

PARP-1 抑制剂与其他药物联用克服耐药性的研究进展

施锦渝, 柏英, 彭珂文, 张文慧, 朱启华*, 徐云根**

(中国药科大学药物化学系, 南京 211198)

摘要 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)在DNA修复和细胞凋亡中发挥着至关重要的作用, PARP-1抑制剂在肿瘤治疗领域取得了突破性的进展, 但耐药性的出现限制了其在临床上的进一步应用。本文就PARP-1抑制剂与其他药物联用克服耐药性的研究进展进行了综述, 重点介绍了临幊上现有的药物组合方法及其疗效, 并对药物联用策略进行了评价与展望, 提出双靶点或多靶点药物的开发将成为克服PARP-1抑制剂耐药性、拓宽适应证的新思路。

关键词 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1; 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1抑制剂; 抗肿瘤; 耐药性; 药物联用

中图分类号 R914.2; R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)05-0523-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190503

引用本文 施锦渝, 柏英, 彭珂文, 等. PARP-1抑制剂与其他药物联用克服耐药性的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(5): 523–530.
Cite this article as: SHI Jinyu, BAI Ying, PENG Kewen, et al. Research progress of PARP-1 inhibitors in combination with other drugs to overcome drug resistance[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(5): 523–530.

Research progress of PARP-1 inhibitors in combination with other drugs to overcome drug resistance

SHI Jinyu, BAI Ying, PENG Kewen, ZHANG Wenhui, ZHU Qihua*, XU Yungen**

Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) plays a vital role in the regulation of DNA repair and apoptosis. Breakthrough has been made in the treatment of cancer with PARP-1 inhibitors, but the emergence of drug resistance has limited its further application in clinic. This paper reviews advances in the research on PARP-1 inhibitors combined with other drugs to overcome drug resistance, highlights and evaluates the existing drug combination strategies and their therapeutic effects in clinical practice. It is proposed that the development of dual-target or multi-target drugs will become a promising approach to overcome the resistance of PARP-1 inhibitors and broaden their indications.

Key words poly (ADP-ribose) polymerase-1; PARP-1 inhibitors; antitumor; drug resistance; drug combination

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81502928) and the Program for the Science and Technology Innovation Team in Universities of Jiangsu Province (2015)

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly (ADP-ribose) polymerase, PARP)是存在于真核细胞中参与DNA损伤修复的一种多功能蛋白质翻译后修饰酶^[1]。PARP通过识别并结合断裂的DNA链, 募集烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖的ADP核糖单位、组蛋白以及各种

DNA修复相关酶, 经过一系列的催化调节反应, 完成DNA修复过程^[2]。此外, PARP在细胞中还参与DNA的甲基化修饰和转录、细胞信号转导、细胞周期调控以及细胞的有丝分裂等过程的调节。PARP家族包括: PARP-1、PARP-2、PARP-3、VPARP、Tankyrase-1和Tankyrase-2等18个亚型,

收稿日期 2019-03-29 通信作者 * Tel: 15951930589 E-mail: zhuqihua@vip.126.com

** Tel: 025-83271244 E-mail: xyg64@126.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81502928); 江苏高等学校优秀科技创新团队资助项目(2015)

它们具有高度的同源性,结构相似且能对多种核蛋白进行 PAR 修饰^[3–4]。其中,PARP-1 在真核细胞内含量最高,对其结构和功能的研究也最为深入,并且发挥着该家族 90% 以上的功能。

1 PARP-1 抑制剂

PARP-1 抑制剂作为一种新型抗肿瘤药物,以其优异的疗效赢得世人瞩目,其抗肿瘤作用主要是通过抑制 PARP-1 酶功能实现。DNA 的单链损伤会激活 PARP-1 酶的大量活化并启动修复功能,而 PARP-1 抑制剂将 PARP-1 酶限制在受损 DNA 位点,使其不能完成 DNA 的修复^[5–6]。PARP-1 抑制剂的主要作用机制就是协同致死性,因而同源重组基因缺失或突变的肿瘤细胞使用 PARP-1 抑制剂时治疗活性最大,如 BRCA1/2 突变的肿瘤细胞使用 PARP-1 抑制剂阻滞单链 DNA 损伤修复时,就可形成协同致死性,最终导致细胞死亡^[7–8]。

目前已多个 PARP-1 抑制剂被批准上市或处于临床研究(见图 1)。2014 年 12 月,奥拉帕尼(olaparib)同时在欧盟和美国被批准上市用于 BRCA 突变的晚期卵巢癌的治疗,标志着 PARP-1 作为抗肿瘤靶点和协同致死理论的可行性首次在临幊上得以确立。2016 年 12 月,鲁卡帕尼(rucaparib)

