



cGAS-cGAMP-STING通路在抗病毒中的作用

张倩, 章越凡, 李铁军

Role of cGAS-cGAMP-STING pathway in antiviral

ZHANG Qian, ZHANG Yuefan, LI Tiejun

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202008026>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

抗病毒药物研究进展及其在军事方面的应用

Progress on anti-viral drugs and the application in military

药学实践杂志. 2019, 37(3): 201-205 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.002

催化靛蓝活性木脂素生物合成的漆酶基因家族生物信息学分析

Bioinformatics analysis of laccases involved in active lignans' biosynthesis in *Isatis indigotica*

药学实践杂志. 2017, 35(3): 208-214 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.005

中药防治新型冠状病毒肺炎概述

Prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine

药学实践杂志. 2020, 38(3): 202-206, 210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003098

基于网络药理学研究柴胡达胸合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制

The mechanism study on Chaihudaxiong mixture in the treatment of coronavirus disease 2019 with network pharmacology approach

药学实践杂志. 2020, 38(4): 289-295 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004023

PP2C蛋白磷酸酶调控的细胞信号通路研究进展

Progress on cell signaling pathways regulated by PP2C protein phosphatases

药学实践杂志. 2018, 36(5): 385-388,456 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.001

巨噬源性泡沫细胞中p62蛋白上调作用和机制的研究

A study on the role and mechanism of upregulated p62 protein in macrophage-derived foam cells

药学实践杂志. 2019, 37(5): 400-405,426 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.004



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

cGAS-cGAMP-STING 通路在抗病毒中的作用

张倩^{1,2}, 章越凡³, 李铁军^{1,2} (1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 上海市浦东新区浦南医院, 上海 200125; 3. 上海大学医学院, 上海 200444)

【摘要】 先天性免疫是宿主防御病原体入侵机体的第一道防线。胞质中异常核酸的检测表明一些保守的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns)引发了 I 型干扰素(IFN)介导的先天性免疫反应。DNA 传感器环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)识别并结合宿主或病原体胞质 DNA, 促使第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP)的合成并触发干扰素基因刺激蛋白(STING)依赖性下游信号传导。该文简述了 cGAS-cGAMP-STING 通路及其在抗病毒研究中的最新进展, 为开展病毒防治研究提供新思路, 为抗病毒药物的研发提供新的方向。

【关键词】 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶; 环鸟苷酸-腺苷酸; 干扰素基因刺激蛋白; 抗病毒

【中图分类号】 R392.11 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2021)06-0487-04

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202008026

Role of cGAS-cGAMP-STING pathway in antiviral

ZHANG Qian^{1,2}, ZHANG Yuefan³, LI Tiejun^{1,2} (1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Shanghai Punan Hospital of Pudong New Area, Shanghai 200125, China; 3. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

【Abstract】 Innate immunity is the host's first line defense against pathogens invading to the body. Detection of abnormal nucleic acids in the cytoplasm showed that some conserved pathogen associated molecular patterns (PAMPS) triggered type I interferon (IFN) -mediated innate immune responses. The DNA sensor—cGAS (cGAMP Synthase) recognizes and binds to host or pathogen cytoplasmic DNA, promotes the formation of the second messenger cGAMP (cyclic GMP-AMP), and triggers STING (stimulator of interferon genes) dependent downstream signaling. Here we briefly describe the latest progress of the cGAS-cGAMP-STING pathway and its important role in antiviral, and provide new ideas for virus prevention research and new direction for the development of antiviral drugs.

