

· 药学前沿 ·

用于肿瘤免疫治疗的干扰素基因刺激因子激动剂的研究进展

吉力扬^{1,2},郝婧^{2*},王国成²,谢唯佳^{1**}

(¹中国药科大学药物化学教研室,南京 210009;²天士力控股集团有限公司天士力研究院,天津 300410)

摘要 肿瘤免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域新的研究热点。除了免疫检查点抑制剂以及细胞免疫疗法取得了巨大的成功外,小分子免疫疗法也正受到越来越多的关注。干扰素基因刺激因子(STING)作为参与固有免疫应答的关键信号转导分子,在防御病毒及胞内细菌感染、介导I型干扰素产生和调节体内自发性抗肿瘤免疫反应产生过程中发挥重要作用。本文简要介绍了STING信号通路的生物学机制,按结构分类综述了STING激动剂的研究进展,以期为STING激动剂类药物的设计和发现提供参考。

关键词 干扰素基因刺激因子;肿瘤免疫治疗;激动剂;抗肿瘤

中图分类号 R392;R730.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)01-0001-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200101

引用本文 吉力扬,郝婧,王国成,等. 用于肿瘤免疫治疗的干扰素基因刺激因子激动剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2020,51(1):1-9.

Cite this article as: JI Liyang, HAO Jing, WANG Guocheng, et al. Research progress on stimulator of interferon genes agonists for cancer immunotherapy[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(1):1-9.

Research progress on stimulator of interferon genes agonists for cancer immunotherapy

JI Liyang^{1,2}, HAO Jing^{2*}, WANG Guocheng², XIE Weijia^{1**}

¹Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Tasly Academy, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract In recent years, tumor immunotherapy has become a new hot spot in the field of cancer treatment. Besides the great success of immunological checkpoint inhibitors and cellular immunotherapy, small molecule immunotherapy has also attracted more and more attention. As a key signal transduction molecule involved in the innate immune response, stimulator of interferon genes plays an important role in defending against viral and intracellular bacterial infections, mediating type I IFN production and regulating the production of spontaneous anti-tumor immune responses *in vivo*. This paper briefly introduces the biological mechanism of STING signaling pathway and reviews the research progress of STING agonists based on the structural classification, so as to provide some reference for the design and discovery of STING agonist drugs.

Key words stimulator of interferon genes; cancer immunotherapy; agonists; antitumor

肿瘤免疫疗法是继手术治疗、化疗、靶向疗法之后新的肿瘤治疗手段之一,被*Science*杂志推举为2013年度全球十大科学研究突破之首。近年来,以CTLA-4、PD-1通路为代表的免疫检查点抑

制剂及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)的成功,更加印证了肿瘤免疫疗法独特的优势与广阔的应用前景。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是DNA感受通路中的关键

蛋白,对于固有免疫和适应性免疫启动具有重要作用^[1]。STING 作为信号转导接头蛋白能募集 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 并激活干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF-3), 进而诱导 I 型干扰素 (IFN- α 、IFN- β) 的产生并调控抗肿瘤固有免疫应答反应^[2]。作为一种治疗方法,肿瘤内注射 STING 激动剂已经在多种小鼠肿瘤模型中显示出显著的治疗效果^[3-5]。

1 STING 通路的生物学机制

1.1 STING 蛋白的结构与功能

STING 蛋白是与固有免疫应答密切相关的一种信号转导分子,在多种内皮细胞、上皮细胞和造血干细胞中均有表达,主要定位于胞内内质网、线粒体及微粒体的外膜上^[6]。人源 STING (hSTING) 蛋白由 379 个氨基酸组成,可分为 3 个结构功能域,包括 N 端的 4 次跨膜结构域 (TM1 ~ 4)、二聚化结构域和 C 端面向胞质内的结构域。一般认为

STING 蛋白 N 端的 4 个 TM 使其能够锚定于内质网上,二聚化结构域高度保守,可能与其活化功能有关,而球状的 C 端结构域含有多种信号基序,其 C 尾端结构域对 STING 有着自我抑制作用,是招募 TBK1 的关键基序^[7-8]。hSTING^{H232} (又称 hSTING^{R232H}, R232H 表示组氨酸 His 替代原有的精氨酸 Arg) 与环二核苷酸 c[G(2',5')pA(3',5')p] 结合诱导构形变化。自由状态下的 STING 二聚体结构比较松散,呈“开放”状态。当二聚体间的 U 型沟槽被 2',3'-cGAMP 占据时,二聚体会形成一个紧密的“关闭”状态 (图 1-A), 并由 4 个标准的 β -折叠片覆盖在结合沟槽上面,使得二聚体完全包裹结合的配体^[9]。然而,也有研究发现当氨基苯并咪唑类化合物 (di-ABZI) 激活 STING 时,始终使 STING 保持在“开放”的状态,如图 1-B 所示^[10]。这一发现提高了 STING 的激活无需封闭构象的可能性。总之,还需要更多的研究以了解 STING 构象如何调控信号通路的激活。

