入核^[8], 调控基因的转录, 促进 I 型 IFN 分泌, 招募和激活树突状细胞和 T 细胞, 抵御危险信号和细胞危险成分。

胞内 DNA 感受器 TLR9 基于 TLR9-MyD88-NF- κ B 信号通路参与细胞免疫应答反应。TLR9 主要与胞嘧啶 - 磷酸 - 鸟嘌呤 (CpG) 双脱氧核苷酸结合形成 TLR-CpG-DNA 二聚体复合物^[9], 招募 MyD88 适配体介导下游信号转导, 促进核因子 NF- κ B 和 IRF7 核易位以及 I 型 IFN 和细胞因子的产生^[9-11]; 另外, 胞内 DNA 感受器 IFI16 也参与了细胞免疫应答反应, IFI16 蛋白是 PYHIN 蛋白家族的成员, 可以同时识别细菌病毒 dsDNA 和细胞自身线粒体的 dsDNA^[12], 免疫激活的强弱和干扰素的合成多少与识别的 dsDNA 长度成正比^[13]。

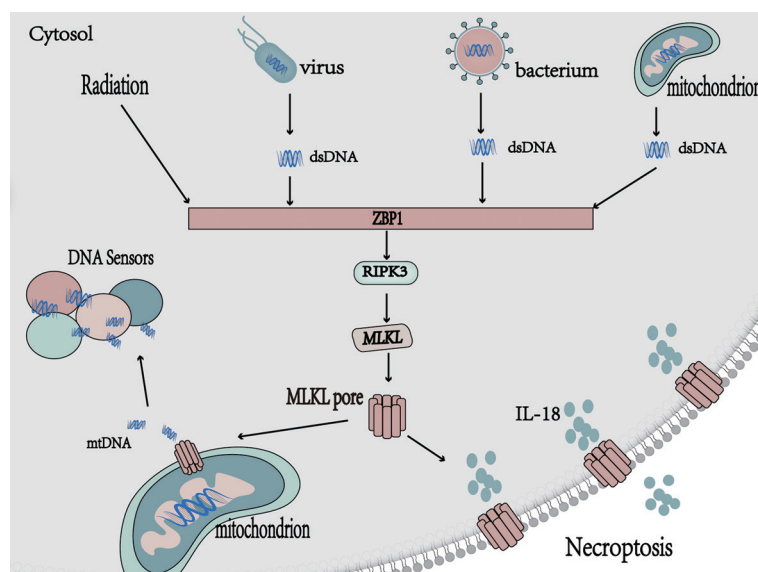


图1 胞内DNA感受器ZBP1与其他DNA感受器的调节作用模式图

此外, DDX41 作为胞内 DNA 感受器的一员, 也参与了细胞免疫应激反应。DDX41 通过其 DEADc 结构域与 DNA 和 STING 结合, 并通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、TBK1、NF- κ B 和 IRF3 触发信号转导, 开启机体的先天免疫防御^[14]。其他胞内 DNA 感受器的激活也参与了 STING-TBK1-IRF3-IFN 通路, 例如 ZBP1 通过 ZBP1-TBK1-IRF3-IFN 通路参与细胞免疫应激反应, ZBP1 可感知并被不同来源的 DNA 激活^[15], 通过 IRF3 激活先天干扰素应答^[16]。

然而, 在人类细胞中也存在不依赖 STING 刺激的免疫防御, 如 DNA-PK 通过识别外源 dsDNA 促进了下游 IRF3 或热休克蛋白家族 A 成员 8 (HSPA8) 的磷酸化, 从而提高机体抗病毒免疫力^[17]。综上所述, DNA 感受器激活后促进 IFN 的分泌, 介导宿主免疫防御反应, 在抗细菌、病毒以及肿瘤中发挥重要作用。

1.2 胞内DNA感受器通过多条信号通路参与细胞程序性死亡

细胞程序性死亡是机体发育过程中由基因决定的细胞死亡方式, 分为细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等^[18]。胞内 DNA 感受器不仅参与免疫调节, 还参与细胞程序性死亡的调节, 如 AIM2、ZBP1、cGAS 等胞内 DNA 感受器。