【Key words】 cGAS; cGAMP; STING; antiviral

先天性免疫是机体防御病毒感染的第一道防线也是获得性免疫触发的先决条件。当病毒进入机体细胞, 胞质内的感受器即被活化, 而胞质感受器启动的信号最终激活 STING 受体, 诱导产生 I 型 IFN 和促炎性因子。2012 年首次报道 STING 上游通路的关键分子是 cGAMP, 可由胞质内的 cGAS 催化生成, cGAMP 作为人体内的第二信使, 在天然免疫信号通路中发挥着重要作用。cGAMP 可与接头蛋白 STING 结合并活化 STING, 进一步激活 TANK 结合激酶 1(TBK1), 诱导转录因子干扰素调节因子 3(IRF3)和 NF- κ B 入核, 产生 I 型 IFN

和细胞因子, 以便机体清除入侵的病原微生物, 从而防御各种病毒感染^[1], 维持机体健康稳态。cGAS-cGAMP-STING 通路在抗病毒药物研发中的作用引起越来越多科学家的关注, 本文就该通路的最新研究进展及其在抗病毒中的作用进行系统的梳理概括。

1 cGAS-cGAMP-STING 通路及其发现历史

STING 是一种完整的内质网(ER)膜蛋白, 可通过结合 cGAS 合成的 2'3'-cGAMP 形成二聚体, 招募 TBK1, 磷酸化 IRF3, 从而使一系列的信号传递下去, 最后诱导干扰素的产生。研究者早期认为 cGAMP 只存在于细菌等低等生物细胞中, 直到 2013 年发现哺乳动物细胞中也含有 cGAMP^[2]。cGAMP 作为第二信使, 可以直接结合 STING 并活化 STING 及其上游关键合成酶 cGAS。2012 年陈志坚团队^[3]检测到 cGAS 能感知到胞质 DNA 的存

【基金项目】 上海市浦东新区重要薄弱学科建设(临床药学, PWZbr2017-16); 上海市浦东新区卫生系统新兴、交叉学科(精准临床药学, PWXx2020-03)

【作者简介】 张倩, 硕士研究生, Email: 17855355879@163.com

【通信作者】 李铁军, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: 18930502906@163.com

在,并激活一系列炎症反应。胞质 DNA 与 cGAS 结合,诱发 cGAS 的催化中心发生构象改变,把 GTP 和 ATP 转化为 cGAMP。Swanson 等^[4]发现 cGAMP 除了激活 I 型 IFN 外,还激活了炎性小体,抑制 DNA 病毒的感染。

有研究显示,真核细胞中的 cGAS-cGAMP-STING 信号通路的抗病毒作用有着古老的进化起源,其进化于微生物对噬菌体的防御机制^[5]。越来越多的研究发现该通路在癌症、抗病毒、抗炎症反应和疫苗研发等领域都是一个十分具有前景的医疗靶点^[6-9]。

2 cGAS-cGAMP-STING 信号通路在抗病毒中的作用

2.1 对 DNA 病毒的作用

cGAS-cGAMP-STING 信号通路是被内源性和外源性的 DNA 所激活,因此,该通路主要针对 DNA 病毒起作用。DNA 病毒主要包含疱疹病毒(HSV)、腺病毒(ADV)、伪狂犬病毒(PRV)、痘病毒(Poxvirus)和乙肝病毒(HBV)。cGAS-cGAMP-STING 通路对 DNA 病毒的影响作用取决于 DNA 病毒种类,另外,相比于抑制病毒的复制,cGAS-STING 通路更倾向通过抑制旁观者细胞(bystander cell)的传播来发挥抗病毒作用^[10],如卡波济肉瘤病毒(KSHV)。在人细胞模型、小鼠细胞模型和小鼠动物模型中,HSV-1 感染后,STING 促使 NLRP3(NOD-like receptor protein 3)定位于内质网,并促进 NLRP3 的脱泛素化从而激活炎性小体,使得 cGAS-cGAMP-STING-NLRP3 在抗 HSV-1 感染中起到了重要作用^[11-12]。β-连环蛋白可以促进 cGAS-cGAMP-STING 通路中 I 型 IFN 的产生,从而更好地发挥抗 HSV-1 的作用。HSV-1 的 US3 是 HSV-1 壳外蛋白,可作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,HSV-1 可通过 US3 高度磷酸化 β-连环蛋白以抵消 β-连环蛋白的抗 HSV-1 作用^[13]。Li 等^[14]通过 IP 和 nano-LC-ESI-MS / MS 分析进行的公正筛选已确定三结构域蛋白家族 21(TRIM21)是泛素 E3 连接酶,能促进 γ-干扰素诱导蛋白 16(IFI16)进出,引起 IFI16 蛋白进入泛素-蛋白酶体途径降解,IFI16-K3 / 4 / 6R 突变可延长 IFI16 的半衰期,诱导更多 STING 依赖性 I 型 IFN 和下游干扰素刺激基因(ISGs)表达,从而使细胞对 HSV-1 病毒感染更具有抵抗力。Zhou 等^[15]的研究发现阴离子通道 LRRC8/VRAC 是一个跨细胞膜转运 cGAMP 的转运蛋白,能将 HSV-1 感染细胞产生的 cGAMP 转运到非感染细

