

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.017

· 综述 ·

## 聚ADP核糖聚合酶在结直肠癌中作用的研究进展

### Research progress of PARP1 in colorectal cancer

李晶晶<sup>1,2</sup>综述;孙琦<sup>3</sup>,刘斌<sup>2</sup>审阅(1.甘肃中医药大学基础医学院 病理与病理生理学教研室,甘肃 兰州 730000; 2.解放军联勤保障部队第九四〇医院 病理科,甘肃 兰州 730050; 3.兰州大学基础医学院 病理与病理生理学教研室,甘肃 兰州 730000)

**[摘要]**近年来DNA修复途径成为癌症治疗的热门靶点,聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP)-ribose polymerase, PARP]作为DNA修复的关键酶得到了广泛研究,目前上市的PARP抑制剂(PARP inhibitor, PARPi)药物,在乳腺及卵巢等肿瘤中取得了革命性的突破。结直肠癌(CRC)具有异质性,其发生与发展是一个多途径、多基因参与及多步骤的过程,其发病率与病死率在中国逐年上升。研究发现,PARP1与CRC的发生、发展及治疗密切相关,本文从PARP1的分子结构及生物学功能、PARPi的作用机制、PARP1在CRC组织中的表达情况、PARP1与结直肠癌干细胞的关系、PARPi与CRC治疗的关系等5个方面对PARPi在CRC中作用的研究进展作一系统综述,为临床治疗CRC寻找新的治疗策略。

**[关键词]**聚ADP核糖聚合酶(PARP);结直肠癌(CRC);PARP抑制剂(PARPi);合成致死;放疗与化疗

**[中图分类号]** R730.45; R735.3<sup>+</sup>7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1400-05

聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP)-ribose polymerase, PARP]是由17个成员组成的酶家族,其中PARP1占85%,它调控多种生物过程,包括DNA损伤反应、染色质重组、转录调控、细胞凋亡和有丝分裂<sup>[1]</sup>。PARP1是单链断裂(single strand break, SSB)和双链断裂(double strand break, DSB)的主要传感器<sup>[2]</sup>,当识别到DNA缺口时被激活,激活后负责大量聚腺苷二磷酸化蛋白(PARylated protein)的合成和DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)机制的启动,这些功能为PARP抑制剂(PARP inhibitor, PARPi)治疗恶性肿瘤提供了理论依据<sup>[3]</sup>。结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前一种较为常见的高危害消化道恶性肿瘤,2018年美国《临床医师癌症》杂志在线数据显示,CRC的发病率在肿瘤中排名第四,病死率排名第二<sup>[4]</sup>。CRC患者的生存在很大程度上取决于诊断时的疾病分期:I期患者的5年生存率为93.6%,而IV期患者的5年生存率急剧下降至8.1%<sup>[5]</sup>。虽然晚期CRC(III期、IV期)采用了以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和铂类药物为主的化疗方案,但复发率高,预后较差,近几十年来疗效提高进展甚微,所以迫切需要寻找新的治疗策略。

#### 1 PARP1的分子结构及生物学功能

PARP1是PARP的首要成员,在DNA损伤监测网络中扮演重要角色,它由1 014个氨基酸残基组成,划分为3个区域:N端DNA结合域(DNA binding

domain, DBD)、自身修饰域(automodification domain, AMD)、和C端催化域(catalytic domain, CAT)。其中DBD包括3个锌指基序(ZnI、ZnII、ZnIII),CAT含有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的结合位点和合成PAR的催化位点<sup>[6]</sup>。

当DNA出现单链损伤时,PARP1通过DBD中的ZnI和ZnII结合至SSB上,进行DNA缺口的识别,再通过ZnIII活化形成同型二聚体。活化的PARPi将NAD<sup>+</sup>裂解成烟酰胺和ADP-核糖,再以ADP为底物合成生物聚合物与受体蛋白(包括PARP1)共价连接,形成PARP1-ADP核糖支链。这一过程称为聚腺苷二磷酸化作用(PARylation)。发生PARylation的蛋白因带有大量的负电荷导致染色体松弛,使PARP1从DNA上解离,并招募其他DNA修复酶如POLB, XRCC1等聚集到DNA缺口处,进行后续修复过程<sup>[7-8]</sup>。PARylation是一种短暂、可逆的修饰,聚腺苷二磷酸核糖水解酶[poly(ADP-ribose) glycohydrolase, PARG]负责PARylation退化,退化裂解的ADP-核糖重新用于烟酰胺合成NAD<sup>+</sup>,PARP1则循环用于介导DNA修复<sup>[9]</sup>。

