



Praca poglądowa/Review paper

Mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA a aktywacja odporności przeciwnowotworowej

Mechanisms of DNA damage repair and activation of anticancer immunity

Karolina Ampuła¹, Wiktoria Suchorska¹

¹Pracownia Radiobiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Zaburzenia mechanizmów odpowiedzi na uszkodzenia DNA mogą prowadzić do replikacyjnego i transkrypcyjnego stresu, nagromadzenia mutacji oraz cytozolowego DNA a nawet śmierci komórki. Mogą skutkować również transformacją nowotworową, prowadzącą do rozwoju m.in. raka piersi, jajnika, jelita grubego, żołądka czy trzustki. Regulacja procesów naprawy DNA znajduje jednak zastosowanie w terapii onkologicznej dzięki aktywacji zarówno wrodzonej, jak i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Niniejsza praca porusza temat systemu cGAS-STING, który pełni kluczową rolę w wykrywaniu cytozolowego DNA, zastosowania inhibitorów elementów naprawy DNA (PARPi) w terapii onkologicznej oraz przedstawia ogólny zarys aktywacji odpowiedzi przeciwnowotworowej związanej z mechanizmami naprawy takimi jak homologiczna rekombinacja.

Abstract

Disruption of DNA damage response mechanisms can lead to replicative and transcriptional stress, accumulation of mutations and cytosolic DNA and even cell death. They can also result in malignant transformation, leading to development of breast, ovarian, colorectal, gastric or pancreatic cancer. Regulation of DNA repair processes, however, has applications in cancer therapy through activation of both the body's innate and adaptive immune response. This paper addresses the cGAS-STING system, which plays a key role in the detection of cytosolic DNA, the use of DNA repair element inhibitors (PARPi) in cancer therapy, and provides an overview of the activation of the anti-cancer response related to repair mechanisms such as homologous recombination.

Adres do korespondencji

Wiktoria Suchorska

Pracownia Radiobiologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu .

e-mail: wiktoria.suchorska@wco.pl

Słowa kluczowe: onkologia, cGAS-STING, naprawa uszkodzeń DNA, odporność przeciwnowotworowa
Keywords: oncology, cGAS-STING, DNA damage repair, anti-cancer immunity

Wstęp

Kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) jest nośnikiem informacji genetycznej oraz podstawowym czynnikiem warunkującym przebieg biosyntezy białek u ludzi. W każdej komórce ciała dochodzi do ponad 10 tysięcy uszkodzeń DNA dziennie, skutkując powstaniem m.in. jedno- (ang. *single-strand breaks*, SSBs) oraz dwuniciowych (ang. *double-strand breaks*, DSBs) pęknięć DNA, międzyniciowym sieciowaniem DNA (ang. *interstrand DNA cross-links*, ICLs) lub błędnym sparowaniem nukleotydów (Stratigopoulou, van Dam, and Guikema 2020). Nienaprawione uszkodzenia mogą prowadzić do niestabilności genomowej, a w konsekwencji do zwiększenia prawdopodobieństwa transformacji nowotworowej komórki (Hanahan and Weinberg 2011). Kancerogeneza wywołana może być czynnikami egzogennymi takimi jak: promieniowanie jonizujące, promieniowanie kosmiczne, czynniki chemiczne lub promieniowanie UV oraz endogennymi spowodowanymi działaniem reaktywnych form tlenu, błędami replikacji, czy enzymów jądrowych (Carusillo and Mussolino 2020).

