

cGAS-STING 信号通路调节剂在免疫治疗中的研究进展

娄方宁¹, 郑明月², 陈凯先^{1,2*}, 张素林^{2**}

(¹ 中国药科大学药学院, 南京 211198; ² 中国科学院上海药物研究所, 原创新药研究全国重点实验室, 药物发现与设计中心, 上海 201203)

摘要 环鸟嘌呤-腺嘌呤核苷酸合成酶 (cGAS) -干扰素基因刺激蛋白 (STING) 信号通路感知细胞质中的异常双链 DNA 后, 诱导 I 型干扰素 (IFN-I) 和促炎细胞因子表达, 从而激活宿主的免疫应答, 增强机体抗肿瘤免疫反应和抗病原体感染。但是, cGAS-STING 信号通路的持续激活会驱动自身免疫性疾病、衰老相关炎症和神经退行性病变等疾病。本文阐述了 cGAS-STING 信号通路参与调控多种免疫相关性疾病发生发展的机制, 重点回顾了 STING 激动剂、cGAS 抑制剂以及 STING 抑制剂的研发进展, 为 cGAS-STING 调节剂的研发提供更多理论参考。

关键词 cGAS-STING 信号通路; STING 激动剂; cGAS 抑制剂; STING 抑制剂; 免疫治疗

中图分类号 R914.2 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)01-0015-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023112402

引用本文 娄方宁, 郑明月, 陈凯先, 等. cGAS-STING 信号通路调节剂在免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(1): 15–25.

Cite this article as: LOU Fangning, ZHENG Mingyue, CHEN Kaixian, *et al.* Research progress of cGAS-STING signaling pathway modulators in immunotherapy[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(1): 15–25.

Research progress of cGAS-STING signaling pathway modulators in immunotherapy

LOU Fangning¹, ZHENG Mingyue², CHEN Kaixian^{1,2*}, ZHANG Sulin^{2**}

¹School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; ²Drug Discovery and Design Center, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract Upon monitoring cytoplasmic aberrant double-stranded DNA, cGAS-STING signaling pathway induces the expression of type I interferons and pro-inflammatory cytokines, which activates the host immune response and enhances anti-tumor immune response and resistance to pathogen infection. However, sustained activation of the cGAS-STING signaling pathway drives diseases such as autoimmune diseases, aging-associated inflammation, and neurodegenerative pathologies. Herein, we describe the mechanism by which cGAS-STING signaling pathway participates in regulating the development of various immune-related diseases, with a particular review of the research and development progress of STING agonists, cGAS inhibitors, and STING inhibitors, aiming to provide some theoretical reference for the future development of cGAS-STING modulators.

Key words cGAS-STING signaling pathway; STING agonist; cGAS inhibitor; STING inhibitor; immunotherapy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. T2225002, No.82273855); the National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC3400504); CAS Youth Innovation Promotion Association (No. 2023296); and the Natural Science Foundation of Shanghai (No. 22ZR1474300)

收稿日期 2023-11-24 通信作者 *Tel: 021-68077828 E-mail: kxchen@simmm.ac.cn

**Tel: 021-68077844 E-mail: slzhang@simmm.ac.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. T2225002; 82273855); 国家重点研发计划项目 (No. 2022YFC3400504); 中国科学院青年创新促进会资助项目 (No. 2023296); 上海市自然科学基金项目 (No. 22ZR1474300)

先天免疫系统依靠模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 如细胞膜上的 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs), 以及细胞内的 DNA 感受器等^[1], 监测细胞外危险信号和细胞内的一些自我或非我成分, 从而快速激活宿主免疫系统, 产生针对入侵病原体、凋亡或受损组织细胞的免疫反应^[2]。环鸟嘌呤-腺嘌呤核苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 是细胞质双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 的先天免疫感受器。在正常生理条件下, 哺乳动物细胞中的 DNA 被限制在细胞核或线粒体中, 细胞质中几乎没有 DNA, cGAS 处于失活状态。当机体受到病原体侵袭时, 其异常 dsDNA 的磷酸主链以序列无关的方式结合 cGAS, 诱导 cGAS 的活化并催化合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAMP 是一种环状二核苷酸 (cyclic dinucleotides, CDNs), 与干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING, 也称为 MITA^[3]、ERIS^[4]、MPYS^[5] 和 TMEM173^[6]) 结合, 诱导 STING 发生构象改变而寡聚活化。活化后的 STING 会从内质网转运至高尔基体, 然后招募 TBK1 (TANK-binding kinase 1) 和 IKK (IKKα/β)

kinase), 使二者发生自磷酸化, 磷酸化的 TBK1 和 IKK 分别激活转录因子 IRF3 (interferon regulatory factor 3) 和 NF-κB (nuclear factor kappa B), 诱导 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-I) 和白介素 6 (interleukin 6, IL6) 等促炎细胞因子的表达, 激活宿主对抗病原体感染的免疫应答。I 型干扰素应答是连接天然免疫和适应性免疫的桥梁, 对于肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的浸润和发挥抗肿瘤免疫反应至关重要^[7], 因此 cGAS-STING 信号通路在抗肿瘤免疫治疗中也发挥重要作用。此外, cGAS-STING 信号通路的持续激活会诱导病理相关的异常免疫反应来破坏机体的稳态, 与多种免疫相关性疾病的发生相关, 包括自身免疫性疾病、衰老相关炎症和神经退行性病变等疾病 (图 1)。

研究表明, 靶向调节 cGAS-STING 信号通路是免疫治疗的重要手段。目前已有多种 cGAS-STING 信号通路调节剂进入临床研究阶段, 如 STING 激动剂 IMSA101 和 cGAS 抑制剂 VENT-03^[8] 等。本文聚焦于阐述靶向调节 cGAS-STING 信号通路在多种疾病免疫治疗中的作用, 同时重点对 cGAS-STING 信号通路调节剂的研发进展进行归纳总结。

