



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.03

文章编号: 2095-1264(2025)01-0021-11

PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制 及克服耐药策略的研究进展

郝静, 邓鹏, 刘诗妮, 陈剑锋, 谭静

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室/广东省恶性肿瘤临床医学研究中心/中山大学肿瘤防治中心,
广东广州, 510060)

摘要: 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (PARPi) 是一种十分有效的卵巢癌靶向治疗手段。已有多种 PARPi 被批准用于卵巢癌一线治疗和复发后的维持治疗。尽管 PARPi 应用前景广阔, 但耐药问题十分突出。近年来, PARPi 的耐药机制及克服耐药的策略已成为国内外研究热点, 本文综述了 PARPi 治疗卵巢癌的最新进展及其耐药机制, 旨在为扩大 PARPi 的临床应用提供思路和参考。

关键词: 卵巢癌; PARP 抑制剂; 耐药

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

Research progress of drug resistance mechanism of PARP inhibitors in ovarian cancer treatment and strategies to overcome drug resistance

HAO Jing, DENG Peng, LIU Shini, CHEN Jianfeng, TAN Jing

(State Key Laboratory of Oncology in South China / Guangdong Clinical Research Center for Cancer / Sun Yat-sen University
Cancer Center, Guangzhou, 510060, Guangdong, China)

Abstract: The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) represent a highly effective targeted therapeutic approach for ovarian cancer. Various PARPi have been approved for the first-line treatment of ovarian cancer and maintenance therapy after recurrence. Despite their broad application prospects, the prominent issue of drug resistance remains a critical challenge. In recent years, studies related to the resistance mechanism of PARPi and strategies to overcome drug resistance have become a research focus both domestically and internationally. This article reviews the latest advancements in PARPi-based therapies for ovarian cancer and their resistance mechanism, aiming to provide insights and references for expanding the clinical application of PARPi.

Keywords: Ovarian cancer; PARP inhibitors; Drug resistance

0 前言

卵巢癌 (ovarian cancer) 是致死率最高的妇科恶性肿瘤, 且每年新增确诊病例和死亡病例不断升高^[1-2]。卵巢癌发病隐匿, 缺乏有效的早期诊断方法, 约 70% 的患者在确诊时已处于晚期, 并伴有腹部远处侵袭和转移^[3, 4]。目前, 卵巢癌的主要治疗

策略是肿瘤减灭术联合铂类药物化疗, 但仍有超过一半的患者对铂类药物产生耐药, 并且在 3 年内复发^[5-6]。多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitor, PARPi) 的应用开辟了卵巢癌精准治疗的新方向, 并有多种 PARPi 被批准用于治疗卵巢癌^[7]。然而, 随着 PARPi 在临床中的广泛应用, 耐药性的产生成为亟

作者简介: 郝静, 女, 博士研究生, 研究方向为生物与医药。

*通信作者: 谭静, 男, 博士, 教授, 研究方向为表观遗传调控与肿瘤治疗抵抗。

待解决的重要问题。本文系统性阐述了 PARPi 的作用原理、耐药机制和克服耐药的相关策略,以期为扩大 PARPi 的临床应用提供新思路。

1 PARP 与 PARPi 的作用机制

PARP 家族酶通过 ADP 核糖基化 (ADP-ribosylation) 反应,在 DNA 损伤修复、基因表达调控及细胞凋亡等过程中发挥关键作用。聚 ADP-核糖基化 (poly ADP-ribosylation, PARylation) 是一种特定的 ADP-核糖基化形式,指的是 PARP 将 PAR 链共价连接至核蛋白上。在 PARP 家族中,PARP1 是主导酶,其活性约占 DNA 损伤诱导的 PARylation 反应的 80%。在 DNA 损伤响应中,PARP1 迅速定位至单链 DNA 断裂 (single strand break, SSB) 和双链 DNA 断裂 (double strand break, DSB) 位点,并在与单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA) 结合后通过 PARylation 修饰自身及其他蛋白,进而招募 DNA 修复相关因子^[8]。而 BRCA1 和 BRCA2 在细胞周期 S 期和 G₂/M 期进一步参与下游调控,以调节 DSB 修复的主要途径之一——同源重组修复 (homologous recombination repair, HR)。BRCA1 通过促进 DSB 末端切除来启动 HR,并与 BRCA2 及 PALB2 协同作用,促进 RAD51 蛋白向切除后的 ssDNA 募集^[9]。随后,HR 利用新复制的姐妹染色单体作为模板,实现对 DNA 损伤的精确修复。而缺乏 HR 功能的 BRCA1/2 突变型肿瘤细胞则依赖于易错的代偿性 DNA 修复机制,比如非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 和微同源介导末端连接 (microhomology-mediated end joining, MMEJ) 修复^[10]。因此,PARPi 可以通过与 PARP 的催化结构域相结合抑制其活性,阻断 ssDNA 修复,未修复的 SSB 会通过复制叉转变为 DSB,受到此作用的肿瘤细胞会激活 HR 以应对这一错误。但 HR 在携带 BRCA 基因突变的细胞中无法正常启动,使 DNA 损伤加剧,最终导致肿瘤细胞死亡,这就是“合成致死”^[11]。除此之外,PARPi 可以稳定 DNA-PARP 复合体的结构,阻碍其分离,这一过程被称为“捕获”。DNA-PARP 复合物通过阻止损伤部位的 PARylation 和 PARP1 解离释放干扰 PARP1 在 DNA 损伤信号中的催化循环,从而抑制 DNA 后续修复过程。如果 SSB 持续存在,会积累形成 DSB。在存在同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 的细胞中,DSB 无法修复,从而发生合成致死,导致肿瘤细胞死亡^[12]。

