

PARP抑制剂在恶性肿瘤中的应用及耐药研究进展

杨婉婉, 叶芳羽, 吴雨佳, 王昊辰, 赵 丽*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘要 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)在生物体中发挥着强大的生理功能,包括DNA损伤修复,维持基因组稳定性,调节细胞增殖、分化、死亡,等。目前PARP抑制剂在乳腺癌易感基因BRCA1/2突变的肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌中得到了广泛应用。但对于其他恶性肿瘤以及对PARP抑制剂产生耐药的人群,PARP抑制剂有一定的局限性。本文通过分析总结PARP抑制剂在肺癌、肝细胞癌、胶质母细胞瘤、白血病及宫颈癌中的临床前及临床研究进展,同时针对PARP抑制剂耐药情况,总结其与其他抗肿瘤药物如DNA损伤修复抑制剂、免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物以及其他化疗药物联用解决耐药的策略,为未来PARP抑制剂的临床应用提供参考依据。

关键词 PARP抑制剂;抗肿瘤;耐药性;药物联用;进展

中图分类号 R979 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)05-0525-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220503

引用本文 杨婉婉,叶芳羽,吴雨佳,等.PARP抑制剂在恶性肿瘤中的应用及耐药研究进展[J].中国药科大学学报,2022,53(5):525-534.

Cite this article as: YANG Wanwan, YE Fangyu, WU Yujia, et al. Research progress of PARP inhibitors in cancers and their drug resistance [J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(5): 525 - 534.

Research progress of PARP inhibitors in cancers and their drug resistance

YANG Wanwan, YE Fangyu, WU Yujia, WANG Haochen, ZHAO Li*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Poly ADP-ribose polymerase-1 (PARP-1) plays a vital role in organisms, including regulating repair of DNA, maintaining genome stability, regulating cell proliferation, differentiation, and death. At present, PARP inhibitors have been made some breakthrough in the treatment of breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer and pancreatic cancer. However, PARP inhibitors have certain limitations in other malignant tumors and patients who are resistant to PARP-1 inhibitors. This article summarizes the research on PARP inhibitors in lung cancer, hepatocellular carcinoma, glioblastoma, leukemia and cervical cancer, and introduces the strategies of combining other anti-tumor drugs such as DNA repair inhibitors, immune checkpoint inhibitors, anti-angiogenic drugs and other chemotherapeutic drugs to solve their drug resistance, which provides some reference for the wide clinical application of PARP inhibitors in the future.

Key words PARP inhibitor; antitumor; drug resistance; drug combination; progress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82273962)

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)是一类将ADP-核糖基团转移至靶标蛋白从而影响各种细胞过程的蛋白质超家族,由17种酶构成,它们在维持基因组稳定性和调

节信号通路等方面发挥着不可替代的作用。其中PARP-1在细胞中表达高且响应快,能快速催化并修饰DNA修复因子,与它们相互作用参与各种DNA修复过程。因此针对DNA损伤修复缺陷的肿

收稿日期 2022-03-04 *通信作者 Tel:025-86185779 E-mail:zhaoli@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 82273962)

瘤细胞, PARP 抑制剂应运而生。PARP 抑制剂的主要作用机制有两种: (1) 合成致死效应: PARP-1 识别并修复 DNA 单链断裂 (single-strand breakage, SSB) 损伤, 结合并捕获在断裂的 DNA 上, 引起 DNA 单链损伤积累, 导致更严重的 DNA 双链断裂 (double-strand breakage, DSB), 断裂的双链可以通过同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR), 但在 BRCA1/2 突变后 HRR 途径受到抑制, DNA 损伤得不到修复, 最终导致细胞死亡。(2) PARP-DNA 捕获理论: PARP 抑制剂将 PARP-1 蛋白捕获在 DNA 上, 长期存在的 PARP-DNA 复合物占据 DNA 损伤位点, 导致细胞停滞在 S 期, PARP 捕获的 DNA 不断积累, 造成了毒性更强的 DSB 损伤, 干扰 DNA 复制, 导致复制叉的停滞和后续的双

链 DNA 损伤, 从而引起细胞死亡^[1]。

1 PARP 抑制剂在肿瘤中的应用

1.1 PARP 抑制剂在卵巢癌, 乳腺癌, 前列腺癌和胰腺癌中的应用

迄今为止, PARP 抑制剂在伴有 BRCA1/2 突变的实体瘤中进行了广泛的研究, 并被批准用于卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌。目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 PARP 抑制剂有奥拉帕利 (olaparib)、尼拉帕利 (niraparib)、卢卡帕利 (rucaparib) 和他拉唑帕利 (talazoparib)。获批情况见表 1。中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的 PARP 抑制剂有奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利 (fluzoparib) 和帕米帕利 (pamiparib)^[2]。

表 1 FDA 批准的 PARP 抑制剂

药物名称(商品名)	获批时间	用途	获批适应证
奥拉帕利(Lynparza)	2014.12	后线治疗	既往经过 3 线或以上化疗的晚期 gBRCA 突变的卵巢癌患者
奥拉帕利(Lynparza)	2017.08	一线维持	BRCA 突变或 HRD 阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者, 在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗; 既往经过一线含铂化疗 16 周无进展的 gBRCA 突变的转移性胰腺癌患者
		铂敏感复发维持	复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗
		后线治疗	既往经过 3 线及以上化疗的晚期 gBRCA 突变的卵巢癌患者
		后线治疗	既往经过内分泌治疗或被认为不适合内分泌治疗的 gBRCA 突变的 HER2 阴性转移性乳腺癌患者
		后线治疗	既往经过 enzalutamide 或 abiraterone 治疗的 HRR 基因突变转移性去势抵抗性前列腺癌患者
卢卡帕利(Rubraca)	2016.12	铂敏感复发维持	对铂类化疗完全或部分反应的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者的维持治疗
		后线治疗	既往经过 2 线及以上化疗的 BRCA 突变的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者
		后线治疗	既往经过雄激素受体定向治疗和紫杉烷类化疗的 BRCA 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌
尼拉帕利(Zejula)	2017.03	一线维持	对一线含铂化疗完全或部分反应的晚地上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者的维持治疗
		铂敏感复发维持	对铂类化疗完全或部分反应的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成年患者的维持治疗
		后线治疗	既往经过 3 线及以上化疗并与 HRD 阳性状态相关的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者
他拉唑帕利(Talzenna)	2018.10	一线维持	gBRCA 突变的 HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌的成人患者

