

PARP 抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展

沈敏敏^{1,2}, 徐伟³, 张博³, 叶丽冰¹, 林能明^{2,3*}(1.湖州市中心医院药学部, 浙江 湖州 313000; 2.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 3.浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006)

摘要: 肿瘤是威胁人类生存与健康的重要原因之一。在肿瘤的药物治疗中, 化疗是常用手段之一, 但由于其特异性低、不良反应大、长期使用易产生耐药性等问题, 应用受到较大限制。基于 DNA 损伤修复机制开发的新型抗肿瘤药物聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂可能是解决这一问题的关键。PARP 抑制剂是一类靶向抑制 PARP-1 蛋白, 诱导 *BRCA* 基因突变的肿瘤细胞发生“合成致死”现象的新型抗肿瘤药物, 已成功应用于卵巢癌、乳腺癌等肿瘤的治疗。近年来 PARP 抑制剂更是与各类一线化疗药、靶向制剂及免疫检查点抑制剂等进行联合治疗, 扩大了临床适用范围。本文将对 PARP 抑制剂的药理作用与作用机制、在肿瘤治疗中的应用及其耐药机制等研究进展进行总结, 以期为 PARP 抑制剂的临床应用提供合理指导。

关键词: 肿瘤; PARP 抑制剂; 耐药; DNA 损伤修复

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)12-1644-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230687

引用本文: 沈敏敏, 徐伟, 张博, 等. PARP 抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1644-1651.

Research Progress of PARP Inhibitors in Tumor Therapy

SHEN Minmin^{1,2}, XU Wei³, ZHANG Bo³, YE Libing¹, LIN Nengming^{2,3*}(1.Department of Pharmacy, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3.Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Department of Pharmacy, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Tumor is one of the important causes that threaten human survival and health. Chemotherapy is one of the commonly used methods in tumor therapy, but its application is limited by its low specificity, serious adverse drug reaction, and it is also easy to produce drug resistance after long-term use. Novel anti-tumor drug poly-ADP ribose polymerase(PARP) inhibitors based on DNA damage repair mechanisms may be the key to solve this problem. PARP inhibitors are a new class of anti-tumor drugs targeting inhibition of PARP-1 protein and induce “synthetic lethal” phenomenon in tumor cells with *BRCA* gene mutations. It has been successfully used in the treatment of ovarian cancer, breast cancer and other tumors. In recent years, it has expanded the scope of clinical application through combining with various first-line chemotherapy drugs, targeted drugs and immuno checkpoint inhibitor. In this paper, the pharmacological action and mechanism of PARP inhibitors, the application of PARP inhibitors in tumor therapy and the mechanism of drug resistance of PARP inhibitors will be summarized to provide reasonable guidance for its clinical application.

KEYWORDS: tumor; PARP inhibitor; drug resistance; DNA damage repair

目前, 癌症仍是威胁人类生存与健康的重要原因之一。2020 年数据统计结果显示, 全球新增癌症病例 1 930 万, 死亡病例 1 000 万, 其中肺癌是导致患者死亡的主要原因, 约 180 万人(18%)死于肺癌^[1]。药物是治疗癌症的常用手段之一, 而其中基于基因毒性研发的经典化疗药如 5-氟尿嘧啶、顺铂、伊立替康等是目前肿瘤化疗一线方案的主要组成部分^[2-3]。但由于化疗药物的特异性低、不良反应大且长期使用易产生耐药性等问题, 其应用受到

较大限制^[4-5]。因此寻找低毒、高效的新型抗肿瘤药物是解决当下问题的关键。随着 DNA 损伤修复机制及相关分子标志物等基础研究的逐渐完善, 以聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP ribose polymerase, PARP)为靶点开发的新型抗肿瘤药 PARP 抑制剂逐渐引起了广大学者的关注。PARP 抑制剂是一类主要通过靶向抑制 PARP-1 蛋白, 从而引起具有乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)突变的肿瘤细胞发生“合成致死”现

基金项目: 浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室(2020E10021)

作者简介: 沈敏敏, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 15715896580@126.com *通信作者: 林能明, 男, 博士, 主任药师 E-mail: lnm1013@zju.edu.cn

象并最终发挥抗肿瘤作用的药物^[6-7]。2014 年全球首个 PARP 抑制剂奥拉帕利(Olaparib)成功上市,其临床适应证主要包括具有 *BRCA* 突变的乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌及原发性腹膜癌等实体瘤^[8]。本文将对 PARP 抑制剂的药理作用与作用机制、PARP 抑制剂在肿瘤治疗中的应用及 PARP 抑制剂的困境等最新研究进展进行总结。

1 PARP 抑制剂的作用机制

1.1 PARP 的生物学功能

PARP 蛋白家族是一类广泛参与细胞 DNA 损伤修复、炎症、代谢及程序性死亡等生物进程的蛋白质超家族^[9]。该家族由 17 个成员组成,其中 PARP-1 发挥了 80%~90% 的生物学功能^[10]。PARP-1 按蛋白质结构水平可分为 3 个结构域:① N 端 DNA 结合域负责识别受损的 DNA 片段并与之结合;②中间自调节域负责包括 *BRCA1* 在内的 DNA 损伤修复过程的信号转导;③C 端催化域负责 PARP-1 行使酶活功能将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)分解为烟酰胺和 ADP 核糖^[11-14]。以 PARP 为靶点的抗肿瘤新药研发主要针对 PARP-1 的 C 端催化域设计类似物与 NAD⁺竞争性结合,最终导致 PARP-1 无法分解 NAD⁺。