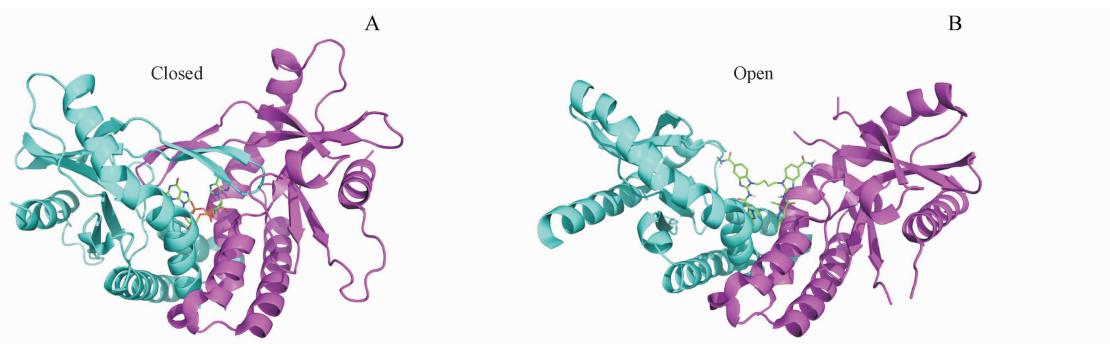


Figure 1 Crystal structure of cGAMP-STING (PDB ID: 4 LOH) (A) and di-ABZI compound-STING (PDB ID: 6 DXL) (B)

1.2 STING 信号通路

由 STING 蛋白介导的 cGAS-STING 胞内 DNA 感受通路参与机体的固有免疫应答,在抗病毒感染、自身免疫疾病和肿瘤免疫治疗中发挥着重要作用,其信号传导机制如下:在识别胞质内的 DNA 后,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cGAS) 二聚化,催化 GTP 与 ATP 反应生成环二核苷酸 cGAMP。cGAMP 作为第二信使结合并激活 STING 蛋白,使其形成二聚体。二聚化后的 STING 蛋白从内质网转移至高尔基体再至核外周小体,招募细胞质中的 TANK 结合激酶 1 (TBK1), 继而诱导干扰素调节因子 3 (IRF3) 磷酸化。然后,IRF3 进入细胞核中引起干扰素 β (IFN- β) 和其他基因的转录,发挥生物学效应 (图 2)^[11-14]。

1.3 STING 通路在肿瘤免疫监控中的作用

STING 通路在肿瘤免疫监控中具有重要作用

用。肿瘤细胞中存在持续的 DNA 损伤反应,这导致其细胞溶质中 DNA 的积累。Woo 等^[15]报道了宿主体内 STING 通路识别肿瘤细胞的主要机制:肿瘤来源的 DNA 被宿主的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 监测到并摄入其胞质中,随后激活 STING 通路,介导依赖 STING 的 I 型 IFN 的产生。而多项实验研究表明,肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的激活及淋巴细胞的浸润与由 I 型 IFN 诱导的基因表达密切相关^[16-18]。I 型 IFN 信号通路缺陷,如干扰素- α / β 受体 α 链或信号转导和转录激活因子 1 (STAT1) 缺陷,将会抑制 IFN 的刺激效应,导致针对肿瘤相关抗原的 T 细胞减少^[19]。由此而知,STING 通路能够通过介导 I 型干扰素的产生发挥抗肿瘤适应性免疫效应。

2 抗肿瘤 STING 激动剂

STING 介导的天然免疫信号转导是体内生成 I 型干扰素的重要途径之一。采用一定策略激活宿主体内肿瘤微环境中的 STING, 一方面可以产生 I 型干扰素, 促进交叉呈递和抗肿瘤细胞毒 T 淋巴细胞反应; 另一方面活化后的 STING 诱导趋化因子产生, 有助于招募效应 T 细胞在肿瘤微环境中杀伤肿瘤细胞。此外, 通过 STING 活化的免疫系统还可以提高对放疗的敏感性^[20]。这些基本原理有助于 STING 直接激动剂的研究。

2.1 环二核苷酸类激动剂

微生物产生的 c-di-GMP (1), c-di-AMP (2), 3',3'-cGAMP (3) 及人体内合成的 2',3'-cGAMP (4)

(4) 是 STING 的天然激动剂, 结合 STING 后激活宿主的固有免疫应答^[21-22]。然而, 天然的环二核苷酸激动剂在候选药物特性方面存在明显的不足, 例如其相对分子质量大于 500, 强极性使其难以透过细胞膜, 且磷酸酯键易被水解, 这些因素一定程度上限制了其临床应用^[23]。

通过对 STING 蛋白和 2',3'-cGAMP 复合体晶体结构及化合物 2',3'-cGAMP 的结构进行分析 (图 3), 结果显示两个嘌呤碱基是与 STING 蛋白结合的核心基团, 其通过多个氢键和 $\pi-\pi$ 堆积与 STING 结合。因此, 可以将磷酸核糖的环状结构作为这类化合物的分子骨架, 两个嘌呤碱基作为药效团, 这为设计新型的环二核苷酸类激动剂提供了理论依据。