胞中,激活 STING 信号和干扰素应答,从而发挥抗 HSV-1 作用。

另外,cGAS-cGAMP-STING 通路在抗人类巨细胞病毒(HCMV)中发挥着重要作用^[16]。STING 高表达可以显著降低 HCMV 在人成纤维细胞中的复制^[17]。

Wang 等^[18]研究发现猪干扰素诱导的跨膜蛋白 1(pIFITM1)是宿主抑制 PRV 感染的限制性因素,而 PRV 诱导的 pIFITM1 的表达依赖于 cGAS-cGAMP-STING 先天性免疫信号通路和 I 型 IFN 受体。Cheng 等^[19]研究表明,cGAS-cGAMP-STING 途径对于感知鼠痘病毒(ECTV)感染,诱导 I 型 IFN 产生以及控制 ECTV 复制至关重要。ECTV 是一种研究宿主与正痘病毒关系的有价值模型。实验表明,缺乏 cGAS 或 STING 的小鼠表现出较低的 I 型 IFN 水平和较高的病毒载量,并且对鼠痘更敏感。但是,其对 ECTV 反应的作用目前尚不清楚。

Ito 等^[20]设计了 STING 通路的配体 cGAMP 作为 HBV 疫苗佐剂功效的动物实验,使野生型(WT)和 HBV 转基因(HBV-Tg)小鼠均接种乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和 cGAMP,结果发现 HBsAg 和 cGAMP 的疫苗接种显著增强了 WT 和 HBV-Tg 小鼠对 HBsAg 的体液免疫和细胞免疫反应。cGAMP 诱导了与辅助性 T 细胞 1(Th1)和 Th2 响应相关的细胞因子的释放,并诱导激活了淋巴组织中的抗原呈递细胞。基于以上实验,Ito 等认为 cGAMP 进行疫苗接种可以克服慢性 HBV 感染患者的耐受性。

Pepin 等^[21]证明 cGAMP 依赖连接蛋白转移至吞噬细胞可以调节抗 DNA 病毒效应,使上皮细胞和巨噬细胞共培养,上皮细胞中的 cGAMP 可以直接转移至巨噬细胞胞内,从而反式激活巨噬细胞中 STING 信号通路。cGAMP 的转移依赖于上皮细胞中连接蛋白的表达,抑制连接蛋白的表达会使该途径的 STING 通路的激活减弱。cGAMP 反式激活巨噬细胞又起到了正反馈的作用,放大了 STING 通路的抗病毒作用。Wang 等^[22]发现通过增加 DNA 传感器 cGAS 及其下游衔接蛋白 STING 的敏感性来对抗 DNA 病毒,此反应中 Mn^{2+} 是必需的。 Mn^{2+} 增强了 cGAS 对 dsDNA 的敏感性及其酶促活性, Mn^{2+} 还通过增加 cGAMP-STING 结合亲和力来增强 STING 活性。这些发现表明, Mn^{2+} 是宿主抵御 DNA 病毒的关键物质。