PARP-1 作为一个快速响应的 DNA 损伤感受器已得到学者广泛认可,同时 PARP-1 还参与由各种诱因引起的 DNA 损伤修复反应(DNA damage response, DDR),包括 DNA 单链断裂(DNA single strand break, SSB)引发的碱基切除修复(base excision repair, BER),DNA 双链断裂(DNA double strands break, DSB)引起的同源重组(homologous recombination, HR)和非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)等途径,其中 PARP-1 主要参与 BER 介导的 SSB 修复^[15]。此外, Li 等^[16]研究发现,PARP-1 对于 HR 修复蛋白 *BRCA1* 的早期迅速募集十分重要。Ruscetti 等^[17]发现,PARP-1 具有诱导 NHEJ 蛋白 DNA-PKcs PAR 化的作用,而 PAR 化的 DNA-PKcs 可在无 Ku70-Ku80 复合体的存在下发挥其激酶活性。综上所述,PARP 是参与 DDR 信号通路中的关键一环,PARP 的缺失或抑制将导致 DNA 损伤修复无法正常进行。

1.2 PARP 抑制剂的作用机制——合成致死

化疗药及电离辐射引发的 DNA 损伤主要有 2 种类型:SSB 与 DSB。DNA 单链的断裂会促使

BER 途径的 DNA 修复,在 BER 过程中,PARP-1 首先迅速募集至 DNA 损伤位点导致自身构象改变并诱导 NAD⁺分解为烟酰胺和 ADP 核糖,其次 PARP-1 再以 ADP 核糖为底物进一步使靶蛋白及自身聚 ADP 核糖化(PAR 化)形成 PARP-1-ADP 核糖支链。最终,发生 PAR 化的蛋白由于具有较大的空间位阻及带较多的负电荷导致 PARP-1-ADP 核糖支链从 DNA 损伤处解离,同时吸引 DNA 修复蛋白如 XRCC 1、LIG3、PNKP、APE 1 以启动修复程序^[18]。但在多数化疗过程中,单链断裂的 DNA 在复制过程中随复制叉运动会进一步发展成更为严重的双链断裂^[19-20]。DSB 作为 DNA 损伤最为严重的形式在人体中主要通过启动 HR 和 NHEJ 2 条途径对受损的 DNA 进行修复^[21]。HR 修复主要发生在 G2/M 期,具有修复精度高、花费时间长等特点,参与 HR 途径的关键蛋白主要包括 ATM、MRN 复合体、RPA2、*BRCA1/2*、PALB2 与 Rad51^[22]等;NHEJ 修复可在细胞周期的整个阶段发生,具有易发生错配修复、消耗时间少的特点,其中参与 NHEJ 的明星蛋白以 DNA-PKcs、Ku70、Ku80 为代表,PARP-1 部分参与 NHEJ 及其替代途径^[23]。因此,PARP-1 蛋白主要通过 BER 与 NHEJ 2 种途径参与 DNA 损伤修复过程,而 HR 途径则主要由 *BRCA1* 等蛋白负责调控。

“合成致死”是抗肿瘤药物治疗领域的一种新兴概念,指单独干扰或抑制 2 个基因不会导致细胞死亡,但同时干扰或抑制这 2 个非致死基因将导致细胞死亡^[24]。PARP 抑制剂是近年来基于“合成致死”概念进行药物开发应用最成功的案例,作用机制见图 1。PARP 抑制剂主要针对具有 *BRCA* 突变的患者,而这种突变在晚期高级别卵巢浆液性癌与卵巢癌患者中分别有 50%,10%~18% 的发生率^[25-26]。*BRCA1/2* 对 BARD1-*BRCA1*-PALB2 复合体的组装以及 Rad51 取代 RPA 发挥同源模板搜索这 2 个方面的功能至关重要,因此 *BRCA1/2* 是 HR 修复过程中必不可少的蛋白^[27]。具有 *BRCA* 基因突变的肿瘤细胞无法正常通过 HR 途径修复 DNA 双链损伤,但可通过 NHEJ、BER 等易出错的方式修复损伤的 DNA 以保证肿瘤细胞存活。但是,当具有 *BRCA* 基因突变的肿瘤细胞在应用 PARP 抑制剂后,由于该肿瘤细胞本身缺乏 HR 修复机制,加上 PARP-1 被抑制导致的 NHEJ、BER 修复途径的封锁,最终肿瘤细胞由于受损的

DNA 无法得到正确修复而走向死亡。除 *BRCA* 突变与 PARP 抑制剂组合导致的“合成致死”现象外, 最近的研究表明, 具有 ATM、PALB2、Rad51 等同源重组修复缺陷 (homologous recombination repair deficiency, HRD) 的肿瘤细胞也存在较高的 PARP 抑制剂敏感性^[28]。另外, 基于 CRISPR 基因编辑技术对人类全基因组进行 PARP 抑制剂“合成致死”基因的高通量系统筛选已经成为可能^[29]。