胞内 DNA 感受器 AIM2 参与细胞焦亡调节, 其机制是通过激活 AIM2-ACS-Caspase1-GSDMD 信号通路。AIM2 识别 dsDNA 后通过自身的 PYRIN 结构域 (PYD) 与接头蛋白 ASC 的 PYD 结构域结合形成炎症小体, 激活前半胱氨酸蛋白酶 1 (Procaspase-1), 活化的 caspase1 促进 IL-18 和 IL-1 β 的成熟, 同时介导 Gasdermin 蛋白家族的 GSDMD 切割并靶向细胞膜形成孔隙, 引发细胞焦亡, 表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应^[19]。AIM2 能够诱导因化疗受损的癌细胞和大脑发育过程中不必要的神经细胞发生焦亡, 在维持机体稳态中发挥了重要作用^[20-21]。

胞内 DNA 感受器 ZBP1 通过级联激活 MLKL, 引发细胞坏死性凋亡及泛凋亡 (PANoptosis)。如 ZBP1 既可以通过 ZBP1-TBK1-IRF3-IFN 通路参与细胞免疫应激反应, 也可以通过激活受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3) 介导 MLKL 激活, 最终导致细胞发生坏死性凋亡^[22-23]。研究发现, ZBP1 可以和 AIM2、pyrin、ASC、caspase-1、

caspase-8、RIPK3、RIPK1 和 FADD 一起构成一个大的多蛋白复合物, 将细胞焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡串扰在一起, 驱动炎性细胞死亡^[24], 在调节细胞死亡和促炎反应中发挥重要作用。

此外, 胞内 DNA 感受器的激活也能引发细胞自噬。如 dsDNA 激活 cGAS 催化 cGAMP 形成, STING 与 cGAMP 结合后通过外壳蛋白复合物 II (COPII) 到达内质网-高尔基体中间室 (ERGIC), 进而诱导自噬体的形成^[25]。dsDNA 激活 cGAS-STING 信号通路形成典型自噬体依赖于 wipi 和 ATG5, 这一过程促进了病毒和 dsDNA 的胞质清除^[26](图 2)。

1.3 胞内DNA感受器的功能调节

尽管 DNA 感受器激活的信号通路不同, 但当 DNA 受到损伤时, 不仅会激活 cGAS 等以免疫应答为主的 DNA 感受器, 也会激活以 AIM2 等为主的参与细胞程序性死亡的 DNA 感受器。DNA 分子作为重要的关联分子, 激活并介导 DNA 感受器的功能交互, 这些激活的感受器在细胞内部相互作用, 从而调节细胞的程序性死亡、炎症反应和免疫应答等过程。

DNA 感受器之间存在拮抗作用, 维护免疫反应的动态平衡。例如, AIM2 通过多种途径拮抗 cGAS-STING 通路: 首先 AIM2 通过竞争性结合 dsDNA 削弱 cGAS-STING-TBK1-IRF3-IFN 信号通路激活的免疫应答反应^[27], 提示 dsDNA 诱导的巨噬细胞快速死亡可能是一种抗炎程序^[21]; 其次, AIM2 通过激活的 ASC 与 STING 相互作用, 抑制 STING 与其下游分子 TBK1 的结合, 最终抑制了 I 型 IFN 的产生^[28]; 活化 caspase-1 能够切割 cGAS 分子^[29], 还能够抑制 IRF3 磷酸化^[30], 进而减少 I 型 IFN 的产生; 还有研究表明, AIM2 激活的下游分子 GSDMD 形成膜孔释放了细胞内钾离子, 低钾环境抑制 cGAS 介导的 I 型 IFN 合成^[31](图 3)。此外, 其他胞内 DNA 感受器之间也存在拮抗。如 DNA-PK 通过靶向并磷酸化 cGAS^[32], 抑制 cGAS-STING 信号通路进而抑制先天免疫的强度, 以维持免疫系统的稳定; IFI16 可以与 AIM2 竞争结合 dsDNA, 进而抑制 AIM2 焦亡通路的激活; DDX41 能够调节 dsDNA 链退火和解离的活性, 通过 dsDNA 链进一步调节 cGAS-STING-TBK1-IRF3-I 型 IFN 通路的激活^[33]。