(parib)在美国被加速批准上市,用于 BRCA 基因突变且经过两种或两种以上化疗的晚期卵巢癌的治疗。2017 年 3 月,尼卡帕尼(niraparib)被 FDA 批准上市用于复发性上皮卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者的维持治疗。除上述 3 个已经上市的药物,多种 PARP-1 抑制剂目前正处于临床研究中。AbbVie 公司研发的 veliparib 目前处于临床Ⅲ期试验,用于晚期乳腺癌和非小细胞肺癌的治疗;辉瑞研发的 talazoparib 也处于临床Ⅲ期阶段,用于治疗 BRCA 突变的乳腺癌,另外治疗实体瘤的临床Ⅰ期和Ⅱ期研究也在进行中。虽然我国对 PARP 抑制剂的研究起步较晚,但也有多个品种进入临床研究。百济神州研发的 pamiparib(BGB-290)目前处于Ⅱ期临床研究阶段,用于卵巢癌的治疗,其联合放疗或替莫唑胺用于局部晚期或转移性实体瘤以及复发性胶质母细胞瘤的研究分别处于Ⅰ/Ⅱ期临床阶段,未来将会与该公司抗 PD-1 单抗 BGB-A317 联用于肿瘤治疗。上海药物研究所研发的希明哌瑞(simmiparib)于 2016 年 3 月被批准进入临床试验,拟开展晚期实体瘤的临床试验。此外,江苏豪森研发的氟唑帕利(fluzoparib)以及上海药物研究所和辰欣药业联合研发的盐酸美呋哌瑞(mefuparib hydrochloride)也相继进入了Ⅰ期临床研究。

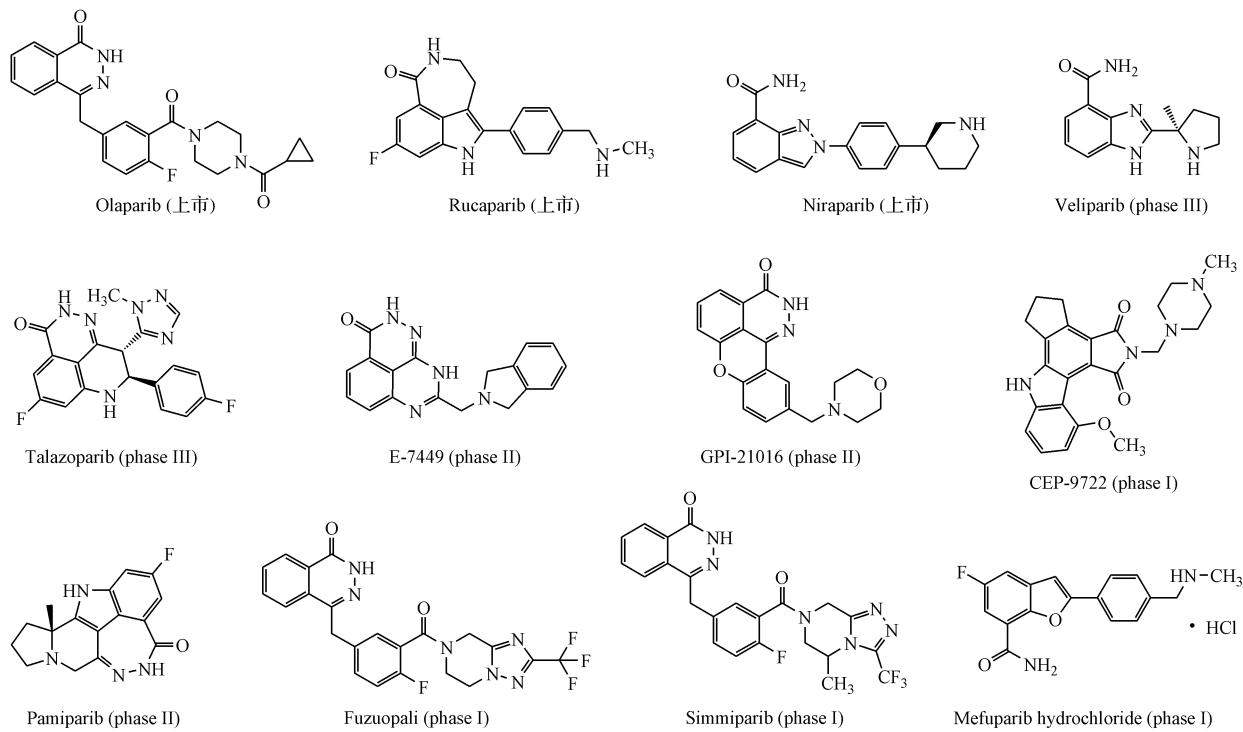


图 1 部分已经上市或处于临床的 PARP-1 抑制剂

2 PARP-1 抑制剂的耐药机制

PARP-1 抑制剂的研究已经取得了振奋人心的成果,尤其是用于三阴性乳腺癌和晚期卵巢癌的治疗。但是,随着研究的深入以及临床试验结果的陆续发布,发现 PARP-1 抑制剂与其他靶向抗肿瘤药物一样存在耐药性的问题,限制了其在临床上的应用^[9-10]。