大多数卵巢癌患者具有高度不稳定的基因组,表现为以 BRCA1/2 等基因突变介导的 HRD 状态。基因组大数据分析显示,约 10% 的卵巢癌患者携带 BRCA 基因突变,该突变可导致 HR 障碍,PARPi 进一步通过捕获 PARP 并抑制其活性,导致 SSB 修复过程受阻。当 BRCA 蛋白功能缺陷时,HR 也会受阻,NHEJ 难以维持损伤修复过程,导致基因组不稳定,引发细胞周期阻滞和细胞凋亡。因此,BRCA 基因突变成为 PARPi 治疗卵巢癌的一个重要预测因素^[13]。许多临床试验证实,PARPi 能够有效抑制肿瘤增殖和生长,尤其对携带 BRCA1/2 基因突变的卵巢癌具有显著的治疗效果^[14-17]。目前,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准 3 种 PARPi 用于治疗卵巢癌,分别是奥拉帕利 (olaparib)、尼拉帕利 (niraparib) 和卢卡帕利 (rucaparib)。奥拉帕利是最早获批上市的 PARPi,其安全性和治疗效果在携带 BRCA1/2 突变且对铂类药物敏感的患者中已被证实^[18]。尽管奥拉帕利主要用于治疗携带 BRCA1/2 突变的晚期卵巢癌患者,但越来越多的证据表明,BRCA1/2 突变状态不能完全反映患者对 PARPi 的敏感程度,部分未发生 BRCA1/2 突变的患者也可能对 PARPi 治疗敏感,这提示可能存在其他未知机制增强肿瘤细胞对奥拉帕利的敏感性^[19-22]。同样,我们的研究也发现,在卵巢癌细胞系中,PARPi 的敏感性与 DNA 损伤应答基因的突变状态或 HRD 评分之间无显著相关性。进一步的体外研究 (利用 BRCA1/2 缺陷细胞、正常细胞及 PARPi 诱导的耐药细胞模型) 表明,PARPi 的敏感性与 BRCA 突变或 HR 功能状态之间无显著相关性^[23]。这与目前很多临床试验结果及相关机制研究的结论一致,提示 PARPi 的潜在疗效可能扩展至更广泛的卵巢癌患者群体,其敏感性并非仅由 BRCA1/2 突变或 HR 介导的 DNA 修复缺陷状态所决定^[14, 24]。因此,进一步鉴定并探索 PARPi 敏感性的影响因素对于扩大其临床应用具有重要价值。

2 PARPi 耐药的分子机制

PARPi 耐药具有多种分子机制,通过诱导 HRD 或靶向 HR 基因的策略诱发合成致死,可以提高 PARPi 的疗效^[25]。目前,PARPi 耐药的主要分子机制可以归纳为以下 3 个方面:(1) HR 信号的恢复激活。主要通过 BRCA1/2 及 RAD51C/D、PALB2 等 HR 相关基因恢复突变或表观遗传学修饰恢复表达等

实现。(2) PARP 功能异常。如 c-MET 磷酸化 PARP1 使其活性增强,抑制 PARPi 与 PARP1 结合,导致 PARPi 耐药^[26]。(3) DNA 复制稳定性增强。复制叉稳定性增强可以稳定基因组,减少对 DNA 损伤修复的依赖,从而导致 PARPi 耐药^[27]。

2.1 HR 信号的恢复激活

多项研究表明,一些肿瘤细胞对 PARPi 产生耐药是由于某些 HR 基因的遗传变异或表观遗传修饰。遗传变异方面,如在 PARPi 耐药细胞中,BRCA1/2、RAD51C/D 突变肿瘤细胞发生二级突变(secondary mutation),使得上述基因再次翻译,恢复由 PARPi 损害的 DNA 损伤修复能力^[28]。p53 结合蛋白 1(p53-binding protein 1, 53BP1)在维持 HR 与 NHEJ 的平衡中起着至关重要的作用。研究发现,53BP1 缺失可能通过促进末端 DNA 的加工形成 ssDNA 并恢复 HR 功能。而在 BRCA1 缺陷小鼠乳腺肿瘤模型中,体细胞中 53BP1 丢失引起 HR 部分恢复,从而导致奥拉帕利耐药^[29]。此外,在小鼠和人肿瘤细胞系中,REV7 基因缺失可通过恢复 C 末端结合蛋白互作蛋白(C-terminal binding protein interacting protein, CtIP)依赖的 DSB 末端切除功能,促使 HR 恢复,最终介导 PARPi 耐药^[30]。表观遗传方面,BRD4 抑制剂可通过耗竭 DSB 末端切除关键蛋白 CtIP,诱导 HRD,与 PARPi 产生协同致死效应,逆转 PARPi 耐药^[25]。研究显示,组蛋白去乙酰化酶 SIRT6 与染色质重塑因子 CHD4 协同作用,在 DNA 损伤响应中促进染色质开放,SIRT6 或 CHD4 缺失可导致染色质紧缩和 DNA 修复蛋白招募障碍,这些变化导致 HR 缺陷,增强细胞对 PARPi 的敏感性^[31]。DNA 发生损伤后,BRD9 的溴基结构域与 RAD54 相互作用,并促进 RAD54 与 RAD51 的相互作用,这对于维持 HR 功能至关重要,抑制 BRD9 的表达可增强肿瘤细胞对奥拉帕利的敏感性^[32]。另一项研究显示,C/EBP β 可通过增强高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous disease, HGSOC)的 HR 来促进 PARPi 耐药^[33]。

2.2 PARP 功能异常

多项研究表明,PARP 功能异常与 PARPi 耐药密切相关。有研究显示,抑制 PI3K 可增加 DNA 损伤标志——PARylation 与 γ -H2AX 的水平,但减少 Rad51 焦点的形成,PI3K 抑制剂与奥拉帕利联合可显著抑制肿瘤生长^[34]。另一项研究显示,受体酪氨酸激酶 c-Met 与 PARP1 结合并磷酸化 PARP1 的酪氨酸残基 907(PARP1 pY907),PARP1 pY907 可增

强 PARP1 的活性并抑制其与 PARPi 结合,从而使肿瘤细胞对 PARPi 产生抗性^[26]。通过筛选与 PARPi 敏感性相关的基因,发现 PAR 核糖水解酶(PAR glycohydrolase, PARG)缺失是介导 PARPi 耐药的主要机制,PARG 缺失可恢复 PAR 形成并部分恢复 PARP1 信号通路^[35]。热休克转录因子 1(heat shock transcription factor 1, HSF1)通过支架蛋白 PARP13 招募 PARP1,在 DNA 损伤响应中,自身激活和发生 PARylation 的 PARP1 从 HSF1-PARP13 解离,重新分布到 DNA 损伤位点参与损伤修复。抑制该三元复合物形成和 PARP1 重新分布可抑制 DNA 损伤修复,从而使细胞对 PARPi 耐药^[36]。还有研究显示,激活 N-MYC 驱动的新型 MYCN-PARP-DDR 通路会影响肿瘤细胞对 PARPi 的敏感性^[37]。

2.3 DNA 复制稳定性增强

DNA 复制稳定性增强是导致 PARPi 耐药的重要原因之一。在 PARPi 耐药的 BRCA1/2 缺陷细胞中存在复制叉保护和 DNA 复制应激,去乙酰化酶 USP1 直接与复制叉结合并稳定其结构,从而保护肿瘤细胞免受 PARPi 损伤^[27]。在复制压力和 DNA 损伤条件下,PBRM1 缺失可诱导 R-loop 积累,提高复制压力,从而导致 PARPi 的合成致死作用^[38]。CHK1 抑制剂和 ATR 抑制剂可与 PARPi 协同作用,导致 SSB 和染色体畸变^[39]。我们前期通过对细胞周期激酶抑制剂库进行高通量药物筛选,发现了一种强效的细胞分裂周期蛋白 7(cell division cycle 7, CDC7)抑制剂 XL413,与奥拉帕利具有协同增效作用,二者联合显示了显著的 DNA 损伤和 DNA 复制压力增强作用,导致肿瘤细胞对奥拉帕利的敏感性增加^[23]。