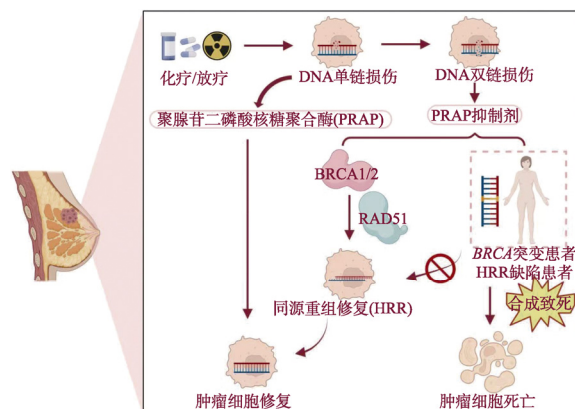


图 1 PARP 抑制剂的作用机制
Fig. 1 Mechanism of PARP inhibitor

2 PARP 抑制剂在肿瘤治疗中的应用

目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的 PARP 抑制剂有 4 个, 分别是奥拉帕利 (Olaparib)、尼拉帕利 (Niraparib)、卢卡帕利 (Rucaparib) 和他拉唑帕利 (Talazoparib), 国内上市的包括奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利 (Fluzoparib)、赛拉帕利 (Senaparib) 和帕米帕利 (Pamiparib)。此外还有很多如维拉帕利 (Veliparib) 等正在临床试验中。

2.1 PARP 抑制剂在卵巢癌和乳腺癌中的应用

由于 *BRCA* 突变在乳腺癌、输卵管癌与卵巢癌中具有高发性的特点, 因此目前 PARP 抑制剂的适应证主要针对具有 *BRCA* 突变的乳腺癌与卵巢癌。PARP 抑制剂在上述疾病中的疗效已得到充分验证, Fong 等^[30]开展的 1 项针对奥拉帕利的 I 期临床试验结果发现, 在 50 例接受治疗的卵巢癌患者中有 48 例具有 *BRCA* 突变, 应用 PARP 抑制剂后总体客观缓解率达 46%, 且临床获益率与患者对铂类药物的敏感性显著相关。Mirza 等^[31]针对尼拉帕利开展的一项随机、双盲的 III 期临床试验结果显示, 在铂类敏感的复发性卵巢癌患者中, 无论患者是否存在 *BRCA* 突变或 HRD 状态, 在接受尼拉帕利治疗后患者的无进展生存期与中位持续时间相

较于安慰剂组得到明显改善。Tutt 等^[32]发起的一项针对奥拉帕利的随机、双盲、多中心安慰剂对照 III 期临床试验结果显示, 奥拉帕尼组的 3 年无侵袭性疾病生存率提高 8%, 复发或死亡的风险降低 42%。研究表明在高风险 *BRCA1/2* 突变的乳腺癌患者中, 奥拉帕利大大降低了乳腺癌复发风险, 提高了患者的生存率。随着 PARP 抑制剂单药在乳腺癌与卵巢癌上的疗效得到明确, 近年来 PARP 抑制剂联合其他靶向药物的临床试验也陆续开展。Konstantinopoulos 等^[33]采用尼拉帕利联合帕博利珠单抗的药物组合方案治疗卵巢癌患者发现, 无论是否对铂类敏感、生物标志物状态如何或既往是否使用贝伐单抗治疗, 尼拉帕利联合帕博利珠单抗均具有较好的抗肿瘤活性。

2.2 PARP 抑制剂在其他肿瘤中的应用

研究显示, 约 25% 的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastasis castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 患者具有 DNA 损伤通路及 HR 相关基因的突变, 这为 PARP 抑制剂在前列腺癌中的应用提供了可能^[34]。一项 PROfound 临床试验结果提示, 对于具有 *BRCA1/2*、*ATM* 突变的 mCRPC 患者, 应用奥拉帕利可使患者获益^[35]。对于接受过激素类药物如恩杂鲁胺/阿比特龙 (Enzalutamide or Abiraterone) 治疗后的 mCRPC 患者 (含 *BRCA1/2* 或 *ATM* 突变), 相较于对照组 (3.6 个月), 奥拉帕利治疗组 (7.4 个月) 可显著提高患者无进展生存期, 且在一定程度上可延长患者总生存期 (15.1 个月 vs 18.5 个月)^[36]。转移性胰腺癌患者中有一部分人也携带 *BRCA* 突变, PARP 抑制剂的出现为他们的治疗提供了希望。一项关于奥拉帕利用于 *BRCA* 突变转移性胰腺癌的 III 期临床试验结果显示, 奥拉帕利治疗后能明显提高转移性胰腺癌患者的无进展生存期 (3.8 个月 vs 7.4 个月)^[37]。Reiss 等^[38]研究了尼拉帕利联合 Ipilimumab (CTLA-4 单抗) 治疗晚期胰腺癌的效果, 结果发现尼拉帕利联合 Ipilimumab 组患者的无进展生存期达到 6 个月, 提示非细胞毒类药物对晚期胰腺癌具有治疗潜力。索拉菲尼是治疗肝细胞癌的靶向药物之一, 但其耐药现象严重。Yang 等^[39]研究发现, 经索拉菲尼治疗后的小鼠移植瘤模型中 PARP-1 表达再度激活, 提示 PARP-1 在索拉菲尼耐药现象中的潜在作用, 进一步研究发现奥拉帕利可增敏索拉菲尼, 其潜在机制与 CHD1L 蛋白介导的启动子区域染色质结构

