



· 综述 ·

DNA损伤应答缺陷作为乳腺癌治疗靶点的研究进展

金奕滋, 林明曦, 张 剑

复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床研究中心, 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)缺陷是近年来乳腺癌治疗研究的热门靶点之一。DDR通路负责DNA损伤后的识别、信号转导和修复,其功能异常可导致细胞的凋亡或基因组不稳定性的增加。目前进入临床研究阶段的乳腺癌DDR靶向药物主要包括多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂、ATM抑制剂、CHEK1抑制剂、ATR抑制剂及WEE1抑制剂等。主要从DDR缺陷的概念、以DDR作为靶点的基本原理、DDR各类靶向药物的临床研究现状及其在临床应用中的难点与挑战等方面展开综述。

[关键词] DNA损伤应答;同源重组修复;乳腺癌;治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.008

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)01-0061-07

Targeting DNA damage response deficiency in the treatment of breast cancer JIN Yizi, LIN Mingxi, ZHANG Jian (Phase I Clinical Trial Center, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Jian E-mail: syner2000@163.com

[Abstract] DNA damage response (DDR) deficiency has been one of the emerging targets in treating breast cancer in recent years. The DDR pathway is essential for the identification, signal transduction and repair of DNA damage. Its dysfunction may lead to cell apoptosis or genomic instability. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, ATM inhibitors, CHEK1 inhibitors, ATR inhibitors and WEE1 inhibitors are DDR drugs that already in the clinical development for treating breast cancer. In this review, we introduced the concept of DDR deficiency, the rationale and research advances in DDR-targeted drugs, and discussed the challenges in its clinical applications.

[Key words] DNA damage response; Homologous recombination; Breast cancer; Treatment

乳腺癌现已成为全球范围内发病率最高的恶性肿瘤^[1],得益于乳腺癌的分类治疗模式,其总体预后在近年来有所改善。目前临床上对乳腺癌的分类治疗主要基于其病理学分子分型,即根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表达情况将乳腺癌分为激素受体阳性型、HER2过表达型

和三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)。与此同时,随着测序技术的发展和多组学研究的兴起,基于传统分子分型的分类治疗显现出一定的局限性。尤其对于TNBC而言,尽管具有侵袭性较强、复发及远处转移率高的共同特征,但其基因突变谱和分子生物学特征存在着高度异质性,仍需要确立更精准的分型或寻找针对性靶点来指导临床治疗^[2-5]。

DNA损伤应答 (DNA damage response, DDR) 缺陷是近年来乳腺癌治疗研究的热门靶点之一。中乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 为DNA同源重组 (homologous recombination, HR) 修复通路上的关键基因, 其作为乳腺癌的治疗靶点已得到许多研究^[6-7]的证据支持。基于多项大型Ⅲ期多中心临床试验的数据, 最新的国际指南已推荐对所有复发或转移性的乳腺癌患者行胚系*BRCA1/2*突变检测以评估是否存在多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂的应用指征, 且有研究^[6-7]表明, 伴胚系*BRCA1/2*突变的肿瘤表型 (即“BRCAness”表型) 亦存在于*BRCA1/2*野生型的伴HR缺陷的肿瘤中, 伴HR功能异常的乳腺癌分别占乳腺癌总人群的20%和TNBC的50%~80%。以上证据提示DDR缺陷作为乳腺癌的潜在治疗靶标具有一定的研究价值和前景。本文就DDR缺陷作为乳腺癌治疗靶点的研究进展进行综述, 并探讨其在临床应用中所面临的问题。

1 DDR缺陷

DDR通路负责DNA损伤后的识别、信号转导和修复, 并通过协调细胞周期进程减少DNA损伤被传递至下一代子细胞的可能。DDR功能的失活可导致细胞突变的累积和基因组不稳定性的增加, 在癌症发生的早期发挥着关键作用^[8-9]。DNA损伤修复的核心机制包括修复DNA单链损伤的碱基切除修复 (base excision repair, BER)、核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER)、错配修复 (mismatch repair, MMR), 以及修复DNA双链损伤的HR、非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ)、微同源介导的末端连接 (microhomology-mediated end joining, MMEJ)^[10-12]。随着对DNA损伤修复机制的深入研究, 现已明确DNA损伤修复是由细胞内的信号转导网络进行感知和调控的复杂过程, 不同机制所涉及的通路间存在着相互作用。