Mechanizmy naprawy DNA

W zależności od typu uszkodzenia oraz warunków panujących w komórce eukariotycznej (tj. od cyklu komórki, typu powstałych końców - tępych lub lepkich, obecności odpowiednich czynników naprawczych, resekcji końców) zostały wykształcone odpowiednie mechanizmy jego naprawy (Scully et al. 2019). Naprawa pojedynczej nici odbywa się głównie dzięki wycinaniu zasad (ang. *base excision repair*, BER), wycinaniu nukleotydów (ang. *nucleotide excision repair*, NER) lub naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair*, MMR). Uszkodzenia podwójnej nici korygowane są głównie przez homologiczną rekombinację (ang. *homologous recombination*, HR) lub niehomologiczne łączenie końców (ang. *non-homologous end-joining*, NHEJ) oraz w mniejszym stopniu przez a-EJ (ang. *alternative end joining*) oraz SSA (ang. *single-strand annealing*) (Chang et al. 2017). Efektem końcowym napraw NHEJ, a-EJ oraz SSA może być wprowadzenie nowych mutacji do genomu takich jak insercje czy delecje (Koole et al. 2014; X. Li et al. 2018).

Homologiczna rekombinacja a nowotwór

Homologiczna rekombinacja wraz z niehomologicznym łączeniem końców są głównym systemem naprawy DSBs. HR uznawana jest za potencjalnie wolną od błędów, jednak jest dużo wolniejsza od NHEJ. Występuje w fazie S oraz G2 cyklu komórkowego, ponieważ jej mechanizm wymaga obecności siostrzanej chromatydy, która umożliwia rekombinację (Huertas and Jackson 2009). Białka BRCA1 (ang. *breast cancer type 1 susceptibility protein*) oraz BRCA2 (ang. *breast cancer type 2 susceptibility protein*) są kluczowymi elementami naprawy HR. Po rozpoznaniu przez białka Ku70-Ku80 podwójnych uszkodzeń stymulacji ulega kompleks MRN (MRE11-RAD50-NBS1), który odpowiada za usunięcie heterodimeru białek Ku, resekcję końców, warunkującą podjęcie tej drogi naprawy, oraz aktywację kinazy ATM. Za dalszą resekcję odpowiada kompleks CtIP (ang. *carboxy-terminal binding protein interacting protein*) z BRCA1 oraz białko BLM (ang. *bloom helicase*)-DNA2, której efektem jest powstanie długich lepkich końców 3' (Kowalczykowski 2015). Do powstałych końców przyłącza się białko RPA (ang. *replication protein A*), które następnie zostaje usunięte z jednego z powstałych końców ssDNA przez białko BRCA2 i zastąpione przez RAD51. RAD51-ssDNA mediuje interakcję końca 3' z siostrzaną chromatydą a cząsteczka BRCA-BARD1 promuje interakcje między nukleoproteinowym filamentem RAD51 a homologicznym dsDNA (Scully et al. 2019). Mutacje w genach *BRCA1* oraz *BRCA2* skutkują więc zaburzeniami stabilności genomowej, która w konsekwencji prowadzi do występowania raka prostaty, jelita grubego, żołądka, trzustki, piersi oraz jajnika (Mersch et al. 2015). Badania pokazują, że u 72% osób z mutacją w genie *BRCA1* oraz około 69% z mutacją w genie *BRCA2* może rozwinąć się rak piersi do czasu osiągnięcia 80 roku życia. W przypadku raka jajnika, 44% mutacji w genie *BRCA1* i 17% w genie *BRCA2* może prowadzić do jego powstania (Kuchenbaecker et al. 2017).

Odpowiedź immunologiczna organizmu

Układ odpornościowy jest kluczowym elementem zapewniającym homeostazę organizmu. Stanowi barierę ochronną m.in. przed infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi, pasożytniczymi oraz działa jako mechanizm zwalczający komórki nowotworowe. Wyróżnia się odpowiedź immunologiczną nieswoistą (wrodzoną) oraz swoistą (adaptacyjną). Wrodzona odpowiedź immunologiczna stanowi pierwszą linię obrony, w jej skład wchodzi komórki dendrytyczne, komórki NK (ang. *natural killer*), makrofagi, neutrofile, bazofile, eozynofile i komórki tuczne (de Visser, Eichten, and Coussens 2006). Gdy dochodzi do zaburzenia homeostazy makrofagi oraz komórki tuczne uwalniają mediatory (m.in. cytokiny, chemokiny), które inicjują proces zapalny w uszkodzonych komórkach. Komórki dendrytyczne łączą odpowiedź wrodzoną z adaptacyjną, prezentując antygen komórkom układu swoistej odpowiedzi, do której należą limfocyty B, limfocyty T pomocnicze (np. CD4⁺) oraz limfocyty T cytotoksyczne (np. CD8⁺) (Grivennikov, Greten, and Karin 2010; de Visser, Eichten, and Coussens 2006). W odróżnieniu od wrodzonej odporności, adaptacyjna jest specyficzna dla konkretnego antygeny oraz cechuje ją pamięć immunologiczna. Prawidłowe funkcjonowanie odpowiedzi immunologicznej pozwala na zwalczanie patogenów oraz eliminowanie uszkodzonych komórek co przyczynia się do ochrony organizmu przed licznymi chorobami (Finch and Crimmins 2004).