DNA 感受器之间也存在协同激活, 产生免疫放大作用(图 1)。例如, DNA 感受器 ZBP1 通过介导胞内 DNA 释放的方式来调节另一 DNA 感受器

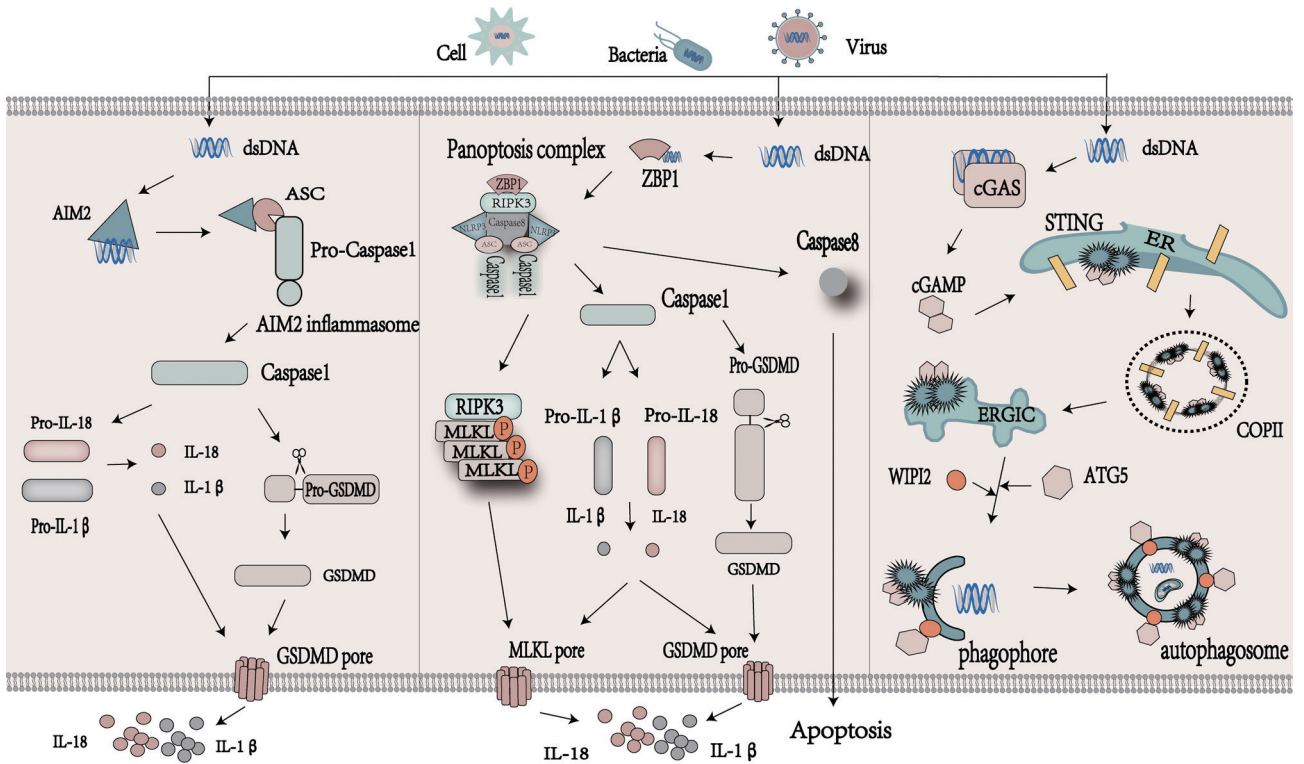


图2 胞内DNA感受器参与细胞程序性死亡激活模式图

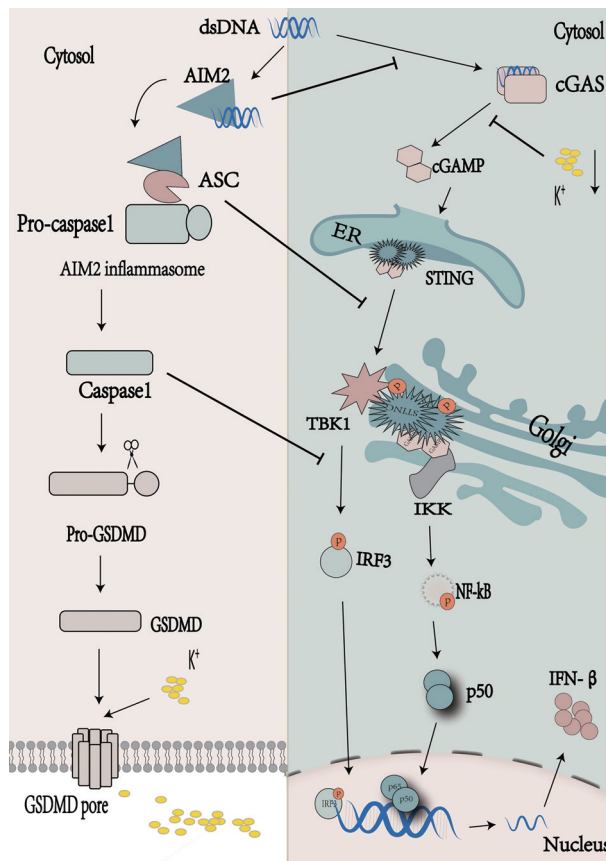


图3 AIM2通过多种途径拮抗cGAS-STING通路模式图

cGAS 激活 cGAS-STING 通路。研究发现, 辐射通过 ZBP1 激活肿瘤细胞中 ZBP1-RIPK3-MLKL 通路, 活化的 MLKL 靶向线粒体并形成孔隙, 导致线粒体 DNA 释放到胞浆中进一步激活参与免疫应激反应的 cGAS, 使肿瘤细胞受到 ZBP1-RIPK3-MLKL 坏死性凋亡通路和 cGAS-STING 免疫通路的双重打击^[34]。然而, cGAS 又可通过激活细胞自噬清除胞内 dsDNA 从而抑制 ZBP1 的激活。IFI16 通过促进 STING 对 TBK1 的招募和激活进而放大 cGAS-STING 通路, 促进 I 型 IFN 的表达^[35], 放大免疫治疗效果。DNA 感受器之间的相互作用共同维持免疫系统的稳定运作, 这些现象揭示了免疫系统的稳定依赖 DNA 感受器之间的相互串扰。

2 胞内DNA感受器与肿瘤

