

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İmmünoterapi Yanıtının Epigenetik Düzenlenmesinde cGAS-STING Eksen

The cGAS-STING Axis in the Epigenetic Regulation of Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer

 İmdat EROĞLU^{a,b},
 Ece KONAÇ^{b,c}

^aGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD,
Ankara, Türkiye

^bGazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
Ankara, Türkiye

^cGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ece KONAÇ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Ankara, Türkiye
ecemercanoglu@yahoo.com

ÖZET Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), immün kontrol noktası inhibitörlerinin klinik kullanıma girmesiyle tedavi paradigması değişen malignitelerden biridir. Ancak hastaların önemli bir kısmında primer veya kazanılmış immünoterapi direnci gelişmektedir. Son yıllarda doğuştan bağışıklığın temel düzenleyicilerinden biri olan cGAS-STING yolağının, tümör mikroçevresinin immünojenitesini belirlemede kritik rol oynadığı gösterilmiştir. Bu yolak sitozolik DNA'yı algılayarak Tip I interferon yanıtını başlatmakta, dendritik hücre aktivasyonu ve CD8⁺ T hücre infiltrasyonunu desteklemektedir. Bununla birlikte KHDAK'da DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla cGAS-STING sinyalizasyonu baskılanabilmekte ve immün-soğuk tümör fenotipi gelişebilmektedir. Özellikle STK11/LKB1 mutasyonlu olgularda görülen bu baskılanma, immünoterapi direnci ile ilişkilidir. Güncel veriler, DNMT, HDAC ve EZH2 inhibitörleri gibi epigenetik ajanların cGAS-STING aktivitesini yeniden kazandırarak immünoterapi yanıtını güçlendirebileceğini göstermektedir. Bu bölümde, epigenetik düzenleyiciler ile immünoterapi kombinasyonları, KHDAK tedavisinde umut verici translaşyonel yaklaşımlar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; cGAS-STING yolağı; epigenetik düzenleme; immünoterapi; tümör mikroçevresi

ABSTRACT Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the malignancies in which treatment strategies have been transformed by the introduction of immune checkpoint inhibitors. Nevertheless, a substantial proportion of patients develop primary or acquired resistance to immunotherapy. Recent studies have highlighted the pivotal role of the cGAS-STING pathway, a central regulator of innate immunity, in shaping tumor immunogenicity and the tumor microenvironment. By sensing cytosolic DNA, this pathway induces Type I interferon signaling, promotes dendritic cell activation, and enhances CD8⁺ T-cell infiltration. However, in NSCLC, epigenetic mechanisms including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs can suppress cGAS-STING signaling, leading to the development of an immune-cold phenotype. This suppression is particularly prominent in STK11/LKB1-mutated tumors and is associated with resistance to immune checkpoint blockade. Emerging evidence suggests that epigenetic modulators such as DNMT, HDAC, and EZH2 inhibitors may restore cGAS-STING activity and improve immunotherapy responsiveness. In this section, promising translational approaches involving the combination of epigenetic regulators and immunotherapy in the treatment of NSCLC are summarized.

Keywords: Non-small cell lung cancer; cGAS-STING pathway; epigenetic regulation; immunotherapy; tumor microenvironment

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Eroğlu I, Konaç E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde immünoterapi yanıtının epigenetik düzenlenmesinde cGAS-STING eksen. Konaç E, Edgünlü T, editörler. Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2026. p.60-70.

Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın GLOBOCAN 2022 verilerine göre, yılda yaklaşık 2,5 milyon yeni olguya (%12,4) ve 1,82 milyon ölüme (%18,7) neden olarak kansere bağlı olguların ve ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır.¹ Akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), geri

kalan büyük kısmını ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve diğer nadir alt tipleri içermekte olup, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom bu grubun yaklaşık %80–90'ını oluşturmaktadır.²

Tarihsel olarak akciğer kanseri tedavisi erken evrede cerrahi, radyoterapi ve platin bazlı kemoterapi kombinasyonlarına; metastatik evrede ise platin temelli kemoterapi rejimlerine dayanmaktaydı. Ancak son yirmi yılda moleküler onkoloji alanındaki gelişmeler tedavi paradigmasını köklü bir biçimde değiştirmiştir. 2000'li yıllarda KHDAK'ta EGFR, ALK, ROS1, MET, HER2, RAS, RET, NTRK ve BRAF gibi hedeflenebilir moleküler değişikliklerin tanımlanması ve bu hedeflere yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesiyle, tedavi yaklaşımı histolojik sınıflamanın ötesine geçmiş ve tümörün moleküler profiline dayalı bir yapıya evrilmiştir. Bununla birlikte, günümüzde KHDAK olgularının yaklaşık %50–60'ında klinik olarak hedeflenebilir bir moleküler değişiklik tespit edilememektedir.³

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin klinik pratiğe girmesi, özellikle hedeflenebilir moleküler değişikliği olmayan hastalarda sağkalımı belirgin biçimde arttırmıştır. PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab) günümüzde neoadjuvan, adjuvan ve metastatik evrede, tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyon halinde standart tedaviler arasında yer almaktadır. Bu gelişmeyle akciğer kanseri tedavisi, sitotoksik yaklaşımlardan biyolojik ve immün temelli kişiselleştirilmiş tedavilere evrilmiş; hedeflenebilir moleküler alterasyonu olmayan KHDAK'da immünoterapi, metastatik ve erken evre basamaklarda tedavinin temelini oluşturmuştur.⁴

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPİ YANITINI BELİRLEYEN FAKTÖRLER

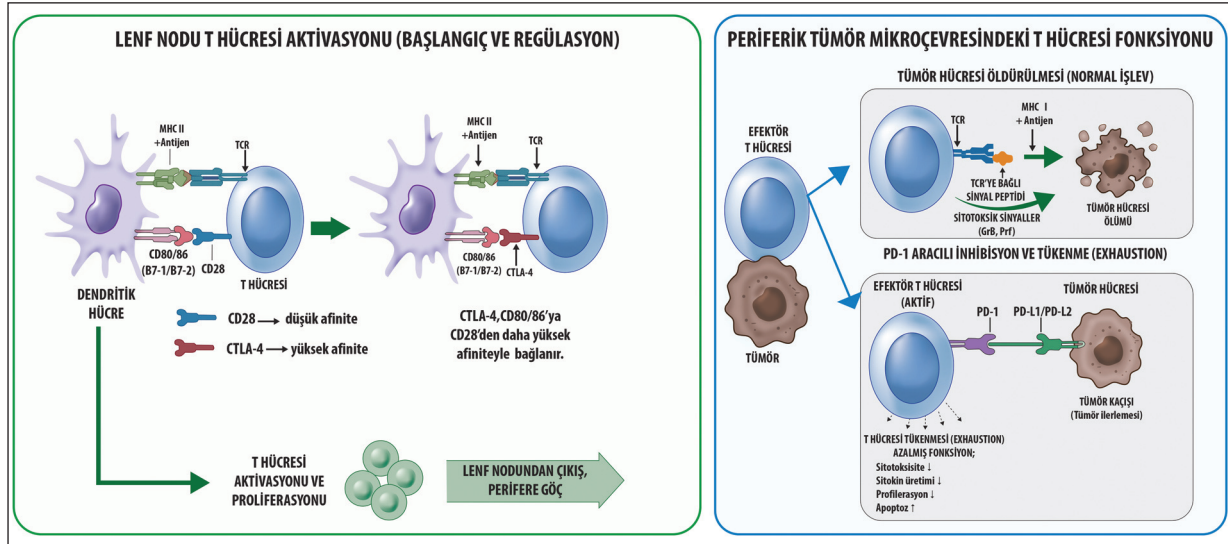
İmmünoterapiler KHDAK tedavisinde standart hale gelmiş olsa da yanıt oranları heterojendir; birçok hastada primer veya sekonder direnç görülebilir ve %5–20'sinde tümör yükünde beklenmedik artış ile karakterize hiperprogresyon gelişebilmektedir.⁵ Bu nedenle immünoterapi yanıtını belirleyen faktörlerin anlaşılması klinikte kritik öneme sahiptir. Bu faktörler; tümör mikroçevresinin immün kompozisyonu, neoantijen yükü, PD-L1 ifadenme düzeyi, interferon sinyalizasyonu, doğuştan bağışıklık aktivasyonu ve tümörün genetik/moleküler yapısı çerçevesinde değerlendirilmektedir.