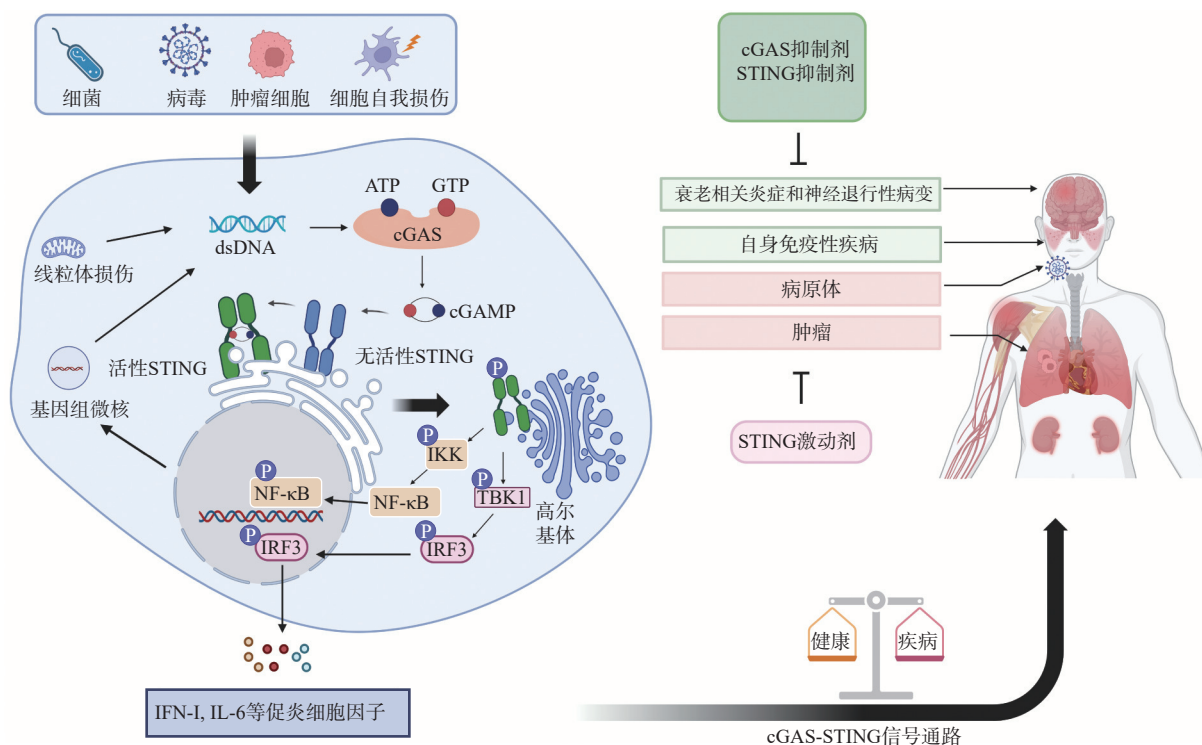


图 1 cGAS-STING 信号通路及相关疾病的示意图

cGAS: 环鸟嘌呤-腺嘌呤核苷酸合成酶; STING: 干扰素基因刺激蛋白

1 cGAS-STING 信号通路参与调控多种免疫相关疾病的发生发展

1.1 cGAS-STING 信号通路调控抗肿瘤免疫应答

cGAS-STING 信号通路激活可以诱导强效抗肿瘤免疫应答。抗原呈递细胞中, 特别是肿瘤微环境中浸润的树突状细胞(tumour-resident dendritic cells)中 cGAS-STING 信号通路的激活能够为 T 细胞的活化和增殖提供基础, 诱导 CD8⁺ T 细胞浸润和产生抗肿瘤免疫应答^[9-11]。自然杀伤细胞作为细胞毒性淋巴细胞的一种, 可以识别缺失 MHC 类分子的肿瘤细胞, 据报道其发挥持久的抗肿瘤免疫反应在很大程度上也依赖于细胞中 cGAS-STING 信号通路的激活^[12-13]。此外, 有研究显示肿瘤细胞中染色体的不稳定性会引起持续的 cGAS-STING 信号通路的激活, 诱导持续的慢性炎症, 导致细胞对炎症反应脱敏, 并诱导免疫抑制性肿瘤微环境, 帮助肿瘤细胞发生免疫逃逸^[14-15]。在这种情况下, 继续使用 STING 激动剂可能无法发挥抗肿瘤功效。因此, cGAS-STING 信号通路的激活在重塑肿瘤免疫微环境中是一把双刃剑, 在不同的阶段合理地调节肿瘤微环境中 cGAS-STING 信号通路活性将成为肿瘤免疫治疗的研究重点。

1.2 cGAS-STING 信号通路调控抗病原体感染

cGAS-STING 信号通路在抵抗病毒、细菌和真菌等病原体侵袭中发挥重要作用。例如, 使用 STING 激动剂可以抑制 DNA 病毒感染^[16-17]。在新冠病毒感染初期, 病毒通过自身蛋白与 STING 蛋白的直接结合抑制 STING 通路的激活, 减弱宿主的天然免疫应答。随着感染进程的发展, 宿主体内病毒载量显著增加, cGAS-STING 信号通路被激活发挥抗病毒免疫应答^[18]。机体在对病毒发挥杀伤作用时, 过度的免疫反应也会导致严重的肺部炎症和其他并发症。因此, 在新冠病毒的治疗过程中, 针对不同的阶段应合理地调控 cGAS-STING 信号通路的活性。在感染早期应激活 STING 信号通路以激活机体内的天然免疫响应来抵御病毒入侵, 在感染中晚期应抑制 STING 信号通路以减弱机体的过度免疫响应, 改善肺部炎症等症状^[19]。

虽然通过 cGAS-STING 信号通路激活先天免疫有助于防御细菌入侵, 但某些细菌已经进化出间接或直接抑制 STING 表达的机制, 以限制该通路激活, 导致细菌的感染^[20]。例如, Zhu 等^[21]发现细菌

效应蛋白通过整合宿主细胞内锰离子抑制 CDNs 与 STING 蛋白结合, 从而抑制 STING 的激活和宿主抗细菌天然免疫反应, 导致细菌发生免疫逃逸。侵袭性真菌感染的患病率显著上升, 病死率高达 40%。近期, Chen 等^[22]发现, 在白色念珠菌刺激下, STING 转位到吞噬体后可以负调控抗真菌免疫应答, 为治疗侵袭性真菌感染提供了新的免疫治疗靶点。

