

· 药学前沿 ·

单-ADP核糖转移酶家族及其抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展

李茵, 古宏峰, 邹毅, 王淑平*, 徐云根**

(中国药科大学药物化学系, 南京 211198)

摘要 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARPs)在DNA修复与细胞凋亡中发挥着重要的作用。该酶家族中有一类PARPs通过催化和转移单个ADP-核糖来调控各种细胞反应,被称为单-ADP核糖转移酶(MARTs)。大部分MARTs在肿瘤中过度表达,与肿瘤的发生发展密切相关。本文重点介绍了在肿瘤中过度表达的MARTs,以其结构域的差异进行分类,对其现有的作用机制、与肿瘤的密切关系、在肿瘤治疗中的潜在价值以及相应抑制剂的研究进展进行综述。这些靶点有望为精准医疗时代的肿瘤治疗提供新的研究思路。

关键词 ADP-核糖化; MARTs; MARTs抑制剂; 肿瘤治疗; 进展

中图分类号 R914.2; R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2021)06-0643-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210601

引用本文 李茵, 古宏峰, 邹毅, 等. 单-ADP核糖转移酶家族及其抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(6): 643 - 652.

Cite this article as: LI Yin, GU Hongfeng, ZOU Yi, *et al.* Research progress of mono-(ADP-ribosyl) transferase family and their inhibitors in tumor therapy[J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(6): 643 - 652.

Research progress of mono- (ADP-ribosyl) transferase family and their inhibitors in tumor therapy

LI Yin, GU Hongfeng, ZOU Yi, WANG Shuping*, XU Yungen**

Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Poly-adenosine diphosphate ribose polymerases (PARPs) play an important role in DNA repair and apoptosis. Among them, mono- (ADP-ribosyl) transferase (MARTs) can regulate various cell reactions by catalyzing and transferring single ADP-ribose. Most MARTs are highly expressed in cancers, which is closely related to the occurrence and progression of cancers. This review introduces the MARTs that are highly expressed in cancers, classifies them according to the differences of their structural domains, and reviews their known mechanism, their close relationship with cancers, their potential value in cancer therapy and the research progress of corresponding inhibitors. These targets are expected to provide new research ideas for cancer therapy in the era of precision medicine.

Key words ADP-ribosylation; MARTs; MARTs inhibitor; tumor therapy; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81502928) and the Outstanding Scientific and Technological Innovation Team Projects of Jiangsu Province (2015)

在真核生物中,多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARPs)以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)为底物,将单个或直链、分支链的ADP-核糖转移到自身或其他靶蛋白上,从而调控各种细胞反应。所有

收稿日期 2021-05-06 **通信作者** *Tel:025-86185303 E-mail:wangsp16@126.com

**Tel:025-86185303 E-mail:xyg64@126.com

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

的 PARPs 共享保守的 C 端催化域, N 端基序的差异决定了他们各自独特的生物学功能(图 1)^[1-2]。迄今已有 17 个 PARPs 成员被报道, 其中 16 个具有 PARPs 催化活性。根据催化功能的不同, PARPs 分为多聚-PARPs(PARP1、PARP2、PARP5a、PARP5b), 单-ADP 核糖转移酶(MARTs)(PARP3、PARP4、PARP6-PARP12、PARP14-PARP16)^[3-4], 以及无催化活性的 PARP(PARP13)^[2,5]。其中, MARTs 在细

胞增殖、代谢与凋亡、细胞周期调节、蛋白降解、病毒抑制、免疫应答及肿瘤抑制中均发挥着重要作用^[6]。根据 MARTs 结构域的差异, 又可将 MARTs 分为 DNA 依赖型 MARTs(PARP3), 含有 CCCH 锌指结构域的 MARTs(PARP7、PARP12), 含有 Macro 结构域的 MARTs(PARP9、PARP14、PARP15)及其他类型的 MARTs(PARP4、PARP6、PARP8、PARP10、PARP11、PARP16)^[5,7]。

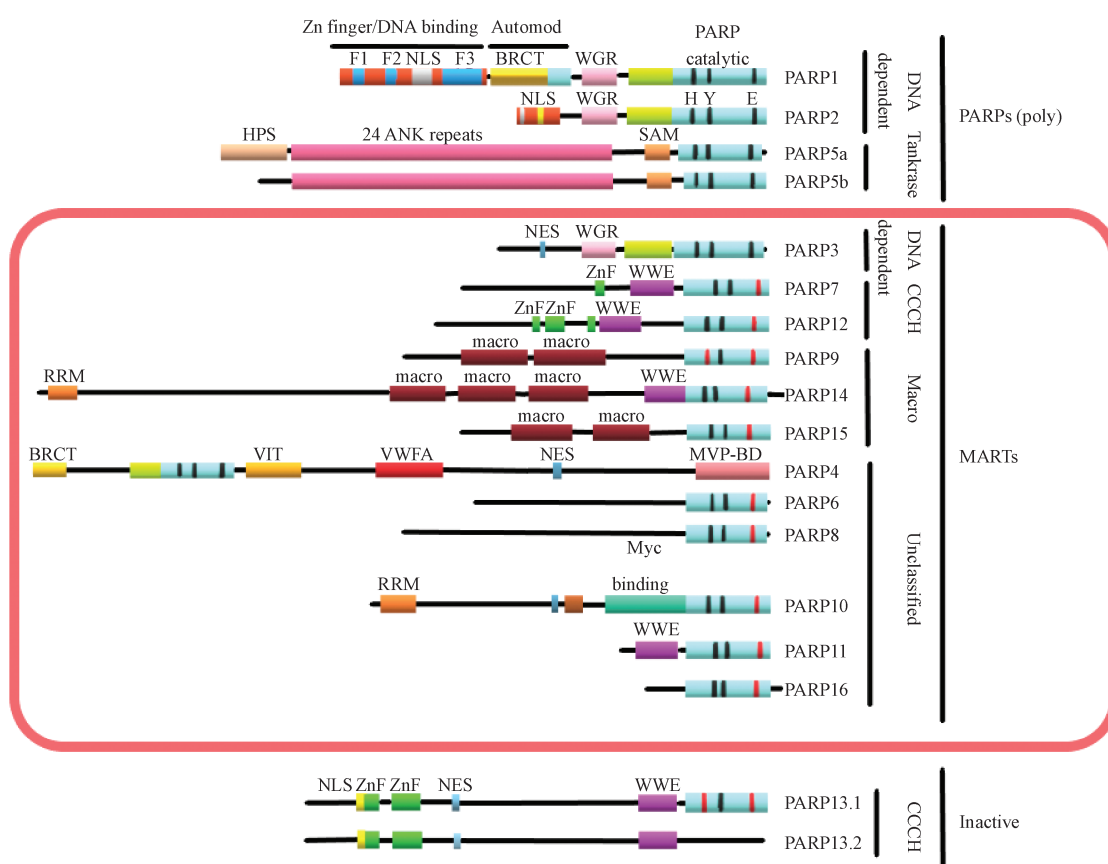


Figure 1 Domains and classification of PARPs family members

CCCH: CCCH domain in PARPs protein; F1, F2, F3, NLS, BRCT, WGR, HPS, SAM, H, Y, E, NES, ZnF, WWE, RRM, Macro, VIT, VWFA, MVP-BD, Myc: they are all regulatory motifs with specific functions in PARPs protein