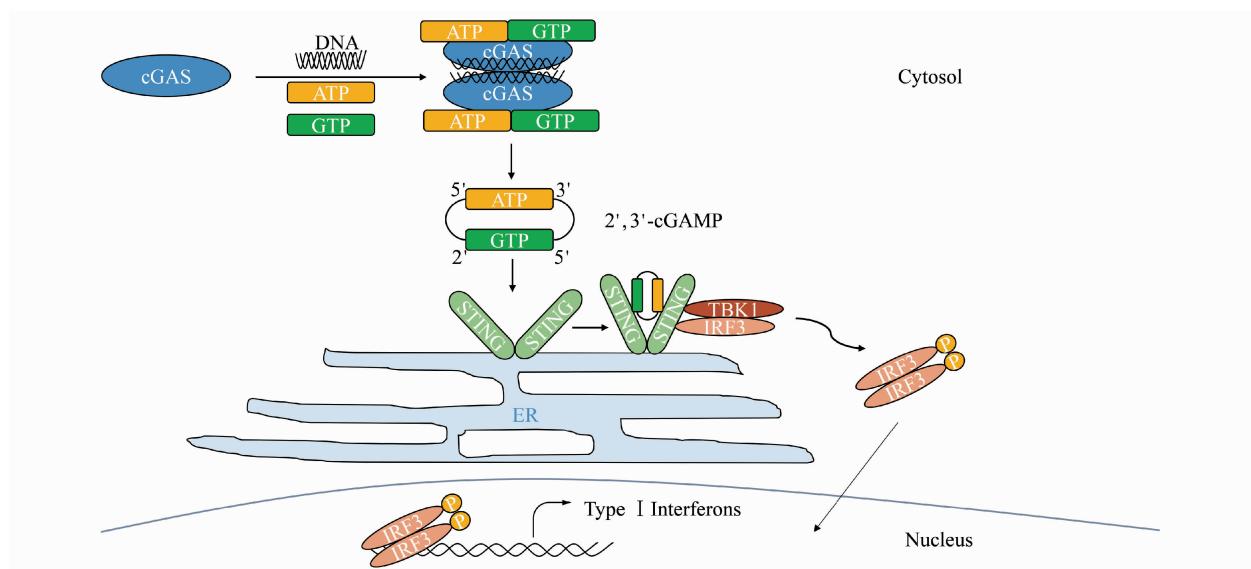
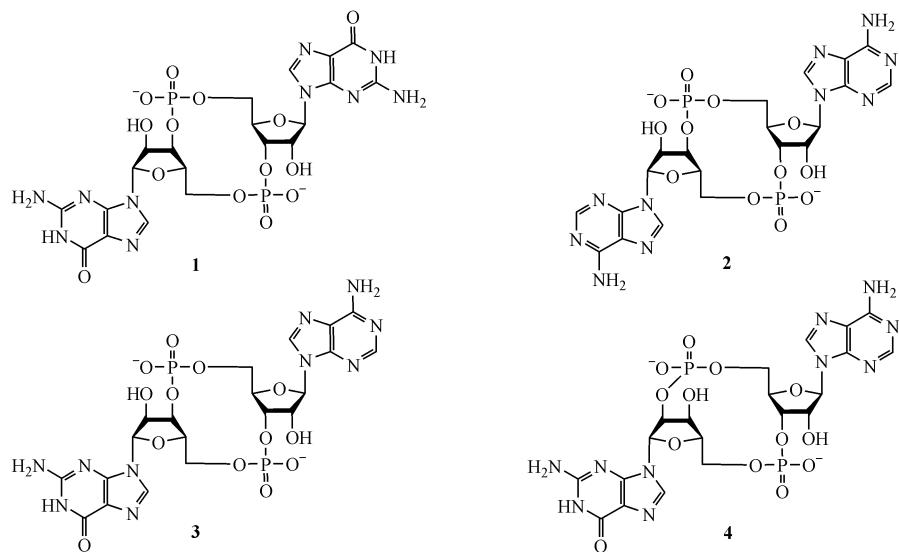


Figure 2 Model for cGAS-mediated cytosolic DNA sensing



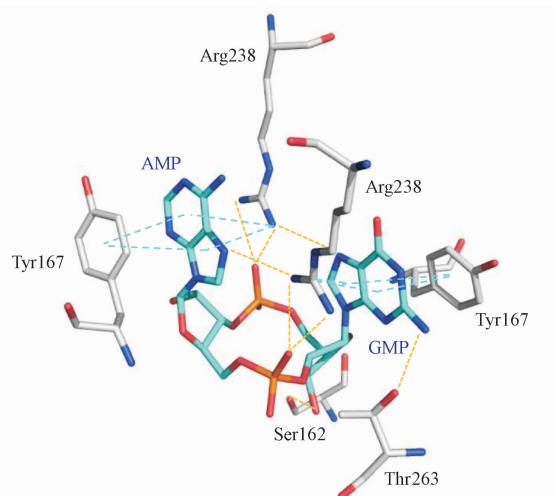
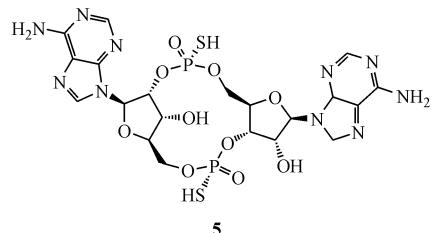


Figure 3 Close-up of the 2',3'-cGAMP-STING complex depicting key interactions

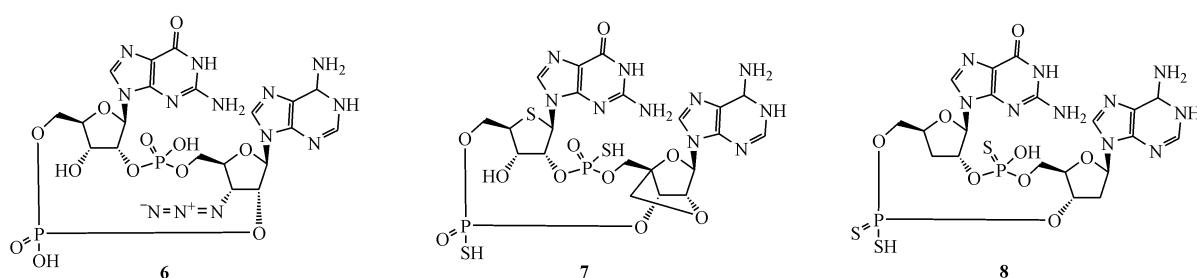
2014 年, Li 等^[24]鉴别出一种外核苷酸磷酸二酯键水解酶,名为 ENPP1。ENPP1 能够水解天然环二核苷酸 2',3'-cGAMP。研究人员在这个基础上设计了一系列双硫代抗水解的衍生物,命名为 2',3'-cGAMP^{S2}。体外实验显示这种经过修饰的激动剂结合 STING 的能力与 2',3'-cGAMP 相当,但在人 THP1 细胞中诱导产生 I 型干扰素的能力是后者的 10 倍。其中,代表化合物 ML-RR-S2 CDA (5) 拥有高稳定性和高的抗肿瘤效应,能够激活所有的 hSTING 变体。在小鼠的 B16 黑色素瘤肿瘤模型中,瘤内注射 ML-RR-S2 CDA 可显著抑制肿瘤生长。实验结果显示,大多数受治疗的小鼠肿瘤完