BRCA 为乳腺癌易感基因; HRD 为同源重组缺陷; HRR 为同源重组修复; HER2 为人表皮生长因子受体 2

PARP 抑制剂利用合成致死效应形成 DNA 双链损伤, HRR 是 DNA 双链损伤的重要修复方式, 起作用的关键蛋白是 BRCA1 和 BRCA2, 如果肿瘤

细胞 HRR 功能异常 (如 BRCA 突变), 就会引起肿瘤细胞死亡。其他 HRR 相关基因 (如 RAD51、ATM、PALB2、MRE11、CHEK2 等) 发生突变、或 BRCA 基

因启动子甲基化以及其他原因都会引起HRR功能异常(homologous recombination deficiency, HRD),因此在使用PARP抑制剂之前,有必要对患者进行HRD检测。HRD检测是针对HRR相关基因的检测,BRCA突变只是导致HRD的原因之一,虽然BRCA1/2突变是首选的PARP抑制剂敏感生物标志物^[3],但仅仅存在于约20%的患者中。通过HRR基因突变检测和基因瘢痕检测反映HRD状态可将PARP抑制剂的应用扩大至约50%的患者。Ⅲ期POLO试验^[4]、PRIMA试验^[5]、TOPARP-B^[6]等表明HRD阳性患者使用PARP抑制剂能够延长患者生存期,HRR相关基因突变可不同程度预测PARP抑制剂对患者的疗效,这提示对于非BRCA突变患者,HRD检测可作为用药参考提高个体化治疗效果。

1.2 PARP抑制剂在其他恶性肿瘤中的应用

1.2.1 肺癌

在常见恶性肿瘤中,肺癌的发病率和病死率均居首位。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)主要与吸烟有关,约占所有肺癌的10%~15%。SCLC基因组普遍存在TP53和RB1失活,这使肿瘤细胞更加依赖DNA损伤修复。研究发现SCLC中PARP-1表达高且对铂类化疗敏感^[7],提示DNA修复损伤在其中发挥重要功能,这与PARP抑制剂的治疗机制不谋而合。PARP抑制剂单药在SCLC中进行了初步探索,de Bono等^[8]探索了他拉唑帕利在HRD的晚期肿瘤患者中的安全性、药代动力学、药效学和初步疗效,发现在纳入的23例广泛期SCLC患者中,他拉唑帕利表现出单药抗肿瘤活性并且耐受性良好。虽然PARP抑制剂单药表现出良好活性,但作用仍十分有限,PARP抑制剂与化疗药物联用成为一种选择。两项Ⅰ期临床试验^[9-10]研究了维拉帕利(veliparib)与传统铂类化疗药物治疗SCLC的疗效和安全性。初步发现维拉帕利-卡铂(carboplatin)-依托泊昔(etoposide)组合是安全的。Ⅱ期临床试验^[11]评估了替莫唑胺(temozolomide)和维拉帕利在复发SCLC患者中的疗效和安全性,发现联合治疗组显著改善客观缓解率(objective response rate, ORR),并首次在临床试验中证明Schlafen家族成员11(Schlafen family member 11, SLFN11)是一种有前景的PARP抑制剂敏感性生物标志物。SLFN11是一种被招募到DNA损伤位点、抑制HRR并激活复

制应激反应的蛋白质,其表达水平可预测SCLC对PARP-1抑制剂的敏感性,这提示以SLFN11为生物标志物,优化给药方案可实现精准治疗^[12]。另一项奥拉帕利和替莫唑胺联合治疗的Ⅰ/Ⅱ期临床试验^[13]发现在50例患者中,联用组ORR为41.7%,无进展生存期(progression free survival, PFS)为4.1个月,总生存期(overall survival, OS)为8.5个月,疗效良好。另外维拉帕利联合拓扑替康(topotecan)(NCT03227016),EP0057和奥拉帕利联合(NCT02769962)治疗SCLC等都正在研究中。PARP抑制剂不仅与化疗药物联用显示出显著疗效,也可以增加放疗的敏感性。研究发现维拉帕利和他拉唑帕利联合放疗可抑制SCLC移植瘤生长,而且PARP-1捕获可增强这种作用。与维拉帕利相比,他拉唑帕利表现出更强的PARP-1捕获活性,因此其放射增敏作用更强^[14]。提示PARP抑制剂联合放疗治疗肺癌的可行性。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药已成为晚期肺癌的主要挑战。研究表明PARP-1在TKI敏感细胞中的表达低于抗性细胞,且TKI耐药细胞对PARP抑制剂的敏感性显著高于TKI敏感细胞,这在7~8个患者来源的肿瘤细胞中得到了验证^[15]。进一步研究发现奥拉帕利和埃克替尼(icotinib)组合通过减少体内PARP-1表达和自噬发挥显著抗肿瘤作用^[16]。因此PARP抑制剂可作为克服TKI耐药的新策略。