与 PARP1/2 类似, 多数 MARTs 是肿瘤治疗的潜在靶点。尽管 MARTs 的研究尚处于初步阶段, 一些 PARP(如 PARP8)的生理功能未被揭示^[8], 但现有的研究表明, MARTs 的表达确实与肿瘤进程密切相关, 尤其是 PARP7、PARP9、PARP10、PARP14 等。经过分析肿瘤基因组图谱(TCGA)中 33 种肿瘤的 MARTs 表达情况, 发现在不同肿瘤中 MARTs 表达水平不同, 且 MARTs 过度表达可能与肿瘤进程相关(图 2)。首先, MARTs 在多种肿瘤中

过度表达, 例如 PARP14 在胰腺癌(PAAD)、胃腺癌(STAD)、多形性胶质母细胞瘤(GBM)等肿瘤细胞中过度表达, 它与这些肿瘤发展相关, 是这些肿瘤的潜在治疗靶点。其次, 相同肿瘤中存在多种 MARTs 过度表达。例如, PARP4、PARP7、PARP9、PARP10、PARP12 与 PARP14 均在 PAAD 中过度表达, 它们有望成为这一难治愈肿瘤的潜在治疗靶点, 抑制这些 MARTs 表达可以抑制肿瘤进展。因此, 阐明这些 MARTs 与肿瘤的关系及其抑制剂的

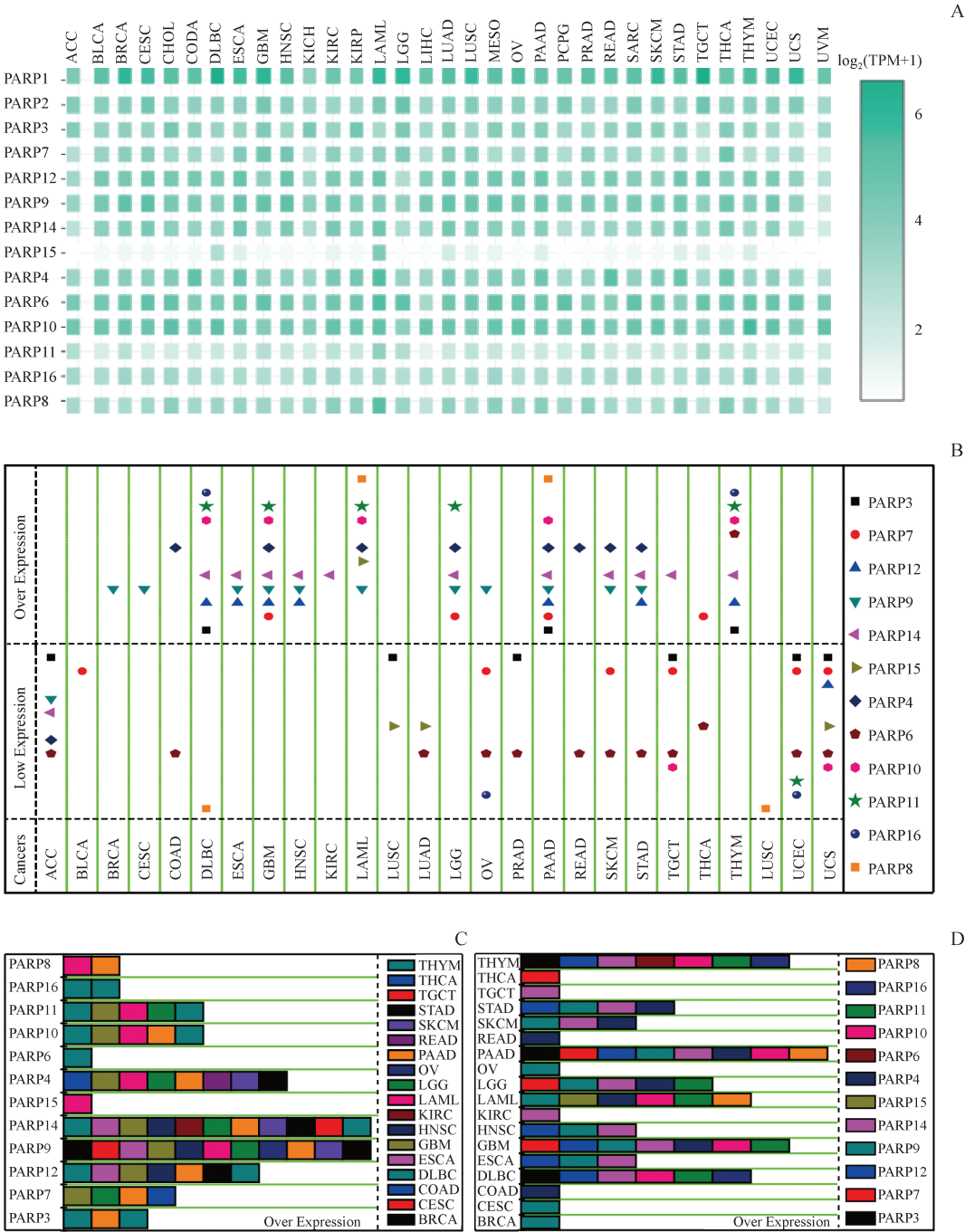


Figure 2 Expression of MARTs family in different cancer tissues

A: Distribution of PARP1, PARP2 and MARTs expression in different cancer tissues; B: Distribution of MARTs in different cancers; C: Distribution of overexpression MARTs in cancers; D: Distribution of cancers with MARTs overexpression. Over expression represents the expression of MARTs in cancer tissue is higher than in para-cancerous tissue and the difference is statistically significant. Low expression represents the expression of MARTs in cancer tissue is lower than in para-cancerous tissue and the difference is statistically significant