Układ immunologiczny w chorobie nowotworowej

Układ odpornościowy ściśle związany jest z całym procesem rozwoju choroby nowotworowej. Może działać zarówno promująco na wzrost guza lub na jego supresję. Limfocyty T CD4⁺ i CD8⁺ produkujące interferon gamma (IFN- γ) odgrywają znaczącą rolę w inhibicji i planowanej śmierci komórek nowotworowych (Zamarron and Chen 2011). W zależności od przyczyny, intensywności i mechanizmu, stan zapalny może przyczynić się do rozwoju nowotworu (Hibino et al. 2021). Przewlekły stan zapalny wywołany przez *Helicobacter pylori*, wirusy zapalenia wątroby typu B i C, przywry z rodzaju *Schistosoma* może prowadzić odpowiednio do raka żołądka, raka wątrobowo-komórkowego oraz raka pęcherza moczowego (Zamarron and Chen 2011; Karin, Lawrence, and Nizet 2006; S. Wu et al. 2009). Innymi czynnikami wywołującymi chroniczny stan zapalny, a w konsekwencji zwiększone prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej są dym papierosowy, otyłość czy nagromadzenie uszkodzeń DNA (Rodier et al. 2009; Park et al. 2010; Punturieri et al. 2009). W mikrośrodowisku guza występują komórki układu odpornościowego, których obecność jest uwarunkowana niezależnie od wcześniej wspomnianego przewlekłego stanu zapalnego. Oprócz komórek typowych dla odpowiedzi swoistej, jak i nieswoistej, element otoczenia guza stanowią makrofagi związane z nowotworem (ang. *tumor-associated macrophages*, TAMs). Badania na modelach mysich wskazują, że TAMs stymulują angiogenezę oraz metastazę komórek nowotworowych (Noy and Pollard 2014), a ich wysokie stężenie jest skorelowane ze złym rokowaniem u pacjentów onkologicznych (Condeelis and Pollard 2006).

Uszkodzenia DNA a odpowiedź immunologiczna

Odpowiedź na uszkodzenia DNA może aktywować zarówno wrodzoną jak i nabytą odpowiedź immunologiczną organizmu. Wrodzona odpowiedź immunologiczna jest najczęściej aktywowana przez pojawienie się w cytoplazmie DNA endogennego lub patogenego pochodzenia (Shen et al. 2015). Niepoprawnie skorygowane uszkodzenia DNA przyczyniają się do jego uwolnienia do cytozolu, który może aktywować tą samą odpowiedź immunologiczną, jak ta wywołana przez infekcję wirusową lub bakteryjną (Pilger, Seymour, and Jackson 2021; Zhu et al. 2019; Vanpouille-Box et al. 2018). cGAS-STING (ang. *cyclic GMP-AMP synthase*) jest głównym systemem odpowiadającym za pierwszą reakcję obronną komórki spowodowaną obecnością cytozolowego DNA (Wischniewski and Ablasser 2021). cGAS wykrywa cząsteczkę dsDNA lub ssDNA, wiąże się z nią, przez co ulega aktywacji, a następnie katalizuje syntezę 2'3'-cGAMP (ang. *2'3'-cyclic GMP-AMP*), w obecności której aktywacji ulega STING (ang. *stimulator of interferon genes*). STING jest białkiem znajdującym się w błonie retikulum endoplazmatycznego. Ulega ekspresji w komórkach zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej oraz w komórkach niezwiązanych z odpowiedzią immunologiczną. Po związaniu z cząsteczką 2'3'-cGAMP migruje do aparatu Golgiego gdzie aktywuje kinazy TBK1 (ang. *TANK-binding kinase 1*), IKK (ang. *IkappaB kinase*) oraz NIK (ang. *NF- κ B*