的浓缩相关。PARP 抑制剂在肺癌中的应用主要集中在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC), Pietanza 等^[40]研究了维利帕利联合替莫唑胺在 SCLC 中的疗效,发现相较于安慰剂处理组,合用治疗组患者的总反应率显著提高(14% vs 39%),同时还发现生物标志物 SLFN11 的表达与 PARP 抑制剂敏感性 & 患者无进展生存期和总生存期的改善相关。综上所述,随着 PARP 抑制剂在 BRCA 突变卵巢癌等生殖系统肿瘤的治疗中获得成功,越来越多的学者开始尝试将 PARP 抑制剂应用于其他肿瘤的治疗当中。此外,探索发现新的生物标志物或开发基于其他 HRD 基因突变联合 PARP 抑制剂造成“合成致死”效应也成为当前研究的热点。

3 PARP 抑制剂的联合疗法

除手术切除外,以化疗药为代表的药物治疗与辐照放疗是目前肿瘤治疗的主要手段。一线化疗药如 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、多柔比星等均通过诱导肿瘤细胞发生严重的 DSB,抑制其 DNA 复制,最终导致肿瘤细胞凋亡。而辐照放疗作为 DSB 的常见诱因,其发挥抗肿瘤作用的机制也与化疗类似。几乎所有的化疗或放疗在应用一段时间后都会产生耐药性或放疗抵抗。肿瘤细胞产生化疗或放疗耐受的机制有很多,其中最主要是 DNA 损伤修复功能及相关信号通路的代偿性激活。因此,以 DDR 通路为靶点研发的一类药物如 PARP 抑制剂联合化疗或放疗是解决肿瘤治疗中产生获得性耐药及放疗抵抗的新策略^[41],合用策略见表 1。

表 1 PARP 抑制剂合用策略研究总结
Tab. 1 Summary of research on the combination strategy of PARP inhibitors

PARP 抑制剂	合用方案	适应证	研究进展
尼拉帕利	博利珠单抗	卵巢癌	临床 I/II 期
尼拉帕利	Ipilimumab 单抗	晚期胰腺癌	临床 I/II 期
奥拉帕利	索拉非尼	肝细胞癌	临床前研究
维利帕利	替莫唑胺	小细胞肺癌	临床 II 期
维利帕利	卡铂+紫杉醇	卵巢癌	临床 III 期
奥拉帕利	Durvalumb 单抗+紫杉醇	HER 阴性乳腺癌	临床 II/III 期
维利帕利	顺铂+依托泊苷	小细胞肺癌	临床 II 期
维利帕利	顺铂+吉西他滨	BRCA/PALB2 突变胰导管腺癌	临床 II 期
奥拉帕利	西妥昔单抗+放疗	头颈癌	临床 I 期
他拉唑帕利	放疗	小细胞肺癌	临床前研究
奥拉帕利	放疗	SMAD4 缺失头颈部鳞状细胞癌	临床前研究
AZD-2281	¹³¹ I 放射性同位素	胶质母细胞瘤	临床前研究

3.1 PARP 抑制剂联合化疗

铂类和紫杉醇是卵巢癌的一线化疗药, Coleman 等^[42]评估了维利帕利联合卡铂和紫杉醇后对患者的治疗情况,相较于单独使用卡铂和紫杉醇治疗,维利帕利的加入显著延长了患者的无进展生存期。Pusztai 等^[43]开展的 1 项针对 HER2 阴性乳腺癌患者的临床研究表明,相较于标准新辅助化疗,应用 Durvalumb(PD-L1 抑制剂)+奥拉帕利+紫杉醇(Durvalumb/Olaparib/紫杉醇, DOP)组合方案的三阴性乳腺癌患者的病理完全缓解率得到显著提高(27%~47%)。相较于非小细胞肺癌,近年来 PARP 抑制剂在 SCLC 中的应用越来越多, Owonikoko 等^[44]研究发现,在 SCLC 的一线化疗(顺铂+依托泊苷)中加入维利帕利后可提高患者的中位总生存期(8.9 个月 vs 10.3 个月)与总缓解率(65.6% vs 71.9%),且相较于安慰剂组具有更低的血液毒性。在胰腺导管腺癌(PDAC)中 5%~9%的患者具有 BRCA1/2 或 PALB2 突变, O'Reilly 等^[45]研究了 PARP 抑制剂联合顺铂、吉西他滨治疗 BRCA/PALB2 突变胰导管腺癌的情况,结果发现联合维利帕利治疗后,患者的高反应率(65.2% vs 74.1%)、疾病控制率(78.3% vs 100%)、中位无进展生存期(9.7 个月 vs 10.1 个月)均得到一定程度的升高,提示 PARP 抑制剂联合化疗方案是一种有希望的疗法。