ACC: Adrenocortical carcinoma; BLCA: Bladder urothelial carcinoma; BRCA: Breast invasive carcinoma; CESC: Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; COAD: Colon adenocarcinoma; DLBC: Lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma; ESCA: Esophageal carcinoma; GBM: Glioblastoma multiforme; HNSC: Head and neck squamous cell carcinoma; KIRC: Kidney renal clear cell carcinoma; LAML: Acute myeloid leukemia; LUSC: Lung squamous cell carcinoma; LUAD: Lung adenocarcinoma; LGG: Brain lower grade glioma; OV: Ovarian serous cystadenocarcinoma; PRAD: Prostate adenocarcinoma; PAAD: Pancreatic adenocarcinoma; READ: Rectum adenocarcinoma; SKCM: Skin cutaneous melanoma; STAD: Stomach adenocarcinoma; TGCT: Testicular germ cell tumors; THCA: Thyroid carcinoma; THYM: Thymoma; LUSC: Lung squamous cell carcinoma; UCEC: Uterine corpus endometrial carcinoma; UCS: Uterine carcinosarcoma

开发至关重要。本文将根据MARTs的结构分类聚焦肿瘤中过表达的MARTs,对其在肿瘤中的价值及抑制剂的研究进展进行综述。

1 DNA依赖型MARTs

DNA依赖型MARTs是一类能够识别并结合损伤的DNA来发挥催化作用的MARTs,属于这一类的MARTs是PARP3。PARP3在DNA损伤反应、DNA代谢、染色质构建及细胞有丝分裂中发挥作用,并被证明可作为治疗放疗耐药性肿瘤的潜在增敏靶点^[9-11]。研究表明,沉默PARP3基因或中断其与叉头盒蛋白M1(FOXO1)的相互作用会抑制FOXO1下游靶点Rad51,降低细胞的转录水平,增强原发性胶质母细胞瘤对放疗的敏感性^[12]。Beck等^[13]证明了敲除PARP3会加剧中心体扩增与基因组不稳定性,选择性地抑制乳腺癌基因BRCA1缺陷的三阴性乳腺癌(TNBC)细胞的

发生与发展。PARP3的缺失可减弱雷帕霉素机制性靶标复合物2(mTORC2)介导的Akt激酶在Ser473的磷酸化,减弱转化生长因子 β (TGF β)依赖的mTORC2/RICTOR通路的激活,增加RICTOR蛋白的泛素化水平,从而抑制乳腺癌细胞中ROS激酶诱导的上皮间质转化(EMT)、迁移和干细胞形成^[14]。

PARP3是治疗多种肿瘤的潜在靶点,但目前尚无选择性的PARP3抑制剂被报道。化合物1(olaparib)和2(rucaparib)(图3)最初被鉴定为PARP1/PARP2抑制剂,在乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、胰腺癌等恶性肿瘤中发挥疗效,研究表明它们对PARP3也有一定抑制活性^[15-19]。有报道称,联合使用PARP3抑制剂与DNA损伤剂、细胞周期检查点抑制剂可对肿瘤细胞产生明显的协同杀伤作用,这为PARP3联合用药提供了理论基础^[20]。

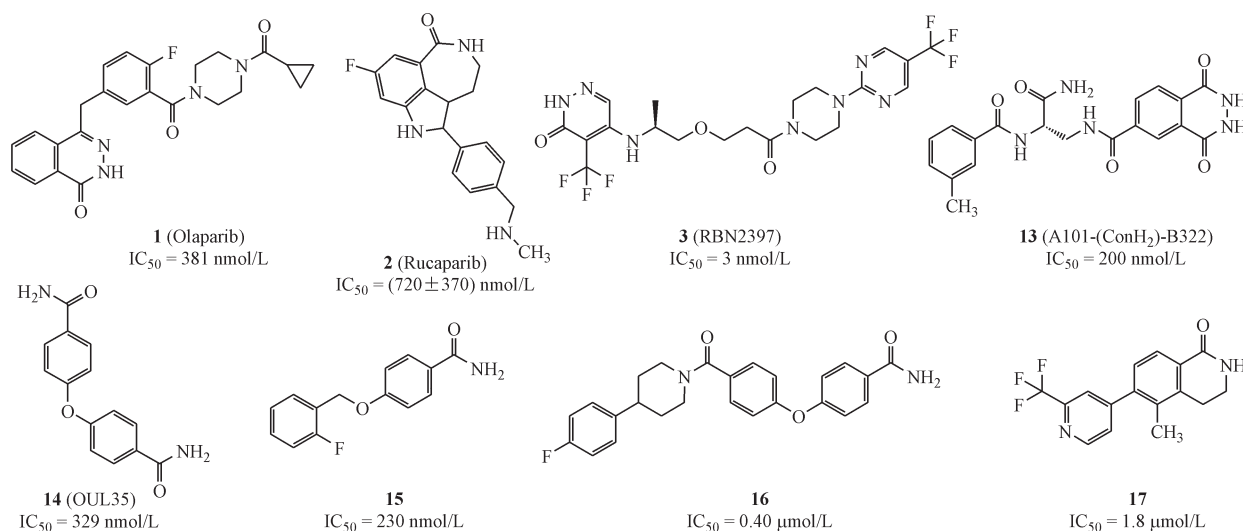


Figure 3 Olaparib, Rucaparib and PARP7, PARP10, PARP15 inhibitors

2 CCCH型MARTs

CCCH型MARTs是一类结构中含有3个半胱氨酸和1个组氨酸(CCCH)型锌指结构域的MARTs,这类MARTs包括PARP7和PARP12。CCCH结构域能识别并结合RNA,在抗病毒感染、免疫与炎症反应、肿瘤抑制中发挥着重要的作用^[21-25]。

2.1 PARP7

PARP7又名ARTD14或TIPARP,其通过负向调控致癌转录因子参与肿瘤抑制过程。它以ADP

核糖化依赖的方式形成不同的核体,核体激活E3泛素连接酶HUWE1和HIF-1 α ,通过加速HIF-1 α 的泛素化和降解来抑制乳腺癌与结肠癌移植瘤模型中的肿瘤发生与Warburg效应^[26]。目前只有一款口服特异性的PARP7抑制剂3(RBN2397)(图3)处于临床I期。该化合物对PARP7的抑制活性IC₅₀为3 nmol/L,相对于其他PARPs有50倍以上选择性^[27]。临床前试验表明,RBN2397通过恢复干扰素信号通路抑制肿瘤免疫逃逸,进而抑制肿瘤生长^[28],它对实体瘤、胰腺癌、卵巢癌和非小细胞