inducing kinase) Następnie TBK1 fosforyluje i aktywuje IRF3 (ang. *interferon regulatory factor 3*), co prowadzi do aktywacji transkrypcji interferonów typu I oraz cytokin i chemokin zapalnych (Sun et al. 2013; J. Wu et al. 2013). W związku z tym stanowi kluczowy komponent w warunkowanej przez DNA wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (Ishikawa, Ma, and Barber 2009). Badania potwierdzają, że wiele czynników odpowiadających za naprawę DNA pokrywa się z tymi odpowiadającymi za wykrywanie cytozolowego DNA oraz aktywację wrodzonej odpowiedzi (Meek 2020). Zależna od DNA kinaza białkowa (DNA-PK), będąca elementem naprawy NHEJ, pełni rolę zarówno w systemach niezależnych oraz zależnych od cGAS-STING (Ye et al. 2021).

Inhibitory elementów DDR w terapii onkologicznej

Szlaki odpowiedzi na uszkodzenia DNA (ang. *DNA damage response*, DDR), a szczególnie te odpowiadające za naprawę najgroźniejszych dla komórki dwuniciowych pęknięć, mogą pozytywnie oddziaływać na proliferację komórek nowotworowych. Zwiększenie niestabilności genomowej jest powszechnie wykorzystywane w terapii onkologicznej. Leczenie oparte na radioterapii lub zastosowaniu w chemioterapii leków, które przyczyniają się do powstawania uszkodzeń DNA (np. temozolomid, cisplatyna, bleomycyna) (Pearl et al. 2015) może być hamowane przez mechanizmy naprawy DSBs (Huang and Zhou 2020). Zastosowanie inhibitorów poszczególnych elementów DDR stanowi coraz lepiej poznany mechanizm zwiększający skuteczność terapii. Najczęściej badanymi elementami są kinazy ATM (ang. *ataxia telangiectasia mutated*), ATR (ang. *ataxia telangiectasia and Rad3 related*), DNA-PK (ang. *DNA-dependent protein kinase*), które kontrolują DDR, a także polimeraza poli-[APD-rybozy] (PARP). Do popularnych kinaz, należą również te związane z regulacją cyklu komórkowego kinazy CHK1 oraz WEE1 (Pilié et al. 2019). Inhibitory polimerazy PARP, takie jak niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparid (Reisländer, Groelly, and Tarsounas 2020), ważnej dla naprawy jednoniciowych pęknięć DNA są obecnie stosowane w terapii pacjentów z zaburzonym procesem naprawy dwuniciowych pęknięć. Inhibicja aktywności enzymów z rodziny PARP (głównie PARP1 oraz PARP2) powoduje, że proces naprawy SSB zostaje zablokowany, co może wiązać się z przekształceniem ich w dwuniciowe uszkodzenia DNA. Defekty w mechanizmie naprawy HR powodują, że DSBs stają się śmiertelne dla komórki nowotworowej (Reisländer, Groelly, and Tarsounas 2020). Immunoterapia onkologiczna polega często na stymulacji silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej przez zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs), np. inhibitory PD-1/PD-L1 i CTLA-4 (Gubin et al. 2014). Badania kliniczne pokazują, że połączenie inhibicji komponentów naprawy DNA (np. PARPi) wraz z ICIs zwiększyło aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z rakiem jajnika wywołanym mutacją w genach *BRCA* (Domchek et al. 2020). Sukcesy w zastosowaniu inhibitorów PARP sprawił, że inhibitory innych mechanizmów naprawy stały się obiektem dalszych badań (Cleary et al. 2020).