3.2 PARP 抑制剂联合非化疗药

随着研究的深入,PARP 抑制剂与非化疗药的联合使用逐渐走进了人们的视野。其中以与靶向药物的联用为主。如人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1, IGF-1R)抑制剂、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂、PI3K/mTOR 抑制剂、热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)抑制剂、CHK1/2 抑制剂、曲妥珠单抗、抗内分泌药物等。奥拉帕利和尼拉帕利已被证实与抗血管生成药物贝伐单抗联合使用是安全的。此外,尽管 PARP 抑制剂与 CDK1、CDK12、PI3K、AKT、WEE1、CHK1 和 HSP90 抑制剂等靶向药物存在骨髓抑制不良反应的叠加,但是 PARP 抑制剂与它们联合使用可以有效杀死肿瘤细胞^[46]。Konstantinopoulos 等^[47]的研究显示溴结构域蛋白 4 抑制剂和 PARP 抑制剂在多种肿

瘤细胞系中具有协同作用。Karakashev 等^[48]的研究发现 BET 抑制剂和 PARP 抑制剂对 *BRCA1/2* 野生型的卵巢癌细胞具有协同杀伤作用。最近的一项研究表明, PARP 抑制剂联合免疫治疗可以提高治疗效果^[49]。HR 功能缺失的肿瘤细胞可以通过不精确的 NHEJ 修复通路修复 DNA, 从而导致体细胞突变, 这些突变可导致新抗原的形成和免疫系统的激活。Strickland 等^[50]发现 HR 缺失型卵巢癌中会形成更多的肿瘤特异性新抗原, 从而增加了 CD3⁺和 CD8⁺免疫细胞浸润。PARP 抑制剂诱导 DNA 损伤的另一机制是通过 STING 通路激活天然免疫系统, 这提示 PARP 抑制剂可能会激活免疫系统, 促进对免疫检查点阻断的应答^[51]。因此, 将 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂, 如抗 CTLA-4 和抗 PD-1/L1 抗体联用, 可能会扩大肿瘤患者的治疗选择。目前, PARP 抑制剂和免疫检查点抑制剂联合治疗卵巢癌患者的一系列临床研究正在进行中^[52]。奥拉帕利与 PD-L1 单抗 Durvalumab 联合治疗晚期实体瘤、晚期或复发性卵巢癌以及三阴性乳腺癌、肺癌、前列腺癌和结直肠癌的 II 期临床研究已经取得了鼓舞人心的结果。在纳入的 32 例晚期卵巢癌患者中, 疾病控制率为 81%^[53], 这表明 PARP 抑制剂联合免疫治疗在卵巢癌治疗中具有良好的前景。

3.3 PARP 抑制剂联合放疗

放疗是治疗头颈癌的常用手段, Karam 等^[54]评估了奥拉帕利、西妥昔单抗联合放疗对晚期头颈癌患者的安全性与不良反应, 结果发现每日口服 2 次 25 mg 的奥拉帕利同时再联合西妥昔单抗与放疗, 患者耐受性良好。类似地, Laird 等^[55]研究了不同 PARP 抑制剂对放疗增敏效果的差异, 结果发现相较于维利帕利, 他拉唑帕利的放疗增敏作用更强且能诱导更多的 DSB, 这与两者的 PARP-1 捕获能力呈正相关, 在 SCLC 的体内人源肿瘤异种移植(patient derived tumor xenograft, PDX)模型中进一步验证了这一结论。Hernandez 等^[56]研究发现在头颈部鳞状细胞癌中 *SMAD4* 基因的缺失将导致头颈部鳞状细胞癌对奥拉帕利或放疗敏感, 体外实验表明单独使用奥拉帕利或与放疗联合使用可导致 *SMAD4* 缺陷细胞的克隆形成存活率降低, 细胞死亡数增多。PARP-1 虽然在胶质母细胞瘤中经常过表达, 但在健康组织中表达较低, Jannetti 等^[57]通过开发一种 ¹³¹I 放射性同位素标记

的 PARP-1 抑制剂以实现靶向肿瘤细胞的同时保护健康脑组织, 体内实验结果表明, 与对照组相比, 治疗组小鼠的存活时间明显更长(22 d vs 29 d)且 ¹³¹I-PARP-1 在非靶组织中的剂量显著降低。

4 PARP 抑制剂的耐药性

近年来, 随着 PARP 抑制剂在临床上的应用越来越广泛, PARP 抑制剂的耐药现象也逐渐得到越来越多的报道, 目前>40%的 *BRCA1/2* 突变患者对 PARP 抑制剂无反应^[58]。*BRCA* 突变肿瘤细胞的 HR 功能再度激活是产生 PARP 抑制剂耐药的主要原因^[59]。与耐药相关的 HR 功能再激活目前主要围绕回复突变与表观遗传修饰 2 个方面展开研究。一方面, 回复突变指 *BRCA* 基因发生二次突变, 基因的开放阅读框恢复活性进而导致编码的蛋白质活性也得到恢复, 肿瘤细胞因此可以再度利用 *BRCA* 相关的 HR 途径对损伤的 DNA 开展修复^[60]。另一方面, Ter 等^[61]在具有超甲基化的 PDX 模型中发现, PARP 抑制剂的耐药可能与 *BRCA1* 启动子区域的去甲基化修饰相关。此外最近的研究表明, 复制叉稳定性的增加是导致 PARP 抑制剂耐药的一个潜在原因^[62]。在包含 *BRCA2*、*Rad51*、*FANCD2* 及 *FANCA* 缺陷的肿瘤细胞中, 由于“合成致死”机制的存在, 受损的 DNA 无法得到修复, 进而诱导核酸酶 MRE11 与 EXO1 对损伤部位的 DNA 复制叉直接进行切除, 这使得 DNA 损伤开始逐渐积累并最终诱导肿瘤细胞死亡^[63-64]。而具有 PARP 抑制剂抗性的肿瘤细胞, 通过抑制 MRE11 的保护性因子如 *CHD4*、*RAD52* 等, 阻止 MRE11 向损伤部位的复制叉募集以增加其稳定性, 由于受损的 DNA 链不能被切除降解, 导致肿瘤细胞无法形成足够的致死性 DNA, 因此产生 PARP 抑制剂抗性^[65]。此外, 其他机制如 NHEJ 通路蛋白 53BP1 的下调或缺失、药物外排机能的增强、PAR 化的恢复以及 PARP-1 结合位点的改变或突变等因素也将导致 PARP 抑制剂耐药^[66]。