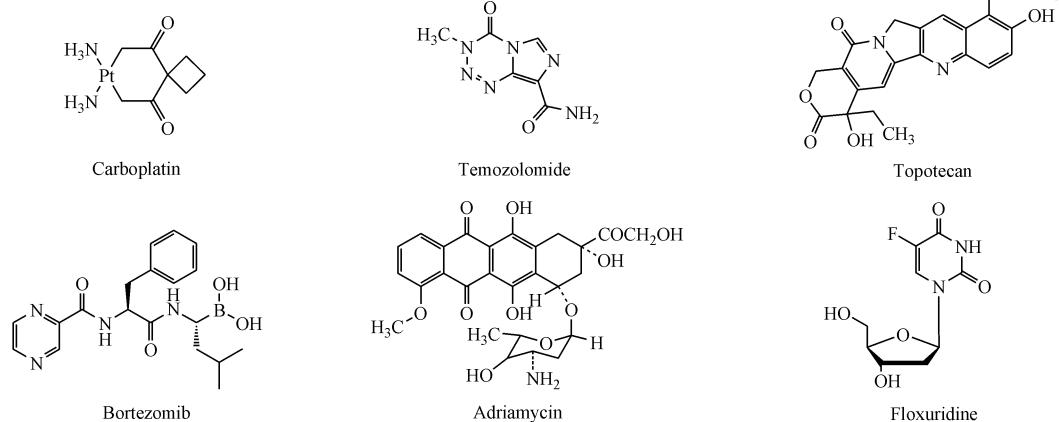
目前,研究发现 PARP-1 抑制剂产生耐药的可能机制有以下几种^[11]:(1)抑癌基因 BRCA1/2 的二次突变,使得同源重组修复功能得以恢复,从而产生对 PARP-1 抑制剂的耐药性^[12];(2)p53 结合蛋白 1(p53 binding protein 1,53BP1)或病毒颗粒蛋白表达调节因子 7(regulator of virion protein expression 7,REV7)的表达缺失,可以使 BRCA1 缺陷的肿瘤细胞重新获得 DNA 末端切除功能,从而恢复同源重组修复能力,对 PARP-1 抑制剂产生耐药性^[13-16];(3)ABC 转运蛋白,如药物转运泵 P-糖蛋白(P-gp,又称 MDR1 或 ABCB1)的过度表达引起药物外排增加也会引起 PARP-1 抑制剂的耐药性^[17-20]。明确并克服 PARP-1 抑制剂的耐药问题,对于此类药物的研究至关重要,因为接受 PARP-1 抑制剂治疗的肿瘤患者最后都会出现肿瘤进展。目前临幊上发展了多种合理的药物组合治疗方法来发挥协同抗肿瘤作用,从而在一定程度上克服 PARP-1 抑制剂单用出现的耐药性问题。

3 PARP-1 抑制剂与其他药物的联用

3.1 PARP-1 抑制剂与化疗药物的联用

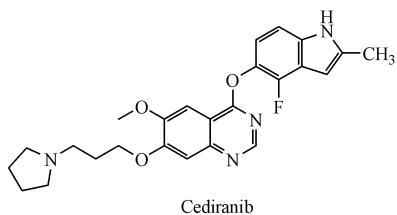
化疗药物主要是通过直接或间接攻击 DNA 链

并阻止其有效修复,从而对肿瘤细胞产生细胞毒作用。临床前期研究表明,PARP-1 抑制剂与化疗药物的联合应用,既可以减轻化疗药物的不良反应,又可以提高其治疗效果,因而 PARP-1 抑制剂是许多化疗药物的有效协同者。铂类药物是目前临幊上应用最广泛的化疗药物之一,早期研究表明,PARP-1 抑制剂能加强铂类对耐药卵巢肿瘤细胞和 BRCA2 基因缺失的乳腺肿瘤细胞的杀伤作用。奥拉帕尼联合卡铂用于三阴性乳腺癌和晚期卵巢癌的研究已进入 I 期临床(NCT00516724,NCT01237067),veliparib 与卡铂(carboplatin)联合用于转移性乳腺癌的研究已进入 III 期临床(NCT02163694),用于晚期实体瘤的治疗处于 I 期临床(NCT01063816)。烷化剂替莫唑胺(temozolomide,TMZ)与 PARP-1 抑制剂 veliparib 联合用于实体瘤已完成临床 I/II 期试验^[21-22],并表现出很好的协同抗肿瘤作用。拓扑异构酶抑制剂喜树碱衍生物拓扑替康(topotecan)联合 PARP-1 抑制剂 olaparib 或 veliparib 的抗肿瘤研究已进入临床 I/II 期试验^[23-24]。蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib/Velcade,VEL)与 PARP-1 抑制剂 veliparib 联合应用治疗多发性骨髓瘤也具有协同增效作用^[25],目前已进入临幊研究。此外,蒽环类化疗药物如多柔比星(adriamycin)、抗代谢类化疗药物如 5-氟脱氧尿苷(floxuridine)与 PARP-1 抑制剂 PJ-34 的联用也表现出较好的协同作用。虽然 PARP-1 抑制剂与化疗药物联用既可以降低不良反应,又可以提高治疗效果,但随着研究的深入和临床研究结果的陆续发布,PARP-1 抑制剂与化疗药物联合应用中存在的问题和困惑也有待进一步探讨。