W odniesieniu do adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej mechanizmy DDR są kluczowe dla dojrzewania limfocytów przez proces rekombinacji V(D)J, gdzie rearanzacji ulegają segmenty genów kodujących immunoglobuliny i receptory limfocytów (Helmink and Sleckman 2012). V(D)J jest nieodłącznym elementem, który zapewnia tak dużą różnorodność przeciwciał. W wyniku działalności RAG (ang. *recombinase activating gene*) generowane są dwuniciowe, tępe końce DNA, które zostają naprawione przez mechanizm naprawy NHEJ (Bednarski and Sleckman 2019).

Wnioski

Mechanizmy naprawy DNA oraz swoistej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej stanowią ważny element zachowania homeostazy organizmu. Badania pokazują, że te dwa elementy pokrywają się i potrafią wzajemnie na siebie oddziaływać (Bednarski and Sleckman 2019; Meek 2020; Ye et al. 2021). Zaburzenia działania DDR mogą przyczyniać się do transformacji nowotworowej komórki, co zostało przedstawione na podstawie mutacji w genach *BRCA* kluczowych dla naprawy dwuniciowych pęknięć DNA (Scully et al. 2019; Mersch et al. 2015) oraz powstawania cytozolowego DNA, które jest głównym sygnałem aktywującym wrodzoną odpowiedź immunologiczną organizmu zależną od STING (Shen et al. 2015; Wischniewski and Ablasser 2021). System cGAS-STING, aktywowany przez obecność DNA pochodzenia patogennego, jak

i endogennego powoduje wydzielanie interferonów typu I, które wykazują właściwości przeciwnowotworowe (Ishikawa, Ma, and Barber 2009; Corrales et al. 2017). Mechanizmy DDR znajdują zastosowanie w terapii onkologicznej poprzez wykorzystanie inhibitorów naprawy DNA, np. PARPi, który indukuje przekształcenie jednoniciowych pęknięć DNA w dwuniciowe pęknięcia, które są śmiertelne dla komórek z zaburzonym systemem naprawy HR (Huang and Zhou 2020; Reisländer, Groelly, and Tarsounas 2020). Zaobserwowano również, że terapia łączona z zastosowaniem blokady immunologicznych punktów kontrolnych oraz inhibitorów DDR pozwala na uzyskanie zadowalających rezultatów w badaniach klinicznych pacjentów onkologicznych (Domchek et al. 2020). Zarówno badania nad zastosowaniem w terapii jednego lub kilku inhibitorów DDR oraz terapii mieszanej połączonej z chemioterapią (np. [NCT04644068](#), [NCT02470585](#)), radioterapią (np. [NCT03598257](#), [NCT02229656](#)) czy immunoterapią (np. [NCT03025035](#), [NCT04673448](#)) są w fazie dalszych badań klinicznych (Wang, Chen, and Ao 2021). U nowo zdiagnozowanych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po podaniu PARPi (niraparibu) niezależnie od niedoborów w naprawie HR (González-Martín et al. 2019), co może sugerować działanie terapeutyczne inhibitorów niezwiązane z drogami naprawy DNA. Pomimo sukcesu PARPi pełny zakres ich działania nie został jeszcze poznany a ograniczenia związane z nabywaniem oporności wciąż stanowią nierozwiązany problem. (H. Li et al. 2020). Jednak opisane wcześniej mechanizmy wskazują, że aktywność odpowiedzi przeciwnowotworowej jest ściśle związana z drogami naprawy uszkodzeń DNA a regulacja ich procesów może wpływać na jej aktywację i zwiększenie sukcesu terapii.