全消除,其中约 50% 的小鼠存活超过 150 d,且免受肿瘤的二次攻击^[25]。2015 年, Fu 等^[26]设计出 STINGVAX,一种结合合成类环二核苷酸的肿瘤疫苗。实验观察到当结合 ML-RR-S2 CDA 时,STINGVAX 与 PD-1 免疫检查点抑制剂联用可明显提高抑瘤效果。目前,针对 ML-RR-S2 CDA(也称作 MIW815 或 ADU-S100)的安全与有效性已开展人体临床 I 期试验,用于治疗晚期转移性的实体肿瘤与淋巴瘤。



5

MK-1454 是默沙东公司开发的一种 STING 激动剂,用于治疗晚期转移性实体瘤与淋巴瘤,目前也正处于 I 期临床试验研究阶段。有结果显示 MK-1454 作为单一疗法无应答或部分应答,在与 Keytruda 的联合治疗中产生部分应答,相关的数据分析试验仍在进行中^[27]。目前该公司尚未公开 MK-1454 的结构,涉及此类激动剂的化合物专利有 3 个。其中,代表化合物 6 和化合物 7 在体外 THP-1 细胞测定中显示诱导分泌 I 型 IFN 的能力明显优于 2',3'-cGAMP,化合物 8 的 EC₅₀ 达到了 1 nmol/L^[28-29]。



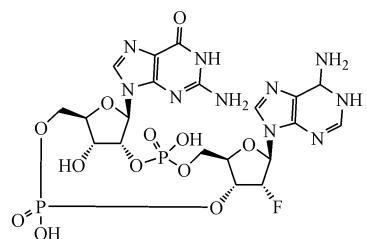
葛兰素史克(GSK)公司的研究人员对 2',3'-cGAMP 中核糖上的自由羟基进行取代修饰,引入 F 原子,得到化合物 9。在对 BALB/c 小鼠乙肝表面抗原(HBsAg)模型的体内研究中,化合物 9 与参考激动剂 cGAMP 均可调节 HBsAg 的免疫应答^[30]。目前由该公司开发的 STING 激动剂 GSK-532 处于临床前研究阶段,虽然其结构尚未公开,但根据该公司申请的关于此类激动剂仅有的一项

化合物专利,推测其结构由化合物 9 改造而来。体外配体实验显示 GSK-532 与 hSTING 结合的 K_d 为 3.3 $\mu\text{mol/L}$,体内实验中 GSK-532 对 CT26 细胞移植瘤具有显著抑制作用^[31]。

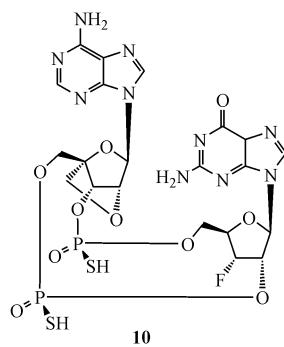
此外,处于临床前研究阶段的 CDN 类激动剂药物还包括 Spring Bank Pharmaceuticals 公司的 SB-11285 和百时美施贵宝(BMS)与 IFM Therapeutics 公司联合开发的 BMS-986301,二者的结构尚未

公布。根据已有临床前研究结果, SB-11285 在人单核细胞白血病细胞系中诱导依赖于 STING 的 IFN 和 NF- κ B 表达的 EC₅₀ 为 2 和 200 nmol/L, 分别是 2',3'-cGAMP 的 1 000 倍与 200 倍^[32]。瘤内注射 BMS-986301 分别至 CT-26 和 MC38 小鼠肿瘤模型中, 结果发现超过 90% 注射和非注射部位的肿瘤完全消退, 而 ADU-S100 在相同的剂量下肿瘤消退率仅有 13%。在 CT-26 模型中, BMS-986301 与抗 PD-1 抗体的联合治疗引起 80% 注射与非注射部位肿瘤的完全消退, 而单独使用抗 PD-1 抗体治疗时无效果^[33]。

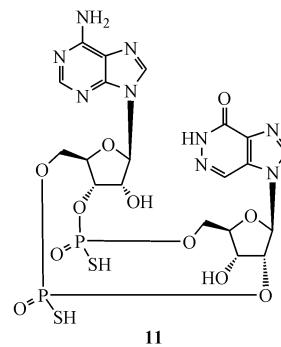
近期, 几家公司又相继报道了一些新的 CDN 类 STING 激动剂化合物。Aduro 公司与诺华公司报道了一类全新结构的环二核苷酸化合物作为 STING 激动剂, 这类激动剂的结构特点是将化合物中核苷酸的 2'位与 4'位连接成闭环。其中代表化合物 **10**



9



10



11

Lioux 等^[36]设计了一系列新颖的环腺苷酸肌苷酸单磷酸类化合物, 通过变化核糖上的取代基团, 核苷酸间的连接位置和磷酸上的修饰筛选出了 11 个能激活 STING 信号通路的 cAIMP 类似物, 并初步总结出这类化合物的构效关系(图 4)。