PARP1主要参与SSB的碱基切除修复(base excision and repair, BER)途径,还可以通过同源重组

**[作者简介]** 李晶晶(1993-),女,硕士生,主要从事肿瘤病理学的研究,E-mail:972989193@qq.com

**[通信作者]** 刘斌(LIU Bin, corresponding author),博士,主任医师,研究生导师,主要从事肿瘤病理学的研究,E-mail:liumb@189.cn

(homologous recombination, HR)和经典的非同源末端连接通路(non-homologous end joining pathway, NHEJ)介导参与DSB的修复<sup>[10]</sup>。PARP1参与HR途径时,在停止复制叉、介导复制重启和促进MRN复合体(MRE11-Rad50-Nbs1)的招募方面起积极作用。此外,PARP1还可通过PARylation调节BRCA1的DNA结合活性来参与HR途径。PARP1参与NHEJ途径时,通过阻止KU蛋白与游离DNA末端的结合,抑制NHEJ修复<sup>[11]</sup>。在没有NHEJ组件的情况下,PARP1通过另一种NHEJ(alternative end joining, Alt-EJ)途径修复双链断裂<sup>[12]</sup>。

## 2 PARPi的作用机制及研究进展

PARPi通过阻断PARP酶活性和PARylation来阻碍DNA修复,使内源性产生的SSB不再由BER修复,而在细胞复制过程中转化为双链断裂<sup>[10]</sup>;还可通过阻止BRCA1/BARD1复合物快速招募至DNA损伤位点,来抑制HR介导的修复从而诱导细胞死亡<sup>[13]</sup>。PARPi的另一种机制依赖于NHEJ的激活,这种激活来自于PARP1抑制KU蛋白与游离DNA末端结合的能力降低,异常激活NHEJ可能导致基因组不稳定,最终导致癌细胞死亡。在HR和经典NHEJ均存在功能缺陷的情况下,抑制PARP可避免Alt-EJ的活化,最终导致癌细胞凋亡<sup>[14]</sup>。最近德州大学MD安德森癌症中心的研究团队发现,抑制肿瘤细胞的PARP修复通路,可以触发STING免疫通路,进而募集杀伤性T细胞进入肿瘤,即暗示PARPi联合免疫检查点抑制剂将大有作为<sup>[15]</sup>。

在2005年BRCA和PARP1之间的密切联系得到了强调,当时2个研究小组独立发现,PARP抑制在突变的BRCA1或BRCA2癌症中诱导合成致死作用<sup>[16]</sup>。事实上,对于BRCA1和BRCA2基因以及其他涉及HR基因突变的肿瘤,PARPi也是合成致死因子<sup>[17]</sup>,合成致死是PARP抑制剂开发背后的概念。目前美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准上市的4款PARPi(olaparib、rucaparib、nriaparib、talazoparib)在临床前模型和一些临床试验中显示出了巨大的前景,特别是对DNA修复缺陷亚型的癌症,主要包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌等。

## 3 PARP1在CRC组织中的表达情况

CRC是最常见的实体肿瘤之一,CRC细胞的特点是基因不稳定性,因此更依赖于PARP进行DNA修复<sup>[18]</sup>。之前的一项研究报道了对一组实验动物反

复使用N-亚硝基化合物(N-nitroso compounds, NOC)相关的致癌物氧化甲烷(azoxymethane, AOM)进行治疗时,在PARPi<sup>-/-</sup>动物中结肠肿瘤细胞数量明显增加,这表明PARP1在预防NOC诱发的CRC形成方面发挥了作用<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>发现,PARP1及其产物PAR在人类CRC组织中均有过表达,表达情况与肿瘤从健康组织向良性病变及浸润性癌的进展相关,以及与肿瘤大小和组织病理学有关,提示PARP1参与人类CRC的形成和进展。慢性炎症已成为癌症发生的关键事件,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因和发病机制尚不完全清楚的肠道慢性炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD),病情多迁延,反复发作,不易根治,IBD与CRC的形成和发展高度相关。PARP1参与炎症等病理生理过程,通过先天免疫应答驱动肠道炎症,并通过IL6-STAT3-cyclin D1轴促进CRC肿瘤细胞的生长<sup>[21]</sup>。因此PARPi抑制剂作为一种有潜力的治疗策略,有望预防和减少IBD患者出现CRC的风险。

JARRAR等<sup>[22]</sup>研究显示,PARP1在晚期、转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)中表达明显升高,mCRC的治疗方案在过去20年中有了显著的改善,但大多数患者最终都经历了疾病的进展,没有确定的治疗方案。PARPi可能提供了一种治疗mCRC的新方法。并且发现PARP1在微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H) CRC中的表达水平明显高于微卫星稳定性(microsatellite stable, MSS) CRC。当错配修复(mismatch repair, MMR)基因缺失时,致MSI的发生,MSI能够导致正常基因突变并且不断积累,产生多重突变,并且将错误的信息传至肿瘤基因,最终使得机体产生肿瘤,由于MSI-H肿瘤对5-氟尿嘧啶的化疗相对耐药,在这部分患者中,PARPi将会是一种个性化的治疗方案。