目前潜在的避免耐药性的解决方案主要通过各种联合疗法抑制 HR 突变, 从而增强 PARP 抗肿瘤作用。主要包括以下几个方面: ①联合疗法; ②针对 PARP 抑制剂耐药肿瘤的获得性缺陷疗法; ③抑制突变表型的靶向疗法; ④间接抑制 HR 表达疗法; ⑤免疫疗法; ⑥阻断细胞周期检查点的信号传导疗法; 耐药性解决策略见表 2^[67]。

表 2 PARP 抑制剂耐药性解决策略

Tab. 2 Solving strategy of the resistance of PARP inhibitor

解决方法	治疗方案
联合疗法	奥拉帕利+贝伐珠单抗
	尼拉帕尼+贝伐珠单抗
	奥拉帕利+西地尼布
	奥拉帕利+度伐利尤单抗
	尼拉帕尼+帕博利珠单抗
获得性缺陷疗法	放疗
抑制突变表型的靶向疗法	新生霉素(DNA 聚合酶 θ -ATP 酶抑制剂)杀死 HR 缺陷的肿瘤细胞
间接抑制 HR 表达疗法	西地拉尼+奥拉帕利
	卡匹韦替布+奥拉帕利
免疫疗法	Ceralasertib+奥拉帕利
	杜伐单抗+奥拉帕利+贝伐单抗
	杜伐单抗+奥拉帕利+西地拉尼
	帕博利珠单抗+奥拉帕利
	帕博利珠单抗+尼拉帕利
	阿替利珠单抗+尼拉帕利
	纳武单抗+卢卡帕利
	多司他利单抗+奈拉帕利
	多司他利单抗+尼拉帕利+贝伐单抗
阻断细胞周期检查点的信号传导疗法	曲利单抗+奥拉帕利
	特林单抗+杜伐单抗+奥拉帕利
	Adavosertib(WEE1 抑制剂)+奥拉帕利
	司美替尼(MEK 抑制剂)+奥拉帕利

尽管 PARP 在乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌的治疗中已确立了优异的临床疗效,但出现了以耐药性为代表的新的临床问题^[68]。目前对 PARP 耐药性的分子机制解释主要从 HR 恢复、DNA 复制叉稳定、BRCA 逆转突变、PARP1 和 PARG 的解离以及表观遗传学分子修饰来解释。通过临床研究发现,虽然 PARP+抗血管生成剂、PARP+免疫疗法、PARPi+PI3K/AKT 抑制剂、PARP+Ras/Raf/MEK/MAPK 抑制剂、PARP+ATR/WEE1 抑制剂和 PARP+表观遗传学修饰物这几种组合对解决耐药性具有一定的效果,但联合用药又导致了用药时效短、不良反应大等问题。因此,在 PARP 抑制剂的未来发展方向上,还需要筛选得到具有代表性的生物标志物,以确保联合用药更精准、更高效。

5 展望

距离全球首个 PARP 抑制剂 Olaparib 的上市已过去 10 年,作为一类靶向 DNA 损伤修复通路的新型抗肿瘤药物,PARP 抑制剂已在乳腺癌与卵巢癌的治疗中取得了巨大成功,但 PARP 抑制剂的应用仍面临巨大挑战。一方面,基于 BRCA 突变的“合成致死”效应仅在乳腺癌与卵巢癌中常见,这是导致 PARP 抑制剂应用受限的主要原因。另一方面,PARP 抑制剂联合其他治疗手段如化疗、放疗造成的血液毒性及 PARP-1-DNA 捕获能力对正常组织的损伤是限制其应用的另一原因。与此同

时,PARP 抑制剂的耐药问题也为其临床应用造成了一定的局限性。因此,通过新兴的技术手段研究针对 HR 或 DDR 通路新的“合成致死”生物标志物,是扩大 PARP 抑制剂临床应用的关键。在最新的研究中,研究人员运用新兴手段例如基因编辑技术 CRISPR-Cas9 等,筛选到与 PARP 形成“合成致死”的全新标志物 CDK12,在很大程度上解决了 PARP 抑制剂受限于 BRCA 基因突变的问题,将 PARP 抑制剂的潜在适应证拓展到肝细胞癌、尤文氏肉瘤与前列腺癌上^[69-70]。在 PARP 抑制剂的开发方面,基于变构调节剂、共价抑制剂与蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)的 PARP 抑制剂、降解剂开发也是解决 PARP 抑制剂耐药性与不良反应的关键突破口。此外,深入了解 PARP 抑制剂的作用机制、耐药机制与联合治疗机制对未来拓展其在肿瘤治疗中的应用具有重要意义。