2.2 对 RNA 病毒的作用

虽然登革热病毒(DENV)是一种生命周期中

没有 DNA 阶段的 RNA 病毒,它也可以通过 STING 的蛋白水解作用来操纵 cGAS-STING 介导的先天性免疫。Su 等^[23] 进行的共培养细胞模型发现,随着人 STING 单倍型的不同,STING 对 DENV 蛋白酶的敏感性也不同,在 DENV 感染后控制细胞因子的产生和病毒复制的效果也不同。外源重新激活的病毒 DNA 进一步增强了 DENV 蛋白酶与 STING 相互作用和裂解的能力。DENV 感染会降低具有蛋白酶敏感性 STING 单倍型细胞的宿主先天性免疫。然而,研究者在鼠类和非人灵长类动物中也发现了对登革热蛋白酶耐受的 STING,揭示 STING 可能是不同物种限制登革热病毒复制的一种宿主因子。

Gutjahr 等^[24] 通过在鼻内单独给 HIV-1 Gag p24 纳米颗粒(NP-p24)或与 2'3'-cGAMP 合用一起接种于 CB6F1 小鼠,发现相对于单独接种 NP-p24 的小鼠,用 NP-p24 加 2'3'-cGAMP 接种的小鼠的病毒复制得到了更为有效的控制,且小鼠的黏膜和全身性 HIV-1 Gag p24 特异性 IgA 和 IgG 滴度非常高,但是,在单独接种 NP-p24 的小鼠中并未检测到。cGAMP 并行引发体液免疫反应的能力,包括在黏膜表面分泌 IgA,可能对某些病毒感染(如 HIV-1)有作用。

3 cGAS-cGAMP-STING 信号通路调节剂在抗病毒中的作用

3.1 正反馈调节剂在抗病毒中的作用

Hou 团队^[25] 基于细胞分析,从合成的小分子中鉴定出具有吡啶酮骨架的化合物 **2g**、**9g** 和 **12b** 是 STING 激动剂,它们在整个物种中均是 STING 的激动剂。其中, **12b** 活性最好,并且其对人和鼠 STING 依赖性信号的诱导均与 2', 3'-cGAMP 相似。蛋白质分析表明 **2g**、**9g** 和 **12b** 可以通过直接与 STING 结合从而激活 STING 通路,而 **12b** 与 STING 的亲合力更强。而且与 2', 3'-cGAMP 相比, **12b** 可以诱导各种细胞因子产生更快,更强劲和更持久的免疫应答。基于此,团队首次成功修饰鼠 STING 激动剂以获得人类敏感性,这些结果表明, **12b** 是有效的人 STING 激动剂。此外,吡啶酮类似物显示出巨大的抗病毒或抗肿瘤治疗潜力。Zhang 等^[26] 报道了基于细胞的高通量筛选测定法,该测定法可用于鉴定小分子 cGAS-cGAMP-STING 途径激动剂,发现 6-溴-N-(萘-1-基)苯并[d][1,3]二噁唑-5-羧酰胺(BNBC)是 cGAS-cGAMP-STING 途径的激动剂,不仅可以诱导针对多种病毒的先天