1.3 cGAS-STING 信号通路的异常激活诱导自身免疫性疾病

持续或慢性炎症信号是自身免疫性疾病发生发展的重要原因。例如, 婴儿期发病的 STING 相关血管病变(SAVI)是一种由编码 STING 的基因的功能获得性突变引起的自身炎症性疾病^[23]。这些突变导致 STING 自发向高尔基体转运, 并激活下游信号传导, 导致患者细胞中 I 型干扰素信号持续异常升高。研究发现, 3'-核酸修复外切酶 1(TREX1)通过阻断自身 dsDNA 介导的 cGAS-STING 信号通路的激活, 避免了 dsDNA 在胞质中不断累积而引起的先天免疫的过度激活和自身抗体的大量产生^[24]。TREX1 基因的突变会引起 IFN 依赖性自身免疫性疾病的发生。研究人员在 Aicardi-Goutières 综合征(AGS)相关基因缺失或突变的小鼠实验中, 耗竭 cGAS 或 STING 后, 抑制了小鼠的发病^[25]。另一种 IFN-I 信号持续升高的临床综合征是由脱氧核糖核酸酶 II(DNase II)的亚型突变引起的, 与 AGS 不同的是, 该病表现为新生儿贫血、肾炎和关节病^[26]。DNase II 的缺乏导致 DNA 的异常积累, 促进 STING 的激活和胶原诱导性关节炎(CIA)^[27]。此外, 负责将蛋白从高尔基体向内质网回收的 COPI 复合体关键亚基(COPA)突变后导致功能失调, 诱导 STING 在高尔基体中蓄积并自激活 STING 下游信号诱发自身免疫性疾病^[28]。研究人员在系统性红斑狼疮(SLE)患者中发现其血清中 cGAMP 水平升高, 导致 STING 信号通路异常激活^[29]。cGAS-STING 信号通路过度激活也会诱导类风湿关节炎(RA)^[30]。综上, cGAS-STING 信号通路异常激活是驱动炎症和自身免疫性疾病的发生和发展的重要因素, 因此开发靶向 cGAS 或 STING 的抑制剂, 防止 cGAS-STING 信号通路的异常激活, 将有助于自身免疫性疾病的防治。

1.4 cGAS-STING 信号通路的异常激活诱导衰老相关炎症和神经退行性疾病

近年来, 多个研究团队在不同类型的衰老细

胞中都观察到了 cGAS-STING 信号通路的异常激活^[31–32]。细胞衰老过程中的基因组不稳定和线粒体功能障碍使得 dsDNA 从细胞核和线粒体泄露到细胞质中,并激活 cGAS-STING 信号通路,诱导 IFN-I 和炎症因子的分泌。其中,IFN 通过诱导和放大 DNA 损伤反应,进一步激活 p53 途径以促进细胞衰老^[33]。此外,cGAS-STING 通路在大脑中异常激活可能导致神经退行性疾病,例如阿尔茨海默病(AD)^[34]、亨廷顿病(HD)^[35]、帕金森病(PD)^[36]、共济失调-毛细血管扩张症(A-T)^[37]等。近期的一项研究表明

cGAS-STING 信号通路在驱动衰老相关炎症和神经退行性病变中发挥着关键作用,研究人员通过阻断 STING 信号通路发现衰老的细胞和组织的炎症表型被抑制,小鼠多个外周器官和大脑中与衰老相关的炎症也减轻^[32]。因此,阻断 cGAS-STING 信号通路是延缓衰老和抑制神经退行性病变的潜在方案。

综上所述,cGAS-STING 信号通路在多种免疫相关疾病的发生发展中发挥重要作用(表 1),研发针对 cGAS-STING 信号通路的调节剂具有重要的临床应用价值。

表 1 cGAS-STING 信号通路参与调控多种免疫相关疾病的发生发展

疾病	疾病类型	与cGAS-STING信号通路的相关性	治疗方法	参考文献
肿瘤	抑癌	激活cGAS-STING信号通路,激发级联抗肿瘤免疫反应	cGAS/STING激动剂	[11]
	促癌	cGAS-STING信号通路持续激活状态	cGAS/STING抑制剂	[14–15]
病原体感染	病毒	病毒的结构蛋白与STING相互作用,抑制STING通路的激活	cGAS/STING激动剂	[16–17]
	细菌	抑制环状二核苷酸(CDNs)与STING蛋白结合	cGAS/STING激动剂	[21]
	真菌	STING转位到吞噬体,抑制Src相关的Syk磷酸化,从而抑制抗真菌天然免疫信号通路	cGAS/STING抑制剂	[22]
自身免疫性疾病	STING相关血管病变	STING基因功能获得性突变	STING抑制剂	[23]
	Aicardi-Goutières综合征	核酸代谢紊乱有关的疾病	cGAS/STING抑制剂	[25]
	胶原诱导性关节炎	dsDNA异常积累促进STING异常激活	cGAS/STING抑制剂	[27]
	COPA综合征	STING在高尔基体积累并自激活	STING抑制剂	[28]
	系统性红斑狼疮	血清中cGAMP水平升高,促进cGAS-STING信号通路异常激活	cGAS/STING抑制剂	[29]
	类风湿关节炎	cGAS-STING信号通路异常激活	cGAS/STING抑制剂	[30]
衰老	衰老	在cGAS缺陷或STING缺陷细胞/小鼠中观察到抗衰老保护作用	cGAS/STING抑制剂	[33]
神经退行性病变	阿尔茨海默病	I型干扰素加重神经炎症并促进阿尔茨海默病发展	cGAS/STING抑制剂	[34]
	亨廷顿病	活性氧促进线粒体损伤,激活cGAS-STING信号通路	cGAS/STING抑制剂	[35]
	帕金森病	cGAS-STING信号通路长期激活导致帕金森病的恶化	cGAS/STING抑制剂	[36]
	共济失调-毛细血管扩张症	dsDNA激活cGAS-STING信号通路	cGAS/STING抑制剂	[37]

2 cGAS-STING 调节剂的研发进展

2.1 STING 激动剂

STING 激动剂主要分为环二核苷酸(CDNs)类激动剂和非 CDN 类激动剂(表 2)。

2.1.1 CDN 类 STING 激动剂 内源性 STING 激动剂配体包括 2', 3'-cGAMP 和 3', 3'-cGAMP 等^[38–39](图 2)。但是,CDNs 在组织中清除速度快,胞质内递送效果差,临床试验上应答率低,阻碍了其进一步发展。因此,对内源性 STING 激动剂的磷酸二酯键、核糖和碱基部分进行改造修饰,以提高其稳定性和治疗效果,具有重要的临床应用价值。