在DDR的主要通路中, 介导高保真DNA修

复的HR通路与乳腺癌发生、发展的关系尤为密切。HR通路上的关键基因*BRCA1/2*为乳腺癌最常见的易感基因, 伴*BRCA1/2*突变的乳腺癌患者更易呈现早发性 (发病年龄 ≤ 35 岁)、双侧乳腺癌、合并乳腺癌家族史的特点。此外HR缺陷还包括HR通路其他基因 (如*CHEK1/2*、*ATM*、*ATR*、*BRIP1*、*PALB2*、*PTEN*、*RAD50*、*RAD51*和*MSH6*等) 的体系或胚系突变、*BRCA1*启动子甲基化以及与HR缺陷表型相关的DNA拷贝数变异、杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH)、端粒等位基因失衡 (telomeric allelic imbalance, TAI)、大片段迁移 (large scale transition, LST) 等基因表达特征^[13]。

2 DDR与“协同致死”机制

“协同致死”的概念最初用于描述两个功能性基因同时失活导致细胞死亡的现象^[14-15], 这一概念在癌症治疗领域被进一步拓展。在伴有DDR某条通路缺陷的肿瘤细胞中, DNA修复将高度依赖于其他旁路途径, 而若此时这些通路被药物再次抑制则会产生“协同致死”效应。利用这一效应, DDR成为抗肿瘤药物的研发靶点。

PARP抑制剂为首个成功利用“协同致死”原理进入临床应用的抗肿瘤药物, 其开发最初主要基于对PARP催化活性的抑制。研究者最初认为PARP抑制剂可通过抑制PARP酶活性阻断DNA单链损伤后的BER, 当单链损伤转变为双链损伤时, 正常细胞可通过HR通路对双链损伤进行修复, 而HR功能异常的细胞则出现损伤的积累, 最终致死。然而, 由于后续研究发现抑制BER通路上PARP的下游分子未能杀死HR缺陷细胞^[16], 这种对PARP作用机制的阐释又受到了挑战。PARP同时负责调控NHEJ通路, 有研究^[16-18]发现, 在HR缺陷细胞中抑制PARP活性可引起NHEJ通路异常激活, 且PARP抑制剂通过NHEJ通路发挥细胞毒作用。由于NHEJ修复不具有保真性, 该通路的失调可能是协同致死的机制之一。此外部分PARP抑制剂可通过“PARP捕获”机制形成DNA-PARP复合物使DNA复制叉停滞, 进而干扰修复过程中的DNA复制^[19-20]。由

于PARP捕获机制还可激活固有免疫反应^[21]，故捕获能力更强的PARP抑制剂往往具有更强的抗肿瘤作用。

除PARP抑制剂外，多个基于“协同致死”机制靶向DDR的药物正处于临床前及临床研究阶段。这些靶点可大致分为两类：一类为主要负责DNA损伤识别与信号转导、参与调控细胞周期的蛋白激酶，如ATM、ATR、DNA-PKcs、CHEK1/2和WEE1等；另一类为直接参与DNA双链断裂修复的分子，如RAD51和POLQ。ATM主要通过HR通路参与DNA双链断裂修复，其负责H2AX的磷酸化，进而招募下游分子参与DDR过程^[22]。ATR在DNA单链和双链修复中均发挥重要作用，其与下游的CHEK1分子共同参与细胞周期捕获，维持复制叉的稳定性，帮助复制叉修复和重启^[23]。WEE1负责调控细胞周期激酶，负向调控细胞进入有丝分裂^[24]。DNA-PKcs和POLQ则分别是NHEJ通路和MMEJ通路的关键分子^[25-26]。