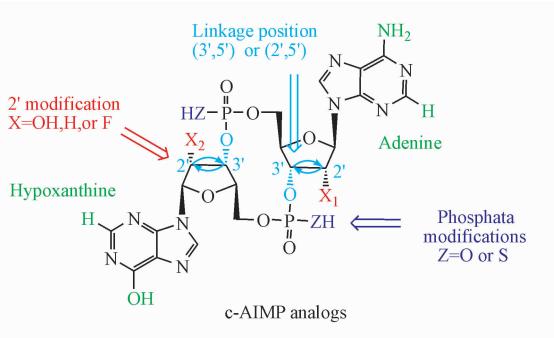


Figure 4 General structure of the cAIMP analogs

(1) 核苷酸间的连接方式影响化合物的稳定性和产生 I 型干扰素的活性。实验观测到 2',3' 连

在荧光测试中显示对野生型, HAQ 型(STING 突变型, 存在 R71H, G230A 和 R293Q 3 个单点突变)和 REF 型(STING 突变型, 存在 R232H 单点突变)的 STING 均有较高亲和力。在荧光素酶报告基因检测中, 化合物 **10** 在 THP-1 细胞中对 HAQ 型 STING 存在激活作用, EC₅₀ 为 9.5 μ mol/L^[34]。

Boehringer Ingelheim 公司的研究人员报道了一类环二核苷酸类似物作为 hSTING 激动剂, 在荧光测试中代表化合物 **11** 显示了对 hSTING 的高亲和力。在 IRF 诱导的分泌型胚胎碱性磷酸酶报告基因检测中, 化合物 **11** 激活了人类急性单核细胞白血病 THP-1 Blue ISG 细胞的 hSTING 活性, 其 EC₅₀ 为 0.17 μ mol/L。对雄性 C57BL/6NRj 小鼠静脉注射给予 10 μ mol/kg 化合物 **11**, 在 0.25、0.5、0.75、1 和 2 h 时血药浓度分别为 2 710、1 280、595、260 和 111 nmol/L^[35]。

接与 3',3' 连接结合 STING 的能力相同, 后者诱导产生 I 型干扰素的活性更高。而 cGAMP 中 2',3'-cGAMP 与 STING 的结合力约为 3',3'-cGAMP 的 300 倍, 这体现出 cAIMP 与 cGAMP 不同的构效关系。(2) 五碳糖上 2' 位双脱氧取代能够提高或降低对酶的稳定性, 取决于酶的特异性。2' 位氟代导致产生 I 型干扰素的活性明显提高, 其中双氟代化合物的活性最强。(3) 硫代磷酸酯修饰显著提高了这类 CDNs 的体外稳定性和活性, 并在小鼠体内肿瘤模型中表现出优良的抗肿瘤免疫效能。与人源 STING 激动剂 2',3'-cGAMP 相比, 体外细胞试验表明这类激动剂中某些化合物诱导产生 IFNs 和 NF- κ B 的能力更强, 较之 2',3'-cGAMP 对内切酶更加稳定。体内试验显示化合物 3',3'-cAIMP 的 EC₅₀ 为 6.4 μ mol/L, 其衍生物的 EC₅₀ 为 0.4~4.7 μ mol/L, 较 2',3'-cGAMP (EC₅₀ 为 19.6 μ mol/L) 显

示出更好的活性。

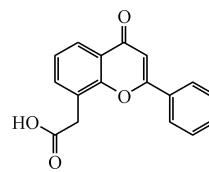
综上所述,主要从 3 个方面来进行 CDN 类激动剂药物设计的考虑:第一,通过部分或全部取代 2',3'-cGAMP 中不稳定的磷酸二酯键,增加化合物在人体内的稳定性,减少电荷对分子跨膜转运的影响;第二,用其他一些基团取代核糖上的自由羟基,避免化学合成中羟基的保护与脱保护、选择性差与难分离;第三,由于碱基是此类化合物与 STING 结合的重要作用位点,应考虑原有碱基能否被其他碱基或类似物替代等。

2.2 非 CDN 类小分子激动剂

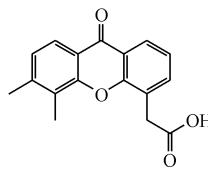
虽然当前 STING 激动剂的开发聚焦于模拟内源性蛋白配体 cGAMP 上,但是对于新型结构的非 CDN 类 STING 小分子激动剂的探索研究也逐渐成为研究热点。基于 STING 蛋白结合环二核苷酸类化合物的高分辨率晶体结构的报道,采用合理药物设计,药物化学家们已经合成筛选出一些兼具体内外功效的新的分子实体。

2.2.1 DMXAA 黄酮乙酸(FAA, 化合物 12)被证实通过破坏血管对小鼠结肠肿瘤有着显著的抑制活性。然而,随后的 I 期临床试验的失败以及大鼠肿瘤模型中显示无活性,提示可能存在物种特异性^[37]。为了获得可使肿瘤发生出血性坏死的类似药物,研究人员对 FAA 的分子结构进行进一步修饰,合成了一系列化合物,其中 5,6-二甲基呫咤酮-4-乙酸(DMXAA, 化合物 13)的效果最好。DMXAA 在不同的小鼠模型中显示抗肿瘤活性,同时也在大鼠的乳腺癌肿瘤模型中显示抗肿瘤活性^[38]。然而,对其联合化疗用于治疗非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验宣告失败。对小鼠和人 STING 的结构-功能研究表明,DMXAA 是鼠源 STING (mSTING) 特异性激动剂,对人源 STING 并无激动效果,从而解释