REFERENCES

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WILSON B E, JACOB S, YAP M L, et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: A population-based study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 769-780.
- [3] CHOIVANEC M, CHENG L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer[J]. BMJ, 2022(379): e070499.
- [4] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Anticancer drug resistance: An update and perspective[J]. Drug Resist Updat, 2021(59): 100796.
- [5] LYTLE N K, BARBER A G, REYA T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(11): 669-680.
- [6] WU D, HUO X L, ZHU H J, et al. Research progress of selective PARP-1 inhibitors[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(20): 2697-2706.
- [7] LI S Y, WANG L L, WANG Y Y, et al. The synthetic lethality of targeting cell cycle checkpoints and PARPs in cancer treatment[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 147.
- [8] MATEO J, LORD C J, SERRA V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective[J]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1437-1447.
- [9] LUO X, KRAUS W L. On PAR with PARP: Cellular stress signaling through poly(ADP-ribose) and PARP-1[J]. Genes Dev, 2012, 26(5): 417-432.
- [10] BROWN J S, O'CARRIGAN B, JACKSON S P, et al. Targeting DNA repair in cancer: Beyond PARP inhibitors[J]. Cancer Discov, 2017, 7(1): 20-37.
- [11] RUDOLPH J, MUTHURAJAN U M, PALACIO M, et al. The BRCT domain of PARP1 binds intact DNA and mediates

- intrastrand transfer[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(24): 4994-5006. e5.
- [12] ALEMASOVA E E, LAVRIK O I. Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP1: Reaction mechanism and regulatory proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(8): 3811-3827.
 - [13] ADAMOWICZ M, HAILSTONE R, DEMIN A A, et al. XRCC1 protects transcription from toxic PARP1 activity during DNA base excision repair[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1287-1298.
 - [14] GOURLEY C, BALMAÑA J, LEDERMANN J A, et al. Moving from poly(ADP-ribose) polymerase inhibition to targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2257-2269.
 - [15] RAJAWAT J, AWASTHI P, BANERJEE M. PARP inhibitor olaparib induced differential protein expression in cervical cancer cells[J]. *J Proteomics*, 2023(275): 104823.
 - [16] LI M, YU X C. Function of BRCA1 in the DNA damage response is mediated by ADP-ribosylation[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 693-704.
 - [17] RUSCETTI T, LEHNERT B E, HALBROOK J, et al. Stimulation of the DNA-dependent protein kinase by poly(ADP-ribose) polymerase[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(23): 14461-14467.
 - [18] HORTON J K, WATSON M, STEFANICK D F, et al. XRCC1 and DNA polymerase beta in cellular protection against cytotoxic DNA single-strand breaks[J]. *Cell Res*, 2008, 18(1): 48-63.
 - [19] CALDECOTT K W. DNA single-strand break repair and human genetic disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(9): 733-745.
 - [20] WATERMAN D P, HABER J E, SMOLKA M B. Checkpoint responses to DNA double-strand breaks[J]. *Annu Rev Biochem*, 2020(89): 103-133.
 - [21] SCULLY R, PANDAY A, ELANGO R, et al. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 698-714.
 - [22] LI X, HEYER W D. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance[J]. *Cell Res*, 2008, 18(1): 99-113.
 - [23] ZHAO B L, ROTHENBERG E, RAMSDEN D A, et al. The molecular basis and disease relevance of non-homologous DNA end joining[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 765-781.
 - [24] SETTON J, ZINDA M, RIAZ N, et al. Synthetic lethality in cancer therapeutics: The next generation[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1626-1635.
 - [25] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 609-615.
 - [26] ALSOP K, FEREDAY S, MELDRUM C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2654-2663.
 - [27] ZHAO W X, WIESE C, KWON Y, et al. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019(88): 221-245.
 - [28] VITIELLO P P, MARTINI G, MELE L, et al. Vulnerability to low-dose combination of irinotecan and niraparib in ATM-mutated colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 15.
 - [29] ADAM S, ROSSI S E, MOATTI N, et al. The CIP2A-TOPBP1 axis safeguards chromosome stability and is a synthetic lethal target for BRCA-mutated cancer[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(12): 1357-1371.
 - [30] FONG P C, YAP T A, BOSS D S, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 2512-2519.
 - [31] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154-2164.
 - [32] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2394-2405.
 - [33] KONSTANTINOPOULOS P A, WAGGONER S, VIDAL G A, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1141-1149.
 - [34] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215-1228.
 - [35] STOPSACK K H. Efficacy of PARP inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer is very different with non-BRCA DNA repair alterations: Reconstructing prespecified endpoints for cohort B from the phase 3 PRO found trial of olaparib[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(4): 442-445.
 - [36] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091-2102.
 - [37] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
 - [38] REISS K A, MICK R, TEITELBAUM U, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: A randomised, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1009-1020.
 - [39] YANG X D, KONG F E, QI L, et al. PARP inhibitor olaparib overcomes sorafenib resistance through reshaping the pluripotent transcriptome in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 20.
 - [40] PIETANZA M C, WAQAR S N, KRUG L M, et al. Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(23): 2386-2394.
 - [41] GOURLEY C, BALMAÑA J, LEDERMANN J A, et al. Moving from poly (ADP-ribose) polymerase inhibition to targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2257-2269.
 - [42] COLEMAN R L, FLEMING G F, BRADY M F, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2257-2269.