综上所述,PARPi 耐药存在多种分子机制,确定与 PARPi 耐药相关的关键分子事件将有助于开发新的组合治疗方案,这对于改善卵巢癌患者的生存率至关重要。

3 克服 PARPi 耐药的策略

如前所述,PARPi 耐药与表观遗传、细胞周期、细胞信号转导等因素有关,目前克服 PARPi 耐药的相关研究主要集中在 PARPi 耐药机制及与卵巢癌其他疗法联合,并取得了一定的进展。

3.1 联合同源重组途径抑制剂

针对通过继发性遗传改变(如 BRCA1/2 或 HR 途径其他关键基因的继发突变)引起的 PARPi 耐药,与抑制 HR 的药物联合使用可能是增强抗肿瘤

作用的有效策略。DNA 聚合酶 θ (DNA polymerase θ , POL θ 或 POLQ) 是 HR 缺陷的合成致死酶, 因此是 HR 缺陷肿瘤的候选靶点。2021 年, D'Andrea 团队通过高通量小分子筛选, 发现抗生素新生霉素 (novobiocin, NVB) 是一种特异性 POLQ 抑制剂, 可在体内外选择性杀死 HR 缺陷肿瘤细胞。NVB 可直接与 POLQ 的 ATP 酶结构域结合, 抑制其 ATP 酶活性并导致 POLQ 耗竭。在基因工程小鼠模型、异种移植物和患者来源的异种移植物 (patient-derived xenograft, PDX) 模型中均证实, NVB 可抑制伴 HR 缺陷的乳腺肿瘤和卵巢肿瘤形成。研究结果表明, NVB 可单独或与 PARPi 联合用于治疗 HR 缺陷肿瘤, 在 PARPi 获得性耐药肿瘤中也有相应的治疗效果^[40]。另一个有吸引力的分子靶标是热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90), 它介导了 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 所需的几个关键蛋白的成熟和稳定性。2019 年, Denise C. Connolly 团队发现使用小分子抑制剂 ganetespib 靶向抑制 HSP90 可使非 BRCA 突变型卵巢癌细胞对 PARPi 他拉唑帕利 (talazoparib) 敏感。ganetespib 介导的 HSP90 抑制有效降低了关键 DNA 修复和细胞周期检查点蛋白水平, 并破坏了 γ 射线诱导的 DNA 修复^[41]。2022 年, Geoffrey I. Shapiro 团队开展了一项 PARPi 联合 HSP90 抑制剂在晚期实体瘤患者中的临床前和 I 期研究, 通过卵巢癌 PDX 模型评估了奥拉帕利联合 HSP90 抑制剂 onalespib 的耐受性和疗效, 发现该联合方案可以使 BRCA 突变 HGSOC 和 PARPi 获得性耐药患者及伴有 RB 通路改变 (如 CCNE1 扩增、CDKN2A 丢失和 RB1 丢失) 的肿瘤患者病情稳定, 表明奥拉帕利联合 onalespib 具有潜在的临床转化价值, 为克服 PARPi 耐药性提供了潜在方案^[42]。

3.2 联合 NAMPT 抑制剂

PARPs 是一类能够利用 NAD⁺ 合成 PAR 的酶, 可将 ADP-核糖单元添加到目标蛋白质上, 从而进行 PARylation。PARylation 是一种短暂的翻译后修饰, PAR 链可被 PARG 分解成烟酰胺 (nicotinamide, NAM)。烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT) 是 NAD⁺ 生物合成补救途径的限速酶, NAM 可以通过 NAD⁺ 补救途径经 NAMPT 和烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, NMNAT) 再循环成 NAD⁺。PARP1 及其 PARylation 在多个关键途径中发挥作用, 包括 DNA 损伤响应和修复、染

色质重塑及细胞死亡^[43-44]。2020 年, Zhang 等^[45] 使用 NAMPT 抑制剂 (FK866) 联合铂类化疗, 发现其在体外和体内均能抑制卵巢癌细胞生长, 可作为一种有前景的卵巢癌治疗策略。2023 年, Mes-Masson 及其团队使用 NAMPT 抑制剂 (daporinad) 与 PARPi (奥拉帕利) 联合治疗来克服 PARPi 耐药性, 发现奥拉帕利联合 daporinad 可耗尽细胞内的 NAD⁺, 诱导 DSB, 并促进细胞凋亡。因此, 在 PARPi 耐药性背景下, NAMPT 抑制可能为卵巢癌患者提供一个有希望的治疗新选择^[46]。

3.3 联合表观遗传相关的 DNMT、HDAC 和 EZH2 抑制剂

BRCA1 的纯合子甲基化和完全沉默可诱导 HR 缺陷和 PARPi 敏感性, 而在卵巢癌患者来源的 PDX 模型中观察到, BRCA1 和 RDA51 启动子去甲基化可以促进 HR 功能恢复, 从而产生 PARPi 耐药^[47-48]。DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 具有 DNA 甲基化酶活性, 可以提高基因启动子的甲基化水平。DNMT 抑制剂如 5-氮杂胞苷 (阿扎胞苷) 和 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 [地西他滨 (decitabine) 和 guadecitabine] 是胞嘧啶类似物, 需在 DNA 复制过程中掺入基因组 DNA, 通过形成 DNMT-DNA 加合物导致 DNMT 降解, 最终诱导 DNA 低甲基化。Guadecitabine 是第二代 DNMT 抑制剂, 是一种地西他滨类似物, 具有更长的半衰期和更好的稳定性。2019 年, Kenneth P. Nephew 团队发现 guadecitabine 与 PARPi 他拉唑帕利联合可抑制 BRCA 野生型或突变型卵巢癌。此外, DNMT 抑制剂增强了他拉唑帕利对 PARP 的“捕获”。无论 BRCA 突变状态如何, guadecitabine 联合他拉唑帕利均可提高 PARPi 的疗效, 抑制异种移植物肿瘤生长并提高总生存率^[49]。2022 年, Jeong-Won Lee 团队在体外卵巢癌细胞系和体内 PDX 模型中评估了 PARPi (奥拉帕利) 与 DNMT 抑制剂 [5-阿扎胞苷 (5-AZA)] 联合治疗的效果, 再次证明 PARPi 联合 DNMT 抑制剂对卵巢癌细胞有明显的抗肿瘤作用, 可能是卵巢癌的潜在治疗策略, 临床前研究结果也支持该药物组合在 PARPi 耐药肿瘤中的进一步临床探索^[50]。此外, 由于组蛋白去乙酰化是卵巢癌的另一种转录沉默机制, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 可以通过抑制非组蛋白去乙酰化来缓解表观遗传基因抑制并发挥抗肿瘤作用^[51-52]。然而, 与 DNMT 抑制剂类似, HDACi 单药对实体瘤的活性较