3 以DDR为靶点的乳腺癌治疗药物

3.1 PARP抑制剂

PARP抑制剂为目前乳腺癌治疗领域研究进展最快的DDR靶向药物。OlympiAD、EMBRACA研究^[27-28]的数据已奠定了PARP抑制剂在伴胚系BRCA突变转移性乳腺癌中的治疗地位。OlympiAD III期临床试验^[28]表明，奥拉帕尼单药对比标准化疗显著改善携带胚系BRCA突变、HER2阴性转移性乳腺癌患者的无进展生存期（progression free survival, PFS）（中位PFS：7.0个月 vs 4.2个月， $P < 0.001$ ），且患者对奥拉帕尼耐受性良好，3级及以上不良反应的发生率低于标准化疗组（36.6% vs 50.5%），尽管两者对总生存期（overall survival, OS）的影响无显著差异，但在既往未接受化疗患者的亚组分析中，奥拉帕尼组相比化疗组可显著延长OS（22.6个月 vs 14.7个月， $P = 0.02$ ）。在随后的EMBRACA III期临床试验^[29]中，新一代PARP抑制剂他拉唑帕尼亦显示出优于标准化疗的抗肿瘤活性[客观缓解率（objective response rate, ORR）：62.6% vs 27.2%]，且较标准化疗组可

显著延长PFS（中位PFS：8.6个月 vs 5.6个月， $P < 0.001$ ）。基于以上数据，奥拉帕尼和他拉唑帕尼已获美国食品药品监督管理局批准用于治疗HER2阴性、伴胚系BRCA突变的转移性乳腺癌患者。

此外，多项临床试验亦证明了PARP抑制剂在合并DDR缺陷乳腺癌患者中的治疗价值，其中包括用于辅助治疗和新辅助治疗阶段。TBCRC 048单臂研究^[30]的初步结果显示，携带胚系DDR突变和非BRCA胚系DDR突变的转移性乳腺癌患者经奥拉帕尼单药治疗后分别取得了38.5%和29.6%的ORR，提示可能有更多非胚系BRCA突变的患者可从PARP抑制剂治疗中获益。而GeparOLA II期临床试验^[31]结果则提示，奥拉帕尼联合紫杉醇较卡铂联合紫杉醇在合并HR缺陷、HER2阴性早期乳腺癌的新辅助治疗中有着更高的病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）率，且耐受性更好。以上数据均表明，PARP抑制剂可使胚系BRCA突变以外的乳腺癌患者获益，而伴HR缺陷的乳腺癌能否成为PARP抑制剂的又一适应证仍有赖于更多更高级别的证据。

3.2 其他靶向DDR通路的药物

由于PARP抑制剂面临耐药等问题，研究者进一步探索了DDR通路上的其他靶点。除PARP抑制剂外，多个以DDR通路分子为靶点治疗乳腺癌的药物已进入临床研究阶段，如ATM抑制剂、ATR抑制剂、CHEK1抑制剂及WEE1抑制剂等，表1总结了这些药物的临床试验开展情况。随着对DDR调控分子网络的深入研究，相信未来将有更多的靶点投入临床转化研究，有望作为单药或联合PARP抑制剂、免疫治疗、靶向治疗等用于难治性乳腺癌的治疗。

4 以DDR为靶点的药物在TNBC中的临床进展

由于先前的研究^[30-31]证据提示，无胚系BRCA突变患者也可能从PARP抑制剂治疗中获益，而TNBC又是目前临床治疗效果欠佳的一种乳腺癌亚型，一些临床研究以TNBC为目标人群探索DDR靶向药物的治疗价值（表2）。

表 1 除PARP抑制剂外进入临床研究阶段的主要DDR靶向药物

Tab. 1 The main agents targeting DDR in the clinical development beyond PARP inhibitors