TÜMÖR-İMMÜN ETKİLEŞİMİ

PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 Eksen

Programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1, CD279) ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4, CD152), T hücre yanıtının farklı evrelerinde görev alan iki temel inhibitör immün kontrol noktası olup, akciğer kanseri başta olmak üzere birçok kanserde immünoterapinin biyolojik temelini oluşturur. CTLA-4, T hücre aktivasyonunun erken fazında, özellikle lenfoid organlarda CD28 ile CD80/CD86 ligandları için kompetitif bağlanma yoluyla kostimülatör sinyali engeller ve T hücre proliferasyonunu azaltır; ayrıca regülatör T hücreleri (Treg) üzerinde yüksek düzeyde ifadelenecek immün baskılanmaya katkı sağlar.⁶ Buna karşılık, PD-1, aktive T hücreleri üzerinde ifadelenebilir ve ligandları PD-L1/PD-L2 ile etkileşime girer. Bu etkileşim, ITIM (İmmün reseptör kaynaklı tirozin bazlı inhibitör motif) ve ITSM (İmmün reseptör kaynaklı tirozin bazlı anahtar (switch) motif) motifleri aracılığıyla SHP-2 fosfatazı aktive ederek T hücre reseptör (TCR) sinyalizasyonunu baskılar. Sonuç olarak, PI3K/AKT ve RAS/MEK/ERK yolları inhibe olur, sitokin üretimi azalır, sitotoksik fonksiyon kaybolur ve periferik dokuda T hücre tükenmişliği (exhaustion) gelişir. Bu iki yolak arasındaki temel fark, CTLA-4'ün T hücre priming (erken) aşamasında, PD-1'in ise efektör fazda periferik dokuda baskılayıcı rol oynamasıdır (Şekil 1).^{5,7}

Klinikte PD-1/PD-L1 blokajı, monoklonal antikorlar aracılığıyla inhibitör sinyali ortadan kaldırarak sitotoksik T hücre fonksiyonunu yeniden aktive eder. Bu yaklaşım, özellikle metastatik KHDAK'da temel tedavi seçeneklerinden biri olmuştur. PD-L1 tümör oransal skoru (TPS) $\geq$ 50 olan hastalarda tek ajan pembrolizumab, ilk basamak standart yaklaşımlardan biridir. Bazı tedavi stratejilerinde $\geq$ 1 eşik değeri de klinik karar sürecinde dikkate alınsa da, immünoterapinin etkinliği PD-L1 ifadenme düzeyinden bağımsız olabilmektedir. Bu hastalarda immünoterapi; hastalığın evresi ve moleküler özelliklerine göre farklı basamaklarda monoterapi şeklinde veya kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanabilmektedir. Nivolumab ve atezolizumab ileri basamaklarda etkinlik göstermiş; lokal ileri evrede ise eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisinde durvalumab sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirmiştir. CTLA-4 blokajı ise ipilimumab ile sağlanmakta olup, özellikle PD-1 inhibitörleri ile kombinasyon halinde daha geniş ve güçlü bir immün aktivasyon oluşturabilmektedir.^{7,8} Farklı antikor klonları, skorlamalar (TPS ve CPS) ve eşik değerlerindeki ($\geq$ 1 veya $\geq$ 50) metodolojik farklılıklara ek olarak intratümoral heterojenite, zamansal değişkenlik ve biyopsi temsiliyeti, PD-L1'in



ŞEKİL 1: T Hücre Aktivasyonunda İnhibitör Kontrol Noktaları: CTLA-4 ve PD-1 Mekanizması. Lenf nodunda gerçekleşen sol panelde; T hücre aktivasyonunun erken fazında (priming), CTLA-4 molekülü devreye girer. Normalde CD28'in CD80/86 ligandlarına bağlanmasıyla oluşacak kostimülatuar sinyal, CTLA-4'ün bu ligandlara çok daha yüksek afiniteyle bağlanması nedeniyle engellenir. Bu yarışmacı inhibisyon, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu başlangıç aşamasında baskılar. Periferik tümör mikroçevresinde gerçekleşen sağ panelde ise; aktif efektör T hücreleri üzerindeki PD-1 reseptörü, tümör hücreleri tarafından sunulan PD-L1/PD-L2 ligandları ile etkileşime girer. Bu bağlanma, hücre içi inhibitör sinyal yollarını tetikleyerek T hücrelerinde sitotoksikite kaybı, sitokin üretiminde azalma ve "tükenmişlik" (exhaustion) fenotipine neden olur. Sonuç olarak, başlangıçta tümörü yok edebilecek kapasitede olan T hücreleri fonksiyon dışı kalarak tümörün immün kaçışına izin verir. (TCR: T hücre reseptörü; MHC: Majör histokompatibilite kompleksi; CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4; PD-1: Programlanmış hücre ölümü proteini-1; PD-L1/PD-L2: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1 ve 2; CD28: Difransiyasyon kümesi 28 (Kostimülatuar reseptör); CD80/86: B7-1 ve B7-2 ligandları; GrB: Granzim B; Prf: Perforin)

tek başına güvenilir bir belirteç olmasını engeller. Bu nedenle akciğer kanserinde, daha duyarlı, biyolojik temeli güçlü ve çok parametrelili yeni prediktif biyobelirteçlere gereksinim devam etmektedir.^{9,10}

Antijen Sunumu ve Neoantijen Etkisi

Akciğer kanseri, özellikle sigara ilişkili KHDAK alt tiplerinde yüksek tümör mutasyon yükü (TMB) ile karakterizedir. Sigara kaynaklı DNA hasarı, somatik mutasyon birikimini artırarak tümör spesifik neoantijen oluşumunu tetikler ve tümörün immün sistem tarafından tanınabilirliğini kolaylaştırarak immünojeniteyi güçlendirmektedir.¹¹ Bu nedenle TMB, immünoterapi yanıtın potansiyel prediktif biyobelirteci olarak değerlendirilmiştir.