差。2008 年,一项 HDACi 伏立诺他(vorinostat)单药治疗卵巢癌的 II 期临床试验中,27 例患者仅有 1 例部分缓解,提示 HDACi 与其他药物联合使用可能更有效^[53]。恩替司他(entinostat)是一种选择性 HDAC1/2 抑制剂。2021 年,Dineo Khabele 团队利用多个 HR 功能正常的卵巢癌临床前模型评估了恩替司他的体外和体内抗肿瘤作用,发现恩替司他可以通过抑制 HR 基因表达和扰乱复制叉进程增加奥拉帕利诱导的 DSB,从而导致不可修复的 DNA 损伤,并最终导致细胞死亡,为奥拉帕利和恩替司他联合治疗 HR 功能正常卵巢癌的临床研究提供了临床前支持^[54]。CARM1 是一种精氨酸甲基转移酶,已被证明可通过甲基化参与表观遗传染色质重塑。CARM1 扩增/过表达存在于 20% 的 HGSOC 中,这通常与 BRCA1/2 突变相互排斥。2018 年,Rugang Zhang 团队在两种患者来源的异种移植模型中使用临床适用的小分子抑制剂 GSK126 抑制组蛋白甲基转移酶 EZH2 活性,发现表达 CARM1 的卵巢癌依赖于 EZH2 的活性,抑制 EZH2 可显著抑制表达 CARM1 肿瘤的生长,提高表达 CARM1 卵巢癌小鼠的存活率^[55]。2020 年,该团队评估了 EZH2 和 PARPi 联合在卵巢癌中的作用,发现抑制 EZH2 可上调 MADL2 和 NHEJ 活性,使 CARM1 高表达卵巢癌细胞对 PARPi 敏感,可以有效克服 HR 功能正常的 PARPi 获得性耐药,二者联用具有良好的协同活性,为 CARM1 高表达肿瘤的 PARPi 耐药提供了一种新的治疗策略^[56]。

3.4 联合细胞周期相关激酶抑制剂

DNA 损伤和复制压力会激活 ATR/CHK1/WEE1 信号通路,触发细胞周期阻滞、复制叉稳定和 DNA 修复,以保证 DNA 的准确复制^[57]。除了调节细胞周期外,ATR/CHK1/WEE1 通路还调节 HR 和 DNA 复制过程^[58]。因此,可以通过靶向该通路抑制 HR 及破坏复制叉稳定性,使肿瘤细胞对 PARPi 敏感,从而克服耐药。2017 年,Fiona Simpkins 团队通过体外 BRCA 缺陷和 PDX 模型证明 PARPi 可激活 ATR/CHK1 通路,导致 G₂ 期积累,与 ATR 抑制剂或 CHK1 抑制剂联用可将细胞从 G₂ 期释放,导致其过早进入有丝分裂,同时伴随染色体畸变和细胞凋亡增加^[59]。2020 年,该团队再次通过构建 PARPi 获得性耐药卵巢癌细胞和 PDX 模型,发现不同遗传背景的 PARPi 抗性细胞中 ATR/CHK 信号通路被显著激活。而 PARPi 联合 ATR 抑制剂可以导致获得性和

新生 PARPi 抗性 PDX 模型中 DNA 损伤增加和肿瘤持久消退,总存活率显著升高。这些研究支持在临床上经 PARPi 治疗后进展的卵巢癌患者使用 PARPi 联合 ATR 抑制剂治疗^[60]。2021 年,Joseph Paul Eder 团队报道了一项奥拉帕利联合 ATR 抑制剂 ceralasertib 在 ATM 突变肿瘤和 PARPi 耐药 BRCA1/2 突变 HGSOC 中的临床研究,虽然客观缓解率(objective remission rate, ORR)仅为 8.3%,但证实了 ceralasertib 联合全剂量奥拉帕利的安全性,并在 ATM 缺陷型和 BRCA 突变型 PARPi 耐药卵巢癌中显示出初步的临床获益^[61]。同年,Fiona Simpkins 团队公布了一项 ceralasertib 联合奥拉帕利治疗复发性铂耐药上皮性卵巢癌的 II 期临床研究,发现联合用药对出现 PARPi 耐药的 BRCA 突变型 HGSOC 具有潜在的临床活性和可控的毒性,其获益持续时间超过了先前的 PARPi 单药治疗^[62]。Judith Bliss 团队也公布了一项多中心 II 期临床研究,评估 ceralasertib 单药及联合奥拉帕利治疗 ARID1A 分层妇科肿瘤的活性,结果显示 ceralasertib 单用或与奥拉帕利联合使用在妇科肿瘤患者中均具有临床活性^[63]。2023 年,Fiona Simpkins 团队再次报道了一项关于奥拉帕利和 ceralasertib 联合治疗 PARPi 获得性耐药 HGSOC 患者的 II 期临床研究,研究表明,ceralasertib 与奥拉帕利联合治疗在复发性 HRD 铂敏感 HGSOC 患者中显示出活性且患者可耐受。由此可见,ATR 抑制剂和 PARP 抑制剂联合有望解决 PARPi 耐药问题^[64]。此外,CHK1 作为 ATR 的下游效应蛋白,可调节细胞周期检查点和 HR,在复制应激反应中发挥重要作用。2021 年,Geoffrey I. Shapiro 团队公布了一项关于 CHK1 抑制剂 prexasertib 和 PARPi 奥拉帕利联合治疗 HGSOC 和其他实体瘤的 I 期临床研究,研究发现,prexasertib 联合奥拉帕利在既往接受 PARPi 治疗进展的 BRCA 突变型 HGSOC 患者中具有初步的临床活性^[65]。除此之外,研究表明 Wee1 抑制剂可作用于 CHK1 的下游,与 PARPi 有协同作用。2019 年,Gordon B. Mills 团队通过体外和体内研究验证了 PARPi 和 Wee1 抑制剂 adavosertib 联用可有效抑制肿瘤,并且在体内按次序给药可以在保持疗效的同时最大限度降低药物毒性^[66]。2022 年,Mark J. O'Connor 团队通过 PARPi 耐药 PDX 模型,从 Wee1 抑制剂和 ATR 抑制剂单用及联合 PARPi 的反应中,发现靶向复制应激反应是克服 PARPi 耐药的有效治疗选择,Wee1 抑制剂的反应与复制应激标志物有