Target	Role in DDR	Agent	Clinical trial number (phase)	Regimens in clinical trial
ATM	Checkpoint signaling	AZD-0156	NCT02588105 (I)	Monotherapy/combination with olaparib or chemotherapy or other
ATR	Facilitates the stabilization of replication fork and restart	Ceralasertib (AZD-6738)	NCT03740893 (II)	Monotherapy; neoadjuvant and adjuvant
			NCT04090567 (II)	Combination with olaparib
			NCT03182634 (II)	Combination with olaparib
			NCT04704661 (I)	Combination with DS-8201a
			NCT03330847 (II)	Combination with olaparib
CHEK1	Downstream effector kinase of ATR	Prexasertib (LY2606368)	NCT02203513 (II)	Monotherapy
			NCT04032080 (II)	Combination with DNA-PK inhibitor
			NCT02124148 (I)	Combination with chemotherapy/targeted therapy
			NCT03495323 (I)	Combination with PD-L1 inhibitor
WEE1	Checkpoint kinase negatively regulates entry into mitosis	Adavosertib (AZD-1775)	NCT03330847 (II)	Combination with olaparib
			NCT03012477 (II)	Combination with chemotherapy
			NCT02482311 (I)	Monotherapy
			NCT02465060 (II)	Monotherapy

PD-L1: Programmed death ligand-1.

表 2 探索DDR靶向药物治疗TNBC的主要临床研究

Tab. 2 The main clinical trials investigating DDR-targeted agents for the treatment of TNBC

Agent	Study (phase)	Regimen	Clinical setting
PARP inhibitors			
Olaparib	PETREMAC NCT02624973 (II)	Monotherapy	Neoadjuvant treatment for operable TNBC
	NCT02484404 (I / II)	Combination with PD-L1 inhibitor	Advanced/recurrent TNBC
	NCT02498613 (II)	Combination with VEGFR inhibitor	Advanced/metastatic TNBC
Veliparib	DORA NCT03167619 (II)	Combination with PD-L1 inhibitor	Advanced/metastatic TNBC
	NCT01306032 (II)	Combination with chemotherapy	Metastatic TNBC
Niraparib	BrightNess NCT02032277 (III)	Combination with chemotherapy	Neoadjuvant treatment for operable TNBC
	KEYNOTE-162 NCT02657889 (II)	Combination with PD-1 inhibitor	Advanced/metastatic TNBC
Talazoparib	NCT03901469 (II)	Combination with BET inhibitor	Advanced/metastatic TNBC
ATR inhibitor			
Ceralasertib (AZD-6738)	NCT03740893 (II)	Monotherapy	Neoadjuvant and adjuvant treatment for TNBC
	NCT03330847 (II)	Combination with olaparib	Metastatic TNBC
CHEK1 inhibitor			
Prexasertib (LY2606368)+LY3023414	NCT04032080 (II)	Combination with DNA-PK inhibitor	Metastatic TNBC
	NCT02203513 (II)	Monotherapy	Advanced TNBC
WEE1 inhibitor			
Adavosertib (AZD-1775)	NCT03012477 (II)	Combination with chemotherapy	Metastatic TNBC
	NCT02482311 (I)	Monotherapy	Advanced/metastatic TNBC

PD-1: Programmed death-1.

在TNBC新辅助治疗领域, 尽管BrighTNess III期研究^[32]表明, 维利帕尼+紫杉醇+卡铂组较紫杉醇+卡铂组未能显著提高pCR率($P=0.36$), 但PETREMAC II期研究^[33]显示出奥拉帕尼单药序贯化疗的良好疗效, 其ORR在非选择性的TNBC中达56.3%, 且胚系或体系HR基因突变与BRCA1甲基化状态可能是理想的疗效预测指标。另有一项旨在评估ATR抑制剂ceralasertib单药治疗是否对新辅助化疗后残存病灶较多的TNBC患者具有抗肿瘤作用的II期研究正在进行中。对于进展期或转移性乳腺癌, 已有OlympiAD III期临床试验^[28]数据提示TNBC亚组获益更明显, 目前多项PARP抑制剂联合免疫或靶向治疗转移性TNBC的临床试验也正在进行中。CHEK1抑制剂prexasertib在一项II期临床试验^[34]中对无BRCA突变的进展期TNBC显示出中等强度的临床疗效。考虑到prexasertib联合化疗在卵巢癌中的应用取得了一定的成功, 有必要进一步评估其联合化疗治疗乳腺癌的临床效果。此外, 有多项正在进行的临床研究旨在评估两种DDR靶向药物的联合应用, 例如一项II期多中心临床研究VIOLETTE旨在探究奥拉帕尼单药对比奥拉帕尼联合ATR抑制剂ceralasertib或WEE1抑制剂adavosertib作为二线或三线治疗转移性TNBC的疗效和安全性。总的来说, DDR靶向药物的联合治疗(包括免疫治疗、靶向治疗及联合两种DDR靶向药物等)已成为临床研究的趋势, 期待以上这些研究结果能为TNBC带来新的治疗机会。