Bununla birlikte, yalnızca mutasyon sayısının artışı tek başına etkili bir antitümör immün yanıt için yeterli değildir. Neoantijenlerin immünojenik özellik taşıması, yeterli Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf I ifadenmesi ile sunulabilmesi ve etkin T hücre primingini oluşturabilmesi gereklidir. β 2-mikroglobulin kaybı, HLA lokus delesyonları, MHC-I downregülasyonu (ifade düzeyindeki azalma) veya antijen işleme yollarındaki kusurlar (örneğin, TAP1/TAP2) antijen sunumunu bozarak

yüksek TMB'ye rağmen immün kaçışa yol açabilir. Ayrıca, JAK1/JAK2 mutasyonları interferon- γ sinyalini zayıflatarak PD-L1 indüksiyonu ve antijen sunumunu etkiler; bu da adaptif direnç mekanizmalarının oluşumuna katkıda bulunur.^{12,13}

Klinik düzeyde TMB'nin prediktif değeri heterojendir. Bazı çalışmalarda yüksek TMB ile immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) yanıtı arasında ilişki bildirilse de, bu ilişkinin tutarlılık göstermediği ve TMB yüksek hastaların tamamının tedaviye yanıt vermediği tespit edilmiştir. Benzer şekilde düşük TMB'ye sahip bazı hastalarda anlamlı klinik yanıt gözlenebilmektedir. Bu durum TMB'nin tek başına belirleyici bir biyobelirteç olmadığını ortaya koymaktadır.^{14,15} Ayrıca, TMB ölçümünde metodolojik farklılıklar önemli bir sorundur. Tüm ekzom dizileme (WES) veya hedeflenmiş gen panelleri ile hesaplanabilen TMB, kullanılan platform, panel genişliği ve biyoinformatik analiz algoritmalarına göre değişkenlik gösterir. Klinik çalışmalarda cut-off değerleri (örneğin, ≥ 10 mutasyon/Mb) standardize değildir ve tümör tipi, test yöntemi ve çalışmanın tasarımına göre farklılık gösterir. Ayrıca doku örnekleme sınırlılıkları, tümör heterojenitesi ve klonal yapının zaman içindeki değişimi de TMB'nin güvenilirliğini etkileyebilmektedir.¹⁶

Sonuç olarak, yüksek TMB neoantijen yükü ve potansiyel immünojenisite ile ilişkilidir; ancak immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı tek başına öngörmez. TMB, PD-L1 ekspresyonu, interferon- γ gen imzası, tümör infiltratif lenfosit yoğunluğu ve antijen sunum kapasitesi gibi parametrelerle birlikte çok boyutlu bir biyobelirteç modeli çerçevesinde değerlendirilmelidir.

Tümör Mikroçevresi ve İmmünofenotip

Tümör mikroçevresi (TME), immünoterapi yanıtını belirlemede merkezi rol oynayan kompleks ve dinamik bir ekosistemdir. TME; tümör hücreleri, kanser ilişkili fibroblastlar, endotelial hücreler, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve çeşitli immün hücre alt popülasyonlarından oluşur. Bu hücreler ve moleküler ağ, hem tümör progresyonunu hem de immünoterapi yanıtını etkiler.¹⁷

TME'nin immünojenik kompozisyonuna göre tümörler üç ana fenotipe ayrılır:

- 1. Immune-Inflamed (immün-sıcak) fenotip:** Yüksek CD8⁺ sitotoksik T hücre infiltrasyonu, interferon- γ (IFN- γ) gen imzası, kemokin (CXCL9, CXCL10) ifadenmesi ve aktif antijen sunumu ile karakterizedir. Bu tümörlerde T hücreleri tümör parankimi içinde lokalizedir ve PD-1/PD-L1 eksenini adaptif immün baskı mekanizması olarak devreder. Bu fenotip genellikle immün kontrol noktası inhibitörlerine daha duyarlıdır.
- 2. Immune-Excluded (immün-dışlanmış) fenotip:** T hücreleri stromada bulunur, ancak tümör hücrelerine fiziksel olarak erişemez. Bu durum stromal bariyerler, TGF- β aracılı fibrotik yanıt veya anormal vasküler yapı ile ilişkilidir. Bu fenotipte immünoterapi yanıtı sınırlı olabilir ve kombinasyon stratejileri gerekebilir.
- 3. Immune-Desert (immün-soğuk) fenotip:** T hücre infiltrasyonu minimaldir ve antijen sunumu yetersizdir. Düşük interferon sinyalizasyonu ve zayıf kemokin üretimi ile karaktere olan bu fenotip, primer immünoterapi direnci ile ilişkilidir.¹⁸

TME'deki immün baskılayıcı hücreler antitümör yanıtı önemli ölçüde modüle eder. Treg'ler, miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler ve M2 polarizasyonlu tümör ilişkili makrofajlar, IL-10, TGF- β ve arginaz gibi immün baskılayıcı mediyatörler aracılığıyla efektör T hücre fonksiyonunu zayıflatır. Ayrıca kronik inflamatuvar mikroçevre, T hücre tükenmişliğini artırarak immünoterapi etkinliğini sınırlayabilir.^{19,20}

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK VE TİP I İNTERFERON (IFN) YANITI

Akciğer kanserinde immünoterapi yanıtı yalnızca adaptif T hücre tepkisine değil, aynı zamanda doğuştan bağışıklık sisteminin oluşturduğu interferon zeminine de bağlıdır. Özellikle Tip I interferonlar (IFN- α ve IFN- β), tümör immüno-surveillance (immün gözetim) sürecini başlatmak ve TNM'nin immün yapısını şekillendirmede kritik rol oynar. Sigara kaynaklı genomik instabilite, hücre stres ve tümör hücre ölümü, interferon üretimini tetikleyerek antitümör bağışıklık yanıtının erken fazını başlatabilir.²¹

Tip I interferon sinyali, akciğer kanserinde immün "sıcak" fenotip oluşumunda temel belirleyicidir. Bu yanıt; dendritik hücre maturasyonunu artırarak tümör antijenlerinin çapraz sunumunu sağlar, CD8⁺ T hücre priming ve ekspansiyonunu (çoğalmasını) destekler ve kemokin üretimi ile efektör T hücre infiltrasyonunu kolaylaştırır. Böylece, PD-1/PD-L1 eksenini hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt için elverişli bir mikroçevre oluşur. Nitekim interferon- γ ve Tip I interferon imzası yüksek olan tümörlerde immünoterapi yanıt oranları daha yüksektir.²² Bununla birlikte, interferon sinyalizasyonunun süresi ve şiddeti kritik öneme sahiptir. Akut ve dengeli interferon yanıtı antitümör etkinliği desteklerken, kronik ve persistan (sürekli) interferon aktivasyonu immün regülasyonun baskılayıcı yönde yeniden programlanmasına yol açabilir. Uzun süreli interferon maruziyeti, PD-L1 ifadenmesindeki artış, alternatif immün kontrol noktalarının (TIM-3, LAG-3 gibi) yukarı regülasyonu (ifade düzeyindeki artma) ve T hücre tükenmişliği ile ilişkilidir. Bu durum, başlangıçta interferon aracılı olarak aktive edilen immün yanıtın zamanla adaptif direnç mekanizmalarına dönüşmesine neden olabilir. Bu nedenle interferon sinyali, hem immünoterapi duyarlılığının hem de kazanılmış direncin biyolojik belirleyicilerinden biri olarak değerlendirilmektedir.²³