抗病毒免疫力,而且还可以刺激适应性免疫应答的激活。Lian 等^[27] 的研究发现 CCHC 型锌指蛋白 3 (ZCCHC3)缺乏抑制 dsDNA 和 DNA 病毒触发的下游效应基因的诱导,ZCCHC3 直接与 dsDNA 结合,增强 cGAS 与 dsDNA 的结合,这对病毒感染后 cGAS 的激活很重要。Ku 等^[28] 发现了类鼻疽杆菌 T6SS5 依赖性细胞融合触发宿主中的 I 型 IFN 基因表达,并导致 cGAS-STING 通路激活,cGAS 和 STING 的激活导致自噬细胞死亡。他们提出:cGAS-STING 途径通过微核形成将异常的细胞融合感知为危险信号,并因此通过自噬死亡的诱导限制异常的被病毒感染的细胞分裂和限制潜在的细胞转化。Palermo 等^[29] 的研究发现,STING 激动剂 cGAMP 与 FDA 批准的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(resminostat)的组合可显著增加 HIV 感染前细胞的 HIV 前病毒激活率和特异性凋亡,降低 HIV 感染细胞的比例并在 CD4(+)中央记忆 T(TCM)细胞中观察到了 HIV DNA 的总量,该研究通过减少病毒库并诱导 HIV 感染细胞的特异性死亡,代表了一种消除 HIV 的新策略。

3.2 负反馈调节剂在抗病毒中的作用

Kawasaki 等^[30] 发现 STING 转运受到肌管蛋白相关蛋白(MTMR)3 和 MTMR4 的调节,而 MTMR3 和 MTMR4 可以调节 PtdIns3P(磷脂酰肌醇)的产生,PtdIns3P 可通过调节 STING 转运来抑制 DNA 介导的先天免疫应答,并发挥关键作用。Ghosh 等^[31] 研究发现 I 型干扰素诱导型人寡腺苷酸合成酶样蛋白(OASL)是 cGAS-cGAMP-STING 途径的负反馈调节剂,OASL 独立于双链 DNA,直接且特异性地与 cGAS 结合,从而与第二信使 cGAMP 产生非竞争性抑制,起到负反馈调节 cGAS-cGAMP-STING 通路的作用。Jia 等^[32] 的研究发现,病毒感染导致胞内脂质过氧化水平升高,产生 4-羟基壬烯酸(4-HNE)等脂质过氧化代谢产物,促进 STING 羧基化、抑制 STING 活化。谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)通过将高反应性脂质过氧化物(L-OOH)转化为低反应性脂质醇(L-OH),保护细胞免受脂质过氧化作用并维持胞浆内氧化还原平衡。而 GPX4 缺陷通过增强脂质过氧化可进一步促进 4-HNE 产生、特异性抑制 cGAS-STING 介导的 DNA 识别通路,从而抑制抗 DNA 病毒免疫反应。Huang 等^[33] 确定 HCMV 蛋白 UL31 作为 cGAS 的抑制剂。UL31 直接与 cGAS 相互作用,并使 DNA 与 cGAS 分离,从而抑制 cGAS 的酶功能并降低 cGAMP 的产生。UL31 的过表达有效抑制抗

病毒应答,而敲低或敲除 UL31 则明显增强了 HCMV 诱导 I 型 IFN 和下游抗病毒基因的生成。Fu 等^[34]的研究结果表明 HCMV UL42 也是 cGAS 依赖性抗病毒反应的抑制剂。

4 总结与展望

近几年,人们在理解胞质 DNA 传感和信号转导方面取得显著进步,尤其是在 cGAS 和 cGAMP 鉴定方面取得重大突破。大量证据清楚地表明 cGAS-cGAMP-STING 途径在抗病毒中的作用,这归因于胞浆 DNA 的识别和 I 型 IFN 的产生。cGAMP 可有效抗病毒复制,延长病毒滞留时间,延长生存周期,因此,可用于制备治疗 HBV、HCV 等病毒的药物。cGAS 激活典型的模式识别受体 (PRRs) 通路,通过 STING 上调 IFNs 的表达,进而诱发抗病毒的活性。最近报道,该通路的激动剂具有良好的抗病毒作用,有望进一步开发为抗病毒新药。

尽管 cGAS-cGAMP-STING 通路被发现和研究多年,但是 STING 信号相关的网络结构并不完善,其与其他通路如 caspase 1/9、STAT、NF- κ B 等的交互作用并不是完全清楚,接下来的工作需要完善该信号网络,为基于靶点的药物设计提供药理机制基础。