肿瘤是机体在致癌因素的长期刺激及机体免疫监视系统功能失调等多因素作用下, 局部组织的一个细胞在基因水平发生改变, 发生无节制细胞克隆, 形成的一个病理性的新生物。肿瘤微环境为肿瘤的生长构建一个营养环境, 这是一个动态网络, 它包括肿瘤细胞、细胞外基质和间质组织等, 是影响肿瘤转移的关键因素^[36]。炎症和免疫是构成肿瘤微环境的两大特征^[37]。DNA 感受器识别 dsDNA 后, 激活机体的免疫系统, 使更多的免疫细胞参与组成肿瘤微环境并发挥肿瘤调节作用。其次, 有研究发现, 肿瘤细胞通过调控胞内 DNA 感受器的表达及表观遗传学进而逃避机体的杀伤作用^[38]。依据胞内 DNA 感受器在肿瘤的发生发展中发挥的不同作用, 下文总结了近年来胞内 DNA 感受器在肿瘤中的研究。

2.1 胞内DNA感受器的抗癌功效

胞内 DNA 感受器在肿瘤免疫中存在调节作用, dsDNA 激活的 DNA 感受器激活肿瘤细胞程序性死亡, 炎症因子的释放进一步激活机体肿瘤免疫, 破坏适合肿瘤生长的微环境, 放大抗癌功效。例如, AIM2 通过促进肿瘤细胞发生程序性死亡发挥抑癌功效。Li 等^[39] 研究发现, 治疗疟疾的青蒿素可以激活胞内 DNA 感受器 AIM2, 通过 AIM2-caspase3-GSDME 通路迫使乳腺癌细胞发生焦亡。此外, 在结直肠癌细胞中过表达 AIM2 可以抑制癌细胞的生长, 过表达的 AIM2 可能是通过 AIM2-AKT-mTOR-Gli1 信号通路抑制结直肠癌细胞的生长和转移^[40-41]。有研究发现, AIM2 炎症小体的表达量与肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的数量成正比^[42], 促进对肿瘤细胞的免疫监控, 达到抗癌效果, 但 AIM2 炎症小体