ADU-S100 是第 1 个进入临床试验的 CDN 类 STING 激动剂,与未修饰的 CDN 相比,其诱导

IFN-I 的效果明显增强,对小鼠和人源 STING 具有更高的结合亲和力,但 ADU-S100 在临床试验中的抗肿瘤活性有限,已被终止临床研发(NCT03937141)。除了 ADU-S100,默克公司开发的一种新型修饰 CDN 类 STING 激动剂 MK-1454 对 STING 具有高亲和力,瘤内注射可以诱导肿瘤完全消退,在联合派姆单抗(pembrolizumab)治疗晚期实体瘤或淋巴瘤患者时具有更高的安全性和更好的治疗效果。目前,MK-1454 正在进行 II 期临床试验,以评估 MK-1454 和派姆单抗联用对头颈部鳞癌的有效性和安全性(NCT04220866)。由于 CDN 与 STING 二聚体蛋白结合时倾向于采用 U 型构象,引入大环桥将核酸碱基连接在一起,形成大环桥连 STING 激动剂,如 E7766,小鼠瘤内给药后可显著抑制肿瘤生

(NCT04420884)中。其他基于 CDNs 的 STING 激动剂, 包括 SB11285(NCT04096638)、BI1387446(NCT04147234)、IMSA101(NCT04020185)、BMS-986301(NCT03956680)和 DN-015089(CTR20212462)也进入了临床评估阶段。STING 在肿瘤和正常组织中普遍表达, 系统给药容易诱导细胞因子风暴, 应用新型药物递送系统或者开发基于 STING 激动剂的抗体偶联药物(ADC)有可能避免相应的不良反应^[40]。

2.1.2 非 CDNs 类 STING 激动剂 2018 年, GSK 公司研究人员报道了首个非 CDNs 类 STING 激动剂二聚氨基苯并咪唑(diABZI)(图 3), 静脉注射 diABZI 可诱导强效的抗肿瘤活性, 导致肿瘤完全消退^[10]。2020 年, Scripps 研究所研究人员通过体外筛选鉴定出了另一种非 CDNs 类 STING 激动剂 SR-717, 该化合物可以作为 cGAMP 模拟物, 稳定地结合 mSTING 和 hSTING, 显示出抗肿瘤活性^[41]。同时, 默克公司发现了可口服的苯并噻吩类 STING 激动剂 MSA-2, 其以非共价二聚体的形式与 STING 结合。口服和皮下注射 MSA-2 在小鼠模型中具有良好的安全性和耐受性, 无论是单独使用还是与 PD-1 抑制剂联合使用均具有长期的抗肿瘤免疫疗效^[42]。SNX281 单独使用和联合派姆单抗治疗晚期实体瘤和淋巴瘤已进入 I 期临床试验(NCT04609579)。此外, 国内成都先导研发的非 CDNs 类 STING 激动剂 HG381(NCT04998422)于 2021 年获准开展 I 期临床试验。其他的非 CDNs 类 STING 激动剂进入临床研究的还包括 ONO-7914(JRCT20

31210530)和 KL340399(NCT05549804)等(表 2)。

2.2 cGAS 抑制剂

cGAS-STING 信号通路的异常激活是驱动自身免疫性疾病、衰老相关炎症和神经退行性病变等疾病的关键因素。因此靶向 cGAS-STING 信号通路的抑制剂已成为上述免疫相关性疾病治疗的重要策略。截至目前, 已报道的 cGAS 抑制剂主要分为以下两类: 一类是与 ATP 或 GTP 竞争性结合 cGAS 酶活性位点的抑制剂; 另一类是抑制 dsDNA 与 cGAS 结合的抑制剂(表 3, 图 4)。

2017 年, 辉瑞制药公司的研究员报道了第一个靶向人源 cGAS 的小分子抑制剂 PF-06928215, 虽然该抑制剂作用于 cGAS 酶活性位点, 在分子水平表现出了明显的抑制活性, 但其在细胞实验中却没有显示出活性^[43]。Padilla-Salinas 等^[44]发现了 CU-76 是一种有效的 cGAS 抑制剂, 但由于无法获得 CU-76 与 cGAS 结合的晶体结构, 目前尚不清楚 CU-76 的具体抑制机制。Vincent 等^[45]通过高通量筛选和结构改造发现了 cGAS 抑制剂 RU.521, 该抑制剂通过占据 cGAS 的催化位点并降低其对 ATP 和 GTP 的亲和力而抑制 cGAS 的活性, 并且可以选择性地抑制小鼠巨噬细胞中 dsDNA 诱导的 cGAS 信号传导, 遗憾的是 RU.521 对人源 cGAS 没有抑制作用。不久, 该团队另一项研究发现 G140 和 G150 小分子可以与人源 cGAS 形成共晶, 并占据 ATP 和 GTP 结合活性位点来抑制人源 cGAS 活性, 类似于 RU.521 的作用机制, 并在原代人巨噬细胞中验证了其抑制