肺癌均有效。由于 PARP7 与肿瘤密切相关,开发其抑制剂具有重要意义。

2.2 PARP12

PARP12 又名 ARTD12,其在抗病毒感染、先天性免疫反应、炎症反应及诱导细胞自噬中发挥着重要的作用。目前有关 PARP12 在肿瘤治疗中的报道较少,但已有研究表明,PARP12 缺陷通过提高其功能合作蛋白 FHL2 的泛素化来降低 FHL2 的蛋白水平,进而负反馈调节降低 TGF- β 1 的表达水平来促进 EMT 过程,促进肝癌细胞(HCC)在体内的侵袭和迁移^[29]。

3 Macro 型 MARTs

Macro 型 MARTs 是一类结构中含有 macro 结构域的 MARTs。这类 MARTs 在功能上与 DNA 修复、染色质重塑、转录调控等生物活动相关,其家族成员包括 PARP9、PARP14 和 PARP15^[30]。

3.1 PARP9

PARP9 又名 ARTD9 或 BAL1,它含有两个保守的 Macro 结构域^[31-32]。最初人们发现 PARP9 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCLs)中过度表达,其作为转录共激活因子,被证明与干扰素基因(ISGs)的表达及细胞免疫的调节相关^[33-35]。在 DLBCLs 中,过表达 PARP9 可抑制 IFN γ -STAT1-IRF1-p53 轴,进而降低 ISGs 表达,阻断细胞凋亡,最终促进 B 细胞淋巴瘤的发展^[31]。随后的研究表明,PARP9 与前列腺癌的发生发展、侵袭转移密切相关。其可与 DTX3L(一种参与 DNA 损伤修复的组蛋白 E3 连接酶)及 PARP14 形成复合物促进转移性 mPca 细胞的存活与增殖^[4,36]。PARP9 在 43.8% 的人乳腺癌病例中过度表达,敲除 PARP9 基因可以抑制乳腺癌细胞的迁移^[37]。此外,PARP9 的表达也与胶质瘤的发生发展密切相关。联合 PARP9 抑制剂与免疫检查点分子来治疗胶质瘤被证明具有潜在的价值^[38]。目前尚无 PARP9 抑制剂被报道,但其过表达与多种肿瘤细胞的相关性提示 PARP9 在肿瘤治疗中的潜在价值。

3.2 PARP14

PARP14, 又名 ARTD8/BAL2/CoaST6,是由 1 801 个氨基酸组成的 Macro 型 MART。其过表达或突变会导致 Macro 结构域功能失调,最终促使肿瘤等疾病发生^[39]。PARP14 与多种恶性肿瘤的发

展密切相关,包括多发性骨髓瘤(MM)、肝癌、B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等^[40-41]。其中,PARP14 在 80% 以上的 MM 细胞系中过表达。PARP14 作为 JNK2 依赖的一个新生下游效应基因,通过结合并抑制 JNK1 激酶的活性促进 MM 细胞存活^[40,42]。PARP14 可以提高肝癌细胞内 NADPH 和谷胱甘肽的水平来提高细胞的抗氧化能力,它通过 PARP14-JNK1-PKM2 轴使丙酮酸激酶 M2(PKM2)维持在低活性状态,促进 HCC 细胞的有氧糖酵解并调节 Warburg 效应,在细胞代谢中发挥着重要的作用^[43]。此外,PARP14 在小鼠 B-淋巴瘤细胞中呈过表达,它通过增加细胞能量代谢率,促进 B 细胞生存,进而加速 c-MYC 基因诱导的 B 淋巴瘤的发生^[41,44]。

Moustakim 等^[45]通过高通量筛选 5 万种化合物得到的先导物 4(GeA-69)及同系物 5(MnK2-13)(图 4),对 PARP14 具有较好的选择性^[39]。这类化合物能在细胞中抑制 PARP14 转位到 DNA 损伤位点。共晶结构显示 MnK2-13 深埋于 PARP14 的 Macro2 结构域,不占据 ADPR 结合位点,不与溶剂相接触^[39]。2017 年,Upton 等^[46]报道的化合物 6(4t,图 4)对 PARP14 表现出较强的抑制活性,IC₅₀ 为 160 nmol/L,但对 PARP1 未表现出明显的选择性。同年,Yoneyama 等^[47]从一个约含 50 万个小分子的化合物库得到化合物 7(图 4),其对 PARP14 的抑制作用,优于 PARP1。化合物 8(H10,图 4)也显示出对 PARP14 有效的体外抑制活性及良好的选择性(约为 PARP1 的 24 倍,TNKS1 的 18 倍)^[48]。2020 年由 Ribon Therapeutics 公司开发的化合物 9(RBN-012759,图 4)对 PARP14 的抑制活性达到纳摩尔水平,选择性至少是其他 PARPs 成员的 300 倍,可作为 PARP14 的探针研究抗肿瘤免疫反应^[49]。其他处于生物活性测试阶段的 PARP14 抑制剂化合物 10~12 如图 4 所示。因此,PARP14 是潜在的肿瘤治疗靶点,开发其抑制剂有望得到治疗肿瘤的新药物。

3.3 PARP15

PARP15,也被称为 ARTD7 或 BAL3,其与抗病毒感染及多种肿瘤相关^[33,50]。PARP15 最初被证实为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的风险相关基因,其在 B 细胞淋巴瘤中高表达,并与细胞凋亡相关^[51]。研究表明 PARP15 与肺癌(LUAD)治疗的良好预后相