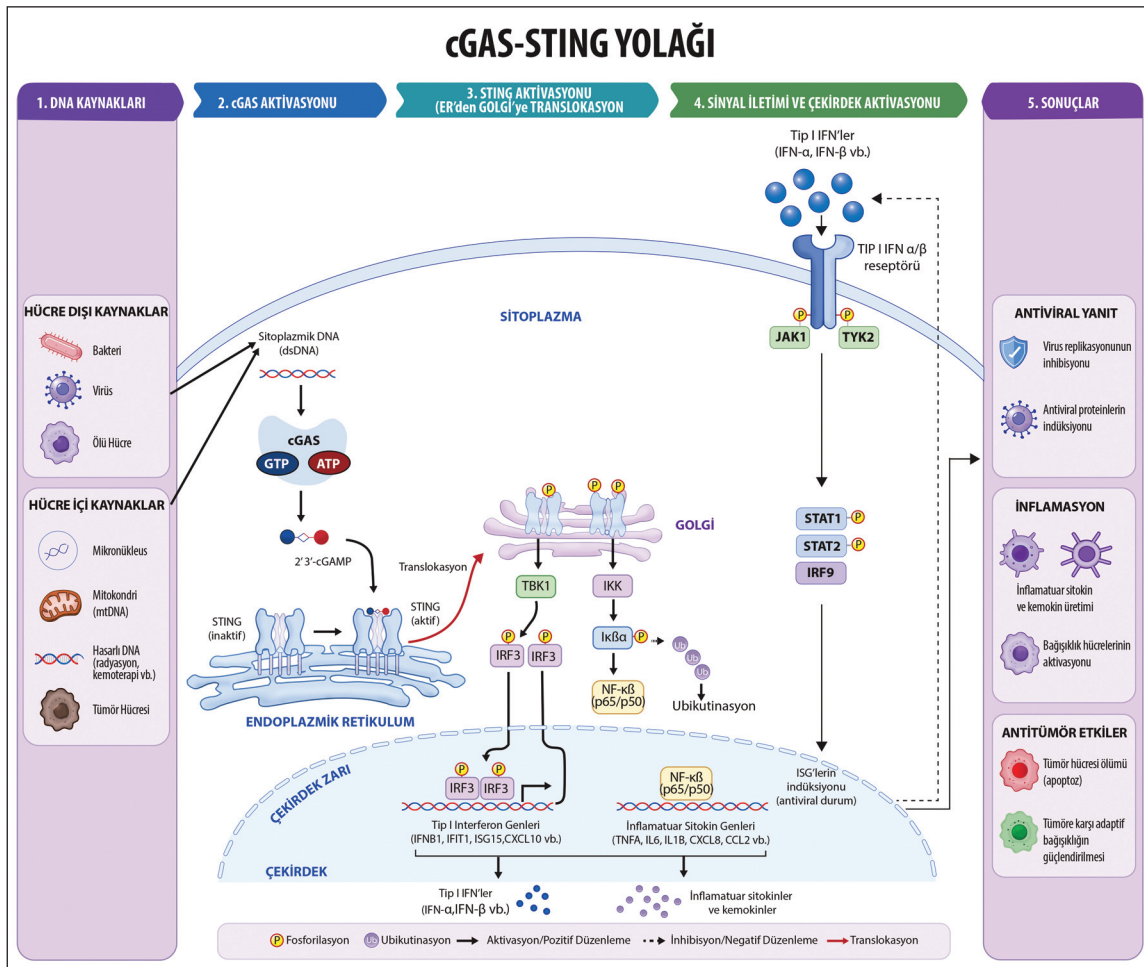
Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kombinasyon tedavilerinin biyolojik temeli kısmen interferon eksenine dayanmaktadır. Radyoterapi ve platin bazlı kemoterapi gibi DNA hasarı oluşturan tedaviler, immünojenik hücre ölümü ve interferon üretimini artırarak tümör mikroçevresini daha inflamatuvar hale getirebilir. Bu mekanizma, immün-soğuk tümörlerin immünojenik olarak yeniden programlanıp immünoterapiye duyarlı hale gelmesini açıklayabilir. Ancak interferon yanıtının aşırı ya da düzensiz aktivasyonu, immün baskılayıcı sitokin üretimi ve T hücre disfonksiyonu riskini artırabilir; bu nedenle kombinasyon stratejilerinde doz, zamanlama ve hasta seçimi

kritik önem arz eder.²⁴ Klinik açıdan, interferonla ilişkili gen ifadesi imzaları, akciğer kanserinde immünoterapi yanıtını öngörmeye potansiyel biyobelirteçler arasındadır. Ancak, interferon imzası tek başına yeterli değildir; PD-L1 ifadesi, TMB, antijen sunum kapasitesi ve tümör infiltratif lenfosit yoğunluğu ile birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir bir prediktif çerçeve sunar. Bu nedenle, Tip I interferon yanıtı, immünoterapi duyarlılığını belirleyen dinamik ve çift yönlü bir biyolojik eksen olarak kabul edilmektedir.^{25,26}

cGAS-STING YOLAĞI: MOLEKÜLER VE HÜCRESEL MEKANİZMALAR

TEMEL BİYOLOJİ

Siklik GMP-AMP sentaz (cGAS)–STING (İnterferon Stimülatör Genleri) yolağı, sitozolik DNA'yı algılayarak Tip I interferon üretimini başlatan doğuştan temel bir bağışıklık mekanizmasıdır. Normalde çekirdek ve/veya mitokondri ile sınırlı olan DNA'nın sitoplazmada bulunması; enfeksiyon, hücresel stres ya da genomik instabilite du-



ŞEKİL 2: cGAS–STING Sinyal Yolağı ve İmmün Aktivasyon Mekanizması. Sitozolik çift zincirli DNA (dsDNA); enfeksiyonlar, hücresel stres veya genomik instabilite (mikronükleus, mitokondriyal DNA hasarı) sonucu algılanır. cGAS, bu DNA'ya bağlanarak ATP ve GTP'den ikinci haberci olan 2'3'-cGAMP molekülünü sentezler. cGAMP, endoplazmik retikulum membranında bulunan STING proteinini aktive ederek Golgi aygıtına translokasyonunu tetikler. Aktive olan STING; TBK1 aracılığıyla IRF3'ü ve IKK kompleksi aracılığıyla NF-κB'yi fosforile ederek çekirdeğe gönderir. Bu süreç, Tip I interferonların (IFN-α, IFN-β) ve proinflammatuar sitokinlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Salınan interferonlar, otokrin ve parakrin yollarla JAK/STAT yolağını aktive ederek antiviral yanıtı güçlendirir ve antitümör bağışıklığı destekler. (cGAS: Siklik GMP-AMP sentaz; cGAMP: Siklik guanozin monofosfat-adenozin monofosfat; STING: İnterferon genlerinin stimülatörü; dsDNA: Çift zincirli DNA; TBK1: TANK-bağlayıcı kinaz 1; IRF3: İnterferon düzenleyici faktör 3; NF-κB: Nükleer faktör kappa B; IKK: İkappaB kinaz; IFN: İnterferon; ISG: İnterferon uyarılı genler; JAK1: Janus kinaz 1; TYK2: Tirozin kinaz 2; STAT: Sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü; Ub: Ubikütinasyon; P: Fosforilasyon)