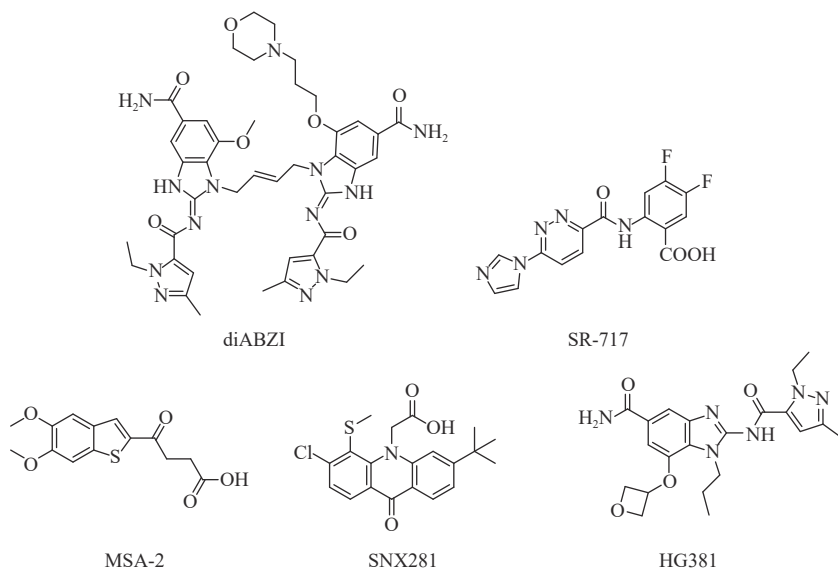


图 3 非 CDNs 类代表性 STING 激动剂的结构

表 3 cGAS 抑制剂研发进展

化合物名称	功能	种属特异性	体内或体外模型	体内或体外活性	参考文献
PF-06928215	抑制cGAS酶活	人源cGAS	-	-	[43]
CU-76	抑制cGAS酶活	人源cGAS	THP-1细胞	抑制人源cGAS蛋白活性	[44]
RU.521	抑制cGAS酶活	鼠源cGAS	AGS小鼠模型	抑制I型干扰素的表达	[45]
G150	抑制cGAS酶活	人源cGAS	THP1细胞 RAW 264.7细胞	抑制dsDNA诱导的cGAS活性	[46]
PAH	抑制cGAS酶活	人/鼠源cGAS	AGS小鼠模型	改善自身DNA诱导的自身炎症反应	[47]
奎纳克林、羟氯喹	抑制dsDNA/cGAS结合	人/鼠源cGAS	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	对AGS/SLE小鼠的治疗有效	[48]
Suramin	抑制dsDNA/cGAS结合	人源cGAS	THP1细胞	抑制cGAS介导的I型干扰素反应	[49]
VENT-03	抑制cGAS	人源cGAS	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	抑制炎症, 提高生存率	[8]

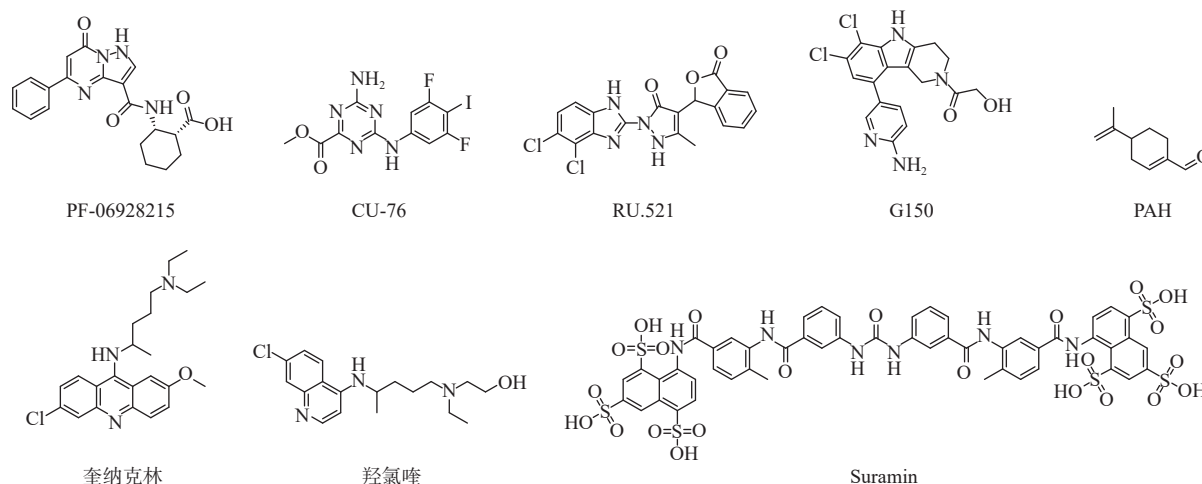


图 4 代表性 cGAS 抑制剂的结构

cGAS 的能力^[46]。此外, Chu 等^[47]发现一种天然单萜类化合物紫苏醛(PAH), 通过抑制 cGAS 酶活性来抑制胞质 DNA 诱导的先天免疫反应, 给药后显著改善了 AGS 小鼠模型中自身 DNA 诱导的自身炎症反应。

除了抑制 cGAS 的酶活性位点, 另一种策略是破坏 cGAS 与 dsDNA 的结合, 从而抑制 dsDNA 对 cGAS 的激活。抗癌药物奎纳克林和羟氯喹等可以特异性结合到 cGAS/dsDNA 相互作用界面之间的 dsDNA 小沟中, 抑制 cGAS 和 dsDNA 之间的相互作用从而抑制 cGAS 的激活, 因此可以作为 AGS 或 SLE 等病症的潜在治疗方法^[48]。此外, Suramin 也有类似的作用机制, 其与 cGAS 的 dsDNA 结合位点结合从而抑制 cGAS-dsDNA 复合物的形成, 最终抑制 cGAS 介导的 I 型干扰素的产生^[49]。近期, Ventus Therapeutics 公司开发的 cGAS 小分子抑制剂 VENT-03 在 *Trex1* 敲除小鼠中表现出良好的体内抗炎活性, 显著延长了小鼠的生存期, 预计将成

为第 1 个进入临床的 cGAS 抑制剂^[8]。

综上, cGAS 抑制剂有望用于治疗 cGAS 相关的自身免疫性疾病、衰老相关炎症和神经退行性疾病等疾病。

2.3 STING 抑制剂

截至目前, 已报道的 STING 抑制剂主要有两类: 一类是与 STING 蛋白跨膜区域中的 Cys88 或 Cys91 残基结合的共价抑制剂, 这类抑制剂可以阻断 STING 的棕榈酰化从而抑制 STING 的激活; 另一类是靶向结合 STING 的 C 端配体结合区域的抑制剂, 该类抑制剂可以与 STING 的内源性配体竞争性结合。此外, 促进 STING 蛋白降解也可用于负调控 STING 信号通路(表 4, 图 5)。

2016 年, Mukai 等^[50]发现 STING 跨膜区域的 Cys88/91 残基的棕榈酰化对于 STING 的激活至关重要。因此, 阻断 STING 的棕榈酰化是抑制 STING 激活的一种有效方法。Haag 等^[51]发现硝基咪唑衍生物 C-178、C-176、C-170 和 C-171 等, 均能有效地

表 4 STING 抑制剂研发进展

化合物名称	功能	种属特异性	体内或体外模型	体内或体外活性	参考文献
C-178, C-176	抑制STING棕榈酰化	鼠源	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	改善全身炎症	[51]
C-170, C-171	抑制STING棕榈酰化	人/鼠源	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	改善全身炎症	[51]
H-151	抑制STING棕榈酰化	人/鼠源	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	改善全身炎症	[51]
NO ₂ -FAs	抑制STING棕榈酰化	人/鼠源	SAVI患者成纤维细胞	抑制IFN-I的产生	[52]
4-OI	阻断STING的棕榈酰化和寡聚化	鼠源	BMDMs细胞 Raw264.7细胞 MEFs细胞	抑制cGAS-STING信号通路	[53]
BB-Cl-肽	共价修饰Cys148抑制STING寡聚	人/鼠源	BMDMs细胞 外周血单核细胞 AGS的 <i>Trex1</i> ^{D18N/D18N} 小鼠模型	抑制小鼠和人类细胞中STING的激活, 提高小鼠存活率	[54]
LB244	共价修饰C292来抑制STING寡聚	人/鼠源	人单核细胞 BMDMs细胞	阻断STING的共价修饰, 抑制cGAS-STING信号通路	[55]
Astin C	特异性结合STING的C端配体结合域	人/鼠源	<i>Trex1</i> ^{-/-} BMDMs细胞和 <i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	抑制IFN-I和促炎细胞因子的表达并减轻自身炎症反应	[56]
Compound 18	占据STING二聚体的结合口袋	人/鼠源	THP1细胞	抑制cGAMP诱导的IFN-β的产生	[57]
SN-011	与CDNs竞争STING内源性配体结合口袋	人/鼠源	<i>Trex1</i> ^{-/-} 小鼠模型	改善自身免疫疾病	[58]