关,包括STK11/RB1(抑癌基因)和磷酸化RPA(复制蛋白),ATR抑制剂的反应与ATM突变相关,这也提示Wee1抑制剂在PARPi耐药卵巢癌中具有高度的临床开发潜力^[67]。此外,CDC7是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可通过磷酸化微小染色体维持蛋白(mini-chromosome maintenance protein, MCM)复合物在DNA复制的起始过程中发挥关键作用。CDC7还可调节细胞周期复制检查点的激活,并参与DNA复制叉的维持,介导DNA损伤反应^[68]。最近,我们的团队通过细胞周期激酶抑制剂库高通量药物筛选,发现一种CDC7抑制剂XL413与奥拉帕利联合使用显示出强大的DNA损伤能力和DNA复制压力,导致肿瘤细胞对奥拉帕利的敏感性增加。此外,XL413与奥拉帕利联合使用还可通过cGAS/STING信号通路触发I型干扰素(interferon, IFN)应答,增强抗肿瘤免疫,导致肿瘤消退。我们的研究提出了CDC7抑制剂与PARPi联合治疗晚期卵巢癌的有效治疗策略,为对PARPi反应有限的患者提供了一种有希望的治疗方法^[29]。

3.5 联合信号转导通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR通路的抑制涉及通过下调BRCA/RAD51和增加DNA损伤来抑制HR。2019年的一项1b期临床试验采用PI3K抑制剂阿培利司(alpelisib)和奥拉帕利联合治疗,在铂耐药卵巢癌患者中显示出协同作用,28例复发上皮性卵巢癌患者中有10例获得部分缓解^[69]。AKT位于PI3K/AKT/mTOR通路的中心节点,抑制AKT可诱导肿瘤细胞发生HRD。2020年,Johann S. de Bono团队公布了首个奥拉帕利联合AKT抑制剂卡帕塞替尼(capivasertib)的I期临床试验,在25例晚期多线治疗再次使用PARPi的上皮性卵巢癌患者中有11例临床获益(客观缓解持续时间 ≥ 4 个月)^[70]。2021年,Gordon B. Mills团队也公布了一项奥拉帕利联合卡帕塞替尼治疗复发性子宫内膜癌、三阴性乳腺癌和卵巢癌的1b期临床研究,发现两者联用在3种肿瘤中都显示出良好的疗效,并且毒性较低^[71]。2022年,徐丛剑团队通过对接受过PARPi治疗的复发性铂耐药卵巢癌患者构建PDX模型,评估了AKT抑制剂(LAE003)和PARPi(奥拉帕利)联合治疗的效果,再次为AKT抑制剂和PARPi联合治疗复发性卵巢癌患者提供了临床前数据支持^[72]。此外,在低级别卵巢癌亚型中,一半是由KRAS基因驱动,这些肿瘤对化疗不敏感,一旦扩散到腹腔腔几乎是致命的。在

HGSOC中很少伴有RAS突变,但仍有约25%的患者表现出RAS通路激活。2017年,Gordon B. Mills团队发现PARPi抗性细胞系中RAS/MAPK通路活化程度显著增加,说明RAS/MAPK通路上调与PARPi耐药有关,并且这种耐药性可以通过抑制MEK或ERK逆转;进一步研究结果显示,PARPi联合MEK抑制剂治疗RAS突变型肿瘤在体外和体内具有协同活性^[73]。2018年,Daniel Hochhauser团队发现MEK抑制剂pimasertib与PARPi奥拉帕利和卢卡帕利联合使用会增加BRCA2野生型卵巢癌细胞系的DNA损伤并诱导抗增殖反应,表明MEK抑制剂可以作为一种治疗策略产生“BRCAness”表型,使BRCA2野生型肿瘤对PARPi敏感^[74]。这些研究为通过与破坏HR的药物组合的策略克服PARPi耐药提供了初步临床数据。

3.6 联合抗血管生成抑制剂

2019年,Synnöve Staff团队报道了一项关于既往接受过贝伐珠单抗或一线维持治疗使用过PARPi的复发性铂敏感卵巢癌患者使用尼拉帕利联合贝伐珠单抗的II期临床研究,发现相比单药组,联合组患者PFS显著改善^[75]。随后,Amit M. Oza及其研究团队在2020年发表了一项多中心、开放、单臂II期临床试验结果,对34例PARPi维持治疗后复发或进展的卵巢癌患者使用西地尼布(cediranib)联合奥拉帕利治疗,部分患者显示出疗效,尤其是PARPi耐药患者^[76]。2021年,Raffaella Giavazzi团队使用患者来源的卵巢癌异种移植瘤(OC-PDX)模型评估了VEGF信号通路抑制剂和PARPi联合使用的效果,结果显示,VEGFR抑制剂西地尼布与奥拉帕利联合使用在所有卵巢癌PDX模型中均显示出广泛的抗肿瘤活性,无论肿瘤HR突变状态如何,特别是在对铂类药物和奥拉帕利单药治疗反应不佳的肿瘤中,联合治疗的附加效益更大^[77]。

3.7 联合放疗

目前,研究已经发现导致PARPi耐药的几种基因功能丧失会增加细胞对电离辐射的敏感性。例如,PARC失活虽然不利于PARPi发挥抗肿瘤作用,但会导致肿瘤细胞对电离辐射的敏感性增加。类似的,53BP1-RIF1-REV7-shieldin或CST末端保护复合物组分的损失及PARP1的损失也已被证明可导致细胞对电离辐射的超敏反应。因此,对于因PARC、PARP1或DSB末端保护丧失而对PARPi产生获得性耐药的BRCA缺陷肿瘤患者,放射治疗可

能是一种可行的选择^[19]。2021 年, Amelia Barcellini 等评估了放疗联合 PARPi 的疗效和安全性, 虽然评估的患者群体和肿瘤类型存在异质性且样本量有限, 但该联合方案是可行的^[78]。2022 年, Anna Fagotti 团队公布了一项回顾性单臂研究, 研究对象为 PARPi 维持治疗期间出现寡转移进展的复发性卵巢癌患者, 给予手术或立体定向体放射治疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT), 结果显示, SBRT 可以延长 PARPi 维持治疗的时间, 说明联合放疗可以使这类患者继续从 PARPi 维持治疗中获益^[79]。