了用于人体治疗时的临床活性差异^[39]。

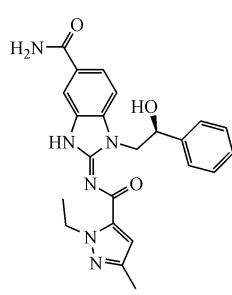


12

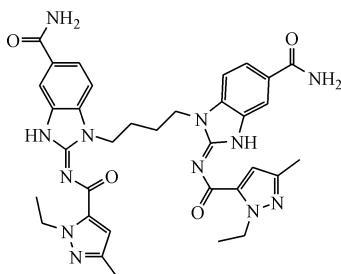


13

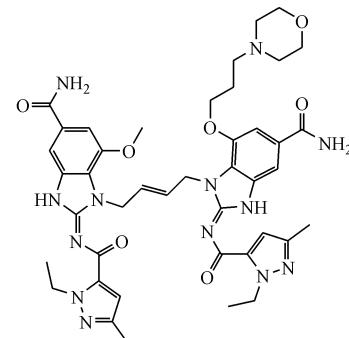
2.2.2 氨基苯并咪唑类化合物 2018 年 11 月, GSK 公司的研究人员在 *Nature* 杂志上报道了一类新型结构的氨基苯并咪唑类激动剂(ABZIs)。研究人员运用高通量筛选方法得到一系列可以抑制³H-cGAMP 与 STING 结合的小分子 ABZIs 类化合物。其中,代表化合物 14 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时的抑制率为 $(59 \pm 8)\%$, 表观抑制常数 IC_{50} 约为 $(14 \pm 2)\mu\text{mol/L}$ 。晶体结构分析表明,STING 蛋白 C 端结构域(CTD)二聚体形成的口袋中结合了相邻的两个化合物 14, 每个小分子各自结合 1 个 STING 亚基。化合物 14 的 N-1 位上基团-CH(OH)-Ph 虽落在结合口袋中,却与 STING 蛋白没有相互作用,因此研究人员将 N-1 位羟甲苯基替换成 linker 从而将 2 个 ABZI 连接成一个新的二聚分子,形成化合物 15, 其结合能力提升了近千倍。如图 5 所示,化合物 15 的 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺部分结合在口袋的底部,吡唑氮部分与 Ser162 的羟基之间形成关键的氢键,羧酰胺部分与 Thr263 形成氢键,末端酰胺与 Ser241 形成 2 对 H 键网络,维持复合物的构象稳定。化合物 16 是在化合物 15 的基础上进一步优化而成,亲和力及细胞内效能进一步提高, EC_{50} 约为 130 nmol/L , 是化合物 15 的 20 多倍。小鼠实验中观察到化合物 16 激活了适应性免疫,产生持久的抗肿瘤效应并引起肿瘤消退^[10]。



14



15



16

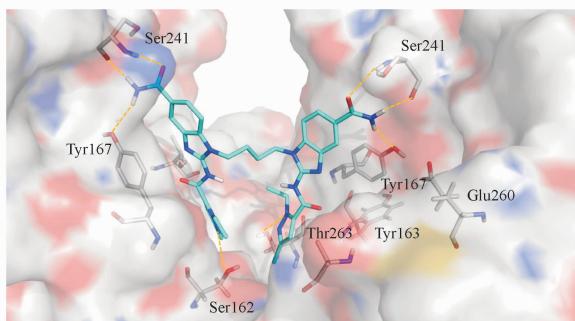
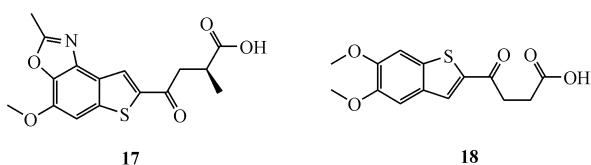
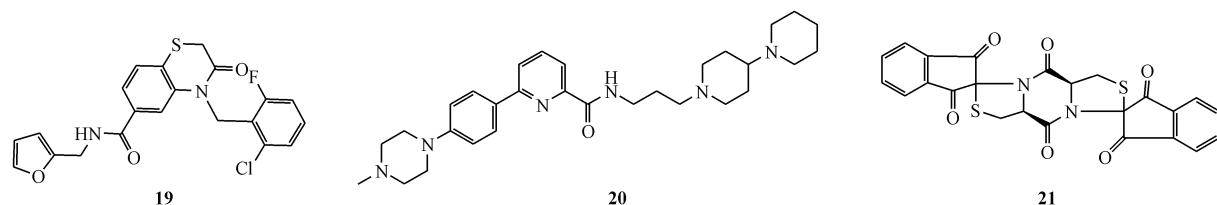


Figure 5 Close-up of diABZI compound **15** binding in the ligand-binding pocket of STING

2.2.3 苯并噻吩类化合物 默沙东公司的研究人员报道了一类苯并噻吩结构型的 STING 激动剂,根据该公司公布的专利,体外测定显示在 THP-1 细胞中代表化合物 **17** 的 EC₅₀ 达到 531 nmol/L^[40]。在 MC-38 细胞移植瘤雌性 C57BL/6J 小鼠体内实验中,化合物 **18** 与抗 PD-1 单克隆抗体 mIgG1(鼠源免疫球蛋白 G 亚型 1)联用时较单独使用 mIgG1 显著抑制肿瘤生长。该公司在专利中描述了将此类化合物与 PD-1 拮抗剂联用的策略,用于晚期转移性实体瘤和淋巴瘤患者治疗,目前已进行了 I 期临床试验研究,但其结果尚未公布^[41]。



2.2.4 其他类化合物 此外, Sali 等^[42]利用高通量筛选鉴定出一种 hSTING 特异性激动剂 G10(化合物 19)。G10 在人成纤维细胞中显示出诱导针对甲病毒的抗病毒反应, 对基孔肯雅病毒 (CHIKV) 的抑制活性 IC_{50} 达到 $8.01 \mu\text{mol/L}$, 不过其体内生物活性和药理学性质有待确定。Kimura 等^[43]报道一个新的化合物 SINCRO(化合物 20), 并发现该化合物除了激活 STING 外, 还可以通过不依赖于 STING 的细胞毒作用发挥抗肿瘤效应, 目前不确定 SINCRO 是否直接与 STING 蛋白作用。Liu 等^[44]使用高通量筛选的方法从 16 000 多个化合物中筛选出一个二螺二哌嗪结构的化合物(化合物 21)。该化合物通过依赖于功能性人源 STING 的方式诱导细胞因子表达, 对小鼠 STING 无激动效果。这一激动剂丰富了哌嗪类靶向 STING 在治疗病毒感染或肿瘤方面的应用。