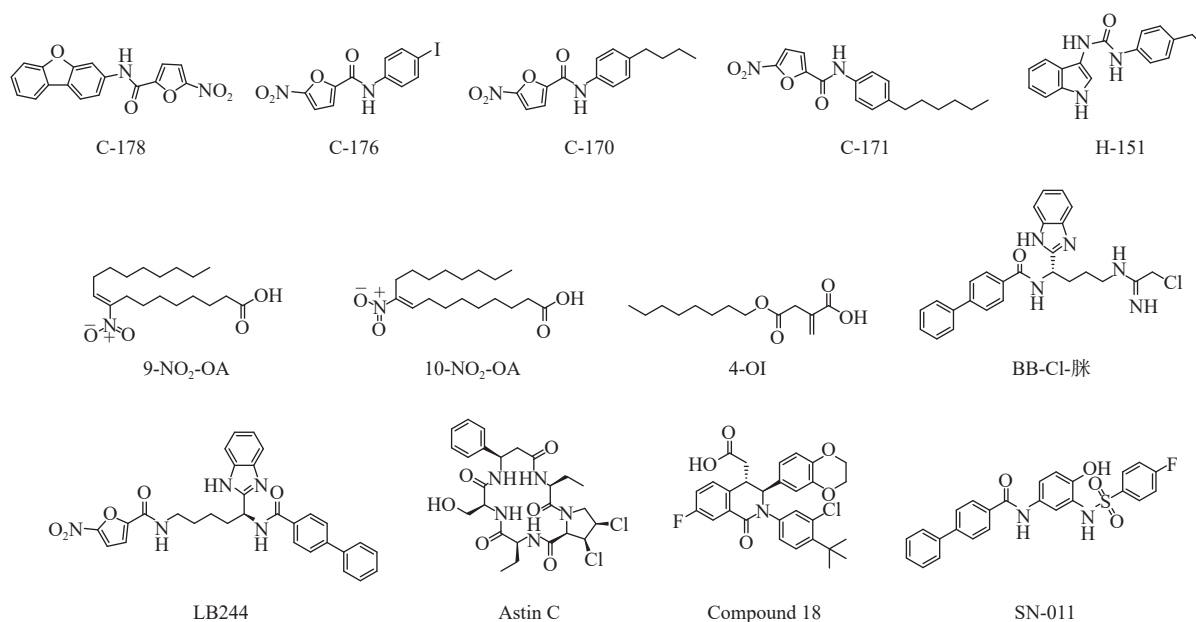


图 5 代表性 STING 抑制剂的结构

抑制 STING 的棕榈酰化以及 STING 下游信号通路的激活。另外, 该课题组继续通过结构优化和高通量筛选发现了对人源 STING 的特异性高于鼠源 STING 的小分子抑制剂 H-151, 其与 C-178 有相同的作用机制, 可以通过抑制 STING 的棕榈酰化, 阻断 STING 的激活。在病毒感染期间, 内源性硝基脂肪酸 NO₂-FAs 及其衍生物如 9-NO₂-OA 和 10-NO₂-OA, 可以共价修饰 STING 的 Cys88 和 Cys91 残基以抑制 STING 的棕榈酰化, 导致 STING

信号通路失活。NO₂-FA 可以有效地抑制 SAVI 患者成纤维细胞中 IFN-I 的产生^[52]。Su 等^[53]发现衣康酸衍生物衣康酸 4-辛酯 (4-OI) 可直接烷基化 STING 的 Cys91 残基以阻断 STING 的棕榈酰化和寡聚化, 从而抑制 STING 的激活。近期, Humphries 等^[54]鉴定出一种在体内和体外具有纳摩尔级别活性的 STING 小分子抑制剂 BB-Cl-肽, 它通过共价修饰 Cys148 来抑制 STING 的寡聚化从而抑制 STING 的激活。同时, 他们通过进一步的筛选, 从

BB-CI-肽类似物中发现了一种活性更高的不可逆的 STING 抑制剂 LB244, 通过共价修饰 Cys292 来抑制 STING 的活化^[55]。

除了开发靶向 STING 跨膜区域的共价抑制剂外, 开发 STING 内源性配体的竞争性抑制剂是抑制 STING 激活的另一种策略。Li 等^[56]通过报告基因实验从环肽文库中筛选出 Astin C, 该化合物可以竞争性结合 STING 的 C 端配体结合域, 阻断 IRF3 被招募至 STING 信号小体, 从而抑制了 STING 介导的下游信号通路的激活。Siu 等^[57]筛选出 compound 18, 该化合物可以与 2', 3'-cGAMP 的结合位点竞争性结合, 抑制 2', 3'-cGAMP 诱导的 IFN- β 分泌。Hong 等^[58]通过基于分子对接的虚拟筛选方法筛选到了 SN-011, 其可以特异性结合 STING 内源性配体结合的口袋, 将 STING 二聚体锁定在开放无活性的构象中, 从而抑制 STING 的激活。此外, Feng 等^[59]报道了一种植物来源的生物碱 Gelsevirine, 该生物碱通过促进 K48 多泛素化(Lys48)途径来降解 STING 蛋白, 从而缓解了 STING 通路介导的骨关节炎。目前 STING 抑制剂的研究主要集中在临床前阶段。

3 总结与展望

STING 激动剂最重要的临床应用是在肿瘤治疗中的抗肿瘤免疫作用, 激活 cGAS-STING 信号通路可以使肿瘤显著消退。同时, STING 激动剂也能够有效抑制病原体感染。除了上述应用, cGAS 和 STING 的抑制剂在治疗自身免疫性疾病和衰老相关疾病等方面也展现出良好的前景。