1.2.2 肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)系原发性肝癌最为典型的病理学分型之一,约占原发性肝癌的85%~90%,其发生率世界排名第6位,致死率排名第4位。研究表明HRD与肝细胞癌的发生发展存在密切的关系。在分析27名HCC患者PARP-1表达差异时发现与非癌组织相比,癌组织中的PARP-1蛋白显著增加,且在分化程度较低的肿瘤中PARP-1的表达更高^[17]。不仅如此,与癌旁组织相比,HRR和非同源末端连接(nonhomologous end joining, NHEJ)修复效率在HCC中显著上调,其中PARP-1和DNA依赖蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PKcs)是导致该变化的关键基因。将奥拉帕利与NU7441(DNA-PKcs抑制剂)联合使用,可协同抑制小鼠和HCC患者衍生的异种移植模型的生长^[18]。除此之外,在用二乙基亚硝胺诱导的肝癌小鼠模型和异

种移植瘤中, PARP抑制剂也显著抑制肿瘤的增殖和血管生成^[19]。在肝移植和放射治疗后, PARP-1被诱导上调并通过调节CXCL1/CXCR2信号传导, 进而促进肝脏募集中性粒细胞, 导致治疗后HCC复发^[20]。PARP1不仅在肝癌细胞DNA修复过程中发挥重要作用, 在肝癌细胞增殖过程中也起着关键作用, 本课题组在研究肝癌细胞恶性进展过程中发现过表达PARP1能够显著促进肝癌细胞的增殖。这提示PARP抑制剂应用于治疗HCC并缓解复发的可能性。

索拉菲尼(sorafenib)被FDA批准为晚期HCC的一线治疗药物。然而耐药性的发展通常会阻碍其长期疗效。研究发现在异种移植小鼠模型中用索拉菲尼治疗后, PARP-1被激活并通过维持“开放染色质”结构来促进DNA损伤修复。这导致肝癌细胞对索拉菲尼产生抗性。体内外实验也证实奥拉帕利和尼拉帕利可显著增加索拉菲尼的疗效^[17]。提示PARP抑制剂与索拉菲尼联用解决耐药的可行性。

1.2.3 胶质母细胞瘤 胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是最常见的侵袭性原发性恶性脑肿瘤, 目前治疗主要包括手术切除后放疗和化疗。然而中位生存期仅略微延长, 且复发肿瘤在数月内就会出现。研究发现PARP-1在GBM中过表达, 且PARP-1的表达水平与肿瘤分级呈正相关, 与患者存活率呈负相关^[21]。患者来源的胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSC)对他拉唑帕利治疗表现出显著敏感性^[22]。虽然在GBM中BRCA突变并不常见^[23], 但携带着其他类BRCA标志物如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1/2、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、MYC原癌基因和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)等, 这些生物标志物能够预测GBM对PARP抑制剂治疗的反应, 实现精准治疗^[24]。临床前实验发现在原位GBM小鼠模型中, 奥拉帕利联合放疗显著延迟了体外和体内的复发, 提高了小鼠的总体存活率^[25]。基于此, 研究者研究了一种¹³¹I标记的PARP-1治疗剂, ¹³¹I-PARP治疗剂和FDA批准的PARP抑制剂奥拉帕利具有相似的药理学特征, 能通过肿瘤内对流增强递送实现局部给药, 这为PARP抑制剂在脑肿瘤放疗的

维持治疗提供了参考^[21]。I期OPARATIC试验发现低浓度(100 ~ 1 000 nmol/L)下, 奥拉帕利在测试的6个GBM细胞系中能够显著增加放疗敏感性, 且奥拉帕利与低剂量替莫唑胺联合使用安全性和耐受性良好, 值得注意的是, 为减轻奥拉帕利的血液学毒性, 需间歇减量给药^[26]。相关临床试验也在开展, II期临床试验(NCT03212274)评估奥拉帕利在复发/进行性IDH1/2突变实体瘤包括GBM中的疗效, 另一项II期临床试验(NCT03561870)评估奥拉帕利在复发性IDH突变高级别GBM中的疗效。另外, 肿瘤电场治疗(tumor-treating fields, TTFs)与尼拉帕利治疗复发性GBM的II期临床试验(NCT04221503)也正在开展。

错配修复(mismatch repair, MMR)缺陷的出现是GBM对化疗药物替莫唑胺产生获得性耐药的常见机制。研究发现不依赖于O-6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O-6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)和PTEN, 替莫唑胺联合PARP抑制剂可用于克服化疗药物获得性耐药性^[27]。相关临床试验正在开展, I期临床试验(NCT01390571)研究奥拉帕利和替莫唑胺治疗复发性GBM患者的不良反应和最佳剂量。另一项I期临床试验(NCT03749187)研究帕米帕利和替莫唑胺治疗新诊断或复发的IDH1/2突变GBM患者的不良反应和最佳剂量。II期临床试验研究维拉帕利、替莫唑胺联合放疗在治疗新诊断的没有H3K27M或BRAFV600突变的恶性GBM患者的疗效。II/III期临床试验(NCT02152982)研究替莫唑胺和维拉帕利在治疗新诊断的多形性GBM患者的疗效。

1.2.4 白血病 急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种具有遗传多样性和侵袭性的血液恶性肿瘤。近年来不断有揭示白血病发生的分子机制, 虽然在白血病中与DNA损伤修复相关的基因组突变频率较低^[28], 但仍有其他基因突变使白血病对PARP抑制剂敏感。在AML中, 研究发现*c-kit*原癌基因突变, *IDH1/2*突变, TP53和BCL6辅抑制因子(recombinant Bcl6 corepressor, Bcor)突变, Fms样酪氨酸激酶3基因内部串联重复(Fms-like tyrosine kinase 3 internal-tandem duplication, FLT3-ITD)和TET甲基胞嘧啶双加氧酶2(ten eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2, TET2)缺失, 基质抗原2(stromal antigen 2, STAG2)