参与调节免疫的机制仍不清楚。然而, 部分胞内 DNA 感受器主要增强肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫, 如 IFI16 可以促进肿瘤细胞受损 DNA 片段释放到胞质, 并诱导 I 型 IFN, 改善肿瘤的临床预后^[43]。再者, 使用化疗药物导致线粒体 DNA 释放激活了感受器 TLR9, 诱导癌症细胞表达 I 型 IFN, 促进 C-X-C 基序趋化因子 10 (CXCL10) 分子的分泌, 该分子可以发出使免疫细胞归巢的信号, 提高化疗的高效性和精确性^[44]。

2.2 胞内DNA感受器的促癌作用

胞内 DNA 感受器激活的短暂免疫应激能够协助机体应对病原体的侵扰, 但 DNA 感受器的异常激活也可能导致肿瘤的形成和发展。AIM2 炎症小体激活的焦亡信号通路驱动的过度炎症促进乳腺癌、纤维肉瘤、胃癌和肺转移^[42]。IFI16 通过激活程序性死亡 1 配体 1 (PD-L1) 抑制免疫系统, 使感染人乳头瘤病毒 (HPV) 的宫颈癌细胞激活 IFI16-STING-TBK1-NF- κ B 通路, 正向调节 PD-L1, 从而促进宫颈癌进展^[45]。

此外, DNA 感受器缺失往往会导致肿瘤的发生。Lu 等^[46] 研究发现癌细胞通过下调 cGAS 和 STING 在机体的表达, 躲避机体免疫系统对肿瘤的监测, 增加了 cGAS 缺失的亲代癌症侵袭的可能性, 促进肿瘤的增殖和转移。DDX41 的突变或者缺失会导致血液和多系统的恶性肿瘤^[47]。

3 胞内DNA感受器作为治疗靶点的临床研究

作为一种可以调节免疫与细胞死亡的受体, DNA 感受器具有潜在的治疗肿瘤的能力。目前主要通过激活 DNA 感受器免疫通路来治疗癌症, 如应用 DNA 感受器激动剂开启先天免疫在抗癌治疗中发挥重要作用, STING 激动剂^[48]、ZBP1 诱导剂^[49]、TLR9 激动剂^[50-52] 等通过增加癌症细胞中 cGAS 的表达促进 I 型 IFN 分泌, 提高了肿瘤微环境中的免疫细胞丰度, 提高化疗的高效性和精确性, 有效抑制癌症的恶化。此外, DNA 感受器激活细胞死亡也能达到治疗目的: 放疗引发肿瘤细胞损伤, 从而激活 AIM2 和 ZBP1, 促进肿瘤细胞发生裂解^[39], 释放 dsDNA 激活相应的感受器, 促进 DC 细胞分泌 IL-1, 激活 T 细胞介导的细胞免疫^[5]; 因此受照射的肿瘤细胞受到细胞死亡通路和 cGAS-STING 免疫通路的双重打击, 提示放射治疗是 AIM2 或 ZBP1 高表达肿瘤的首选^[34]。此外, DNA-PK 调节激素受体的活性, 可提高肿瘤激素治疗的可持续性^[53]。

DNA 感受器激活位点有望被开发成为肿瘤治疗的候选免疫治疗靶点, 提供治疗癌症的新思路。

此外, 胞内 DNA 感受器与自身免疫性疾病存在密切关系, 例如 AIM2 通过促进 T 细胞在炎症过程中的稳定性来抑制 T 细胞在自身免疫中发挥的固有作用, 从而抑制自身免疫性疾病^[54]; TLR9 的错误定位将引起人类自身免疫性疾病^[55]等。由此可见, 胞内 DNA 感受器激活的免疫功能需要机体精密调节, 在机体健康状态下保持沉默, 在患病状态下积极工作。