Piśmiennictwo

- [1] Bednarski, Jeffrey J., and Barry P. Sleckman. 2019. 'At the Intersection of DNA Damage and Immune Responses'. *Nature Reviews. Immunology* 19 (4): 231–42. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0135-6>.
- [2] Carusillo, Antonio, and Claudio Mussolino. 2020. 'DNA Damage: From Threat to Treatment'. *Cells* 9 (7): 1665. <https://doi.org/10.3390/cells9071665>.
- [3] Chang, Howard H. Y., Nicholas R. Pannunzio, Noritaka Adachi, and Michael R. Lieber. 2017. 'Non-Homologous DNA End Joining and Alternative Pathways to Double-Strand Break Repair'. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18 (8): 495–506. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.48>.
- [4] Cleary, James M., Andrew J. Aguirre, Geoffrey I. Shapiro, and Alan D. D'Andrea. 2020. 'Biomarker-Guided Development of DNA Repair Inhibitors'. *Molecular Cell* 78 (6): 1070–85. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.035>.
- [5] Condeelis, John, and Jeffrey W. Pollard. 2006. 'Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis'. *Cell* 124 (2): 263–66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.007>.
- [6] Corrales, Leticia, Vyara Matson, Blake Flood, Stefani Spranger, and Thomas F Gajewski. 2017. 'Innate Immune Signaling and Regulation in Cancer Immunotherapy'. *Cell Research* 27 (1): 96–108. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.149>.
- [7] Domchek, Susan M, Sophie Postel-Vinay, Seock-Ah Im, Yeon Hee Park, Jean-Pierre Delord, Antoine Italiano, Jerome Alexandre, et al. 2020. 'Olaparib and Durvalumab in Patients with Germline BRCA-Mutated Metastatic Breast Cancer (MEDIOLA): An Open-Label, Multicentre, Phase 1/2, Basket Study'. *The Lancet Oncology* 21 (9): 1155–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7).
- [8] Finch, Caleb E., and Eileen M. Crimmins. 2004. 'Inflammatory Exposure and Historical Changes in Human Life-Spans'. *Science* 305 (5691): 1736–39. <https://doi.org/10.1126/science.1092556>.
- [9] González-Martín, Antonio, Bhavana Pothuri, Ignacio Vergote, René DePont Christensen, Whitney Graybill, Mansoor R. Mirza, Colleen McCormick, et al. 2019. 'Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer'. *New England Journal of Medicine* 381 (25): 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
- [10] Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. 2010. 'Immunity, Inflammation, and Cancer'. *Cell* 140 (6): 883–99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
- [11] Gubin, Matthew M., Xiuli Zhang, Heiko Schuster, Etienne Caron, Jeffrey P. Ward, Takuro Noguchi, Yulia Ivanova, et al. 2014. 'Checkpoint Blockade Cancer Immunotherapy Targets Tumour-Specific Mutant Antigens'. *Nature* 515 (7528): 577–81. <https://doi.org/10.1038/nature13988>.
- [12] Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011. 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation'. *Cell* 144