3.2 PARP-1 抑制剂与 VEGFR 抑制剂的联用

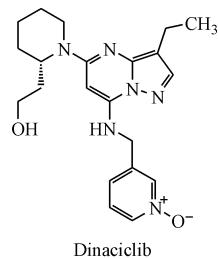
血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 是一类酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 通过与 VEGF 结合刺激血管内皮细胞增殖、迁移、促进新生血管的生成, 与多种常见肿瘤的发病及肿瘤的转移有着密切的关系^[26]。研究发现, VEGFR 抑制剂与 PARP-1 抑制剂联用在卵巢癌和三阴性乳腺癌的治疗中具有显著的协同作用^[27–28]。PARP-1 抑制剂的使用可以促进 VEGFR-2 的磷酸化, 从而提高内皮细胞的活性, 而这种作用可以被 VEGFR-2 抑制剂逆转^[29]。一项Ⅱ期临床研究表明, VEGFR 抑制剂 cediranib 能显著增强 PARP-1 抑制剂奥拉帕尼对铂敏感的卵巢癌的治疗效果, 联合使用奥拉帕尼和 cediranib 较单独使用奥拉帕尼可以将无进展生存期 (PFS) 从 9 个月延长到 17.7 个月, 反应率从 48% 提高到 80% (NCT01116648)^[30]。目前奥拉帕尼和 cediranib 的联用已进入Ⅲ期临床 (NCT02446600, NCT02502266)。



Cediranib

3.3 PARP-1 抑制剂与 CDK 抑制剂的联用

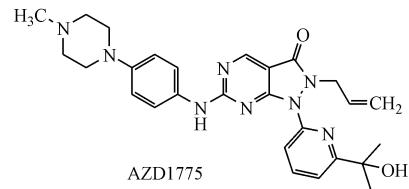
细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 为细胞周期调节的关键激酶, 包括 20 个不同的亚型, 分别与相应的调节亚基——细胞周期蛋白 (Cyclin) 结合形成有活性的异源二聚体, 参与转录、代谢、神经分化和发育等生理过程^[31–34]。研究发现, CDK12 在同源重组 (HR) 基因的转录调节中起关键作用, CDK12 抑制剂 dinaciclib 可以剂量依赖性的降低 RAD51、BRCA1 及 BRCA-2 的表达, 从而抑制同源重组修复功能的恢复, 增强肿瘤细胞对 PARP-1 抑制剂的敏感性^[35–38]。目前, CDK12 抑制剂 dinaciclib 和 PARP-1 抑制剂 veliparib 联合用于 BRCA1/2 突变的晚期实体瘤的研究正处于 I 期临床阶段 (NCT01434316)^[39–40]。此外, Johnson 等^[41–42]提出, CDK1 可以磷酸化 BRCA-1, 而且这种磷酸化作用是 BRCA-1 结合 DNA 损伤位点并激活检查点的关键, 同时抑制 CDK1 和 PARP-1 可以协同降低 BRCA 野生型肿瘤细胞的活性。



Dinaciclib

3.4 PARP-1 抑制剂与 WEE1 抑制剂的联用

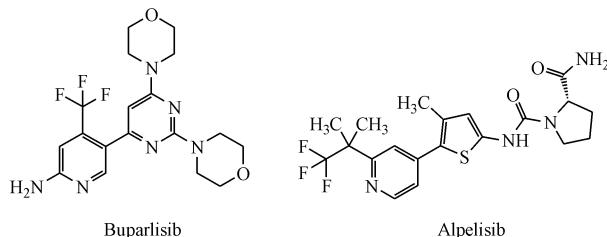
WEE1 激酶是一种细胞周期调节蛋白, 能通过调控 CDK1 的磷酸化状态来调节 CDK1 与细胞周期蛋白 B 复合物的活性, 从而实现对细胞周期的调控, 且对 DNA 损伤检查点具有重要的调节作用。WEE1 在一些肿瘤中过表达, 抑制或下调 WEE1 均能引发有丝分裂灾难, WEE1 抑制剂在肿瘤的治疗中起关键作用, 尤其在 p53 缺失的肿瘤细胞中效果更佳^[44]。研究表明, WEE1 与 PARP-1 抑制剂联用在胰腺癌、急性白血病以及 KRAS 突变的非小细胞肺癌等的治疗中均表现出显著的协同作用, WEE1 抑制剂主要通过削弱同源重组修复的能力、增加 DNA 的损伤、诱导细胞凋亡等途径来增强 PARP-1 抑制剂的作用。WEE1 抑制剂可以使 CDK1 过渡活化而间接抑制 BRCA2 的磷酸化, 从而抑制同源重组修复的能力。WEE1 抑制剂的使用将导致 DNA 损伤得不到及时修复而累积^[45–47]。目前, WEE1 抑制剂 AZD1775 与奥拉帕尼联合用于卵巢癌、乳腺癌以及小细胞肺癌等的治疗已进入 I / II 期临床研究阶段 (NCT02511795, NCT02576444)。