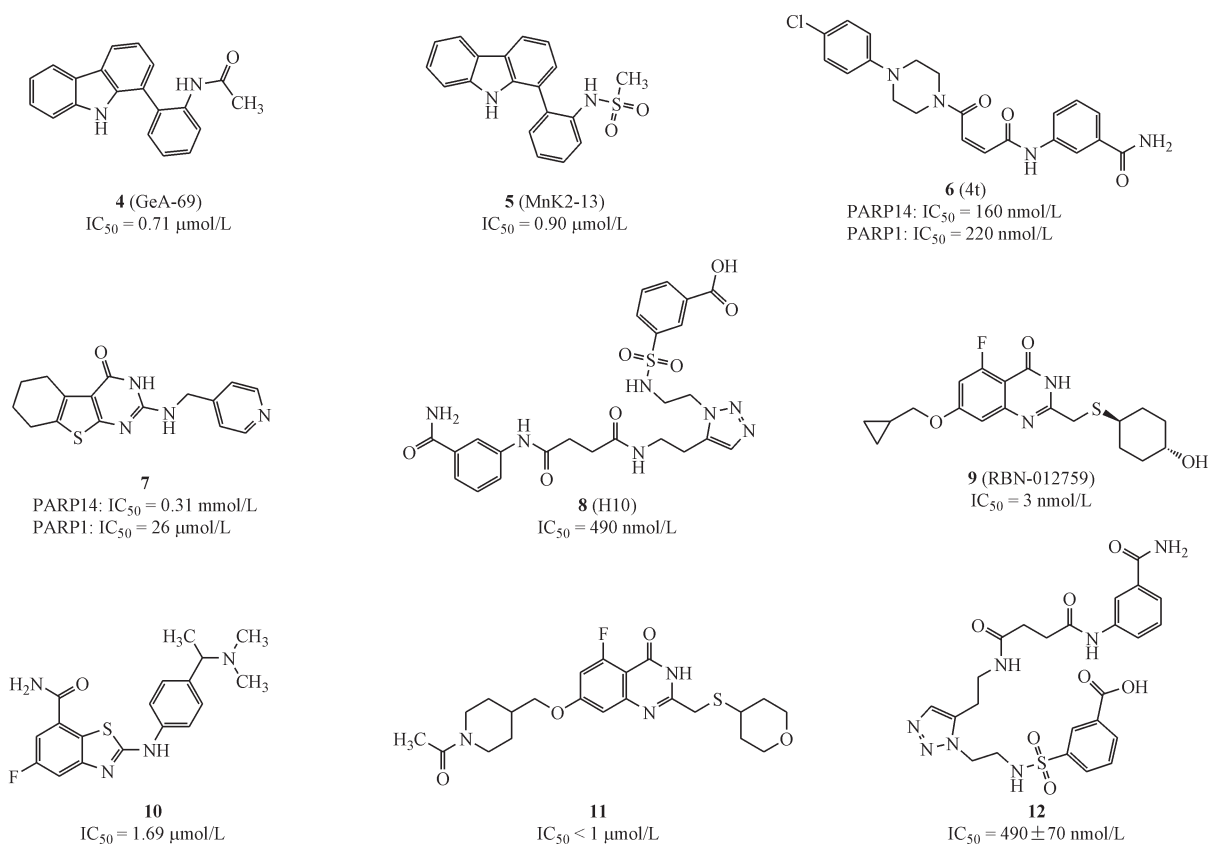


Figure 4 PARP14 inhibitors

关^[52]。此外,染色体融合形成的融合基因 PARP15-AHSG 在 HCC 中具有潜在的治疗价值^[53]。PARP15 可能是鼻咽癌、舌癌、急性髓系白血病与宫颈癌放疗相关的血液毒性的潜在预测因子^[52]。目前针对 PARP15 的小分子抑制剂报道较少。化合物 **13** (A101-(ConH₂)-B322, 图 3) 对 PARP15 抑制的选择性比其他测试 PARPs 的 50 倍^[51]。

4 其他 MARTs

4.1 PARP4

PARP4 又名 ARTD4 或 VPARP, 是具有催化活性的 vault 蛋白的组成成分^[54]。其被证明参与调节人类细胞的端粒酶活性^[54]、对抗病毒感染^[33,55]、DNA 损伤修复及诱导癌基因表达^[56-57]。有报道显示 PARP4 与 DNA 损伤和修复通路相关, 在结直肠神经内分泌肿瘤 (NETs) 中会发生突变^[58]。PARP4 是原发性甲状腺癌、乳腺癌、胰腺癌等多种肿瘤的易感基因, 降低其表达能够抑制肿瘤生长^[56,59]。此外, PARP4 参与细胞转运, 与一些肿瘤细胞的耐药性相关^[55]。目前尚没有 PARP4 抑制剂被报道。

4.2 PARP10

PARP10 又名 ARTD10, 在调节 DNA 损伤修复、细胞代谢、细胞凋亡及多种肿瘤中发挥作用^[60-61]。PARP10 最初被鉴定为 MYC 相互作用蛋白, 在大多数人类肿瘤中过度表达。它可减轻细胞对复制应激的敏感性, 促进停滞的复制叉重新启动以推动肿瘤发展^[62]。研究表明 PARP10 参与延缓 HCC 进展。PARP10 在 T601 位点的磷酸化显著降低了其与 NEMO 蛋白的结合, 破坏了 PARP10 对 NEMO 泛素化的抑制作用, 从而增强 NF-κB 对多个靶基因的转录活性, 促进 HCC 的发展^[63]。此外, PARP10 也被证实能促进结直肠癌细胞增殖^[64]。

由于 PARP10 与肿瘤的发生发展密切相关, 其抑制剂的开发受到了广泛关注, 目前已有几个 PARP10 抑制剂被报道^[65]。化合物 **14** (OUL35, 图 3) 对 PARP10 的 IC₅₀ 远高于其他 PARPs。在对接模型中, OUL35 与 Gly888 的酰胺和羰基以及 Ser927 的侧链羟基形成氢键^[66]。保留 OUL35 母核, 经过结构改造得到化合物 **15** (图 3), 其活性优于 OUL35, 并显示出类似的选择性^[67]。进一步结构

改造所得的化合物 **16** (图 3) 对 PARP10 ($IC_{50} = 0.40 \mu\text{mol/L}$) 的抑制活性优于 PARP14 ($IC_{50} = 5.2 \mu\text{mol/L}$) 和 PARP1 ($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$)^[61]。2019 年, 基于 3,4-二氢异喹啉骨架设计的化合物 **17** (图 3) 对 PARP10 也表现出一定的抑制活性及优良的选择性^[68]。因此, PARP10 是肿瘤治疗的重要靶点, 开发其抑制剂具有重要意义。