- (5): 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [13] Helmink, Beth A., and Barry P. Sleckman. 2012. 'The Response to and Repair of RAG-Mediated DNA Double-Strand Breaks'. *Annual Review of Immunology* 30 (1): 175–202. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101320>.
- [14] Hibino, Sana, Tetsuro Kawazoe, Hidenori Kasahara, Shinji Itoh, Takatsugu Ishimoto, Mamiko Sakata-Yanagimoto, and Koji Taniguchi. 2021. 'Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis'. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (11): 5421. <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>.
- [15] Huang, Rui-Xue, and Ping-Kun Zhou. 2020. 'DNA Damage Response Signaling Pathways and Targets for Radiotherapy Sensitization in Cancer'. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5 (1): 60. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0150-x>.
- [16] Ishikawa, Hiroki, Zhe Ma, and Glen N. Barber. 2009. 'STING Regulates Intracellular DNA-Mediated, Type I Interferon-Dependent Innate Immunity'. *Nature* 461 (7265): 788–92. <https://doi.org/10.1038/nature08476>.
- [17] Karin, Michael, Toby Lawrence, and Victor Nizet. 2006. 'Innate Immunity Gone Awry: Linking Microbial Infections to Chronic Inflammation and Cancer'. *Cell* 124 (4): 823–35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.016>.
- [18] Koole, Wouter, Robin van Schendel, Andrea E. Karambelas, Jane T. van Heteren, Kristy L. Okihara, and Marcel Tijsterman. 2014. 'A Polymerase Theta-Dependent Repair Pathway Suppresses Extensive Genomic Instability at Endogenous G4 DNA Sites'. *Nature Communications* 5 (1): 3216. <https://doi.org/10.1038/ncomms4216>.
- [19] Kowalczykowski, Stephen C. 2015. 'An Overview of the Molecular Mechanisms of Recombinational DNA Repair'. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (11): a016410. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016410>.
- [20] Li, He, Zhao-Yi Liu, Nayiyuan Wu, Yong-Chang Chen, Quan Cheng, and Jing Wang. 2020. 'PARP Inhibitor Resistance: The Underlying Mechanisms and Clinical Implications'. *Molecular Cancer* 19 (1): 107. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01227-0>.
- [21] Li, Xinyi, Yichun Bai, Xinzhen Cheng, Peter Girgis Tawfek Kalds, Bing Sun, Yun Wu, Huijiao Lv, Kun Xu, and Zhiying Zhang. 2018. 'Efficient SSA \square mediated Precise Genome Editing Using CRISPR /Cas9'. *The FEBS Journal* 285 (18): 3362–75. <https://doi.org/10.1111/febs.14626>.
- [22] Meek, Katheryn. 2020. 'An Antiviral DNA Response without the STING?' *Trends in Immunology* 41 (5): 362–64. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.010>.
- [23] Mersch, Jacqueline, Michelle A. Jackson, Minjeong Park, Denise Nebgen, Susan K. Peterson, Claire Singletary, Banu K. Arun, and Jennifer K. Litton. 2015. 'Cancers Associated with *BRCA 1* and *BRCA 2* Mutations Other than Breast and Ovarian: *BRCA* and Other Cancers'. *Cancer* 121 (2): 269–75. <https://doi.org/10.1002/cncr.29041>.
- [24] Noy, Roy, and Jeffrey W. Pollard. 2014. 'Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy'. *Immunity* 41 (1): 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>.
- [25] Park, Eek Joong, Jun Hee Lee, Guann-Yi Yu, Guobin He, Syed Raza Ali, Ryan G. Holzer, Christoph H. Österreicher, Hiroyuki Takahashi, and Michael Karin. 2010. 'Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression'. *Cell* 140 (2): 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.052>.
- [26] Pearl, Laurence H., Amanda C. Schierz, Simon E. Ward, Bissan Al-Lazikani, and Frances M. G. Pearl. 2015. 'Therapeutic Opportunities within the DNA Damage Response'. *Nature Reviews Cancer* 15 (3): 166–80. <https://doi.org/10.1038/nrc3891>.
- [27] Pilger, Domenic, Leonard W. Seymour, and Stephen P. Jackson. 2021. 'Interfaces between Cellular Responses to DNA Damage and Cancer Immunotherapy'. *Genes & Development* 35 (9–10): 602–18. <https://doi.org/10.1101/gad.348314.121>.
- [28] Pilié, Patrick G., Chad Tang, Gordon B. Mills, and Timothy A. Yap. 2019. 'State-of-the-Art Strategies for Targeting the DNA Damage Response in Cancer'. *Nature Reviews Clinical Oncology* 16 (2): 81–104. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0114-z>.
- [29] Punturieri, A., E. Szabo, T. L. Croxton, S. D. Shapiro, and S. M. Dubinett. 2009. 'Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Needs and Opportunities for Integrated Research'. *JNCI Journal of the*