3 总结及展望

STING 蛋白是目前较为新颖的药物靶点,在研药物及专利申请数目比较有限。虽然目前尚未完全了解 STING 的确切作用机制,但越来越多的证据表明,STING 激动剂有望应用于肿瘤的免疫治疗。尽管如此,STING 激动剂的研究仍存在着许多问题,例如:在肿瘤细胞死亡后宿主的 APC 细胞如何获得肿瘤来源的 DNA 尚不清楚;除了放射疗法外,激活 STING 通路在其他肿瘤疗法(如化疗)中,与激酶抑制剂联用中的功效作用仍有待确证。此外,关于 STING 通路的调控方面的研究还不够深入,已知负反馈机制的表征将有助于建立更准确的策略来调节 STING 信号通路用于治疗用途。总之,目前 STING 激动剂的研发虽然存在许多限制

与瓶颈,但是依然有可能成为免疫疗法的又一个新兴热点。

参 考 文 献

- [1] Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity [J]. *Nature*, 2009, **461** (7265) : 788 – 792.
 - [2] Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, **19** (2) : 150 – 158.
 - [3] Wang Z, Celis E. STING activator c-di-GMP enhances the anti-tumor effects of peptide vaccines in melanoma-bearing mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, **64** (8) : 1057 – 1066.
 - [4] Tang CA, Zundell JA, Ranatunga S, et al. Agonist-mediated activation of STING induces apoptosis in malignant B CELLS [J]. *Cancer Res*, 2016, **76** (8) : 2137 – 2152.
 - [5] Demaria O, De GA, Coso S, et al. STING activation of tumor

- endothelial cells initiates spontaneous and therapeutic antitumor immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112**(50):15408-15413.
- [6] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adapter that facilitates innate immune signalling [J]. *Nature*, 2008, **455**(7213):674-678.
- [7] Zheng Y, Xing YL, Cheng XJ, et al. Regulation of innate immunity signaling by STING, a stimulator of interferon genes [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化學與生物物理進展), 2013, **40**(1):5-14.
- [8] Ding L, Ni YH, Hu QG, et al. cGAS-STING: the novel mechanism of cytosolic DNA sensing pathways [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化學與生物物理進展), 2014, **41**(9):830-838.
- [9] Gao P, Ascano M, Zillinger T, et al. Structure-function analysis of STING activation by c[G(2',5')pA(3',5')p] and targeting by antiviral DMXAA [J]. *Cell*, 2013, **154**(4):748-762.
- [10] Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang JS, et al. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity [J]. *Nature*, 2018, **564**(7736):439-443.
- [11] Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling [J]. *Mol Cell*, 2014, **54**(2):289-296.
- [12] Xiao TS, Fitzgerald KA. The cGAS-STING pathway for DNA sensing [J]. *Mol Cell*, 2013, **51**(2):135-139.
- [13] Shang G, Zhang C, Chen ZJ, et al. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP [J]. *Nature*, 2019, **567**(7748):389-393.
- [14] Zhang C, Shang G, Gui X, et al. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1 [J]. *Nature*, 2019, **567**(7748):394-398.
- [15] Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors [J]. *Immunity*, 2014, **41**(5):830-842.
- [16] Xia T, Konno H, Ahn J, et al. Dereulation of STING signaling in colorectal carcinoma constrains DNA damage responses and correlates with tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2016, **14**(2):282-297.
- [17] Corrales L, Glickman LH, McWhirter SM, et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity [J]. *Cell Rep*, 2015, **11**(7):1018-1030.
- [18] Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, et al. STING contributes to anti-glioma immunity via triggering type-I IFN signals in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, **2**(S3):1199-1208.
- [19] Yue XH, Ye JQ, Sun LP. Biological functions and related diseases of STATs [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47**(4):404-411.
- [20] 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.
- [21] Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, et al. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP [J]. *Nature*, 2011, **478**(7370):515-518.
- [22] 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, **86**:541-566.
- [23] Berger G, Lawler SE. Novel non-nucleotidic STING agonists for cancer immunotherapy [J]. *Future Med Chem*, 2018, **10**(24):2767-2769.
- [24] 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):1043-1048.
- [25] Corrales L, Gajewski TF. Molecular pathways: targeting the stimulator of interferon genes (STING) in the immunotherapy of cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(21):4774-4779.
- [26] Fu J, Kanne DB, Leong M, et al. STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade [J]. *Sci Transl Med*, 2015, **7**(283):283ra252.
- [27] ESMO 2018 Congress. New clinical findings involving STING agonist as monotherapy and in combination with an anti-PD-1 therapy [EB/OL]. (2018-10-20) [2019-01-20]. <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/first-presentation-early-data-mercks-investigational-sting-agonist-mk>.
- [28] Truong QT, Cumming JN, Altman MD, et al. Cyclic di-nucleotide compounds as STING agonists: WO, 2017027645 [P]. 2017-03-17 [2019-01-20].
- [29] Lim JW, Wu WL, Cumming JN, et al. Cyclic dinucleotide derivatives are STING agonists-useful for treating cell proliferation disorders, such as cancers: WO, 2018208667 [P]. 2018-10-16 [2019-01-20].
- [30] Biggadike K, Coe DM, Needham D, et al. Cyclic dinucleotides useful for the treatment of inter alia cancer: WO, 2016120305 [P]. 2015-04-15 [2019-01-20].
- [31] Yang JS, Adam M, Clemens J, et al. Preclinical characterization of GSK532, a novel STING agonist with potent anti-tumor activity [J]. *Clin Res*, 2018, **78**(13):5554.
- [32] American Association for Cancer Research (AACR) Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy. Positive preclinical findings support advancement of SB-11285 into further development as a potential immunotherapeutic agent in cancer [EB/OL]. (2016-10-20) [2019-01-20]. <https://www.marketwatch.com/press-release/spring-bank-pharmaceuticals-presents-data-on-sting-agonist-sb-11285-at-the-aacr-special-conference-on-tumor-immunology-and-immunotherapy-2016-10-20>.
- [33] 33rd Annual Meeting & Pre-Conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018). Preclinical characterization of BMS-986301, a differentiated STING agonist with robust antitumor activity as monotherapy or in combination with