3.5 PARP-1 抑制剂与 PI3K 抑制剂的联用

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 是细胞内重要的信号传导分子, 在细胞存活、增殖和分化过程中起着重要的调节作用。PI3K 信号通路能够维持同源重组修复路径的稳定, 控制 DNA 双链损伤的修复过程^[48]。研究发现, PI3K 抑制剂与 PARP-1 抑制剂在肿瘤的治疗中具有显著的协同作用, 抑制 PI3K 信号通路能够激活 ERK, 提高 ETS1 的活性, 进而抑制 BRCA1/2 的表达, 导致同源重组功能发生缺陷, 从而增加肿瘤

细胞对 PARP-1 抑制剂的敏感性^[49–50]。目前, PI3K 抑制剂 buparlisib(BKM120) 以及 alpelisib(BYL719) 与 PARP-1 抑制剂奥拉帕尼的联合用药已经进入临床 I 期研究, 用于三阴性乳腺癌和高级别浆液性卵巢癌的治疗(NCT01623349)^[51]。

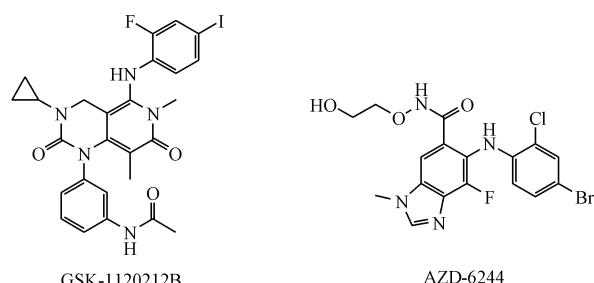


3.6 PARP-1 抑制剂与 MEK 抑制剂的联用

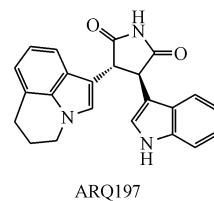
丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)是一种可磷酸化靶蛋白上丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸残基的双特异性激酶, 在细胞凋亡、细胞周期运行、细胞迁移、分化、代谢和增殖等众多过程的调节中发挥重要作用。研究发现^[52], PARP-1 与 MEK 抑制剂的联合使用在 RAS 突变以及对 PARP-1 抑制剂耐药的肿瘤细胞系中表现出显著的协同作用。MEK 抑制剂主要通过激活肿瘤抑制器 FOXO3a 发挥作用, 可以逆转使用 PARP-1 抑制剂导致的 FOXO3a 下调; 而且 MEK 抑制剂可以抑制 BRCA1/2 和 DNA 检查点的活性, 降低同源重组修复的能力。PARP-1 抑制剂与 MEK 抑制剂的协同作用并不依赖于 BRCA1、BRCA2 以及 p53 是否突变, 表明这种二联疗法或许能够作为一种潜在治疗多种 RAS 突变肿瘤的新型组合性疗法, 同时还能够有效治疗对 PARP-1 抑制剂产生耐受性的肿瘤以及 BRCA1、BRCA2 和 p53 未发生异常的肿瘤细胞。Sun 等^[52] 使用 PARP-1 抑制剂 talazoparib 和 MEK 抑制剂 GSK-1120212B、AZD-6244 在临床前研究中充分验证了两者之间的协同作用及作用机制, 为联合使用 PARP-1 与 MEK 抑制剂进入临床研究提供了理论基础。

3.7 PARP-1 抑制剂与 c-Met 抑制剂的联用

c-Met 是肝细胞生长因子(HGF)的高亲和性受体, 在多种恶性肿瘤组织中呈现出异常的高表达、突变或活性改变。HGF/c-Met 信号通路异常活化在多种肿瘤组织中被发现, 而这种活化参与并调控肿瘤的发生、发展或转移。由于 c-Met 是导致肿