5 临床应用中的难点与挑战

DDR缺陷作为乳腺癌潜在的治疗靶点, 在临床应用中仍存在以下尚待解决的问题。

5.1 疗效预测标志物的确立

DDR靶向药物的作用主要基于“协同致死”原理, 故需更精准地对目标人群进行定位。尽管目前PARP抑制剂仅获批用于胚系BRCA突变的乳腺癌患者, 多项临床研究^[30-31]表明, 其对无BRCA突变的患者亦具有疗效。而HR缺陷和“BRCAness”表型是否为PARP抑制剂最准确的预测指标, 仍需要大型随机对照研究进行验证。此外, HR功能异常作为潜在的预测指标仍缺乏

统一的检测手段、标准和明确的定义。目前的预测指标包括HR缺陷评分(将HR缺陷表型相关的LOH评分、TAI、LST等基因表达特征纳入综合考虑)、基于多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)分析的BRCA1样特征、RAD51评分等^[13]。这些预测指标能否精确定位治疗人群, 仍有待临床试验的进一步评估。

5.2 继发性耐药

PARP抑制剂继发性耐药的机制尚未被完全阐明, 目前已知的机制主要包括以下几点: ①由于HR基因的回突变、BRCA1亚等位基因的表达、BRCA1脱甲基化及p53结合蛋白1的失活等原因, HR修复功能得以恢复; ②PARP1的完全失活或“PARP捕获”能力的下降; ③通过多种机制保护停滞的复制叉不被破坏; ④P-糖蛋白表达上调, 使药物外排增加^[12, 35]。此外, PARP抑制剂与铂类药物存在着交叉耐药现象, 前线铂类治疗进展的患者往往对PARP抑制剂响应不佳。PARP抑制剂的耐药问题限制了其进一步的临床应用, 故需积极探索克服耐药的策略, 例如, 针对以上耐药机制开发新型的DDR靶向药物, 进一步探究PARP抑制剂与其他DDR靶向药、免疫治疗、化疗等手段联合应用的临床效果等。

5.3 意义不明变异(variants of uncertain significance, VUS)

DDR通路缺陷的判定依赖于对测序结果的解读。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)根据基因变异的致病性将其分为5类: 致病突变(可能性>99.0%)、可能致病突变(可能性为95.0%~99.0%)、VUS(可能性为5.0%~94.9%)、可能良性变异(可能性为0.1%~4.9%)和良性变异(可能性<0.1%)^[36]。目前, 治疗及临床试验的对象仅局限于致病或可能致病突变的患者。而实际在DDR基因测序中发现的大量单核苷酸变异仍被归类为VUS。既往WECARE研究^[37]表明, 约有75%的胚系BRCA1/2突变为VUS; 而在ClinVar数据库中, VUS为5类变异中占比最大者。由于VUS的

功能影响与实际致病风险尚不明确, 给测序结果的临床解读和相应的治疗决策带来了较大困难, 亟待进一步的评估与分类。

目前对VUS评估的方法主要有以下几种:

① 通过功能实验评估VUS对细胞功能的影响(如对HR修复、转录激活功能、分子间相互作用等的影响)^[38-39]; ② 通过生物信息学数据库(如SIFT、Polyphen 2等)对VUS功能进行预测^[40-41]; ③ 基于大样本量的基因测序数据, 通过对比某种变异在癌症患者与健康人群中的出现频率、携带某种变异的患者是否存在家族聚集性发病等评估变异的致病性; ④ 利用基于CRISPR/Cas9技术的饱和基因编辑(saturation genome editing, SGE)对大批量的VUS进行功能检测和评分^[42]。其中, 传统的功能实验多基于导入外源性序列的模型进行分析, 其灵敏度和特异度受剪接效应、转录稳定性等因素影响, 且难以实现高通量的评估, 因而具有一定的局限性; 而生物信息学算法工具尽管易实现高通量分析, 但其准确度相对较低。对于大部分的VUS而言, 目前的临床及测序数据尚不足以为其定性提供充分证据。Findlay等^[42]创新性地利用SGE对*BRCA1*基因RING和BRCT功能域上所有位点进行点突变, 利用携带失功能*BRCA*突变的单倍体细胞无法存活特性, 高通量地对单核苷酸变异进行功能意义上的鉴别与分类。其对错义突变和剪切位点的功能评估均有较高的灵敏度和特异度, 是目前评估VUS最为准确高效的方法, 对完善*DDR*基因VUS的分类具有重要的借鉴意义。

6 总结与展望

以*DDR*为靶点的药物在乳腺癌治疗领域应用前景广阔。一系列的临床试验证据表明, *PARP*抑制剂对治疗乳腺癌有良好的疗效和安全性, 同时, 多项研究也正在积极探索*PARP*抑制剂能否在更早期的治疗阶段应用、能否使更多患者从中获益。除*PARP*抑制剂外, 多种靶向*DDR*通路分子的乳腺癌治疗药物正处于临床前和临床研究中。在进一步的临床应用之前, 人们仍需探索更准确的疗效预测指标以精准刻画获益人群; 同时需要积极探索克服耐药的策略, 联合靶向药物或

免疫治疗将有希望成为新的发展方向; 最后, 仍需要大量的研究数据完善VUS的精准分类, 以更好地利用测序数据指导临床治疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440. e5.
- [3] BURSTEIN M D, TSIMELZON A, POAGE G M, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1688-1698.
- [4] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [5] KALIMUTHO M, PARSONS K, MITTAL D, et al. Targeted therapies for triple-negative breast cancer: combating a stubborn disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(12): 822-846.
- [6] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70.
- [7] STAAF J, GLODZIK D, BOSCH A, et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1526-1533.
- [8] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] KLINAKIS A, KARAGIANNIS D, RAMPIAS T. Targeting DNA repair in cancer: current state and novel approaches [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(4): 677-703.
- [10] PEARL L H, SCHIERZ A C, WARD S E, et al. Therapeutic opportunities within the DNA damage response [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(3): 166-180.
- [11] FRIEDBERG E C. A brief history of the DNA repair field [J]. *Cell Res*, 2008, 18(1): 3-7.
- [12] GOURLEY C, BALMAÑA J, LEDERMANN J A, et al. Moving from poly (ADP-ribose) polymerase inhibition to targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2257-2269.
- [13] CHARTRON E, THEILLET C, GUIU S, et al. Targeting homologous repair deficiency in breast and ovarian cancers: biological pathways, preclinical and clinical data [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 133: 58-73.
- [14] LUCCHESI J C. Synthetic lethality and semi-lethality among functionally related mutants of *Drosophila melanogaster* [J].