4.3 具有独特的生物学功能的 MARTs

除了调节肿瘤进程, 一些 MARTs 具有其独特的生理学调节功能。PARP6 又称 ARTD17, 它由 630 个氨基酸组成, 在细胞中主要参与调节细胞周期与脂质代谢, 与中心体聚集的抑制过程相关^[69-70]; PARP11 又名 ARTD11, 其结构中存在一个球状的 WWE 结构域。与 PARP12 类似, PARP11 在对抗病毒感染方面发挥作用^[71-72]; PARP16 又名 ARTD15, 它是一种尾部锚定在内质网的跨膜蛋白, 主要参与调节内质网应激与血管生成, 在细胞衰老与凋亡中发挥作用^[73-74]。TCGA 数据显示, 这些 MARTs 的表达与肿瘤的发生、侵袭、转移相关, 但它们与肿瘤的关系需要进一步研究确证。

5 总结与展望

PARPs 家族在体内通过翻译后修饰参与多种生物学功能。过去的几十年中, PARP1 和 PARP2 已经得到了广泛的研究, 而 MARTs 的相关研究还处于起步阶段。然而, 很多文献表明, MARTs 与肿瘤密切相关并且参与调控这些肿瘤的进展。例如 PARP7 在 GBM、PAAD 等肿瘤中过表达, 其抑制剂 RBN2397 处于 I 期临床试验, 已被证实可以治疗实体瘤、胰腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌。PARP7 作为肿瘤躲避免疫系统的关键分子, 其抑制剂有望应用于肿瘤治疗。PARP10 在 DLBC、急性髓系白血病 (LAML)、THYM 以及 GBM、PAAD 等一些难以治疗的肿瘤中过度表达, 与这些肿瘤的发生发展密切相关。目前已有一些 PARP10 抑制剂被报道, 说明开发 PARP10 抑制剂在肿瘤治疗中具有重大意义。类似的具有较大开发潜力的靶点还有 PARP14、PARP15 等。

MARTs 在抗肿瘤方面表现出巨大的潜力。如何根据 PARP 蛋白之间的差异设计高选择性、强效的小分子抑制剂, 系统并且全面地研究 PARP 蛋白家族的相关功能与作用机制, 是研究人员面临的

巨大挑战。文中所提到的小分子化合物对研究 MARTs 蛋白及其抑制剂具有重要的价值, 它们不仅有望成为新的肿瘤治疗药物, 还可以作为探针进一步探索 MARTs 的生物学功能。总之, 以 MARTs 蛋白及其抑制剂为背景的药物开发有望为精准医疗时代的肿瘤治疗带来新的希望。

References

- [1] Qin W, Wu H, Cao L, *et al.* Research progress on PARP14 as a drug target[J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 172 - 184.
- [2] Wigle TJ, Church WD, Majer CR, *et al.* Forced self-modification assays as a strategy to screen monoPARP enzymes [J]. *SLAS Discov*, 2020, **25**(3): 241-252.
- [3] Hottiger MO, Hassa PO, Lüscher B, *et al.* Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, **35**(4): 208-219.
- [4] Carter I, Schmaedick AV, Jin H, *et al.* Combining chemical genetics with proximity-dependent labeling reveals cellular targets of poly (ADP-ribose) polymerase 14 (PARP14) [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, **13**(10): 2841-2848.
- [5] Vyas S, Chesarone M, Todorova T, *et al.* A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology[J]. *Nat Commun*, 2013, **4**(1): 2240-2253.
- [6] Z. Lu A, Abo R, Ren Y, *et al.* Enabling drug discovery for the PARP protein family through the detection of mono-ADP-ribosylation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, **167**: 97-106.
- [7] Gibson BA, Kraus WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly (ADP-ribose) and PARPs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, **13**(7): 411-424.
- [8] Bindesboll C, Tan S, Bott D, *et al.* TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors [J]. *Biochem J*, 2016, **473**(7): 899-910.
- [9] Grundy GJ, Polo LM, Zeng ZH, *et al.* PARP3 is a sensor of nicked nucleosomes and monoribosylates histone H2B (Glu2) [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12404-12416.
- [10] Rulten SL, Fisher A, Robert I, *et al.* PARP-3 and APLF function together to accelerate nonhomologous end-joining[J]. *Mol Cell*, 2011, **41**(1): 33-45.
- [11] Augustin A, Spenlehauer C, Dumond H, *et al.* PARP-3 localizes preferentially to the daughter centriole and interferes with the G₁/S cell cycle progression[J]. *J Cell Sci*, 2003, **116**(8): 1551-1562.
- [12] Quan JJ, Song JN, Qu JQ. PARP3 interacts with FoxM1 to confer glioblastoma cell radioresistance[J]. *Tumor Biol*, 2015, **36**(11): 8617-8625.
- [13] Beck C, Rodriguez-Vargas JM, Boehler C, *et al.* PARP3, a new therapeutic target to alter Rictor/mTORC2 signaling and tumor