- 2403-2415.
- [43] PUSZTAI L, YAU C, WOLF D M, et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY₂ trial[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7): 989-998. e5.
 - [44] OWONIKOKO T K, DAHLBERG S E, SICA G L, et al. Randomized phase II trial of cisplatin and etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive-stage small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(3): 222-229.
 - [45] O'REILLY E M, LEE J W, ZALUPSKI M, et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline *BRCA/PALB2* mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(13): 1378-1388.
 - [46] MIRZA M R, MORTENSEN C E, CHRISTENSEN R D, et al. A phase I study of bevacizumab in combination with niraparib in patients with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer: The ENGOT-OV24/AVANOVA1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 5555.
 - [47] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Targeting DNA damage response and repair as a therapeutic strategy for ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 997-1010.
 - [48] KARAKASHEV S, ZHU H R, YOKOYAMA Y, et al. BET bromodomain inhibition synergizes with PARP inhibitor in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3398-3405.
 - [49] VENERIS J T, MATULONIS U A, LIU J F, et al. Choosing wisely: Selecting PARP inhibitor combinations to promote anti-tumor immune responses beyond BRCA mutations[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(2): 488-497.
 - [50] STRICKLAND K C, HOWITT B E, SHUKLA S A, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13587-13598.
 - [51] SHEN J F, ZHAO W, JU Z L, et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCA status[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(2): 311-319.
 - [52] LEE E K, KONSTANTINOPOULOS P A. Combined PARP and immune checkpoint inhibition in ovarian cancer[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(9): 524-528.
 - [53] DREW Y, DE JONGE M, HONG S H, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline *BRCA*-mutated (*gBRCAm*) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC)[J]. *Gynecol Oncol*, 2018(149): 246-247.
 - [54] KARAM S D, REDDY K, BLATCHFORD P J, et al. Final report of a phase I trial of olaparib with cetuximab and radiation for heavy smoker patients with locally advanced head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 4949-4959.
 - [55] LAIRD J H, LOK B H, MA J, et al. Talazoparib is a potent radiosensitizer in small cell lung cancer cell lines and xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5143-5152.
 - [56] HERNANDEZ A L, YOUNG C D, BIAN L, et al. PARP inhibition enhances radiotherapy of SMAD4-deficient human head and neck squamous cell carcinomas in experimental models[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 3058-3070.
 - [57] JANNETTI S A, CARLUCCI G, CARNEY B, et al. PARP-1-targeted radiotherapy in mouse models of glioblastoma[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(8): 1225-1233.
 - [58] LI H, LIU Z Y, WU N, et al. PARP inhibitor resistance: The underlying mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 107.
 - [59] PAGE C L, AMUZU S, RAHIMI K, et al. Lessons learned from understanding chemotherapy resistance in epithelial tubo-ovarian carcinoma from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021(77): 110-126.
 - [60] NOORDERMEER S M, VAN ATTIKUM H. PARP inhibitor resistance: A tug-of-war in BRCA-mutated cells[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(10): 820-834.
 - [61] TER BRUGGE P, KRISTEL P, VAN DER BURG E, et al. Mechanisms of therapy resistance in patient-derived xenograft models of BRCA1-deficient breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11). Doi: 10.1093/jnci/djw148.
 - [62] HAYNES B, MURAI J, LEE J M. Restored replication fork stabilization, a mechanism of PARP inhibitor resistance, can be overcome by cell cycle checkpoint inhibition[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018(71): 1-7.
 - [63] MIJIC S, ZELLWEGER R, CHAPPIDI N, et al. Replication fork reversal triggers fork degradation in BRCA2-defective cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 859.
 - [64] LEMAÇON D, JACKSON J, QUINET A, et al. MRE11 and EXO1 nucleases degrade reversed Forks and elicit MUS81-dependent fork rescue in BRCA2-deficient cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 860.
 - [65] RAY CHAUDHURI A, CALLEN E, DING X, et al. Replication fork stability confers chemoresistance in BRCA-deficient cells[J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 382-387.
 - [66] MCCANN K E. Poly-ADP-ribosyl-polymerase inhibitor resistance mechanisms and their therapeutic implications[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(1): 12-17.
 - [67] GIUDICE E, GENTILE M, SALUTARI V, et al. PARP inhibitors resistance: Mechanisms and perspectives[J]. *Cancers: Basel*, 2022, 14(6): 1420.
 - [68] LI R, FU R, YU W M, et al. Status and prospect of PARP inhibitors in pancreatic cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(13): 1659-1664.
 - [69] NIU T, LI K L, JIANG L, et al. Noncovalent CDK12/13 dual inhibitors-based PROTACs degrade CDK12-Cyclin K complex and induce synthetic lethality with PARP inhibitor[J]. *Eur J Med Chem*, 2022(228): 114012.
 - [70] LI K L, YOU J Q, WU Q, et al. Cyclin-dependent kinases-based synthetic lethality: Evidence, concept, and strategy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2738-2748.

收稿日期: 2023-03-16

(本文责编: 李艳芳)