## 4 PARP1与结直肠癌干细胞的关系

肿瘤是具有明显特征的细胞层次结构组成的,在这一层次结构的顶端,是能够启动肿瘤和自我更新的癌细胞子集,这些分子和表型不同的细胞被称为肿瘤干细胞。结直肠癌干细胞是一种能自我更新的肿瘤细胞,可导致肿瘤复发,具有一定的化学抗性,是结直肠癌患者对化疗产生耐药的原因之一<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>发现,结直肠癌干细胞的功能与DNA单链断裂修复介质密切相关,而PARP1在DNA单链断裂修复中起关键作用。因此PARP抑制是结直肠癌干细胞的一个脆弱点,它使结直肠癌干细胞对化疗更敏感,可以降低化疗后结直肠癌干细胞的生存、自我更新

和DNA损伤修复能力。而且与非结直肠癌干细胞相比,结直肠癌干细胞中PARP1的蛋白丰度及活性均更高。鉴于结直肠癌干细胞在肿瘤播散和转移中发挥重要作用,PARPi联合化疗削弱了结直肠癌干细胞驱动结直肠癌维持和复发的能力,因此更好地了解PARPi在消除结直肠癌干细胞方面的疗效,可以为今后PARPi靶向治疗原发性和转移性CRC奠定科学基础。

## 5 PARPi与CRC治疗的关系

肿瘤组织中的PARP表达水平越高,其DNA的修复水平越高,而DNA修复水平与肿瘤放疗和化疗效果有关,PARPi被证明可以提高肿瘤对放疗和化疗的敏感性,且对DNA修复缺陷的细胞是致命的<sup>[25]</sup>。CRC通常都经历了肠黏膜细胞的基因突变以及从腺瘤到癌的进展过程,作为DNA修复的关键酶,PARP1在CRC中具有很大的潜力,特别是对于有遗传倾向的CRC患者。利用PARPi综合致死的机制不仅可以为CRC提供新的更有效的疗法,而且有望减少CRC的发病率和病死率<sup>[26]</sup>。

### 5.1 PARPi与CRC放疗的关系

DNA是放射线杀灭肿瘤细胞的关键靶,DSB未能修复或修复错误会导致细胞死亡。大多数实体肿瘤包括结直肠癌均存在乏氧区域,缺氧状况下,活性氧(reactive oxygen, ROS)的产生减少,DNA损伤效应减弱,这是肿瘤组织产生放疗抵抗的主要原因之一<sup>[27]</sup>。PARPi既能直接通过抑制DNA修复来加强放疗所致DNA损伤的强度和范围,还能间接通过改善肿瘤微环境乏氧所致的放疗抵抗,使肿瘤细胞对放疗的敏感性增强<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>证明,在消化系统、头颈部、乳腺、妇科肿瘤中,PARPi联合放疗能显著降低肿瘤负荷及减缓肿瘤的增殖速度。CZTIO等<sup>[30]</sup>的一组临床数据显示,局部晚期CRC患者于全直肠切除术前联合应用veliparib、卡培他滨及放疗,术后病理分期结果与以往文献报道相比,患者临床分期降低,病理完全缓解率升高,并且获益患者并不局限于HRD的患者。

### 5.2 PARPi与CRC化疗的关系

铂类药物是抗癌治疗的中坚力量,然而以铂类药物为基础的药物疗效常常受到感觉和肠神经病变等严重毒性的影响,其疗效往往被大量的副作用所掩盖,优化铂类化疗药物,以减轻便秘和腹泻等限制剂量的副作用,对于改善许多癌症的预后至关重要,研究<sup>[31]</sup>证明,PARPi可以增强铂类化疗药物的敏感性,PARPi与铂类化疗药物联合使用时,显示出了对感觉和肠神经很强的保护能力。奥沙利铂(第三代

铂类药)目前是治疗转移性CRC的一线药物,报道的奥沙利铂的副作用有血液毒性,胃肠道毒性,周围神经病变等,其中神经毒性是奥沙利铂治疗最常见的剂量限制副作用,它被认为是累积的,并且发生在60%~80%的患者中<sup>[32]</sup>。PARPi可改善化疗诱导的周围感觉和肠神经病变,改善胃肠功能障碍,故PARPi是减轻结直肠癌化疗副作用的一个潜在的强大工具。