瘤形成及转移的许多通路的交叉点, 以 c-Met 为靶标可相对容易地实现对许多通路的同时干扰。研究发现 c-Met 过表达能够维持同源重组修复路径的稳定, 控制 DNA 双链断裂的修复^[53]。c-Met 抑制剂的使用可以减少 Rad51 移入细胞核, 进而抑制同源重组修复路径关键复合物 Rad51-BRCA2 的形成, 最终抑制同源重组修复路径, 并且这种抑制是 c-Met 依赖性的^[53]。另外有研究发现 c-Met 可以通过磷酸化 PARP-1 蛋白, 从而增加 PARP-1 的酶活性并抑制其与 PARP-1 抑制剂的结合^[54], c-Met 的过表达能够使得 BRCA1 突变的乳腺癌小鼠对 PARP-1 抑制剂奥拉帕尼治疗不敏感^[55]。因而, c-Met 与 PARP-1 抑制剂的联用, 一方面可以降低 DNA 双链损伤同源重组修复的能力, 从而增强 PARP-1 抑制剂的疗效; 另一方面可以提高 PARP-1 抑制剂的敏感性以及拓宽适应证。c-Met 抑制剂 ARQ197 联合 PARP-1 抑制剂 veliparib 用于三阴性乳腺癌的临床前研究表明两者确实具有显著的协同作用, 可以使三阴性乳腺肿瘤细胞对细胞毒药物的敏感性明显增加^[56]。



4 总结与展望

PARP-1 抑制剂是非常有前景的新型抗肿瘤药物, 其耐药性的出现严重影响了临床上的长期疗效。本文重点介绍了 PARP-1 抑制剂与其他药物联用克服耐药性的研究进展。目前已有多项Ⅲ期临床正在验证 PARP-1 抑制剂与化疗药物联用是否获益。而 PARP-1 抑制剂与 VEGFR、CDK、WEE1、PI3K、MEK、c-Met 等激酶抑制剂的联用表

现出显著的协同抗肿瘤作用,可以有效改善使用单一抑制剂易产生耐药、适应证窄等问题。这种治疗策略在扩增肿瘤细胞同源重组缺陷的同时,可以避免与化疗药物联用诱导的骨髓抑制,并有可能使得PARP-1抑制剂用于治疗BRCA野生型和同源重组功能正常的肿瘤患者,前景广阔。然而,不同药物之间的相互作用可能会降低疗效、增强毒性,甚至造成药源性疾病而危及生命。而多靶点药物可以同时作用于同一疾病的多个病理环节、多种发病机制而产生协同作用效果,减少用药量,避免药物之间的相互作用及由此带来的不良反应,且具有均一的药代动力学特性,便于在特定部位的肿瘤发挥协同增效作用。因此,开发PARP-1与其他相关靶点的双重或三重抑制剂具有重大的现实意义和潜在的应用前景。

参考文献

- [1] Vyas S, Chang P. New PARP targets for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(7): 502–509.
- [2] Krishnakumar R, Kraus WL. The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 8–24.
- [3] Miwa M, Masutani M. Poly ADP-ribosylation and cancer [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1528–1535.
- [4] Chen A. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(7): 463–471.
- [5] Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy [J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 287–294.
- [6] Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5588–5599.
- [7] Zhao N, Sun HB. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors and synthetic lethality [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, 43(2): 107–112.
- [8] Wang YQ, Wang PY, Wang YT, et al. An update on poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors: opportunities and challenges in cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(21): 9575–9598.
- [9] Damia G, D'Incà M. Targeting DNA repair as a promising approach in cancer therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(12): 1791–1801.
- [10] Peralta-Leal A, Rodríguez-Vargas JM, Aguilar-Quesada R, et al. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(1): 13–26.
- [11] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(11): 1137–1154.
- [12] Lord CJ, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1381–1388.
- [13] Bunting SF, Callén E, Wong N, et al. 53BP1 inhibits homologous recombination in brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks [J]. *Cell*, 2010, 141(2): 243–254.
- [14] Bouwman P, Aly A, Escandell JM, et al. 53BP1 loss rescues BRCA1 deficiency and is associated with triple-negative and BRCA-mutated breast cancers [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(6): 688–695.
- [15] Xu GT, Chapman JR, Brandsma I, et al. REV7 counteracts DNA double-strand break resection and affects PARP inhibition [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 541–544.
- [16] Boersma V, Moatti N, Segura-Bayona S, et al. MAD2L2 controls DNA repair at telomeres and DNA breaks by inhibiting 5' end resection [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 537–540.
- [17] Choi YH, Yu AM. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(5): 793–807.
- [18] Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(44): 17079–17084.
- [19] Oplustilova L, Wolanin K, Mistrik M, et al. Evaluation of candidate biomarkers to predict cancer cell sensitivity or resistance to PARP-1 inhibitor treatment [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(20): 3837–3850.
- [20] Vaidyanathan A, Sawers L, Gannon AL, et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(4): 431–441.
- [21] BiPar sciences presents interim phase 2 results for PARP inhibitor BSI-201 at San Antonio Breast Cancer Symposium [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1): 2–3.
- [22] Kummar S, Ji JP, Morgan R, et al. A phase I study of veliparib in combination with metronomic cyclophosphamide in adults with refractory solid tumors and lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1726–1734.
- [23] Kummar S, Chen A, Ji JP, et al. Phase I study of PARP inhibitor ABT-888 in combination with topotecan in adults with refractory solid tumors and lymphomas [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5626–5634.
- [24] Samol J, Ranson M, Scott E, et al. Safety and tolerability of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patients with advanced solid tumors: a phase I study [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1493–1500.
- [25] Neri P, Ren L, Gratton K, et al. Bortezomib-induced “BRCA-ness” sensitizes multiple myeloma cells to PARP inhibitors [J].