4 胞内DNA感受器研究领域尚未解决的问题

DNA 感受器因其识别胞内 dsDNA 的功能被人们熟知, 细胞扰动或病原体侵扰引起的 dsDNA 释放能够激活胞内的 DNA 感受器, 激活先天免疫系统。不少学者认为 DNA 感受器的异常表达和长期激活导致了多种人类免疫性疾病^[56], 但 DNA 感受器激活短暂的固有免疫和长期炎症的分子机制尚不清楚。此外, 除了激活免疫应激, DNA 感受器是否参与到无菌炎症疾病有待更多的研究。

近年的研究发现 DNA 感受器激活细胞程序性死亡通路, 导致细胞崩裂瓦解, 同时激活肿瘤免疫, 改善肿瘤微环境。然而, 介导肿瘤细胞的死亡不仅发挥抑癌作用, 有可能是致癌的元凶。有研究证明, 抑制 ZBP1 在肿瘤细胞中介导的坏死性凋亡可以抑制肿瘤细胞的转移^[57], 可见 DNA 感受器参与肿瘤发生发展的机制研究仍任重道远。此外, 目前 DNA 感受器激动剂作为单一的临床药物, 在抗癌疗效方面的不足日益显露^[58]。有学者提出 DNA 感受器 TLR9 的活化在治疗肿瘤过程中的双刃剑作用和联合治疗中出现的毒性效应仍需进一步研究, 如何让 DNA 感受器激动剂发挥出更好的抑癌功效是当务之急。

5 总结与展望

胞内 DNA 感受器作为模式识别受体中的一员, 对 dsDNA 的特异性识别通过不同的激活机制介导宿主的免疫反应、细胞程序性死亡。不同的 DNA 感受器之间存在相互作用, 调节细胞生理功能。近年来, 随着 DNA 感受器的研究从激活固有免疫到增强肿瘤免疫的转移, DNA 感受器在肿瘤细胞中发挥调节作用的证据越来越充分, 有望作为肿瘤治疗的靶点。此外, 从其激活机体先天免疫系统入手, 可以人为调控宿主免疫强度, 针对不同疾病进行干

预。尽管 DNA 感受器的进化是为了抵御外来病原体的侵扰, 但随着对胞内 DNA 感受器激活调控机制的认识越来越深入, 研究人员正在挖掘胞内 DNA 感受器更多的生物学功能。由于其调控细胞程序性死亡, 因此可将其调节免疫和细胞死亡的功能应用到抗癌治疗中, 激活浸润性淋巴细胞, 改善免疫系统对肿瘤的检测、识别和攻击^[52, 59], 将“冷”肿瘤转化为对免疫检查点抑制剂 (ICIS) 敏感和免疫细胞富裕型的“热”肿瘤^[60], 放大治疗癌症的效果, 有效改善癌症患者的临床预后。DNA 感受器相关制剂已经投入临床前实验或已经应用到抗癌治疗中, 然而, 其抗癌的靶向性与免疫相关不良事件等问题需要进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Tang D, Kang R, Coyne CB, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*, 2012, 249: 158-75
- [2] Kong F, You H, Zheng K, et al. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling. *Int J Biol Macromol*, 2021, 192: 745-56
- [3] Zhang B, Liu JB, Zhou L, et al. Cytosolic DNA sensor activation inhibits HIV infection of macrophages. *J Med Virol*, 2023, 95: e28253
- [4] 周荣云, 何珊, 朱美芹, 等. 天然免疫DNA模式识别受体的抗感染研究进展. *中国动物传染病学报*, 2018, 26: 1-9
- [5] Han C, Godfrey V, Liu Z, et al. The AIM2 and NLRP3 inflammasomes trigger IL-1-mediated antitumor effects during radiation. *Sci Immunol*, 2021, 6: eabc6998
- [6] Zierhut C, Yamaguchi N, Paredes M, et al. The cytoplasmic DNA sensor cGAS promotes mitotic cell death. *Cell*, 2019, 178: 302-15.e23
- [7] 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. *Cell*, 2013, 153: 1094-107
- [8] Thomsen MK, Skouboe MK, Boullaran C, et al. The cGAS-STING pathway is a therapeutic target in a preclinical model of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2020, 39: 1652-64
- [9] Ohto U, Shibata T, Tanji H, et al. Structural basis of CpG and inhibitory DNA recognition by Toll-like receptor 9. *Nature*, 2015, 520: 702-5
- [10] Amadio R, Piperno GM, Benvenuti F. Self-DNA sensing by cGAS-STING and TLR9 in autoimmunity: is the cytoskeleton in control? *Front Immunol*, 2021, 12: 657344
- [11] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 2000, 408: 740-5
- [12] Matsui H, Ito J, Matsui N, et al. Cytosolic dsDNA of mitochondrial origin induces cytotoxicity and neurodegeneration in cellular and zebrafish models of Parkinson's disease. *Nat Commun*, 2021, 12: 3101
- [13] Unterholzner L, Keating SE, Baran M, et al. IFI16 is an

- innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol*, 2010, 11: 997-1004
- [14] Zhang Z, Yuan B, Bao M, et al. The helicase DDX41 senses intracellular DNA mediated by the adaptor STING in dendritic cells. *Nat Immunol*, 2011, 12: 959-65
- [15] Takaoka A, Wang Z, Choi MK, et al. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, 2007, 448: 501-5
- [16] DeFilippis VR, Alvarado D, Sali T, et al. Human cytomegalovirus induces the interferon response via the DNA sensor ZBP1. *J Virol*, 2010, 84: 585-98
- [17] Burleigh K, Maltbaek JH, Cambier S, et al. Human DNA-PK activates a STING-independent DNA sensing pathway. *Sci Immunol*, 2020, 5: eaba4219
- [18] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis. *Nature*, 2019, 575: 683-7
- [19] Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*, 2009, 458: 509-13
- [20] Hu B, Jin C, Li HB, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury. *Science*, 2016, 354: 765-8
- [21] Lammert CR, Frost EL, Bellinger CE, et al. AIM2 inflammasome surveillance of DNA damage shapes neurodevelopment. *Nature*, 2020, 580: 647-52
- [22] Zhang T, Yin C, Boyd DF, et al. Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-mediated necroptosis. *Cell*, 2020, 180: 1115-29
- [23] Kuriakose T, Kanneganti TD. ZBP1: innate sensor regulating cell death and inflammation. *Trends Immunol*, 2018, 39: 123-34
- [24] Lee S, Karki R, Wang Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence. *Nature*, 2021, 597: 415-9
- [25] Gui X, Yang H, Li T, et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*, 2019, 567: 262-6
- [26] Zhang Z, Zhou H, Ouyang X, et al. Multifaceted functions of STING in human health and disease: from molecular mechanism to targeted strategy. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 394
- [27] Baatarjav C, Komada T, Karasawa T, et al. dsDNA-induced AIM2 pyroptosis halts aberrant inflammation during rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 2487-502
- [28] Yan S, Shen H, Lian Q, et al. Deficiency of the AIM2-ASC signal uncovers the STING-driven overreactive response of type I IFN and reciprocal depression of protective IFN- γ immunity in mycobacterial infection. *J Immunol*, 2018, 200: 1016-26
- [29] Xiong Y, Tang YD, Zheng C. The crosstalk between the caspase family and the cGAS-STING signaling pathway. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13: 739-47
- [30] Corrales L, Woo SR, Williams JB, et al. Antagonism of the STING pathway via activation of the AIM2 inflammasome by intracellular DNA. *J Immunol*, 2016, 196: 3191-8
- [31] Banerjee I, Behl B, Mendonca M, et al. Gasdermin D restrains type I interferon response to cytosolic DNA by disrupting ionic homeostasis. *Immunity*, 2018, 49: 413-26
- [32] Sun X, Liu T, Zhao J, et al. DNA-PK deficiency potentiates cGAS-mediated antiviral innate immunity. *Nat Commun*, 2020, 11: 6182
- [33] Singh RS, Vidhyasagar V, Yang S, et al. DDX41 is required for cGAS-STING activation against DNA virus infection. *Cell Rep*, 2022, 39: 110856
- [34] Yang Y, Wu M, Cao D, et al. ZBP1-MLKL necroptotic signaling potentiates radiation-induced antitumor immunity via intratumoral STING pathway activation. *Sci Adv*, 2021, 7: eabf6290
- [35] Jønsson KL, Laustsen A, Krapp C, et al. IFI16 is required for DNA sensing in human macrophages by promoting production and function of cGAMP. *Nat Commun*, 2017, 8: 14391
- [36] 杨芳, 于雁. 肿瘤微环境——肿瘤转移的关键因素. *中国肺癌杂志*, 2015, 18: 48-54
- [37] 黄波. 肿瘤微环境中免疫与炎症的调节. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19: 111-5
- [38] Yang CA, Huang ST, Chiang BL. Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology*, 2015, 54: 324-31
- [39] Li Y, Wang W, Li A, et al. Dihydroartemisinin induces pyroptosis by promoting the AIM2/caspase-3/DFNA5 axis in breast cancer cells. *Chem Bio Interact*, 2021, 340: 109434
- [40] Shah S, Qin S, Luo Y, et al. AIM2 Inhibits BRAF-mutant colorectal cancer growth in a caspase-1-dependent manner. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 588278
- [41] Xu M, Wang J, Li H, et al. AIM2 inhibits colorectal cancer cell proliferation and migration through suppression of Gli1. *Aging*, 2021, 13: 1017-31
- [42] Qin Y, Pan L, Qin T, et al. Pan-cancer analysis of AIM2 inflammasomes with potential implications for immunotherapy in human cancer: a bulk omics research and single cell sequencing validation. *Front Immunol*, 2022, 13: 998266
- [43] Ka NL, Lim GY, Hwang S, et al. IFI16 inhibits DNA repair that potentiates type-I interferon-induced antitumor effects in triple negative breast cancer. *Cell Rep*, 2021, 37: 110138
- [44] Limagne E, Nuttin L, Thibaudin M, et al. MEK inhibition overcomes chemoimmunotherapy resistance by inducing CXCL10 in cancer cells. *Cancer Cell*, 2022, 40: 136-52
- [45] Cai H, Yan L, Liu N, et al. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109790
- [46] 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
- [47] Li P, Brown S, Williams M, et al. The genetic landscape of germline DDX41 variants predisposing to myeloid neoplasms. *Blood*, 2022, 140: 716-55
- [48] Flood BA, Higgs EF, Li S, et al. STING pathway agonism