rumlarında “tehlike sinyali” olarak değerlendirilir. cGAS, sitozolik çift zincirli DNA’ya bağlanarak siklik GMP-AMP (cGAMP) sentezler. Bu ikinci haberci molekül, endoplazmik retikulum membranındaki STING’e bağlanarak aktive eder. Aktive STING, TANK-bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) aracılığıyla interferon düzenleyici faktör 3’ün (IRF3) fosforilasyonunu başlatır. Fosforile IRF3 çekirdeğe transloke olarak Tip I interferon genlerinin (IFN- α ve IFN- β) transkripsiyonunu uyarır. Buna ek olarak STING aktivasyonu NF- κ B yolunu da uyarak proinflamatuvar sitokin üretimini artırır. Ortaya çıkan interferon yanıtı, dendritik hücre maturasyonu, antijen çapraz sunumu ve CD8⁺ T hücre priming için gerekli immünolojik ortamı sağlar (Şekil 2).^{27,28}

Bu yolak yalnızca enfeksiyonlara karşı değil, tümör hücrelerindeki DNA hasarı ve kromozomal instabilite durumlarında da aktive olabilir. Dolayısıyla cGAS-STING sinyal yolağı, tümör immün gözetiminin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilir. Bununla birlikte, sinyalizasyon sıkı bir şekilde düzenlenir; aşırı veya kronik aktivasyon inflamatuvar hasar, immün regülasyon ve immün tolerans gelişimine yol açabilir. Bu nedenle yolak hem antitümör bağışıklığın başlatılmasında hem de kronik inflamasyonun şekillendirilmesinde çift yönlü bir role sahiptir.^{29,30}

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE cGAS-STING FONKSİYONU

Sigara ilişkili KHDAK, yüksek genomik instabilite ve DNA hasarı ile karakterizedir. Bu durum, sitozolik DNA birikimine ve buna bağlı olarak cGAS-STING yolağının aktivasyonuna elverişli bir biyolojik ortam oluşturur. Akut ve etkili bir STING yanıtı, interferon üretimi aracılığıyla tümör mikroçevresini “immün-sıcak” fenotipe dönüştürebilir ve immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılığı artırabilir.^{31,32}

Deneyisel modellerde, STING aktivasyonunun dormant akciğer adenokarsinom hücrelerinin yeniden proliferatif faza geçişinde immün tanınmayı artırdığı ve çevredeki immün hücreleri aktive ederek tümör büyümesini baskılayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca STING aracılığıyla MHC-I ifadenmesinin artması, CD8⁺ T hücre aracılı sitotoksitenin güçlenmesine katkıda bulunmaktadır.³³ Buna karşılık, bazı KHDAK alt tiplerinde cGAS-STING sinyal yolağının baskılandığı bildirilmiştir. Özellikle KRAS-STK11 (LKB1) ko-mutasyonlu KHDAK’da Kitajima ve ark. tarafından STING ifadenmesinin epigenetik olarak susturulduğu gösterilmiştir.³⁴ Bu alt tipte sitozolik DNA birikimine rağmen interferon üretimi azalmakta; CD8⁺ T hücre infiltrasyonu sınırlı kalmakta ve anti-PD-1

tedavisine direnç gelişmektedir. STK11 kaybı ile ilişkili bu “immün-soğuk” fenotip, düşük kemokin ekspresyonu ve zayıf antijen sunumu ile karakterizedir.³⁵ Benzer şekilde MET amplifikasyonu (MET proto-onkogeni; hepatosit büyüme faktörü reseptörünü kodlayan bir tirozin kinaz) bulunan KHDAK olgularında da STING sinyalizasyonunun baskılandığı ve bunun CD8⁺ T hücre ve NK hücre infiltrasyonunda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda immünoterapiye yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.³⁶

Öte yandan, STING aktivasyonunun her zaman saf bir antitümör etki göstermediği de bildirilmiştir. Persistan veya yüksek düzeyli STING aktivasyonu, bazı modellerde PD-L1 ve IDO ekspresyonu artışı ile ilişkili bulunmuş; bu durum interferon sinyalinin zamanla adaptif bir direnç mekanizmasına dönüşebileceğini düşündürmüştür. Tümör hücresine özgü (otonom) STING aktivasyonunun, bazı bağlamlarda ilaç direncine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.^{37,38} Klinik açıdan, kemoterapi, radyoterapi ve DNA hasar yanıt (DDR) inhibitörleri, sitozolik DNA birikimini artırarak cGAS-STING sinyal yolağını aktive edebilmekte ve bu durum immün kontrol noktası inhibitörleri ile sinerjik etki oluşturabilmektedir.³⁹ Sen ve ark., küçük hücreli akciğer kanserinde DDR inhibitörlerinin, STING aracılı interferon üretimini artırdığını ve anti-PD-L1 tedavisi ile kombine edildiğinde daha güçlü antitümör yanıt oluşturduğunu göstermiştir. Bu bulgular KHDAK için de rasyonel kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.⁴⁰

Sonuç olarak, KHDAK’da artmış cGAS-STING aktivitesi genellikle interferon imzasının yüksek olduğu, T hücre infiltrasyonunun arttığı ve immünoterapiye daha duyarlı bir fenotip ile ilişkilidir. Buna karşılık, STING’in epigenetik veya metabolik düzeyde baskılanması, immün-soğuk bir mikroçevre ve primer immünoterapi direnci ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, kronik veya düzensiz STING aktivasyonu adaptif direnç mekanizmalarını tetikleyebilmektedir.

Bu çift yönlü etki, cGAS-STING yolağının yalnızca bir aktivasyon hedefi olmadığını, aynı zamanda koşullara bağlı olarak dikkatle modüle edilmesi gereken dinamik bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.

EPİGENETİK MEKANİZMALAR VE cGAS-STING YOLAĞININ SUSTURULMASI

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadenmesinin kalıcı veya yarı kalıcı biçimde düzenlenmesini ifade eder. Kanserde epigenetik değişik-

likler; tümör baskılayıcı genlerin susturulması, immün düzenleyici genlerin baskılanması ve tümör mikroçevresinin yeniden şekillendirilmesi gibi kritik süreçlerde rol oynar. Akciğer kanserinde epigenetik yeniden programlanma, yalnızca hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonu değil, aynı zamanda tümörün immün sistem tarafından tanınabilirliğini de belirlemektedir. Kanserde başlıca epigenetik düzenleme mekanizmaları; **DNA metilasyonu**, **histon modifikasyonları** ve **kodlanmayan (non-coding, nc) RNA'lar** olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir.⁴¹ Son yıllarda yapılan çalışmalar, doğuştan bağışıklığın merkezi düzenleyicilerinden biri olan cGAS-STING sinyal yolağının epigenetik mekanizmalar aracılığıyla baskılabileceğini göstermiştir.