3.8 联合免疫治疗

在卵巢癌治疗中, PARPi 与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 联合使用可以增强免疫系统的抗肿瘤作用。PARPi 通过诱导 DNA 损伤和肿瘤特异性抗原释放及上调程序性死亡受体配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达, 使肿瘤对 PARPi 联合 ICI 的易感性和疗效增强^[80]。2018 年公布的一项关于尼拉帕利联合帕博利珠单抗治疗铂耐药卵巢癌患者的 I/II 期临床研究显示, 尼拉帕利联合帕博利珠单抗在接受过大量预防治疗的铂耐药卵巢癌患者中显示出初步疗效, 包括 BRCA 野生型和/或 PD-L1 阴性患者^[81]。同时, 另一项开放、II 期临床研究 (NCT02734004) 评估了奥拉帕利联合 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗 (durvalumab) 在复发性铂敏感卵巢癌中的疗效和安全性, 结果显示, 奥拉帕利和度伐利尤单抗联合治疗显示出有希望的抗肿瘤活性和耐受性^[82]。为进一步阐明 PARPi 在肿瘤与肿瘤微环境和宿主免疫系统相互作用中的作用机制, Jean J. Zhao 及其研究团队构建了 FVB 背景下 p53 和 BRCA1 同时缺失及 c-Myc 过表达 (称为 PBM) 或 p53 和 PTEN 同时缺失及 c-Myc 过表达 (称为 PPM) 的 HGSOC 同源基因工程小鼠模型 (syngeneic genetically engineered mouse model, GEMM), 证明 PARPi 通过诱导肿瘤内和外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞, 在 BRCA1 缺陷卵巢癌中引发抗肿瘤免疫应答。进一步研究表明, 抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC), 如树突状细胞 (dendritic cell, DC), 可以在 PARP 抑制下感知来自 BRCA1 缺陷细胞的双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 片段和/或环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP), 并驱动干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 依赖的 I 型 IFN 信号, 部分介导 PARPi 对 BRCA1 缺陷

肿瘤的治疗效果^[83]。2019 年, Guang Peng 团队再次在卵巢癌细胞系和小鼠模型中证明了 PARPi 可诱导 IFN 介导的抗肿瘤免疫反应。PARPi 产生细胞质 dsDNA, 激活 STING 信号及其相关转录程序, 这些关键的变化放大了 STING 信号, 促进肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 和抗肿瘤免疫, 并且阻断免疫检查点可进一步增强这一作用^[84]。同时, Pamela Munster 团队也公布了一项尼拉帕利联合帕博利珠单抗治疗复发性铂耐药卵巢癌的单臂 I/II 期临床研究, 结果显示联合用药可耐受, 对于治疗选择有限的卵巢癌患者 (无论铂敏感性、生物标志物表达如何或既往是否接受过贝伐珠单抗治疗) 均具有良好的抗肿瘤活性^[85]。综上所述, PARPi 联合免疫治疗对卵巢癌患者显示出有希望的临床活性, 并且正在改变卵巢癌治疗的前景。

3.9 其他策略

除上述策略以外, 通过 BET 抑制剂^[86-87]、ALK 抑制剂^[88] 及 RNF168 抑制剂^[89-90] 等联合治疗策略克服 PARPi 治疗后复发或耐药的研究也在不断探索中。另外, 刘劲松等^[91] 发现, 靶向多倍体巨癌细胞 (polyploid giant cancer cell, PGCC) 可增强肿瘤对 PARPi 的治疗反应, 并有望在卵巢癌中克服 PARPi 耐药, 这也为后续克服 PARPi 耐药的临床前和临床研究提供了新的思路。

4 未来展望

目前, 由于卵巢癌缺乏有效的靶向治疗手段, 其系统性治疗受到极大限制, 而 PARPi 的发展提供了一种靶向治疗卵巢癌的有效策略。然而, 目前 PARPi 的应用还需要解决许多问题: 第一, 相当一部分铂耐药患者应用 PARPi 的疗效不佳, 是否可以联用其他药物治疗尚未知; 第二, BRCA 突变和 HRD 患者也可能对 PARPi 耐药, 需要寻找新的有效的分子标志物; 第三, PARPi 的特异性和细胞毒性如何控制, 目前批准上市的 3 种 PARPi 对正常细胞均有一定的毒性, 如何规避毒副作用也是一大问题; 最后, 针对 PARPi 耐药目前已有多项基础研究结果, 但是大部分联合方案仍处于早期临床试验阶段, 需要进一步的探索和验证。期待未来出现更多更有效的分子标志物和针对不同耐药机制的治疗方案, 为卵巢癌治疗带来更多的希望。未来的研究应注重耐药机制的多样性和动态性, 开发新型治疗策略, 加强个体化治疗方案的优化, 并将研究成果转化为临

床应用,以扩展 PARPi 的获益。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] VAUGHAN S, COWARD J I, BAST R C Jr, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10): 719–725. DOI: 10.1038/nrc3144.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [5] MANGILI G, BERGAMINI A, TACCAGNI G, et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(3): 403–407. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.007.
- [6] GROEN R S, GERSHENSON D M, FADER A N. Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 373–383. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.078.
- [7] MIRZA M R, COLEMAN R L, GONZÁLEZ-MARTÍN A, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1148–1159. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.004.
- [8] CHAUDHURI ARAY, NUSSENZWEIG A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(10): 610–621. DOI: 10.1038/nrm.2017.53.
- [9] CHEN C C, FENG W R, LIM P X, et al. Homology-directed repair and the role of BRCA1, BRCA2, and related proteins in genome integrity and cancer [J]. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018, 2: 313–336. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050502.
- [10] 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. DOI: 10.1038/s41580-019-0152-0.
- [11] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic [J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152–1158. DOI: 10.1126/science.aam7344.
- [12] POMMIER Y, HUANG S H, DAS B B, et al. 284 differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 87. DOI: 10.1016/S0959-8049(12)72082-8.
- [13] MATULONIS U A, SOOD A K, FALLOWFIELD L, et al. Ovarian cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61.
- [14] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 852–861. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- [15] WIGGANS A J, CASS G K S, BRYANT A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(5): CD007929. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub3.
- [16] FARMER H, MCCABE N, LORD C J, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917–921. DOI: 10.1038/nature03445.
- [17] BRYANT H E, SCHULTZ N, THOMAS H D, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase [J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 913–917. DOI: 10.1038/nature03443.
- [18] LI S Z. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in BRCA mutation carriers [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1707, author-reply 1707–authorreply1708. DOI: 10.1056/NEJMc091621.
- [19] DIAS M P, MOSER S C, GANESAN S, et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 773–791. DOI: 10.1038/s41571-021-00532-x.
- [20] SCHETTINI F, GIUDICI F, BERNOCCHI O, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 149: 134–152. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.035.
- [21] PILIÉ P G, GAY C M, BYERS L A, et al. PARP inhibitors: extending benefit beyond BRCA-mutant cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3759–3771. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0968.
- [22] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [23] LIU S N, DENG P, YU Z L, et al. CDC7 inhibition potentiates antitumor efficacy of PARP inhibitor in advanced ovarian cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(45): e2403782. DOI: 10.1002/advs.202403782.
- [24] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- [25] SUN C Y, YIN J, FANG Y, et al. BRD4 inhibition is synthetic lethal with PARP inhibitors through the induction of homologous recombination deficiency [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 401–416.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.019.
- [26] DU Y, YAMAGUCHI H, WEI Y K, et al. Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 194–201. DOI: 10.1038/nm.4032.
- [27] LIM K S, LI H, ROBERTS E A, et al. USP1 is required for replication fork protection in BRCA1-deficient tumors [J]. *Mol Cell*, 2018, 72(6): 925–941.e4. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.045.
- [28] EDWARDS S L, BROUGH R, LORD C J, et al. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2 [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1111–1115. DOI: 10.1038/nature06548.
- [29] JASPERS J E, KERSBERGEN A, BOON U, et al. Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in Brca1-mutated mouse mammary tumors [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(1): 68–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0049.
- [30] XU G T, ROSS CHAPMAN J, BRANDSMA I, et al. REV7 counteracts DNA double-strand break resection and affects