- as a cancer therapeutic. *Immunol Rev*, 2019, 290: 24-38
- [49] Zhang T, Yin C, Fedorov A, et al. ADAR1 masks the cancer immunotherapeutic promise of ZBP1-driven necroptosis. *Nature*, 2022, 606: 594-602
- [50] Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 471-84
- [51] Daniel WL, Lorch U, Mix S, et al. A first-in-human phase 1 study of cavitolimod, a TLR9 agonist spherical nucleic acid, in healthy participants: Evidence of immune activation. *Front Immunol*, 2022, 13: 1073777
- [52] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014, 515: 568-71
- [53] Giguère V. DNA-PK, nuclear mTOR, and the androgen pathway in prostate cancer. *Trends Cancer*, 2020, 6: 337-47
- [54] Chou WC, Guo Z, Guo H, et al. AIM2 in regulatory T cells restrains autoimmune diseases. *Nature*, 2021, 591: 300-5
- [55] Karapetyan L, Luke JJ, Davar D. Toll-Like receptor 9 agonists in cancer. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 10039-61
- [56] Zhu H, Zhao M, Chang C, et al. The complex role of AIM2 in autoimmune diseases and cancers. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9: 649-65
- [57] Baik JY, Liu Z, Jiao D, et al. ZBP1 not RIPK1 mediates tumor necroptosis in breast cancer. *Nat Commun*, 2021, 12: 2666
- [58] Jin Y, Zhuang Y, Dong X, et al. Development of CpG oligodeoxynucleotide TLR9 agonists in anti-cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21: 841-51
- [59] Storzynsky Q, Hitt MM. The Impact of radiation-induced DNA damage on cGAS-STING-mediated immune responses to cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8877
- [60] Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 196