DNA metilasyonu, genellikle CpG adacıklarının metilasyonu aracılığıyla promotör bölgelerde transkripsiyonel baskılanmaya yol açar ve bu süreç DNA metiltransferazlar (DNMT) aracılığıyla gerçekleşir. Bu epigenetik değişiklikler, özellikle tümör baskılayıcı ve immün düzenleyici genlerin susturulmasında kritik bir rol oynar. Çalışmalar, STING genini kodlayan TMEM173 promotör bölgesinde artmış DNA metilasyonunun, STING ifadenin düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğunu ve bu durumun KHDAK'ın adenokarsinom alt tiplerinde daha kötü prognostik sonuçlarla korele seyrettiğini göstermiştir. Yüksek STING metilasyonunun, düşük STING ifadesi ve olumsuz klinik seyirle ilişkili olduğu ayrıca The Cancer Genome Atlas (TCGA) verileriyle de doğrulanmıştır.⁴² STING'in metilasyon aracılığıyla susturulması; kemokin üretiminin azalması (örneğin CXCL10 ve CCL5), dendritik hücre aktivasyonunun zayıflaması ve CD8⁺ T hücre infiltrasyonunun sınırlandırılması ile sonuçlanabilir. Bu durum, immün-soğuk tümör mikroçevresi gelişimine katkı sağlayarak immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı primer dirençle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, DNMT inhibitörlerinin STING ekspresyonunu yeniden artırdığı ve interferon yanıtını güçlendirebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, epigenetik ilaçların immünoterapi ile kombinasyon halinde kullanımına yönelik potansiyeli desteklemektedir.⁴³

Histon modifikasyonları, kromatin yapısını değiştirerek gen erişilebilirliğini düzenler. Histon asetilasyonu genellikle transkripsiyonel aktivasyonla ilişkili iken, histon metilasyonu epigenetik duruma bağlı olarak hem aktivasyon hem de baskılama yönünde etkiler gösterebilmektedir. Özellikle Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) aracılığıyla H3K27 trimetilasyonu (H3K27me3), immün düzenleyici genlerin susturulmasında rol oynayan önemli bir baskılayıcı epigenetik biyobelirteçtir. KRAS-

STK11 ko-mutasyonlu KHDAK alt tipinde STING ifadeninmesinin, EZH2 aracılığıyla epigenetik baskılanma ile azaldığı; bu durumun ise interferon imzasının zayıflaması ve CD8⁺ T hücre infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, PRC2/EZH2 kompleksinin immün yanıtla ilişkili genlerini baskılayarak tümörlerin immün kaçış mekanizmalarına katkıda bulunduğu da bildirilmiştir.^{34,44}

Kodlanmayan RNA'lar, özellikle mikroRNA'lar (miRNA) ve uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA), mRNA stabilitesi ve translasyonel etkinliği düzenleyerek gen ifadeninmesini post-transkripsiyonel düzeyde kontrol eder. Bazı miRNA'ların, cGAS veya STING mRNA'sını hedefleyerek translasyonu baskılayabildiği ve buna bağlı olarak interferon üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bu mekanizma, özellikle kronik inflamasyon ve tümör progresyonu sürecinde cGAS-STING sinyal yolağının düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Öte yandan, kromatin düzenleyici komplekslerle etkileşen lncRNA'lar ise STING promotör erişilebilirliğini değiştirebilir veya interferon yanıt genlerinin ifadesini dolaylı olarak düzenleyebilir.

Bu çok katmanlı epigenetik kontrol mekanizmaları, cGAS-STING yolağının dinamik ve bağlama bağımlı şekilde modüle edilmesine imkan tanır.^{45,46} Bu mekanizmalar sonucunda yolağın baskılanması; Tip I interferon üretiminin azalmasına, kemokin ifadesinin düşmesine, dendritik hücre aktivasyonunun zayıflamasına ve CD8⁺ T hücre infiltrasyonunun sınırlandırılmasına yol açabilir. Bu nedenlerle epigenetik susturma, akciğer kanserinde immün kaçışın önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir.

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ: EPIGENETİK DÜZENLEYİCİLER VE İMMÜNOTERAPİ

Epigenetik yeniden programlanmanın immün kaçış mekanizmalarındaki rolünün anlaşılması, epigenetik ilaçlar ile immün kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonuna dayalı rasyonel bir terapötik yaklaşım geliştirilmesine olanak tanımıştır. Özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve cGAS-STING yolağının epigenetik baskılanması, tümör mikroçevresinde interferon yanıtının zayıflamasına ve T hücre infiltrasyonunun azalmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle epigenetik modülasyon, immün-soğuk tümörleri yeniden immün-sıcak fenotipe dönüştürmeyi amaçlayan stratejik bir araç olarak değerlendirilmektedir.

EPİGENETİK İLAÇLAR

DNMT inhibitörleri (azasitidin, desitabin), promotör hipermetilasyonu nedeniyle baskılanmış genlerin yeniden ifadenmesini sağlayabilir. Bu inhibitörlerinin endojen retroviral elementleri yeniden aktive ederek “viral taklit-mimikri” mekanizması yoluyla interferon yanıtını artırdığı gösterilmiştir. Böylece, interferon uyarılı genlerin ve antijen sunum bileşenlerinin ifadenmesi artar ve tümör hücreleri immün sistem tarafından daha görünür hâle gelebilir. Preklinik çalışmalarda DNMT inhibitörlerinin PD-1/PD-L1 blokajı ile sinerjik etki gösterebildiği bildirilmiştir.^{43,47}

HDAC inhibitörleri, kromatin yapısını gevşeterek MHC-I, antijen sunum makinesi (APM) bileşenleri ve interferon yanıt genlerinin ifadenmesini artırabilir. Deneysel modellerde, HDAC inhibitörlerinin T hücre infiltrasyonunu artırdığı ve immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı iyileştirebildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, EZH2 inhibitörleri H3K27me3 aracılı gen baskılanmasını azaltarak STING ve interferon yanıtının yeniden aktive edilmesine katkı sağlayabilir.⁴⁸

KHDAK bağlamında, epigenetik ajanların immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile kombinasyonuna yönelik erken faz klinik çalışmalar yürütülmektedir. Özellikle DNMT inhibitörleri veya HDAC inhibitörlerinin PD-1 blokajı ile kombinasyonunun güvenlik ve biyolojik etkinlik açısından umut verici olduğu bildirilmiştir. Ancak optimal doz, uygulama sırası ve hasta seçimi konuları hâlen araştırma aşamasındadır.⁴⁹

cGAS-STING HEDEFLİ YAKLAŞIMLAR

Epigenetik baskılanma nedeniyle STING ifadesi azalmış tümörlerde, STING agonistlerinin teorik olarak doğuştan bağışıklık yanıtını yeniden başlatabileceği öngörülmektedir. Preklinik modellerde STING agonistlerinin ICI'lerle kombinasyonunun güçlü CD8⁺ T hücre yanıtı ve tümör regresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, STING sinyalizasyonunun doz ve süreye bağlı çift yönlü etkileri göz önünde bulundurulmalıdır; persistan (sürekli) veya aşırı aktivasyon adaptif direnç mekanizmalarını tetikleyebilir. Kombinasyon stratejilerinde bir diğer yaklaşım, epigenetik ilaçlar ile STING agonistlerinin birlikte kullanılmasıdır. Bu yaklaşımda epigenetik ajanlar baskılanmış STING ifadenmesini yeniden kazandırırken, STING agonistleri sinyalizasyonu doğrudan güçlendirebilir. Bu çift modülasyon, interferon imzasını artırarak immün kontrol noktası blokajına duyarlılığı teorik olarak en üst düzeye çıkartabilir.^{37,50}