【参考文献】

- [1] MA R, ORTIZ SERRANO T P, DAVIS J, et al. The cGAS-STING pathway: The role of self-DNA sensing in inflammatory lung disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13156-13170.
- [2] O'NEILL L A J. Sensing the dark side of DNA[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 763-764.
- [3] GAO D, WU J, WU Y T, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses[J]. *Science*, 2013, 341(6148): 903-906.
- [4] SWANSON K V, JUNKINS R D, KURKJIAN C J, et al. A noncanonical function of cGAMP in inflammasome priming and activation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12): 3611-3626.
- [5] COHEN D, MELAMED S, MILLMAN A, et al. Cyclic GMP-AMP signalling protects bacteria against viral infection[J]. *Nature*, 2019, 574(7780): 691-695.
- [6] LI T, CHEN Z J. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287-1299.
- [7] 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, 12(549).
- [8] SHARMA S, SCHMID M A, SANCHEZ FELIPE L, et al. Small-molecule inhibitors of TBK₁ serve as an adjuvant for a plasmid-launched live-attenuated yellow fever vaccine[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(9): 2196-2203.
- [9] JIANG M, CHEN P, WANG L, et al. cGAS-STING, an important pathway in cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 81.
- [10] VOGT D, ZAVER S, RANJAN A, et al. STING is dispensable during KSHV infection of primary endothelial cells[J]. *Virology*, 2020, 540: 150-159.
- [11] WANG W, HU D, WU C, et al. STING promotes NLRP3 localization in ER and facilitates NLRP3 deubiquitination to activate the inflammasome upon HSV-1 infection[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008335.
- [12] LATIF M B, RAJA R, KESSLER P M, et al. Relative contributions of the cGAS-STING and TLR3 signaling pathways to attenuation of *Herpes simplex virus 1* replication[J]. *J Virol*, 2020, 94(6): e01717-e01719.
- [13] YOU H J, LIN Y Y, LIN F, et al. B-catenin is required for the cGAS-STING signaling pathway but antagonized by the *Herpes simplex virus 1* US₃ protein[J]. *J Virol*, 2019, 94(5): 1-13.
- [14] LI D, WU R, GUO W, et al. STING-mediated IFI16 degradation negatively controls type I interferon production[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(5): 1249-1260.e4.
- [15] ZHOU C, CHEN X, PLANELLAS-CASES R, et al. Transfer of cGAMP into bystander cells via LRRC8 volume-regulated anion channels augments STING-mediated interferon responses and anti-viral immunity[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 767-781.e6.
- [16] LEE J K, KIM J E, PARK B J, et al. Human *Cytomegalovirus* IE86 protein aa 136-289 mediates STING degradation and blocks the cGAS-STING pathway[J]. *J Microbiol*, 2020, 58(1): 54-60.
- [17] LIO C W, MCDONALD B, TAKAHASHI M, et al. cGAS-STING signaling regulates initial innate control of *Cytomegalovirus* infection[J]. *J Virol*, 2016, 90(17): 7789-7797.
- [18] WANG J, WANG C F, MING S L, et al. Porcine IFITM1 is a host restriction factor that inhibits pseudorabies virus infection[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1181-1193.
- [19] CHENG W Y, HE X B, JIA H J, et al. The cGas-sting signaling pathway is required for the innate immune response against ectromelia virus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1297.
- [20] ITO H, KANBE A, HARA A, et al. Induction of humoral and cellular immune response to HBV vaccine can be up-regulated by STING ligand[J]. *Virology*, 2019, 531: 233-239.
- [21] PÉPIN G, DE NARDO D, ROOTES C L, et al. Connexin-dependent transfer of cGAMP to phagocytes modulates antiviral responses[J]. *mBio*, 2020, 11(1).
- [22] WANG C, GUAN Y, LV M, et al. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses[J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 675-687.e7.