尽管 cGAS-STING 信号通路和相关调节剂的研究已经取得了相当大的进展, 但目前还面临一些问题需要解决, 主要包括以下两个方面: (1) 潜在的不良反应。cGAS 和 STING 蛋白在多种组织中广泛表达, 这导致应用 cGAS-STING 信号通路调节剂有可能会产生明显的不良反应。特别是应用 STING 激动剂, 有可能导致机体免疫系统过度激活, 诱发细胞因子风暴。因此, 将 cGAS-STING 信号通路调节剂选择性地递送到目标组织, 尽可能避免因作用于全身免疫系统造成的不良反应, 是未来研究的重点。(2) 临床应用效果不佳。截至目前已经有多款 STING 激动剂进入临床研究, 在临床前研究中这些 STING 激动剂候选药物展现出了良好的临床应用前景, 但是在临床试验中还没有显示出显著的抗肿瘤

瘤效果。这需要开展更多的机制研究以探索这些候选药物临床应用效果不佳的原因, 并提供解决方案使 STING 激动剂能够真正落地应用到临床治疗中。

总而言之, cGAS-STING 信号通路的多重生物学功能凸显了其在调控免疫相关性疾病中的重要地位, 对该通路调节剂的深入研究和临床应用探索将为免疫相关疾病的治疗开辟新的前景。

References

- [1] Mei JH, Hong Z, Wang C. Advances of drugs in targeting cGAS-STING signaling pathway[J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2020, **51**(3): 249-259.
- [2] O'Neill LAJ. DNA makes RNA makes innate immunity[J]. *Cell*, 2009, **138**(3): 428-430.
- [3] Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation[J]. *Immunity*, 2008, **29**(4): 538-550.
- [4] Sun WX, Li Y, Chen L, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(21): 8653-8658.
- [5] Jin L, Waterman PM, Jonscher KR, et al. MPYS, a novel membrane tetraspanner, is associated with major histocompatibility complex class II and mediates transduction of apoptotic signals[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(16): 5014-5026.
- [6] Cheng ZL, Dai T, He XL, et al. The interactions between cGAS-STING pathway and pathogens[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 91.
- [7] Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, et al. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α ⁺ dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2011, **208**(10): 2005-2016.
- [8] Mullard A. Biotech's step on cGAS for autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, **22**(12): 939-941.
- [9] 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.
- [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] 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.
- [12] Lu L, Yang C, Zhou XY, et al. STING signaling promotes NK cell antitumor immunity and maintains a reservoir of TCF-1⁺ NK cells[J]. *Cell Rep*, 2023, **42**(9): 113108.
- [13] Yan XW, Yao C, Fang C, et al. Rocaglamide promotes the infiltration and antitumor immunity of NK cells by activating

- cGAS-STING signaling in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(2): 585-598.
- [14] Bakhoun SF, Ngo B, Laughney AM, *et al*. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response[J]. *Nature*, 2018, **553**(7689): 467-472.
- [15] Li J, Hubisz MJ, Earlie EM, *et al*. Non-cell-autonomous cancer progression from chromosomal instability[J]. *Nature*, 2023, **620**(7976): 1080-1088.
- [16] Chang JH, Guo JT. Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: current status and potential for a cure[J]. *Antiviral Res*, 2015, **121**: 152-159.
- [17] Cerón S, North BJ, Taylor SA, *et al*. The STING agonist 5, 6-dimethylxanthene-4-acetic acid (DMXAA) stimulates an antiviral state and protects mice against herpes simplex virus-induced neurological disease[J]. *Virology*, 2019, **529**: 23-28.
- [18] Domizio JD, Gulen MF, Saidoune F, *et al*. The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19[J]. *Nature*, 2022, **603**(7899): 145-151.
- [19] Xiao RX, Zhang A. Involvement of the STING signaling in COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 1006395.
- [20] Liu NX, Pang XX, Zhang H, *et al*. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 814709.
- [21] Zhu LF, Xu L, Wang CG, *et al*. T6SS translocates a micropeptide to suppress STING-mediated innate immunity by sequestering manganese[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(42): e2103526118.
- [22] Chen T, Feng YT, Sun WW, *et al*. The nucleotide receptor STING translocates to the phagosomes to negatively regulate anti-fungal immunity[J]. *Immunity*, 2023, **56**(8): 1727-1742. e6.
- [23] Hansen AL, Mukai K, Schopfer FJ, *et al*. STING palmitoylation as a therapeutic target[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, **16**(3): 236-241.
- [24] Miner JJ, Fitzgerald KA. A path towards personalized medicine for autoinflammatory and related diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, **19**(3): 182-189.
- [25] 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-goutières syndrome[J]. *J Immunol*, 2015, **195**(5): 1939-1943.
- [26] Rodero MP, Tesser A, Bartok E, *et al*. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency[J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 2176.
- [27] Tansakul M, Thim-Uam A, Saethang T, *et al*. Deficiency of STING promotes collagen-specific antibody production and B cell survival in collagen-induced arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1101.
- [28] Mukai K, Ogawa E, Uematsu R, *et al*. Homeostatic regulation of STING by retrograde membrane traffic to the ER[J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 61.
- [29] Kato Y, Park J, Takamatsu H, *et al*. Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, **77**(10): 1507-1515.
- [30] Cheng FR, Su T, Liu Y, *et al*. Targeting lymph nodes for systemic immunosuppression using cell-free-DNA-scavenging and cGAS-inhibiting nanomedicine-in-hydrogel for rheumatoid arthritis immunotherapy[J]. *Adv Sci*, 2023, **10**(26): e2302575.
- [31] Glück S, Guey B, Gulen MF, *et al*. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(9): 1061-1070.
- [32] Gulen MF, Samson N, Keller A, *et al*. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J]. *Nature*, 2023, **620**(7973): 374-380.
- [33] Yu QJ, Katlinskaya YV, Carbone CJ, *et al*. DNA-damage-induced type I interferon promotes senescence and inhibits stem cell function[J]. *Cell Rep*, 2015, **11**(5): 785-797.
- [34] Taylor JM, Moore Z, Minter MR, *et al*. Type-I interferon pathway in neuroinflammation and neurodegeneration: focus on Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm*, 2018, **125**(5): 797-807.
- [35] Jauhari A, Baranov SV, Suofu Y, *et al*. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2021, **131**(9): e150328.
- [36] Hinkle JT, Patel J, Panicker N, *et al*. STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal α -synucleinopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, **119**(15): e2118819119.
- [37] Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Azizi G, *et al*. Inflammation, a significant player of Ataxia-Telangiectasia pathogenesis[J]? *Inflamm Res*, 2018, **67**(7): 559-570.
- [38] Ergun SL, Fernandez D, Weiss TM, *et al*. STING polymer structure reveals mechanisms for activation, hyperactivation, and inhibition[J]. *Cell*, 2019, **178**(2): 290-301. e10.
- [39] Zhou C, Chen X, Planells-Cases R, *et al*. Transfer of cGAMP into bystander cells via LRRC8 volume-regulated anion channels augments STING-mediated interferon responses and antiviral immunity[J]. *Immunity*, 2020, **52**(5): 767-781. e6.
- [40] Zhao KX, Huang JJ, Zhao Y, *et al*. Targeting STING in cancer: challenges and emerging opportunities[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, **1878**(6): 188983.
- [41] Chin EN, Yu CG, Vartabedian VF, *et al*. Antitumor activity of a systemic STING-activating non-nucleotide cGAMP mimetic[J]. *Science*, 2020, **369**(6506): 993-999.
- [42] Pan BS, Perera SA, Piesvaux JA, *et al*. An orally available non-nucleotide STING agonist with antitumor activity[J]. *Science*, 2020, **369**(6506): eaba6098.
- [43] Hall J, Brault A, Vincent F, *et al*. Discovery of PF-06928215 as a high affinity inhibitor of cGAS enabled by a novel fluorescence polarization assay[J]. *PLoS One*, 2017, **12**(9): e0184843.
- [44] Padilla-Salinas R, Sun LJ, Anderson R, *et al*. Discovery of