- Genetics, 1968, 59(1): 37–44.
- [15] DOBZHANSKY T. Genetics of natural populations; recombination and variability in populations of drosophila pseudoobscura [J]. Genetics, 1946, 31: 269–290.
- [16] PATEL A G, SARKARIA J N, KAUFMANN S H. Nonhomologous end joining drives poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(8): 3406–3411.
- [17] WILLIAMSON C T, KUBOTA E, HAMILL J D, et al. Enhanced cytotoxicity of PARP inhibition in mantle cell lymphoma harbouring mutations in both ATM and p53 [J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(6): 515–527.
- [18] CECCALDI R, LIU J C, AMUNUGAMA R, et al. Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Pol θ -mediated repair [J]. Nature, 2015, 518(7538): 258–262.
- [19] MURAI J, HUANG S Y, DAS B B, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors [J]. Cancer Res, 2012, 72(21): 5588–5599.
- [20] MURAI J, ZHANG Y P, MORRIS J, et al. Rationale for poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(3): 408–416.
- [21] KIM C, WANG X D, YU Y H. PARP1 inhibitors trigger innate immunity via PARP1 trapping-induced DNA damage response [J]. Elife, 2020, 9: e60637.
- [22] BAKR A, OING C, KÖCHER S, et al. Involvement of ATM in homologous recombination after end resection and RAD51 nucleofilament formation [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(6): 3154–3166.
- [23] SALDIVAR J C, CORTEZ D, CIMPRICH K A. The essential kinase ATR: ensuring faithful duplication of a challenging genome [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(10): 622–636.
- [24] GHELLI LUSERNA DI RORÀ A, CERCHIONE C, MARTINELLI G, et al. A WEE1 family business: regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 126.
- [25] YUE X Q, BAI C J, XIE D F, et al. DNA-PKcs: a multi-faceted player in DNA damage response [J]. Front Genet, 2020, 11: 607428.
- [26] WANG Z, SONG Y D, LI S B, et al. DNA polymerase θ (POLQ) is important for repair of DNA double-strand breaks caused by fork collapse [J]. J Biol Chem, 2019, 294(11): 3909–3919.
- [27] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation [J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 523–533.
- [28] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(4): 558–566.
- [29] LITTON J K, RUGO H S, ETTL J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation [J]. N Engl J Med, 2018, 379(8): 753–763.
- [30] TUNG N M, ROBSON M E, VENTZ S, et al. TBCRC 048: a phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (olaparib expanded) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 1002.
- [31] FASCHING P A, LINK T, HAUKE J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study) [J]. Ann Oncol, 2021, 32(1): 49–57.
- [32] LOIBL S, O'SHAUGHNESSY J, UNTCH M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(4): 497–509.
- [33] EIKESDAL H P, YNDESTAD S, ELZAWAHRY A, et al. Olaparib monotherapy as primary treatment in unselected triple negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 240–249.
- [34] GATTI-MAYS M E, KARZAI F H, SOLTANI S N, et al. A phase II single arm pilot study of the CHK1 inhibitor prexasertib (LY2606368) in *BRCA* wild-type, advanced triple-negative breast cancer [J]. Oncologist, 2020, 25(12): e1013–e1824.
- [35] MATEO J, LORD C J, SERRA V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective [J]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1437–1447.
- [36] FEDERICI G, SODDU S. Variants of uncertain significance in the era of high-throughput genome sequencing: a lesson from breast and ovary cancers [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 46.
- [37] BORG A, HAILE R W, MALONE K E, et al. Characterization of *BRCA1* and *BRCA2* deleterious mutations and variants of unknown clinical significance in unilateral and bilateral breast cancer: the WECARE study [J]. Hum Mutat, 2010, 31(3): E1200–E1240.
- [38] MILLOT G A, CARVALHO M A, CAPUTO S M, et al. A guide for functional analysis of *BRCA1* variants of uncertain significance [J]. Hum Mutat, 2012, 33(11): 1526–1537.
- [39] TOLAND A E, ANDREASSEN P R. DNA repair-related functional assays for the classification of *BRCA1* and *BRCA2* variants: a critical review and needs assessment [J]. J Med Genet, 2017, 54(11): 721–731.
- [40] ADZHUBEI I A, SCHMIDT S, PESHKIN L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations [J]. Nat Methods, 2010, 7(4): 248–249.
- [41] NG P C, HENIKOFF S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(13): 3812–3814.
- [42] FINDLAY G M, DAZA R M, MARTIN B, et al. Accurate classification of *BRCA1* variants with saturation genome editing [J]. Nature, 2018, 562(7726): 217–222.

(收稿日期: 2021-05-12 修回日期: 2021-08-05)