- PARP inhibition [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 541–544. DOI: 10.1038/nature14328.
- [31] HOU T Y, CAO Z Y, ZHANG J, et al. SIRT6 coordinates with CHD4 to promote chromatin relaxation and DNA repair [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(6): 2982–3000. DOI: 10.1093/nar/gkaa006.
- [32] ZHOU Q, HUANG J Z, ZHANG C, et al. The bromodomain containing protein BRD–9 orchestrates RAD51–RAD54 complex formation and regulates homologous recombination–mediated repair [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2639. DOI: 10.1038/s41467-020-16443-x.
- [33] TAN J H, ZHENG X, LI M C, et al. C/EBP β promotes poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor resistance by enhancing homologous recombination repair in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(22): 3845–3858. DOI: 10.1038/s41388-021-01788-4.
- [34] JUVEKAR A, BURGA L N, 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0336.
- [35] GOGOLA E, DUARTE A A, DE RUITER J R, et al. Selective loss of PARG restores PARylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 1078–1093.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.008.
- [36] FUJIMOTO M, TAKII R, TAKAKI E, et al. The HSF1–PARP13–PARP1 complex facilitates DNA repair and promotes mammary tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1638. DOI: 10.1038/s41467-017-01807-7.
- [37] ZHANG W, LIU B, WU W H, et al. Targeting the MYCN–PARP–DNA damage response pathway in neuroendocrine prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 696–707. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1872.
- [38] CHABANON R M, MOREL D, EYCHENNE T, et al. PBRM1 deficiency confers synthetic lethality to DNA repair inhibitors in cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(11): 2888–2902. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0628.
- [39] KIM H, GEORGE E, RAGLAND R, et al. Targeting the ATR/CHK1 axis with PARP inhibition results in tumor regression in BRCA-mutant ovarian cancer models [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3097–3108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2273.
- [40] ZHOU J, GELOT C, PANTELIDOU C, et al. A first-in-class polymerase theta inhibitor selectively targets homologous-recombination-deficient tumors [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(6): 598–610. DOI: 10.1038/s43018-021-00203-x.
- [41] GABBASOV R, DANIEL BENRUBI I, O’ BRIEN S W, et al. Targeted blockade of HSP90 impairs DNA-damage response proteins and increases the sensitivity of ovarian carcinoma cells to PARP inhibition [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(7): 1035–1045. DOI: 10.1080/15384047.2019.1595279.
- [42] KONSTANTINOPOULOS P A, CHENG S C, SUPKO J G, et al. Combined PARP and HSP90 inhibition: preclinical and phase 1 evaluation in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(7): 1027–1036. DOI: 10.1038/s41416-021-01664-8.
- [43] KAMALETDINOVA T, FANAEEI-KAHRANI Z, WANG Z Q. The enigmatic function of PARP1: from PARylation activity to PAR readers [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1625. DOI: 10.3390/cells8121625.
- [44] CHEN S H, YU X C. Targeting dePARylation selectively suppresses DNA repair-defective and PARP inhibitor-resistant malignancies [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(4): eaav4340. DOI: 10.1126/sciadv.aav4340.
- [45] NACARELLI T, FUKUMOTO T, ZUNDELL J A, et al. NAMPT inhibition suppresses cancer stem-like cells associated with therapy-induced senescence in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(4): 890–900. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2830.
- [46] SAURIOL S A, CARMONA E, UDASKIN M L, et al. Inhibition of nicotinamide dinucleotide salvage pathway counters acquired and intrinsic poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor resistance in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3334. DOI: 10.1038/s41598-023-30081-5.
- [47] KONDRASHOVA O, TOPP M, NESIC K, et al. Methylation of all BRCA1 copies predicts response to the PARP inhibitor rucaparib in ovarian carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3970. DOI: 10.1038/s41467-018-05564-z.
- [48] NESIC K, KONDRASHOVA O, HURLEY R M, et al. Acquired *RAD51C* promoter methylation loss causes PARP inhibitor resistance in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4709–4722. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0774.
- [49] PULLIAM N, FANG F, OZES A R, et al. An effective epigenetic-PARP inhibitor combination therapy for breast and ovarian cancers independent of BRCA mutations [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3163–3175. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0204.
- [50] SHIM J I, RYU J Y, JEONG S Y, et al. Combination effect of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor and DNA demethylating agents for treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(2): 270–280. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.03.005.
- [51] MINUCCI S, PELICCI P G. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1): 38–51. DOI: 10.1038/nrc1779.
- [52] BALCH C, FANG F, MATEI D E, et al. Minireview: epigenetic changes in ovarian cancer [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(9): 4003–4011. DOI: 10.1210/en.2009-0404.
- [53] MODESITT S C, SILL M, HOFFMAN J S, et al. A phase II study of vorinostat in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(2): 182–186. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.009.
- [54] GUPTA V G, HIRST J, PETERSEN S, et al. Entinostat, a selective HDAC1/2 inhibitor, potentiates the effects of olaparib in homologous recombination proficient ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): 163–172. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.015.
- [55] KARAKASHEV S, ZHU H R, WU S, et al. CARM1-expressing ovarian cancer depends on the histone methyltransferase EZH2 activity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 631. DOI: 10.1038/s41467-018-03031-3.
- [56] KARAKASHEV S, FUKUMOTO T, ZHAO B, et al. EZH2 inhibition sensitizes CARM1-high, homologous recombination proficient ovarian cancers to PARP inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 157–167.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.015.