- National Cancer Institute* 101 (8): 554–59. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp023>.
- [30] Reisländer, Timo, Florian J. Groelly, and Madalena Tarsounas. 2020. 'DNA Damage and Cancer Immunotherapy: A STING in the Tale'. *Molecular Cell* 80 (1): 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.026>.
- [31] Rodier, Francis, Jean-Philippe Coppé, Christopher K. Patil, Wieteke A. M. Hoeijmakers, Denise P. Muñoz, Saba R. Raza, Adam Freund, Eric Campeau, Albert R. Davalos, and Judith Campisi. 2009. 'Persistent DNA Damage Signalling Triggers Senescence-Associated Inflammatory Cytokine Secretion'. *Nature Cell Biology* 11 (8): 973–79. <https://doi.org/10.1038/ncb1909>.
- [32] Scully, Ralph, Arvind Panday, Rajula Elango, and Nicholas A. Willis. 2019. 'DNA Double-Strand Break Repair-Pathway Choice in Somatic Mammalian Cells'. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 20 (11): 698–714. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0152-0>.
- [33] Shen, Yu J., Nina Le Bert, Anuja A. Chitre, Christine Xing'Er Koo, Xing H. Nga, Samantha S.W. Ho, Muznah Khatoo, Nikki Y. Tan, Ken J. Ishii, and Stephan Gasser. 2015. 'Genome-Derived Cytosolic DNA Mediates Type I Interferon-Dependent Rejection of B Cell Lymphoma Cells'. *Cell Reports* 11 (3): 460–73. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.041>.
- [34] Stratigopoulou, Maria, Tijmen P. van Dam, and Jeroen E. J. Guikema. 2020. 'Base Excision Repair in the Immune System: Small DNA Lesions With Big Consequences'. *Frontiers in Immunology* 11 (May): 1084. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01084>.
- [35] Sun, L., J. Wu, F. Du, X. Chen, and Z. J. Chen. 2013. 'Cyclic GMP-AMP Synthase Is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway'. *Science* 339 (6121): 786–91. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>.
- [36] Vanpouille-Box, Claire, Sandra Demaria, Silvia C. Formenti, and Lorenzo Galluzzi. 2018. 'Cytosolic DNA Sensing in Organismal Tumor Control'. *Cancer Cell* 34 (3): 361–78. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.05.013>.
- [37] Visser, Karin E. de, Alexandra Eichten, and Lisa M. Coussens. 2006. 'Paradoxical Roles of the Immune System during Cancer Development'. *Nature Reviews Cancer* 6 (1): 24–37. <https://doi.org/10.1038/nrc1782>.
- [38] Wang, Manni, Siyuan Chen, and Danyi Ao. 2021. 'Targeting DNA Repair Pathway in Cancer: Mechanisms and Clinical Application'. *MedComm* 2 (4): 654–91. <https://doi.org/10.1002/mco2.103>.
- [39] Wischnewski, Marilena, and Andrea Ablasser. 2021. 'Interplay of CGAS with Chromatin'. *Trends in Biochemical Sciences* 46 (10): 822–31. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.05.011>.
- [40] Wu, J., L. Sun, X. Chen, F. Du, H. Shi, C. Chen, and Z. J. Chen. 2013. 'Cyclic GMP-AMP Is an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA'. *Science* 339 (6121): 826–30. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>.
- [41] Wu, Shaoguang, Ki-Jong Rhee, Emilia Albesiano, Shervin Rabizadeh, Xinqun Wu, Hung-Rong Yen, David L Huso, et al. 2009. 'A Human Colonic Commensal Promotes Colon Tumorigenesis via Activation of T Helper Type 17 T Cell Responses'. *Nature Medicine* 15 (9): 1016–22. <https://doi.org/10.1038/nm.2015>.
- [42] Ye, Zu, Yin Shi, Susan P. Lees-Miller, and John A. Tainer. 2021. 'Function and Molecular Mechanism of the DNA Damage Response in Immunity and Cancer Immunotherapy'. *Frontiers in Immunology* 12 (December): 797880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.797880>.
- [43] Zamarron, Brian F., and WanJun Chen. 2011. 'Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression'. *International Journal of Biological Sciences* 7 (5): 651–58. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.651>.
- [44] Zhu, Yuanyuan, Xiang An, Xiao Zhang, Yu Qiao, Tongsen Zheng, and Xiaobo Li. 2019. 'STING: A Master Regulator in the Cancer-Immunity Cycle'. *Molecular Cancer* 18 (1): 152. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1087-y>.