- progression in BRCA1-associated cancers [J]. *Cell Death Differ*, 2019, **26**(5):1615-1630.
- [14] Rodriguez-Vargas JM, Nguekeu-Zebaze L, Dantzer F. PARP3 comes to light as a prime target in cancer therapy [J]. *Cell Cycle*, 2019, **18**(12):1295-1301.
- [15] Deeks ED. Olaparib: first global approval [J]. *Drugs*, 2015, **75**(2):231-240.
- [16] Musella A, Bardhi E, Marchetti C, et al. Rucaparib: an emerging parp inhibitor for treatment of recurrent ovarian cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, **66**:7-14.
- [17] Sharif AB, Amrein L, Aloyz R, et al. PARP3 inhibitors ME0328 and olaparib potentiate vinorelbine sensitization in breast cancer cell lines [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, **172**(12):23-32.
- [18] McLachlan J, Banerjee S. Olaparib for the treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, **17**(7):995-1003.
- [19] Shi JY, Bai Y, Peng KW, et al. Research progress of PARP-1 inhibitors in combination with other drugs to overcome drug resistance [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2019, **50**(5):523-530.
- [20] Slade D. Mitotic functions of poly (ADP-ribose) polymerases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, **167**:33-43.
- [21] Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, et al. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly (ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2017, **114**(10):2681-2686.
- [22] MacPherson L, Tamblyn L, Rajendra S, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin poly (ADP-ribose) polymerase (TiPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(3):1604-1621.
- [23] Gomez A, Bindesbøll C, Sathesh SV, et al. Characterization of TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TiPARP/ARTD14) catalytic activity [J]. *Biochem J*, 2018, **475**(23):3827-3846.
- [24] Yamada T, Horimoto H, Kameyama T, et al. Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense [J]. *Nat Immunol*, 2016, **17**(6):687-694.
- [25] Grimaldi G, Rajendra S, Matthews J. The aryl hydrocarbon receptor regulates the expression of TiPARP and its cis long non-coding RNA, TiPARP-AS1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(3):2356-2362.
- [26] Zhang L, Cao J, Dong L, et al. TiPARP forms nuclear condensates to degrade HIF-1 α and suppress tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, **117**(24):13447-13456.
- [27] Vasbinder MM, Gozgit JM, bo RP, et al. Abstract DDT02-01: RBN-2397: a first-in-class PARP7 inhibitor targeting a newly discovered cancer vulnerability in stress-signaling pathways [J]. *Cancer Res*, 2020, **80**(16). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-DDT02-01.
- [28] RBN-2397, an oral PARP7 inhibitor, in patients with solid tumors, FIH, MAD study [J]. *Case Med Res*, 2019. DOI: 10.31525/ct-nct04053673.
- [29] Shao CJ, Qiu YY, Liu J, et al. PARP12 (ARTD12) suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through interacting with FHL2 and regulating its stability [J]. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(9):856-870.
- [30] Lee MK, Cheong HS, Koh Y, et al. Genetic association of PARP15 polymorphisms with clinical outcome of acute myeloid leukemia in a Korean population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, **20**(11):696-701.
- [31] Camicia R, Bachmann SB, Winkler HC, et al. BAL1/ARTD9 represses the anti-proliferative and pro-apoptotic IFN γ -STAT1-IRF1-p53 axis in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Cell Sci*, 2013, **126**(9):1969-1980.
- [32] Aguiar R, Takeyama K, He C, et al. B-aggressive lymphoma family proteins have unique domains that modulate transcription and exhibit poly (ADP-ribose) polymerase activity [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280**(40):33756-33765.
- [33] Daugherty MD, Young JM, Kerns JA, et al. Rapid evolution of PARP genes suggests a broad role for ADP-ribosylation in host-virus conflicts [J]. *PLoS Genet*, 2014, **10**(5):e1004403.
- [34] Iwata H, Goettsch C, Sharma A, et al. PARP9 and PARP14 cross-regulate macrophage activation via STAT1 ADP-ribosylation [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**:12849.
- [35] Caprara G, Prosperini E, Piccolo V, et al. PARP14 controls the nuclear accumulation of a subset of type I IFN-inducible proteins [J]. *J Immunol*, 2018, **200**(7):2439-2454.
- [36] Yang CS, Jividen K, Spencer A, et al. Ubiquitin modification by the E3 ligase/ADP-ribosyltransferase Dtx3L/PARP9 [J]. *Mol Cell*, 2017, **66**(4):503-516.
- [37] Tang X, Zhang H, Long Y, et al. PARP9 is overexpressed in human breast cancer and promotes cancer cell migration [J]. *Oncol Lett*, 2018, **16**(3):1215-1227.
- [38] Xu H, Chai SS, Wang YH, et al. Molecular and clinical characterization of PARP9 in gliomas: a potential immunotherapeutic target [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, **26**(8):804-814.
- [39] Schuller M, Riedel K, Gibbs-Seymour I, et al. Discovery of a selective allosteric inhibitor targeting macrodomain 2 of polyadenosine-diphosphate-ribose polymerases 14 [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, **12**(11):2866-2874.
- [40] Yao N, Chen QY, Shi WH, et al. PARP14 promotes the proliferation and gemcitabine chemoresistance of pancreatic cancer cells through activation of NF- κ B pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2019, **58**(7):1291-1302.
- [41] Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review [J]. *Mol Can-*