- [57] 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. DOI: 10.1186/s13045-020-00874-6.
- [58] GUPTA N, HUANG T T, HORIBATA S, et al. Cell cycle checkpoints and beyond: exploiting the ATR/CHK1/WEE1 pathway for the treatment of PARP inhibitor-resistant cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106162. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106162.
- [59] GEORGE E, KIM H, RAGLAND R, et al. Targeting the ATR-Chk1 axis with PARP inhibition results in tumor regression in BRCA mutant models [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145: 100. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.236.
- [60] KIM H, XU H N, GEORGE E, et al. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3726. DOI: 10.1038/s41467-020-17127-2.
- [61] MAHDI H, HAFEZ N, DOROSHOW D, et al. Ceralasertib-mediated ATR inhibition combined with olaparib in advanced cancers harboring DNA damage response and repair alterations (olaparib combinations) [J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: PO.20.00439. DOI: 10.1200/PO.20.00439.
- [62] SHAH P D, WETHINGTON S L, PAGAN C, et al. Combination ATR and PARP inhibitor (CAPRI): a phase 2 study of ceralasertib plus olaparib in patients with recurrent, platinum-resistant epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2): 246-253. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.024.
- [63] BANERJEE S, STEWART J, PORTA N, et al. ATARI trial: ATR inhibitor in combination with olaparib in gynecological cancers with ARID1A loss or no loss (ENGOT/GYN1/NCRI) [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(11): 1471-1475. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002973.
- [64] WETHINGTON S L, SHAH P D, MARTIN L, et al. Combination ATR (ceralasertib) and PARP (olaparib) inhibitor (CAPRI) trial in acquired PARP inhibitor-resistant homologous recombination-deficient ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(15): 2800-2807. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2444.
- [65] DO K T, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1279.
- [66] FANG Y, MCGRAIL D J, SUN C Y, et al. Sequential therapy with PARP and WEE1 inhibitors minimizes toxicity while maintaining efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 851-867. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.001.
- [67] SERRA V, WANG A T, CASTROVIEJO-BERMEJO M, et al. Identification of a molecularly-defined subset of breast and ovarian cancer models that respond to WEE1 or ATR inhibition, overcoming PARP inhibitor resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4536-4550. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0568.
- [68] RAINEY M D, QUINLAN A, CAZZANIGA C, et al. CDC7 kinase promotes MRE11 fork processing, modulating fork speed and chromosomal breakage [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(8): e48920. DOI: 10.15252/embr.201948920.
- [69] KONSTANTINOPOULOS P A, BARRY W T, BIRRER M, et al. Olaparib and α -specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 570-580. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30905-7.
- [70] YAP T A, KRISTELEIT R, MICHALAREA V, et al. Phase I trial of the PARP inhibitor olaparib and AKT inhibitor capivasertib in patients with *BRCA1/2*- and non-*BRCA1/2*-mutant cancers [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1528-1543. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0163.
- [71] WESTIN S N, LABRIE M, LITTON J K, et al. Phase 1b dose expansion and translational analyses of olaparib in combination with capivasertib in recurrent endometrial, triple-negative breast, and ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6354-6365. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1656.
- [72] XU J, GAO Y, LUAN X T, et al. An effective AKT inhibitor-PARP inhibitor combination therapy for recurrent ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89(5): 683-695. DOI: 10.1007/s00280-022-04403-9.
- [73] SUN C Y, 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal5148.
- [74] VENA F, JIA R C, ESFANDIARI A, et al. MEK inhibition leads to BRCA2 downregulation and sensitization to DNA damaging agents in pancreas and ovarian cancer models [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(14): 11592-11603. DOI: 10.18632/oncotarget.24294.
- [75] MIRZA M R, LUNDQVIST E Å, BIRRER M J, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): 1409-1419. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30515-7.
- [76] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4121.
- [77] BIZZARO F, NERINI I F, TAYLOR M A, et al. VEGF pathway inhibition potentiates PARP inhibitor efficacy in ovarian cancer independent of BRCA status [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 186. DOI: 10.1186/s13045-021-01196-x.
- [78] BARCELLINI A, LOAP P, MURATA K, et al. PARP inhibitors in combination with radiotherapy: to do or not to do? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5380. DOI: 10.3390/cancers13215380.
- [79] PALLUZZI E, MARCHETTI C, CAPPUCCIO S, et al. Management of oligometastatic ovarian cancer recurrence during PARP inhibitor maintenance [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(9): 1164-1170. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003543.
- [80] MUSACCHIO L, CICALA C M, CAMARDA F, et al. Combining PARP inhibition and immune checkpoint blockade in ovarian cancer patients: a new perspective on the horizon? [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100536. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100536.
- [81] KONSTANTINOPOULOS P A, MUNSTER P, FOREROTOREZ A, et al. Topacio: Preliminary activity and safety in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC)

- in a phase 1/2 study of niraparib in combination with pembrolizumab [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149: 246. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.554.
- [82] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.555.
- [83] DING L Y, KIM H J, WANG Q W, et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in Brca1-deficient ovarian cancer [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(11): 2972–2980. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.054.
- [84] 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 BRCAness [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(2): 311–319. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1003.
- [85] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
- [86] YANG L, ZHANG Y Y, SHAN W W, et al. Repression of BET activity sensitizes homologous recombination-proficient cancers to PARP inhibition [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(400): eaal1645. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1645.
- [87] 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. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.095.
- [88] CHU Y Y, CHEN M K, WEI Y K, et al. Targeting the ALK-CDK9-Tyr19 kinase cascade sensitizes ovarian and breast tumors to PARP inhibition *via* destabilization of the P-TEFb complex [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(10): 1211–1227. DOI: 10.1038/s43018-022-00438-2.
- [89] PATEL P S, ABRAHAM K J, GUTURI K K N, et al. RNF168 regulates R-loop resolution and genomic stability in BRCA1/2-deficient tumors [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3): e140105. DOI: 10.1172/JCI140105.
- [90] ZONG D L, ADAM S, WANG Y F, et al. BRCA1 haploinsufficiency is masked by RNF168-mediated chromatin ubiquitylation [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(6): 1267–1281.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.12.010.
- [91] ZHANG X D, YAO J, LI X R, et al. Targeting polyploid giant cancer cells potentiates a therapeutic response and overcomes resistance to PARP inhibitors in ovarian cancer [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(29): eadf7195. DOI: 10.1126/sciadv.adf7195.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 郝静, 邓鹏, 刘诗妮, 等. PARP抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制及克服耐药策略的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(1): 21–31. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.03.

Cite this article as: HAO Jing, DENG Peng, LIU Shini, et al. Research progress of drug resistance mechanism of PARP inhibitors in ovarian cancer treatment and strategies to overcome drug resistance [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 21–31. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.03.