突变,这些基因改变均使患者对 PARP 抑制剂敏感。在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中,转录因子 3-肝白血病因子(transcription factor 3-hepatic leukemia factor, TCF3-HLF), TET1 突变使患者对 PARP 抑制剂敏感,尚未在 ALL 中发现阻碍 PARP 敏感性的基因改变^[28]。这为 PARP 抑制剂在白血病中应用可行性提供了理论基础。研究分析 339 例细胞遗传学正常的 AML (cytogenetically normal acute myeloid leukemia, CN-AML)患者中 PARP-1 的表达,发现与正常骨髓细胞相比, CN-AML 患者细胞中 PARP-1 表达显著增加,且 PARP-1 表达高的患者总生存期短^[29]。临床前研究发现维拉帕利可有效增强烷化剂替莫唑胺在 AML 中的疗效。基于此, I 期临床试验(NCT01139970)^[30]研究维拉帕利联合替莫唑胺治疗 AML 患者的不良反应和最佳剂量,安全性和耐受性良好。其他相关临床试验也在开展中, I 期临床试验(NCT05101551)研究他拉唑帕利与常规化疗拓扑替康+吉西他滨(gemcitabine)联合治疗 AML 患者的安全性,并确定联合使用时的最大耐受剂量(maximal tolerable dose, MTD)。II 期临床试验(NCT03953898)研究奥拉帕利在治疗复发、难治性或骨髓增生异常综合征的 AML 患者中的效果。

1.2.5 宫颈癌 宫颈癌(cervical cancer, CC)是常见的导致女性患癌死亡的癌种。研究发现 CC 中信号转导和转录激活因子 1(signal transduction and activation of transcription 1, STAT1)可在转录和转录后水平上调节 CC 细胞中 PARP-1 的表达,使用 PARP 抑制剂可选择性提高抗性 CC 细胞对药物治疗的敏感性。GEPIA 和 TCGA 数据库分析表明, CC 中 PARP-1 mRNA 高于正常组织,并且 PARP-1 mRNA 表达水平的增加与 CC 患者不良预后相关^[31],这提示 PARP 抑制剂可能作为 CC 化疗后的维持治疗。I 期临床试验(NCT#01281852)^[32]研究了维拉帕利、紫杉醇(paclitaxel)和顺铂(cisplatin)联合治疗持续性和复发性 CC 患者时的不良反应和 MTD,发现组合治疗剂量安全可行,29 名可分析患者的 ORR 为 34%。相关临床研究也在进行中, II 期临床试验帕博利珠单抗(pembrolizumab)联合奥拉帕利治疗 CC(NCT04483544),卢卡帕利联合贝伐珠单抗(bevacizumab)治疗 CC(NCT03476798)、

第二代 PARP 抑制剂 AZD5305 与抗癌药联合治疗晚期实体瘤包括 CC(NCT04644068)的研究正在开展, PARP 抑制剂有望在 CC 治疗中发挥作用。

2 PARP 抑制剂的耐药机制及解决策略

2.1 PARP 抑制剂的耐药机制

PARP 抑制剂虽然在恶性肿瘤的治疗中发挥重要的作用,但也不可避免地会产生耐药,这对靶向治疗造成了巨大阻碍。目前, PARP 抑制剂的主要耐药机制有以下几点:(1)HRR 的恢复:这是 PARP 抑制剂获得性耐药经典的机制之一,由于回复突变或 NHEJ 活性的抑制使 HRR 恢复,肿瘤细胞继续存活。回复突变指二次突变重新激活 BRCA1/2, BRCA1/2 的开放阅读框恢复,从而使其蛋白活性恢复,导致肿瘤细胞 DNA 损伤功能恢复,最早在被诊断患有 BRCA 突变的乳腺癌和卵巢癌患者中发现^[33]。除此之外,对于 DSB 损伤,主要有 NHEJ 和 HRR 两种修复, P53 结合蛋白 1(p53-binding protein 1, 53BP1)是一种参与 NHEJ 的蛋白质,在 G₁ 期保护 DSB 末端免受外切核酸酶处理。在 BRCA 突变细胞中, DSB 主要通过 NHEJ 途径修复, 53BP1 的下调或缺失导致 HRR 功能部分恢复,从而引起耐药^[34]。(2)药物外排蛋白过表达:迄今为止开发的部分 PARP 抑制剂长期用药会导致 P-糖蛋白和乳腺癌抗性蛋白水平上调使药物外排增加,引起药物浓度降低,从而产生耐药。(3)药物靶点的变化: PARP-1 点突变、启动子甲基化均引起 PARP-1 蛋白水平降低,从而导致 PARP 抑制剂的获得性耐药。(4)致死性 DNA 损伤减少:复制叉稳定性增加使 DNA 链不能被降解,不能形成足够的致死性 DNA 损伤也导致对 PARP 抑制剂耐药。

2.2 PARP 抑制剂耐药解决策略

2.2.1 PARP 抑制剂与 DNA 损伤修复抑制剂联用 PARP 抑制剂的功能决定了其耐药机制并不集中在靶标蛋白突变上,肿瘤细胞倾向于改变 DNA 损伤修复状态导致耐药。在 DNA 损伤修复过程中,除了 PARP-1 外,其他相关蛋白也参与损伤修复,如共济失调-毛细血管扩张突变蛋白(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)被 DSB 招募并执行检查点信号和 DNA 修复;共济失调毛细血管扩张 Rad3 相关蛋白(ataxia telangiectasia-mutated and Rad3 related, ATR)能被复制压力激活,从而稳定