Epigenetik ve immünoterapi kombinasyonlarının klinik başarısı, hasta alt tipine ve tümörün moleküler profiline bağlıdır. Özellikle STK11 mutasyonu taşıyan, düşük interferon imzasına sahip ve immün-soğuk fenotip gösteren KHDAK alt tipleri, bu stratejiler için potansiyel adaylar olabilir.³⁵ Bununla birlikte epigenetik ilaçların sistemik toksisite potansiyeli, immün aşırı aktivasyon riski ve uygun biyobelirteçlerin yokluğu, klinik uygulamanın önündeki başlıca zorluklardır.^{51,52} Preklinik bir çalışmada, DNMT inhibitörü desitabin'in DNA metilasyonu ile baskılanmış cGAS-STING sinyal yolunu yeniden etkinleştirdiği ve kemoterapi ile kombinasyon halinde sitozolik DNA birikimi aracılığıyla interferon yanıtını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca DNMT inhibisyonunun RIG-I/MDA5-MAVS sinyal yolağını da aktive ederek innate immün programı güçlendirdiği bildirilmiştir.^{53,54} Yakın tarihli bir çalışmada da, uzun süreli tamoksifen tedavisinin DNA hasarı ve mitokondriyal DNA salınımı yoluyla cGAS-STING-Tip I interferon (IFN-I) yolağını aktive ettiği gösterilmiştir. Ancak bu aktivasyonun, tümör mikroçevresinde T hücre tükenmesine yol açtığı ve CEACAM1-TIM3 sinyal yolu aracılığıyla immün baskılayıcı bir programın gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, RACK7/KDM5C H3K4 demetilaz kompleksinin STING ifadenmesinin epigenetik düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, kronik STING aktivasyonunun adaptif direnç mekanizmalarını tetikleyebileceğini ve immün kontrol noktası blokajı ile kombine edilmediği durumlarda klinik etkinliğinin sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.⁵⁵ Sonuç olarak, epigenetik modülasyon immünoterapi direncinin aşılmasına yönelik umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Özellikle cGAS-STING sinyal yolağının epigenetik baskılanmasının geri döndürülebilir olması, bu kombinasyon stratejilerinin transkripsiyonel değerini artırmaktadır. Ancak klinik uygulamada kişiselleştirilmiş biyobelirteç temelli hasta seçimi kritik önem taşımaktadır.

İLERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRMELER

cGAS-STING sinyal yolağının epigenetik düzenlenmesi, akciğer kanserinde immünoterapi direncinin anlaşılması ve yeni kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Mevcut preklinik veriler, epigenetik baskılanmanın STING ifadenmesini ve tip I interferon yanıtını azaltarak immün-soğuk fenotipin gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların klinik düzeyde nasıl hedeflenebileceği ve hangi hasta alt grupla-

rının bu stratejilerden fayda sağlayacağı henüz netlik kazanmamıştır.

Mevcut bulgular, gelecekteki çalışmaların üç temel alanda yürütülmesi gerektiğine işaret etmektedir:

- 1. cGAS-STING aktivitesi ve epigenetik baskılanmanın ölçümü:** STING ifadesi, tip I interferon yanıtı, H3K27me3 düzeyleri ve TMEM173 geninin metilasyon örüntüsü gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin temelini oluşturabilir.
- 2. Epigenetik ajanlar ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonu:** Epigenetik modülasyonun STING ifadenmesini yeniden kazandırabildiği; ancak kronik veya aşırı interferon sinyalizasyonunun adaptif direnç mekanizmalarını tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi zamanlaması ve sekanslama stratejileri yalnızca sinyal aktivasyonunu değil, aynı zamanda immün düzenleyici geri besleme mekanizmalarının kontrolünü de dikkate almalıdır.
- 3. STING agonistleri ile epigenetik modülatörlerin birlikte kullanımı:** Epigenetik ajanlar susturulmuş STING ifadenmesini yeniden aktive ederken, STING agonistleri doğrudan sinyalizasyonu güçlendirebilir.⁴⁸ Ancak bu çift yönlü

modülasyonun T hücre tükenmesi, alternatif immün kontrol noktalarının aktivasyonu (örneğin, TIM3 ve LAG3) ve immün baskılayıcı sitokin yanıtları üzerindeki etkileri dikkatle değerlendirilmelidir.

Özellikle, STK11 mutasyonu taşıyan veya düşük tip I interferon yanıtı sergileyen KHDAK alt tipleri, bu stratejiler açısından öncelikli aday popülasyonlar olarak değerlendirilebilir.³⁵ Ancak hasta seçiminin yalnızca tek bir moleküler belirtece dayandırılması yeterli değildir. Genomik, epigenomik ve immün mikroçevreye ait parametreleri kapsayan çok katmanlı biyobelirteç panelleri, gelecekte daha rasyonel klinik çalışma tasarımlarına olanak sağlayabilir.

Sonuç olarak, cGAS-STING sinyal yolağının epigenetik kontrolü, akciğer kanserinde immünoterapi direncinin önemli mekanizmalarından biridir. Bu yolak klinikte etkin biçimde hedeflenebilmek için disiplinler arası translasyonel çalışmaların yürütülmesi, biyobelirteç temelli hasta seçimine dayalı klinik araştırmaların tasarlanması ve rasyonel kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Önümüzdeki dönemde bu yolak üzerinde yapılacak müdahaleler, immün-soğuk tümörlerin yeniden immünojenik hâle getirilmesinde ve immünoterapi yanıtının artırılmasında önemli bir potansiyel taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3):229-63.
- Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etcheberry J, Chokunonga E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(11):1206-18.
- Liu SYM, Zheng MM, Pan Y, Liu SY, Li Y, Wu YL. Emerging evidence and treatment paradigm of non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):40.
- Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Loo BW, Jr., Axtell AL, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(9):354-62.
- Djunadi TA, Oh Y, Lee J, Yu J, Chung LI-Y, Lee Y, et al. Redefining Clinical Hyperprogression: The Incidence, Clinical Implications, and Risk Factors of Hyperprogression in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy. *Clinical Lung Cancer*. 2024;25(4):365-75.e14.
- Zhang H, Dai Z, Wu W, Wang Z, Zhang N, Zhang L, et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):184.
- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International Immunology*. 2007;19(7):813-24.
- Reuss JE, Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Ahluwalia A, Alluri K, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0. *J Clin Oncol*. 2026;Jco2502825.
- Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatich S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(6):345-62.
- Shirasawa M, Yoshida T, Ohe Y. Biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2023;54(1):13-22.
- Wang X, Ricciuti B, Nguyen T, Li X, Rabin MS, Awad MM, et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*. 2021;81(9):2566-73.
- Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskova S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.

13. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2021;12:636568.
14. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics.* 2019;51(2):202-6.
15. McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, Voorwerk L, Slagter M, Kok M, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021;32(5):661-72.
16. Fang H, Bertl J, Zhu X, Lam TC, Wu S, Shih DJH, et al. Tumour mutational burden is overestimated by target cancer gene panels. *Journal of the National Cancer Center.* 2023;3(1):56-64.
17. de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell.* 2023;41(3):374-403.
18. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30.
19. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021;6(1):362.
20. Fang L, Liu K, Liu C, Wang X, Ma W, Xu W, et al. Tumor accomplice: T cell exhaustion induced by chronic inflammation. *Frontiers in Immunology.* 2022;Volume 13 - 2022.
21. Yu R, Zhu B, Chen D. Type I interferon-mediated tumor immunity and its role in immunotherapy. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):191.
22. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2015;15(7):405-14.
23. Benci JL, Xu B, Qiu Y, Wu TJ, Dada H, Twyman-Saint Victor C, et al. Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell.* 2016;167(6):1540-54.e12.
24. Galluzzi L, Kepp O, Hett E, Kroemer G, Marincola FM. Immunogenic cell death in cancer: concept and therapeutic implications. *Journal of Translational Medicine.* 2023;21(1):162.
25. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017;127(8):2930-40.
26. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362(6411).
27. Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science.* 2013;339(6121):786-91.
28. Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(9):501-21.
29. Shen R, Liu D, Wang X, Guo Z, Sun H, Song Y, et al. DNA Damage and Activation of cGAS-STING Pathway Induce Tumor Microenvironment Remodeling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022;Volume 9 - 2021.
30. Beernaert B, Parkes EE. cGAS-STING signalling in cancer: striking a balance with chromosomal instability. *Biochemical Society Transactions.* 2023;51(2):539-55.
31. Zhang Y, Wang Y, Mu P, Zhu X, Dong Y. Bidirectional regulation of the cGAS-STING pathway in the immunosuppressive tumor microenvironment and its association with immunotherapy. *Frontiers in Immunology.* 2024;Volume 15 - 2024.
32. Fahey CG, Cordova AF, Gedeon PC, Barbie DA. Targeting STING to generate therapeutic anti-tumor immunity. *Cancer Cell.* 2026;44(2):260-80.
33. Hu J, Sánchez-Rivera FJ, Wang Z, Johnson GN, Ho Y-j, Ganesh K, et al. STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2023;616(7958):806-13.
34. Kitajima S, Ivanova E, Guo S, Yoshida R, Campisi M, Sundaraman SK, et al. Suppression of STING associated with LKB1 loss in KRAS-driven lung cancer. *Cancer discovery.* 2019;9(1):34-45.
35. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer discovery.* 2018;8(7):822-35.
36. Zhang Y, Yang Q, Zeng X, Wang M, Dong S, Yang B, et al. MET amplification attenuates lung tumor response to immunotherapy by inhibiting STING. *Cancer Discovery.* 2021;11(11):2726-37.
37. Lemos H, Mohamed E, Huang L, Ou R, Pacholczyk G, Arbab AS, et al. STING Promotes the Growth of Tumors Characterized by Low Antigenicity via IDO Activation. *Cancer Res.* 2016;76(8):2076-81.
38. Lv QM, Lei HM, Wang SY, Zhang KR, Tang YB, Shen Y, et al. Cancer cell-autonomous cGAS-STING response confers drug resistance. *Cell Chem Biol.* 2023;30(6):591-605.e4.
39. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017;8:15618.
40. Sen T, Rodriguez BL, Chen L, Corte CMD, Morikawa N, Fujimoto J, et al. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(5):646-61.
41. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128(4):683-92.
42. Lin Z, Liu Y, Lin P, Li J, Gan J. Clinical significance of STING expression and methylation in lung adenocarcinoma based on bioinformatics analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):13951.
43. Roulois D, Loo Yau H, Singhania R, Wang Y, Danesh A, Shen SY, et al. DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell.* 2015;162(5):961-73.
44. Burr ML, Sparbier CE, Chan KL, Chan YC, Kersbergen A, Lam EYN, et al. An Evolutionarily Conserved Function of Polycomb Silences the MHC Class I Antigen Presentation Pathway and Enables Immune Evasion in Cancer. *Cancer Cell.* 2019;36(4):385-401.e8.
45. Gareev I, de Jesus Encarnacion Ramirez M, Goncharov E, Ivliev D, Shumadalova A, Ilyasova T, et al. MiRNAs and lncRNAs in the regulation of innate immune signaling. *Noncoding RNA Res.* 2023;8(4):534-41.
46. Ma F, Lei Y-Y, Ding M-G, Luo L-H, Xie Y-C, Liu X-L. LncRNA NEAT1 interacted with DNMT1 to regulate malignant phenotype of cancer cell and cytotoxic T cell infiltration via epigenetic inhibition of p53, cGAS, and STING in lung cancer. *Frontiers in genetics.* 2020;11:250.
47. Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Mohammad HP, Vendetti F, et al. Alterations of immune response of Non-Small Cell Lung Cancer with Azacitidine. *Oncotarget.* 2013;4(11):2067-79.
48. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, DeStefano Shields CE, Niknafs N, Yen RC, et al. Epigenetic Therapy Ties MYC Depletion to Reversing Immune Evasion and Treating Lung Cancer. *Cell.* 2017;171(6):1284-300.e21.
49. Liu Z, Ren Y, Weng S, Xu H, Li L, Han X. A New Trend in Cancer Treatment: The Combination of Epigenetics and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022; 13:809761.

50. Corrales L, Glickman LH, McWhirter SM, Kanne DB, Sivick KE, Katibah GE, et al. Direct Activation of STING in the Tumor Microenvironment Leads to Potent and Systemic Tumor Regression and Immunity. *Cell Rep*. 2015;11(7): 1018-30.
51. Suraweera A, O'Byrne KJ, Richard DJ. Combination Therapy With Histone Deacetylase Inhibitors (HDACi) for the Treatment of Cancer: Achieving the Full Therapeutic Potential of HDACi. *Front Oncol*. 2018;8:92.
52. Topper MJ, Vaz M, Marrone KA, Brahmer JR, Baylin SB. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(2):75-90.
53. Tu Y, Zhu QY, Huang WJ, Feng S, Tan YI, Li LI, et al. DNMT inhibition epigenetically restores the cGAS-STING pathway and activates RIG-I/MDA5-MAVS to enhance antitumor immunity. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2026;47(1):197-208.
54. Navada SC, Silverman LR. Safety and efficacy of azacitidine in elderly patients with intermediate to high-risk myelodysplastic syndromes. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(1):21-7.
55. Wang L-H, Aberin MAE, Singh S, Wang Y-F, Lu Y-T, Khag J, et al. Abstract A066: Enhancing breast cancer immunotherapy by modulating the cGAS-STING and CEACAM1-TIM3 pathways in the tumor microenvironment. *Cancer Immunology Research*. 2025;13 (2_Supplement):A066-A.