- Blood*, 2011, **118**(24):6368–6379.
- [26] Grünwald V, Merseburger AS. The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors: is there more to come [J]? *Eur J Cancer*, 2013, **49**(11):2504–2511.
- [27] Lee JM, Trepel JB, Choyke P, et al. CECs and IL-8 have prognostic and predictive utility in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: biomarker correlates from the randomized phase-2 trial of olaparib and cediranib compared with olaparib in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2015, **5**:123.
- [28] Liu JF, Tolaney SM, Birrer M, et al. A phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, **49**(14):2972–2978.
- [29] Gelmon KA, Tischkowitz M, MacKay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, **12**(9):852–861.
- [30] Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, **15**(11):1207–1214.
- [31] Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation [J]. *Development*, 2013, **140**(15):3079–3093.
- [32] Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(2):130–146.
- [33] Cicenas J, Kalyan K, Sorokin A, et al. Highlights of the latest advances in research on CDK inhibitors [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, **6**(4):2224–2242.
- [34] Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, **13**(7):451–457.
- [35] Blazek D, Kohoutek J, Bartholomeeusen K, et al. The Cyclin K/Cdk12 complex maintains genomic stability via regulation of expression of DNA damage response genes [J]. *Genes Dev*, 2011, **25**(20):2158–2172.
- [36] Liang KW, Gao X, Gilmore JM, et al. Characterization of human cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) and CDK13 complexes in C-terminal domain phosphorylation, gene transcription, and RNA processing [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, **35**(6):928–938.
- [37] Joshi PM, Sutor SL, Huntoon CJ, et al. Ovarian cancer-associated mutations disable catalytic activity of CDK12, a kinase that promotes homologous recombination repair and resistance to cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors [J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(13):9247–9253.
- [38] Johnson SF, Cruz C, Greifenberg AK, et al. CDK12 inhibition reverses de novo and acquired PARP inhibitor resistance in BRCA wild-type and mutated models of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, **17**(9):2367–2381.
- [39] Lim E, Johnson SF, Geyer M, et al. Sensitizing HR-proficient cancers to PARP inhibitors [J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, **4**(6):e1299272. doi:10.1080/23723556.2017.1299272.
- [40] Johnson SF, Cruz C, Greifenberg AK, et al. CDK12 inhibition reverses de novo and acquired PARP inhibitor resistance in BRCA wild-type and mutated models of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, **17**(9):2367–2381.
- [41] Johnson N, Cai DP, Kennedy RD, et al. Cdk1 participates in BRCA1-dependent S phase checkpoint control in response to DNA damage [J]. *Mol Cell*, 2009, **35**(3):327–339.
- [42] Johnson N, Li YC, Walton ZE, et al. Compromised CDK1 activity sensitizes BRCA-proficient cancers to PARP inhibition [J]. *Nat Med*, 2011, **17**(7):875–882.
- [43] Bolin C, Boudra MT, Fernet M, et al. The impact of cyclin-dependent kinase 5 depletion on poly (ADP-ribose) polymerase activity and responses to radiation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **69**(6):951–962.
- [44] Tominaga Y, Li CL, Wang RH, et al. Murine Wee1 plays a critical role in cell cycle regulation and pre-implantation stages of embryonic development [J]. *Int J Biol Sci*, 2006, **2**(4):161–170.
- [45] Karnak D, Engelke CG, Parsels LA, et al. Combined inhibition of Wee1 and PARP1/2 for radiosensitization in pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**(19):5085–5096.
- [46] Garcia TB, Snedeker JC, Baturin D, et al. A small-molecule inhibitor of WEE1, AZD1775, synergizes with olaparib by impairing homologous recombination and enhancing DNA damage and apoptosis in acute leukemia [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, **16**(10):2058–2068.
- [47] Parsels LA, Karnak D, Parsels JD, et al. PARP1 trapping and DNA replication stress enhance radiosensitization with combined WEE1 and PARP inhibitors [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, **16**(2):222–232.
- [48] Kumar A, Fernandez-Capetillo O, Fernandez-Capetillo O, et al. Nuclear phosphoinositide 3-kinase beta controls double-strand break DNA repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**(16):7491–7496.
- [49] Ibrahim YH, García-García C, Serra V, et al. PI₃K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2012, **2**(11):1036–1047.
- [50] Wang D, Li CB, Zhang Y, et al. Combined inhibition of PI₃K and PARP is effective in the treatment of ovarian cancer cells with wild-type PIK3CA genes [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, **142**(3):548–556.
- [51] Juvekar A, Burga LN, Hu H, et al. Combining a PI₃K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2012, **2**(11):1048