和重启复制叉;细胞周期检查点激酶 1/2 (checkpoint kinase 1/2, ChK1/2) 是在 ATR 和 ATM 下游起作用的激酶;WEE1 是一种典型的检查点激酶,对有丝分裂负调节;磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)能够稳定 HRR,控制 DNA 修复断裂。若作为单药治疗,这些靶点抑制剂的疗效取决于相关的生物学功能。由于每种抑制剂针对靶点的局限性,DNA 损伤修复抑制剂之间联合治疗可能是一种可行的治疗策略^[35]。

CDK4/6 抑制剂帕博西尼 (palbociclib) 能与 CDK4 单独结合,抑制细胞周期从 G₁ 期进入 S 期从而使肿瘤细胞死亡,已获 FDA 批准治疗晚期乳腺癌。最近研究表明,帕博西尼和奥拉帕利联用可抑制三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 生长。在奥拉帕利耐药的乳腺癌细胞中,Wnt 信号通路被激活并导致奥拉帕利抗性,通过与帕博西尼联合治疗可提高奥拉帕利的疗效^[36]。在前列腺癌中也得到了一致效果。膀胱癌中也发现他拉唑帕利和帕博西尼组合可有效增强 BRCA 突变患者的疗效^[37]。除此之外,在 TNBC 中发现 CDK12 抑制剂也可以增加肿瘤细胞对 PARP 抑制剂的敏感性^[38],提示联合 PARP 抑制剂和 CDK 抑制剂可能是一个有前景的策略。

WEE1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族中的一员,是 DNA 损伤修复通路和细胞周期相关的重要激酶。研究表明在 TNBC, SCLC 和胰腺癌中,PARP 抑制剂与 WEE1 抑制剂联用可增加治疗效果,减轻 WEE1 抑制剂的毒性作用^[39]。AML 和 ALL 中也发现 WEE1 抑制剂 adavosertib 和奥拉帕利的协同作用,AML 鼠模型中得到证实^[40]。这给临床试验的可行性提供了基础。

ATR 是磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶蛋白家族成员,被激活后可调控细胞周期阻滞、启动复制叉和修复 DNA 损伤等。在小鼠皮下和原位肺癌模型中发现 ATR 抑制剂 ceralasertib 联合奥拉帕利大大增强了对皮下肿瘤的疗效^[41]。在 GBM 中也发现 ATR 抑制剂 berzosertib 与 PARP 抑制剂联合可延长携带 GSC 衍生原位肿瘤的小鼠的生存期,即便对 PARP 抑制剂无反应或难治性肿瘤也有效果^[42]。除此之外,研究显示缺失 ATM 基因的前列腺癌患

者对 PARP 抑制剂联合 ATR 抑制剂高度敏感^[43]。奥拉帕利联合 ceralasertib 在复发性高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC) 中的临床试验 (NCT03462342) 也正在进行。

CHK1 抑制剂 prexasertib 与奥拉帕利联合在 HGSOC 患者源性异种移植耐药模型中产生了显著的肿瘤抑制作用^[44]。在此基础上,进一步发现 CHK1 抑制剂不仅可用于 HR 修复功能正常且对 PARP 抑制剂具有固有抗性的肿瘤,还可克服已恢复 HR 修复功能的 BRCA 突变性肿瘤对 PARP 抑制剂的耐药性^[45]。随后的临床试验研究了 prexasertib 联合奥拉帕利对 PARP 抑制剂耐药 HGSOC 患者的缓解作用。发现 18 名患者中有 4 名得到了缓解,显示联合治疗有初步疗效^[46]。

PI3K 在肿瘤细胞的生长转移与扩散中发挥着关键作用。在 GBM 中发现卢卡帕利和 PI3K 抑制剂 buparlisib 同时治疗具有协同抗癌作用^[47]。在 BRCA 突变的 TNBC 中也发现 buparlisib 与奥拉帕利联合能够扩大奥拉帕利的应用^[48]。除此之外,buparlisib 和他拉唑帕利在 SCLC 细胞系和异种移植瘤中显示出显著活性^[49]。这在临床试验中得到了验证,I 期临床试验研究了 buparlisib 和奥拉帕利联合给药对复发性乳腺癌或卵巢癌的疗效,发现在可评价的 59 名患者中,卵巢癌有效率为 29%,乳腺癌有效率为 28%,疾病稳定率近 50%,总的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 76%^[50]。提示联合给药的可行性。

c-Met 是受体酪氨酸激酶家族成员。c-Met 信号通路激活促使肿瘤形成、侵袭和转移。研究发现 c-Met 可通过磷酸化 PARP-1 增加其酶活,从而引起乳腺癌细胞对 PARP 抑制剂产生抵抗。联合使用 c-Met 和 PARP 抑制剂可以协同阻止乳腺癌细胞的生长,在小鼠的肺癌模型中也有一致的效果^[51]。胃癌、HCC、前列腺癌、胰腺癌中也有相似的结果。卡博替尼 (cabozantinib) 和帕米帕利联合治疗实体瘤的临床试验 (NCT05038839) 正在进行,提示联合 c-Met 抑制剂和 PARP 抑制剂是一种有前景的策略。

2.2.2 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联用

目前研究发现的免疫检查点有程序性死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1, PD-1)、程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 以及