- cer, 2015, **14**:207.
- [42] Barbarulo A, Iansante V, Chaidos A, *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase family member 14 (PARP14) is a novel effector of the JNK₂-dependent pro-survival signal in multiple myeloma [J]. *Oncogene*, 2012, **32**(36):4231-4242.
- [43] Iansante V, Choy PM, Fung SW, *et al.* PARP14 promotes the Warburg effect in hepatocellular carcinoma by inhibiting JNK₁-dependent PKM2 phosphorylation and activation[J]. *Nat Commun*, 2015, **6**:7882-7897.
- [44] Cho SH, Ahn AK, Bhargava P, *et al.* Glycolytic rate and lymphomagenesis depend on PARP14, an ADP ribosyltransferase of the B aggressive lymphoma (BAL) family [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, **108**(38):15972-15977.
- [45] Moustakim M, Riedel K, Schuller M, *et al.* Discovery of a novel allosteric inhibitor scaffold for polyadenosine-diphosphate-ribose polymerase 14 (PARP14) macrodomain 2 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**(11):2965-2972.
- [46] Upton K, Meyers M, Thorsell AG, *et al.* Design and synthesis of potent inhibitors of the mono (ADP-ribosyl) transferase, PARP14 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(13):2907-2911.
- [47] Yoneyama M, Matsumoto S, Toyoda Y, *et al.* Identification of PARP14 inhibitors using novel methods for detecting auto-ribosylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **486**(3):626-631.
- [48] He FH, Tsuda K, Takahashi M, *et al.* Structural insight into the interaction of ADP-ribose with the PARP WWE domains [J]. *FEBS Lett*, 2012, **586**(21):3858-3864.
- [49] Schenkel L, Molina J, Swinger K, *et al.* Abstract 1038: a potent and selective PARP14 inhibitor decreases pro-tumor macrophage function and elicits inflammatory responses in tumor explants [C]. //Tumor Biology. American Association for Cancer Research, 2020; Philadelphia, PA, 2020.
- [50] Ecker L, Krieg S, Bütepage M, *et al.* The conserved macrodomains of the non-structural proteins of *Chikungunya* virus and other pathogenic positive strand RNA viruses function as mono-ADP-ribosylhydrolases [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**:41746-41764.
- [51] Yuen LH, Dana S, Liu Y, *et al.* A focused DNA-encoded chemical library for the discovery of inhibitors of NAD⁺-dependent enzymes [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(13):5169-5181.
- [52] Han L, Shi H, Luo Y, *et al.* Gene signature based on B cell predicts clinical outcome of radiotherapy and immunotherapy for patients with lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, **9**(24):9581-9594.
- [53] Lin L, Wang D, Cao N, *et al.* Whole-transcriptome analysis of hepatocellular carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2013, **30**(4):736-747.
- [54] Liu Y, Snow BE, Kickhoefer VA, *et al.* Vault poly (ADP-Ribose) polymerase is associated with mammalian telomerase and is dispensable for telomerase function and vault structure *in vivo* [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(12):5314-5323.
- [55] Amé JC, Spenlehauer C, Murcia GD. The PARP superfamily [J]. *BioEssays*, 2004, **26**(8):882-893.
- [56] Ikeda Y, Kiyotani K, Yew PY, *et al.* Germline PARP4 mutations in patients with primary thyroid and breast cancers [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, **23**(3):171-179.
- [57] Kickhoefer VA, Siva AC, Kedersha NL, *et al.* The 193-Kd vault protein, VPARP, is a novel poly (ADP-ribose) polymerase [J]. *J Cell Biol*, 1999, **146**(5):917-928.
- [58] Wang TT, Lu J, Xu L, *et al.* Whole genome sequencing of colorectal neuroendocrine tumors and in-depth mutational analyses [J]. *Med Oncol*, 2020, **37**(6):56-72.
- [59] Prawira A, Munusamy P, Yuan J, *et al.* Assessment of PARP4 as a candidate breast cancer susceptibility gene [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, **177**(23):145-153.
- [60] Kaufmann M, Feijs K, Lüscher B. Function and regulation of the mono-ADP-ribosyltransferase ARTD10 [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, **384**:167-188.
- [61] Holechek J, Lease R, Thorsell AG, *et al.* Design, synthesis and evaluation of potent and selective inhibitors of mono- (ADP-ribosyl) transferases PARP10 and PARP14 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, **28**(11):2050-2054.
- [62] Schleicher EM, Galvan AM, Imamura KY, *et al.* PARP10 promotes cellular proliferation and tumorigenesis by alleviating replication stress [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, **46**(17):8908-8916.
- [63] Tian L, Yao K, Liu K, *et al.* PLK1/NF- κ B feedforward circuit antagonizes the mono-ADP-ribosyltransferase activity of PARP10 and facilitates HCC progression [J]. *Oncogene*, 2020, **39**(12):3145-3162.
- [64] Wu CF, Xiao M, Wang YL, *et al.* PARP10 influences the proliferation of colorectal carcinoma cells, a preliminary study [J]. *Mol Biol*, 2020, **54**(2):220-228.
- [65] Nicolae CM, Aho ER, Vlahos A, *et al.* The ADP-ribosyltransferase PARP10/ARTD10 interacts with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and is required for DNA damage tolerance [J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(19):13627-13637.
- [66] Venkannagari H, Verheugd P, Koivunen J, *et al.* Small-molecule chemical probe rescues cells from mono-ADP-ribosyltransferase ARTD10/PARP10-induced apoptosis and sensitizes cancer cells to DNA damage [J]. *Cell Chem Biol*, 2016, **23**(10):1251-1260.
- [67] Murthy S, Desantis J, Verheugd P, *et al.* 4-(Phenoxy) and 4-(benzyloxy) benzamides as potent and selective inhibitors of mono-ADP-ribosyltransferase PARP10/ARTD10 [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **156**:93-102.
- [68] Morgan RK, Kirby IT, Schmaedick AV, *et al.* Rational design of cell-active inhibitors of PARP10 [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, **10**(1):74-79.
- [69] Qi G, Kudo Y, Tang B, *et al.* PARP6 acts as a tumor suppressor via downregulating survivin expression in colorectal cancer [J].

- Oncotarget*, 2016, 7(14):18812-18824.
- [70] Wang H, Li S, Luo X, *et al.* Knockdown of PARP6 or survivin promotes cell apoptosis and inhibits cell invasion of colorectal adenocarcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):2245-2251.
- [71] Atasheva S, Akhrymuk M, Frolova EI, *et al.* New PARP gene with an anti-alphavirus function[J]. *J Virol*, 2012, 86(15):8147-8160.
- [72] Kirby IT, Kojic A, Arnold MR, *et al.* A potent and selective PARP11 inhibitor suggests coupling between cellular localization and catalytic activity[J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25(12):1547-1553.
- [73] Jwa M, Chang P. PARP16 is a tail-anchored endoplasmic reticulum protein required for the PERK- and IRE1 α -mediated unfolded protein response[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(11):1223-1230.
- [74] Wang J, Zhu C, Song D, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate enhances ER stress-induced cancer cell apoptosis by directly targeting PARP16 activity[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3:17034-17043.

·校园信息·

中国药科大学新增博士、硕士学位授权点

近日,国务院学位委员会印发了《关于下达2020年审核增列的博士、硕士学位授予点名单的通知》及《关于下达2020年动态调整撤销和增列的学位授权点名单的通知》,公布了批准增列的授权学科和专业学位类别名单。

我校新增生物与医药博士专业学位授权点,在博士专业学位授权点上实现了零的突破;通过动态调整增列公共卫生与预防医学一级学科硕士学位授权点。两个学位授权点的获批进一步优化了我校“药学+工程学”和“药学+医学”交叉学科布局。此外,为强化“药学+信息学”“药学+教育学”深度交叉融合,我校通过目录外二级学科动态调整,在全国范围内率先在药学一级学科下设置了药学教育学、医药大数据与人工智能二级学科,进一步完善学科结构,逐步建立起以“大药学”学科为主导、多学科交叉融合、结构更加合理的学科生态体系。

近年来,我校始终坚持“四个面向”的服务导向,深化“双一流”建设,坚持中国特色、坚守药学专攻、彰显特色一流,从优化学科结构体系、创新学科发展范式、改革学科管理模式、完善学科评价机制等入手,加快建设世界一流药学学科群。至此,我校共有药学、中药学、生物学3个一级学科博士学位授权点;生物与医药1个博士专业学位授权点;药学、中药学、生物学、化学、生物医学工程、基础医学、公共管理、公共卫生与预防医学8个一级学科硕士学位授权点;药学、中药学、生物与医药、公共管理、应用统计5个硕士专业学位授权点,涵盖医学、理学、工学、管理学、法学等五大学科门类。

“十四五”期间,我校将致力于打破原有学科发展路径依赖和思维惯性,推进以“大药学+X”学科交叉为关键,涵盖化学药、中药、生物药、医疗器械、活体药物、数字药物等现代药物类型,以“人药”为主兼顾“农药”和“兽药”的“新药科”建设,建立完善以“大药学+X”为牵引,“新药科”和“大药学”为特征、面向世界一流的“现代药学科体系2.0”,以高质量的学科建设推动药学特色世界一流研究型大学建设。

(来源:发展规划与学科建设处)