- small-molecule cyclic GMP-AMP synthase inhibitors[J]. *J Org Chem*, 2020, **85**(3): 1579-1600.
- [45] Vincent J, Adura C, Gao P, *et al.* Small molecule inhibition of cGAS reduces interferon expression in primary macrophages from autoimmune mice[J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 750.
- [46] Lama L, Adura C, Xie W, *et al.* Development of human cGAS-specific small-molecule inhibitors for repression of dsDNA-triggered interferon expression[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2261.
- [47] Chu L, Li CH, Li YX, *et al.* Perillaldehyde inhibition of cGAS reduces dsDNA-induced interferon response[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 655637.
- [48] An J, Woodward JJ, Sasaki T, *et al.* Cutting edge: Antimalarial drugs inhibit IFN- β production through blockade of cyclic GMP-AMP synthase-DNA interaction[J]. *J Immunol*, 2015, **194**(9): 4089-4093.
- [49] Wang MD, Soorreshjani MA, Mikek C, *et al.* Suramin potently inhibits cGAMP synthase, cGAS, in THP1 cells to modulate IFN- β levels[J]. *Future Med Chem*, 2018, **10**(11): 1301-1317.
- [50] Mukai K, Konno H, Akiba T, *et al.* Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi[J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11932.
- [51] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, *et al.* Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, **559**(7713): 269-273.
- [52] Hansen AL, Buchan GJ, Rühl M, *et al.* Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(33): E7768-E7775.
- [53] Su CF, Cheng T, Huang J, *et al.* 4-Octyl itaconate restricts STING activation by blocking its palmitoylation[J]. *Cell Rep*, 2023, **42**(9): 113040.
- [54] Humphries F, Shmuel-Galia L, Jiang ZZ, *et al.* Targeting STING oligomerization with small-molecule inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, **120**(33): e2305420120.
- [55] Barasa L, Chaudhuri S, Zhou JY, *et al.* Development of LB244, an irreversible STING antagonist[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(37): 20273-20288.
- [56] Li SL, Hong Z, Wang Z, *et al.* The cyclopeptide astin C specifically inhibits the innate immune CDN sensor STING[J]. *Cell Rep*, 2018, **25**(12): 3405-3421. e7.
- [57] Siu T, Altman MD, Baltus GA, *et al.* Discovery of a novel cGAMP competitive ligand of the inactive form of STING[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, **10**(1): 92-97.
- [58] Hong Z, Mei JH, Li CH, *et al.* STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(24): e2105465118.
- [59] Feng MX, Kong DP, Guo H, *et al.* Gelsevirine improves age-related and surgically induced osteoarthritis in mice by reducing STING availability and local inflammation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, **198**: 114975.



[专家介绍] 陈凯先, 博士, 中国科学院院士, 中国科学院上海药物所研究员, 上海中医药大学教授、学术委员会主任, 中国药学会和中国中西医结合学会名誉会长。曾任中国科学院上海药物所所长、上海中医药大学校长, 上海市科学技术协会主席, 国家药典委员会副主任委员, 中国药学会副理事长和监事长, 中国中西医结合学会会长, 中华中医药学会副会长。陈凯先院士长期从事药物化学和创新药物研究, 是我国药物构-效关系和药物分子设计研究领域的重要开拓者之一。他与研究组同事一起提出和改进了多种计算机辅助药物设计的方法和技术, 并应用于多种药物与生物大分子相互作用的分子模拟理论研究和新药发现。近年来, 积极参与和推动大数据和人工智能技术赋能新药研发的方法和应用研究。获得多项科技奖励和荣誉称号, 为我国生物医药创新和推动中药现代化、国际化做出了贡献。



[专家介绍] 张素林, 中国科学院上海药物研究所副研究员, 硕士生导师。2018年毕业于复旦大学并获得药理学博士学位, 随后加入上海药物研究所从事博士后研究, 并于2020年晋升为副研究员。研究领域为: 药理学与化学生物学。通过利用人工智能药物设计算法以及运用药理学和化学生物学等多学科交叉研究手段, 开展重大慢性疾病新靶标与新机制的活性化合物发现, 以及重要功能小分子的新靶标发现和确证研究, 获得原创药物先导分子。近三年来, 以通讯或第一作者(含共同)在 *Nat Commun*、*Autophagy*、*Protein Cell*、*EMBO Rep*、*Acta Pharm Sin B*、*J Med Chem* 等杂志发表 SCI 论文 20 余篇。已参与申请发明专利 15 项, 其中 2 项已获授权。近年来已入选中国科协“青年人才托举工程”、中国科学院“青年创新促进会”会员、上海市“青年科技英才扬帆计划”、上海市“超级博士后”人才计划。