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic tlymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)。针对这些靶点设计的免疫检查点抑制剂能够激活肿瘤免疫应答反应,实现抗肿瘤作用。研究发现尼拉帕利可上调卵巢癌细胞表面PD-L1的表达,增强CD8⁺T的比例和功能,对肿瘤微环境产生免疫抑制作用^[52]。与免疫检查点抑制剂联合治疗可诱导肿瘤细胞对PARP抑制剂敏感,且联用比单用有更强的抗肿瘤活性^[53],因此联合PARP抑制剂和免疫检查点抑制剂不失为一种有前景的策略。胰腺癌中发现与帕米帕利单药相比,帕米帕利联合PD-1/PD-L1抑制剂显著增强了治疗效果,且这种作用不依赖BRCA的状态^[54]。在乳腺癌、卵巢癌中也得到了一致的结果。基于此,相关临床试验已经开展并获得了不错的结果,I/II期临床试验(NCT02657889)^[55]评估尼拉帕利和帕博利珠单抗联合治疗TNBC或复发性卵巢癌患者的安全性和有效性,并确定了临床试验II期推荐剂量(recommended phase II dose,RP2D)。MEDIOLA试验(NCT02734004)^[56]评估奥拉帕利与度伐单抗(durvalumab)联合用于BRCA2突变的转移性乳腺癌和卵巢癌患者的安全性和活性,结果显示在32例卵巢癌患者中,28周DCR为65.6%,ORR为71.9%,其中7例患者达到了完全缓解(complete remission,CR)。在30例乳腺癌患者中,28周DCR为50%,缓解持续时间(duration of response,DOR)为9.2个月,PFS为8.2个月,OS为21.5个月,这提示PARP抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤是可行的。除此之外,PARP抑制剂联合帕博利珠单抗(NCT02861573、NCT03834519)和度伐单抗(NCT03810105、NCT03810105)治疗晚期前列腺癌,奥拉帕利联合抗CTLA4抗体曲美木单抗(tremelimumab)(NCT02571725)治疗复发性卵巢癌,奥拉帕利联合度伐单抗(NCT02484404)治疗晚期实体瘤,这些临床试验均在开展中。

2.2.3 PARP抑制剂与抗血管生成药物联用 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)具有促进血管新生和再生的功能。VEGFR抑制剂通过抑制肿瘤细胞的血管生成,减少肿瘤细胞的营养获取,最终达到治疗目的。研究发现VEGFR3抑制剂能够诱导HRR相关蛋白质BRCA1/2和RAD51的下调,对增强PARP抑制剂的

敏感性具有潜在价值,因此联合VEGFR抑制剂和PARP抑制剂治疗成为一种选择。在卵巢癌异种移植瘤中发现VEGFR抑制剂西地尼布(cediranib)能够增加奥拉帕利的敏感性,且这种作用和BRCA状态无关^[57]。相关临床研究也给患者带来了希望。II期EVOLVE研究^[58](NCT02681237)评估了奥拉帕利联用西地尼布对PARP抑制剂治疗失败的HGSOC患者的疗效。34名患者分为3组:治疗后的铂敏感患者(PS组)、治疗后的铂耐药患者(PR组)、治疗中进展并再次化疗(PE组)。BRCA突变比例分别是9/11(PS组),8/10(PR组),7/13(PE组),共有4名患者治疗后有部分反应(PR组2名,PE组2名),18名患者维持稳定,一年后总生存率PS组为81.8%,PR组为64.8%,PE组为39.1%。提示PARP抑制剂治疗失败后联用西地尼布是可行的,这是目前评估PARP抑制剂治疗失败及相关组织基因组耐药机制的最大前瞻性临床试验。另一项II期临床试验(NCT02354131)研究了尼拉帕利单药与尼拉帕利和贝伐珠单抗联合治疗铂敏感复发性卵巢癌的疗效,发现与单独使用尼拉帕利相比,联用组PFS显著提高(11.9个月 *vs* 5.5个月)^[59]。除此之外,其他相关的临床试验也给出了肯定的答复。I期临床试验(NCT01116648)验证了西地尼布和奥拉帕利的组合在卵巢癌患者的可行性。其他相关临床试验正在进行中,如II/III期临床试验(NCT02502266)研究西地尼布和奥拉帕利联合在复发性卵巢癌中的疗效。II期临床试验(NCT03117933)比较奥拉帕利单药、西地尼布联合奥拉帕利或紫杉醇在铂耐药乳腺癌患者中的疗效。

2.2.4 PARP抑制剂与其他化疗药物联用 大多数化疗药物的作用机制是直接间接损伤DNA链从而杀伤肿瘤细胞,大量临床前数据表明PARP抑制剂联用化疗药物具有协同增效的作用。PARP抑制剂与烷化剂替莫唑胺或卡铂联合治疗实体瘤的临床前研究已有很多,临床试验也相继开展^[9,11,26,30]。PARP抑制剂与拓扑异构酶(topoisomerase,Topo)抑制剂联合应用使肿瘤细胞合成致死的研究也有很多,I期临床试验发现维拉帕利联合拓扑替康治疗AML^[60],维拉帕利联合伊立替康(irinotecan)治疗晚期实体瘤^[61]都是可行的,他拉唑帕利联合拓扑替康治疗AML患者

(NCT05101551), 维拉帕利联合拓扑替康治疗实体瘤(NCT01012817)的临床试验正在进行中。此外, 蒽环类化疗药物多柔比星(adriamycin), 抗代谢类化疗药物卡培他滨(capecitabine), 蛋白酶体抑制剂类化疗药物硼替佐米(bortezomib)与PARP抑制剂也体现出良好的协同作用。