- anti-PD-1 [EB/OL]. (2018-11-06) [2019-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6220479/>.
- [34] BrumL JR, Canham S, Kanne DB, et al. Locked nucleic acid cyclic dinucleotide compounds and uses thereof: WO, 2018009466 [P]. 2018-01-11 [2019-01-20].
- [35] Carotta S, Fleck M, Oost T, et al. Cyclic dinucleotide compounds: WO, 2018060323 [P]. 2018-04-05 [2019-01-20].
- [36] Lioux T, Mauny MA, Lamoureux A, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel cyclic adenosine-inosine monophosphate (cAIMP) analogs that activate stimulator of interferon genes (STING) [J]. *J Med Chem*, 2016, **59** (22): 10253 – 10267.
- [37] Plowman J, Narayanan VL, Dykes D, et al. Flavone acetic acid: a novel agent with preclinical antitumor activity against colon adenocarcinoma 38 in mice [J]. *Cancer Treat Rep*, 1986, **70** (5): 631 – 635.
- [38] Liu JJ, Ching LM, Goldthorpe M, et al. Antitumour action of 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid in rats bearing chemically induced primary mammary tumours [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, **59** (5): 661 – 669.
- [39] Corrales L, Gajewski TF. Molecular pathways: targeting the stimulator of interferon genes (STING) in the immunotherapy of cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, **21** (21): 4774 – 4779.
- [40] Lu M, Tyagarajan S, Cash BD, et al. Benzo [b] thiophene compounds as STING agonists: WO, 2018067423 [P]. 2018-04-07 [2019-01-20].
- [41] Trotter BW, Kopinja JE, Tse ANC, et al. Combinations of PD-1 antagonists and benzo [b] thiophene STING agonists for cancer treatment: WO, 2019027858 [P]. 2019-02-08 [2019-01-20].
- [42] Sali TM, Pryke KM, Jinu A, et al. Characterization of a novel human-specific STING agonist that elicits antiviral activity against emerging alphaviruses [J]. *PLoS Pathog*, 2015, **11** (12): e1005324.
- [43] Kimura Y, Negishi H, Matsuda A, et al. Novel chemical compound SINCRO with dual function in STING-type I interferon and tumor cell death pathways [J]. *Cancer Sci*, 2018, **109** (9): 2687 – 2696.
- [44] Liu B, Tang L, Zhang X, et al. A cell-based high throughput screening assay for the discovery of cGAS-STING pathway agonists [J]. *Antiviral Res*, 2017, **147**: 37 – 46.

· 校园信息 ·

中国药科大学召开抗新型冠状病毒感染科技攻关会议

1月29日上午,我校在江宁校区行政楼501会议室召开中国药科大学抗新型冠状病毒感染科技攻关会议,副校长孔令义、科技处负责人和部分校内药学领域专家参加会议。

会上,孔令义副校长指出我国爆发新型冠状病毒感染肺炎疫情,疫情防控正全面推进,防控力度持续加大,形势复杂严峻。防控新型冠状病毒感染的肺炎疫情是国家当前最重要的工作,为贯彻落实习近平总书记“把人民群众生命安全和身体健康放在第一位”的重要指示精神,打赢疫情防控阻击战,科技部、国家自然科学基金委、部分省市科技主管部门都紧急出台了抗新型冠状病毒感染科技攻关专项,表明了科技主管部门在组织科技攻关方面已经行动起来。春节期间,来茂德校长指示学校务必提高政治站位,务必按照国家统一部署,抓紧时间组织科技攻关,在抗新型冠状病毒感染方面应有所作为,他还要求科技处对校内科研人员已开展的前期工作进行梳理和总结。

科技处处长姚和权详细梳理了学校在抗新型冠状病毒感染领域方面取得的阶段性进展。与会专家结合自身研究领域,从虚拟筛选、基于靶点的药物设计、免疫调控、中药方剂预防病毒感染等方面分别介绍了在抗新型冠状病毒感染方面的前期研究工作以及下一阶段的工作计划。各位专家都表示将克服困难,继续深入开展研究,争取早出成果,为打赢疫情防控阻击战提供科技支撑。最后,孔令义副校长对参会人员在春节期间所做的努力表示感谢。他要求科技处按照来校长的要求,密切关注国家和地方科技管理部门相关政策,切实做好我校抗新型冠状病毒感染科技攻关的组织协调工作。希望各位专家勇挑重担、敢于担当,克服一切困难积极投身抗新型冠状病毒感染的各项攻关任务上来,进一步增强社会责任感。同时要求大家注意加强多单位、多领域的协同攻关,争取早日取得有重要影响的科研成果,为国家防控新型冠状病毒肺炎贡献学校的力量。

(科学技术处)