- 1063.
- [52] Sun CY, Fang Y, Yin J, et al. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers [J]. *Sci Transl Med*, 2017, **9** (392): eaal5148.
- [53] Medová M, Aebersold DM, Zimmer Y. MET inhibition in tumor cells by PHA665752 impairs homologous recombination repair of DNA double strand breaks [J]. *Int J Cancer*, 2012, **130** (3): 728 – 734.
- [54] Du Y, Yamaguchi H, Wei YK, et al. Corrigendum: Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors [J]. *Nat Med*, 2016, **22** (10): 1192.
- [55] Henneman L, van Miltenburg MH, Michalak EM, et al. Selective resistance to the PARP inhibitor olaparib in a mouse model for BRCA1-deficient metaplastic breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112** (27): 8409 – 8414.
- [56] Sun Y, Carlson JH, Lin X, et al. Abstract P3-14-08: Preclinical efficacy of targeting c-MET by ARQ197 in combination with PARP inhibitor plus standard cytotoxic agent in triple-negative breast cancer cell lines [C]//Poster Session Abstracts, American Association for Cancer Research, 2016.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》第五届编委会在南京隆重召开

金色九月，秋高气爽。《中国药科大学学报》第五届编委会第一次会议于2019年9月17日在南京隆重召开。

中国工程院院士、《中国药科大学学报》主编王广基教授，中国药科大学副校长、《中国药科大学学报》副主编孔令义教授出席会议。《中国药科大学学报》常务副主编尤启冬教授、中国药科大学期刊编辑部主任郑晓南编审先后主持本次会议。来自中国药科大学、南京大学、南京中医药大学、上海药物研究所、天津天士力研究院等科研院所和知名高校60余位编委会委员参加了会议。

中国药科大学副校长、《中国药科大学学报》副主编孔令义致欢迎词，他首先介绍了全校上下加快建设、特色建设、高质量建设“世界一流药学学科群”的情况以及2019年我校国家自然科学基金项目立项情况。同时他对编辑部的创新工作以及取得的成绩表示充分的肯定，认为《中国药科大学学报》始终坚持正确的办刊方向、政治导向和学术导向，坚持正确的刊物定位，对凝练学校办学特色、推进学校学科融合发展、打造学校高端学术平台发挥重要作用。

《中国药科大学学报》主任邹栩编审宣读了《中国药科大学学报》第五届编委会成员名单。《中国药科大学学报》主编王广基院士、《中国药科大学学报》常务副主编尤启冬教授和张奕华教授给新一届编委颁发聘书。

在中国药科大学期刊编辑部主任郑晓南编审主持下，《中国药科大学学报》主编王广基院士发表重要讲话。他指出，《中国药科大学学报》是展示我国药学科研成果的重要窗口，经过几届编委与编辑部的共同努力，取得了突出成绩。但随着形势的发展和我国科研论文SCI的要求，中文期刊依然面临着很多困难和挑战。他认为此次新一届编委会的召开，将为刊物的未来发展注入了新的生机和活力。同时也强调编委们应加强责任意识，积极履行编委职责，帮助编辑部开展多渠道宣传，利用各种学术活动提升《中国药科大学学报》的显示度和影响力。

编辑部副主任陈玲副编审代表《中国药科大学学报》编辑部，向本届编委会全面汇报了编辑部的工作。随后，杰出校友编委华子春、柳红、谭仁祥、徐强等教授争相发言，开启了热烈的编委座谈环节。编委们从不同的角度和学术视野出发，对期刊如何拓宽报道范围、跟踪热点研究领域、吸引优质稿源、设置专刊专栏、利用新媒体推送等方面提出了许多富有建设性、针对性和可操作性的意见和建议。

期刊编辑部主任郑晓南编审最后总结，这是一次很有价值和意义的会议，具有超越性和前瞻性，各位专家的发言都非常具有启发意义。她认为，编委们提出的意见、建议，从不同的角度带给我们启发和思考，会后编辑部要认真、仔细、全面、客观地去分析并切实采取措施，以推动期刊学术质量和学术影响力进一步提升。

本届编委会将在制定期刊报道方针、报道重点、审稿、撰稿、推荐稿件以及对期刊进行宣传等方面成为编辑部工作的强大后盾。相信借助新一届编委会的成立，《中国药科大学学报》的工作将迈上一个新的台阶。

(本刊讯)