3 总结与展望

作为一种新型抗肿瘤药物, PARP抑制剂一方面在HRD的肿瘤治疗中起着重要的作用, 另一方面, 针对PARP抑制剂治疗局限性, 采用PARP抑制剂与其他抗肿瘤药物联合应用也表现出良好的疗效, 但PARP抑制剂仍面临着重大的挑战: (1)联合用药的安全性: 在联用其他药物克服耐药性的同时, 如何在保证疗效的同时减轻不良反应。(2)HRD检测手段: 除了HRR基因突变检测和基因瘢痕检测, 能否研究其他精确高效的手段或工具检测HRR相关基因的突变, 降低患者检测成本。(3)PARP抑制剂敏感的生物标志物: 随着PARP抑制剂临床研究及临床前研究的不断进行, 有必要筛选出针对PARP抑制剂敏感的生物标志物。通过分析血液, 尿液, 粪便和肿瘤组织样本, 确定对PARP抑制剂敏感的生物标志物, 有利于实验精准治疗。这个艰巨的任务需要密切的多学科合作, 才能最终应用于临床实践。(4)PARP抑制剂在其他癌种中的应用: 目前PARP抑制剂在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌中得到了广泛应用, 这基于PARP1的合成致死效应。是否能从其他方面如PARP1对增殖、免疫、侵袭转移等的影响来探讨PARP抑制剂在其他非HRD癌种中应用的合理性值得思考。总之, PARP抑制剂有望给更多的恶性肿瘤患者带来希望。

References

- [1] Zhu H, Wei MY, Xu J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 49.
- [2] Wen H. Chinese expert consensus on management of adverse events of PARP inhibitor (2021 ed) [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet* (中国实用妇科与产科杂志), 2021, **37**(11): 1119-1130.
- [3] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai ZW, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes [J]. *Br J Cancer*, 2018, **119**(11): 1401-1409.
- [4] Golan T, Kindler HL, Park JO, et al. Geographic and ethnic heterogeneity of germLine BRCA1 or BRCA2 mutation prevalence among patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, **38**(13): 1442-1454.
- [5] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, **381**(25): 2391-2402.
- [6] Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(1): 162-174.
- [7] Byers LA, Wang J, Nilsson MB, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1 [J]. *Cancer Discov*, 2012, **2**(9): 798-811.
- [8] de Bono J, Ramanathan RK, Mina, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germLine BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers [J]. *Cancer Discov*, 2017, **7**(6): 620-629.
- [9] Atrafi F, Groen HJM, Byers LA, et al. A phase I dose-escalation study of veliparib combined with carboplatin and etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer and other solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(2): 496-505.
- [10] Owonikoko TK, Dahlberg SE, Khan SA, et al. A phase 1 safety study of veliparib combined with cisplatin and etoposide in extensive stage small cell lung cancer: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2511) [J]. *Lung Cancer*, 2015, **89**(1): 66-70.
- [11] Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, 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.
- [12] Willis SE, Winkler C, Roudier MP, et al. Retrospective analysis of Schlafen11 (SLFN₁₁) to predict the outcomes to therapies affecting the DNA damage response [J]. *Br J Cancer*, 2021, **125**(12): 1666-1676.
- [13] Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, et al. Combination olaparib and temozolomide in relapsed small-cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2019, **9**(10): 1372-1387.
- [14] Laird JH, Lok BH, 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.
- [15] Marcar L, Bardhan K, Gheorghiu L, et al. Acquired resistance of EGFR-mutated lung cancer to tyrosine kinase inhibitor treatment promotes PARP inhibitor sensitivity [J]. *Cell Rep*, 2019, **27**(12): 3422-3432.e4.

- [16] Zhang ZM, Lian XJ, Xie W, *et al.* Role of PARP1-mediated autophagy in EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1):20924.
- [17] Yang XD, Kong FE, 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.
- [18] Wang C, Tang HY, Geng AK, *et al.* Rational combination therapy for hepatocellular carcinoma with PARP1 and DNA-PK inhibitors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(42):26356-26365.
- [19] Lin L, Zhang YD, Chen ZY, *et al.* The clinicopathological significance of miR-149 and PARP-2 in hepatocellular carcinoma and their roles in chemo/radiotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2016, **37**(9):12339-12346.
- [20] Wang S, Yang FJ, Wang X, *et al.* PARP-1 promotes tumor recurrence after warm ischemic liver graft transplantation via neutrophil recruitment and polarization [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(51):88918-88933.
- [21] Jannetti SA, Carlucci G, Carney B, *et al.* PARP-1-targeted radiotherapy in mouse models of glioblastoma [J]. *J Nucl Med*, 2018, **59**(8):1225-1233.
- [22] Wu SF, Gao F, Zheng SY, *et al.* EGFR amplification induces increased DNA damage response and renders selective sensitivity to talazoparib (PARP inhibitor) in glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(6):1395-1407.
- [23] Boukerroucha M, Josse C, Segers K, *et al.* BRCA1 germLine mutation and glioblastoma development: report of cases [J]. *BMC Cancer*, 2015, **15**:181.
- [24] Xavier MA, Rezende F, Titze-de-Almeida R, *et al.* BRCA1 as a biomarker of susceptibility to PARP inhibitors in glioblastoma multiforme [J]. *Biomolecules*, 2021, **11**(8):1188.
- [25] Ghorai A, Mahaddalkar T, Thorat R, *et al.* Sustained inhibition of PARP-1 activity delays glioblastoma recurrence by enhancing radiation-induced senescence [J]. *Cancer Lett*, 2020, **490**:44-53.
- [26] Hanna C, Kurian KM, Williams K, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial [J]. *Neuro Oncol*, 2020, **22**(12):1840-1850.
- [27] Wu SF, Li XL, Gao F, *et al.* PARP-mediated PARylation of MGMT is critical to promote repair of temozolomide-induced O6-methylguanine DNA damage in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2021, **23**(6):920-931.
- [28] Padella A, Ghelli Luserna Di Rorà A, Marconi G, *et al.* Targeting PARP proteins in acute leukemia: DNA damage response inhibition and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, **15**(1):10.
- [29] Li X, Li CY, Jin JR, *et al.* High PARP-1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia and PARP-1 inhibitor and SAHA-bendamustine hybrid inhibitor combination treatment synergistically enhances anti-tumor effects [J]. *EBioMedicine*, 2018, **38**:47-56.
- [30] Gojo I, Beumer JH, Pratz KW, *et al.* A phase 1 study of the PARP inhibitor veliparib in combination with temozolomide in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(3):697-706.
- [31] Raspaglio G, Buttarelli M, Filippetti F, *et al.* Stat1 confers sensitivity to radiation in cervical cancer cells by controlling Parp1 levels: a new perspective for Parp1 inhibition [J]. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(10):933.
- [32] Thaker PH, Salani R, Brady WE, *et al.* A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: an NRG Oncology Study (NCT#01281852) [J]. *Ann Oncol*, 2017, **28**(3):505-511.
- [33] Yamashita N, Kanno Y, Saito N, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor counteracts pharmacological efficacy of doxorubicin via enhanced AKR1C3 expression in triple negative breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **516**(3):693-698.
- [34] Noordermeer SM, Adam S, Setiaputra D, *et al.* The shieldin complex mediates 53BP1-dependent DNA repair [J]. *Nature*, 2018, **560**(7716):117-121.
- [35] 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.
- [36] Wang SP, Li Y, Huang SH, *et al.* Discovery of potent and novel dual PARP/BRD4 inhibitors for efficient treatment of pancreatic cancer [J]. *J Med Chem*, 2021, **64**(23):17413-17435.
- [37] Klein FG, Granier C, Zhao YL, *et al.* Combination of talazoparib and palbociclib as a potent treatment strategy in bladder cancer [J]. *J Pers Med*, 2021, **11**(5):340.
- [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] Fang Y, McGrail DJ, Sun CY, *et al.* Sequential therapy with PARP and WEE1 inhibitors minimizes toxicity while maintaining efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2019, **35**(6):851-867.
- [40] 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.
- [41] Tran Chau V, Liu W, Gerbé de Thoré M, *et al.* Differential therapeutic effects of PARP and ATR inhibition combined with radiotherapy in the treatment of subcutaneous versus orthotopic lung tumour models [J]. *Br J Cancer*, 2020, **123**(5):762-771.
- [42] Ning JF, Stanciu M, Humphrey MR, *et al.* Myc targeted CDK18

- promotes ATR and homologous recombination to mediate PARP inhibitor resistance in glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):2910.
- [43] Neeb A, Herranz N, Arce-Gallego S, et al. Advanced prostate cancer with ATM loss: PARP and ATR inhibitors [J]. *Eur Urol*, 2021, **79**(2):200-211.
- [44] Parmar K, Kochupurakkal BS, Lazaro JB, et al. The CHK₁ inhibitor prexasertib exhibits monotherapy activity in high-grade serous ovarian cancer models and sensitizes to PARP inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(20):6127-6140.
- [45] Gralewska P, Gajek A, Marczak A, et al. Participation of the ATR/CHK₁ pathway in replicative stress targeted therapy of high-grade ovarian cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, **13**(1):39.
- [46] Do KT, Kochupurakkal B, Kelland S, et al. Phase 1 combination study of the CHK₁ inhibitor prexasertib and the PARP inhibitor olaparib in high-grade serous ovarian cancer and other solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, **27**(17):4710-4716.
- [47] Zhang SL, Peng X, Li XF, et al. BKM120 sensitizes glioblastoma to the PARP inhibitor rucaparib by suppressing homologous recombination repair [J]. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(6):546.
- [48] Li Y, Wang YT, Zhang WP, et al. BKM120 sensitizes BRCA-proficient triple negative breast cancer cells to olaparib through regulating FOXM1 and Exo1 expression [J]. *Sci Rep*, 2021, **11**(1):4774.
- [49] Cardnell RJ, Feng Y, Diao LX, et al. Proteomic markers of DNA repair and PI3K pathway activation predict response to the PARP inhibitor BMN 673 in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(22):6322-6328.
- [50] Matulonis UA, Wulf GM, Barry WT, et al. Phase I dose escalation study of the PI₃kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, **28**(3):512-518.
- [51] Du Y, Yamaguchi H, Wei YK, et al. Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors [J]. *Nat Med*, 2016, **22**(2):194-201.
- [52] Meng JY, Peng J, Feng J, et al. Niraparib exhibits a synergistic anti-tumor effect with PD-L1 blockade by inducing an immune response in ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2021, **19**(1):415.
- [53] Jiao SP, Xia WY, Yamaguchi H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(14):3711-3720.
- [54] Wang YL, Zheng K, Xiong H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and provides a new combination therapy in pancreatic cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, **12**:762989.
- [55] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, 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.
- [56] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germLine BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(9):1155-1164.
- [57] Bizzaro F, Fuso Nerini I, Taylor MA, et al. VEGF pathway inhibition potentiates PARP inhibitor efficacy in ovarian cancer independent of BRCA status [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, **14**(1):186.
- [58] Lheureux S, Oaknin A, Garg S, et al. EVOLVE: a multicenter open-label single-arm clinical and translational phase II trial of cediranib plus olaparib for ovarian cancer after PARP inhibition progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(16):4206-4215.
- [59] Mirza MR, Ávall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOV2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(10):1409-1419.
- [60] Pratz KW, Rudek MA, Gojo I, et al. A phase I study of topotecan, carboplatin and the PARP inhibitor veliparib in acute leukemias, aggressive myeloproliferative neoplasms, and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(4):899-907.
- [61] LoRusso PM, Li J, Burger A, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor veliparib (ABT-888) in combination with irinotecan in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(13):3227-3237.