## 6 结 语

以PARP1为靶点的抑制剂Olaparib(AZD2281)已获得FDA批准用于BRCA1突变的晚期卵巢癌和乳腺癌,olaparib在晚期CRC患者中的II期临床研究正在进行<sup>[33]</sup>。另外将PARPi的综合致死原则应用于治疗CRC的其他方法也具有明显的潜力,预期在临床前研究中确定的一些综合致死效应将及时在临床中得到评估。

今后面临的挑战包括耐药和定义对PARPi有良好反应的非BRCA突变的患者亚群问题<sup>[34]</sup>。尽管大多数患者不可避免地对铂基和/或PARPi治疗产生耐药性,但大都表现出持久的反应,这些反应主要发生在BRCA1/2突变的癌症患者身上。然而随着PARPi在多种适应症中的监管批准,以及PARPi的超适应症使用,在治疗过程中病情进展的患者群体需要新的治疗方案来克服耐药性。此外,大量缺乏这些突变的患者只能受益于PARPi的单一疗法<sup>[35]</sup>。CRC患者中BRCA1/2突变率低,因此探索CRC中PARPi获益的新型预测生物标志物也是今后的研究方向。

## [参 考 文 献]

- [1] HASSA P O, HAENNI S S, ELSER M, et al. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going?[J/OL]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2006, 70(3): 789-829[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1594587/>. DOI: 10.1128/MMBR.00040-05.
- [2] SAKTHIANANDESWAREN A, PARSONS M J, MOURADOV D, et al. MACROD2 haploinsufficiency impairs catalytic activity of PARP1 and promotes chromosome instability and growth of intestinal tumors[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 988-1005. DOI:10.1158/2159-8290.cd-17-0909.
- [3] ZHEN Y L, YU Y H. Proteomic analysis of the downstream signaling network of PARP1[J/OL]. *Biochemistry*, 2018, 57(4): 429-440 [2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790594/>. DOI:10.1021/acs.biochem.7b01022.
- [4] 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. DOI:10.3322/caac.21492.

- [5] SCHNEIDEROVA M, NACCARATI A, PARDINI B, et al. MicroRNA-binding site polymorphisms in genes involved in colorectal cancer etiopathogenesis and their impact on disease prognosis[J]. *Mutagenesis*, 2017, 32(5): 533-542. DOI:10.1093/mutage/gex026.
- [6] LANGELIER M F, PLANCK J L, ROY S, et al. Structural basis for DNA damage-dependent poly(ADP-ribosylation) by human PARP-1 [J/OL]. *Science*, 2012, 336(6082): 728-732[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532513/>. DOI: 10.1126/science.1216338.
- [7] BERGER N A, BESSON V C, BOULARES A H, et al. Opportunities for the repurposing of PARP inhibitors for the therapy of non-oncological diseases[J/OL]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(2): 192-222 [2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758399/>. DOI:10.1111/bph.13748.
- [8] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J/OL]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175050/>. DOI:10.1126/science.aam7344.
- [9] CHEN S H, YU X C. Targeting dePARylation selectively suppresses DNA repair-defective and PARP inhibitor-resistant malignancies[J/OL]. *Sci Adv*, 2019, 5(4): eaav4340[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457938/>. DOI: 10.1126/sciadv.aav4340.
- [10] FARAONI I, GRAZIANI G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(12): E487[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316750/>. DOI: 10.3390/cancers10120487.
- [11] FOUQUIN A, GUIROUILH-BARBAT J, LOPEZ B, et al. PARP2 controls double-strand break repair pathway choice by limiting 53BP1 accumulation at DNA damage sites and promoting end-resection[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(21): 12325-12339. DOI: 10.1093/nar/gkx881.
- [12] KANG Y J, YAN C T. Regulation of DNA repair in the absence of classical non-homologous end joining[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 68: 34-40. DOI:10.1016/j.dnarep.2018.06.001.
- [13] LI M, YU X C. Function of BRCA1 in the DNA damage response is mediated by ADP-ribosylation[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 693-704. DOI:10.1016/j.ccr.2013.03.025.
- [14] NIEBOROWSKA-SKORSKA M, SULLIVAN K, DASGUPTA Y, et al. Gene expression and mutation-guided synthetic lethality eradicates proliferating and quiescent leukemia cells[J/OL]. *J Clin Invest*, 2017, 127(6): 2392-2406[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451241/>. DOI:10.1172/JCI90825.
- [15] SEN T, RODRIGUEZ B L, CHEN L M, et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 646-661[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563834/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1020.
- [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] FONG P C, BOSS D S, YAP T A, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(2): 123-134. DOI:10.1056/NEJMoa0900212.
- [18] PISHVAIAN M J, SLACK R S, JIANG W, et al. A phase 2 study of the PARP inhibitor veliparib plus temozolomide in patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Cancer*, 2018, 124(11): 2337-2346[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992024/>. DOI:10.1002/cncr.31309.
- [19] NOZAKI T, FUJIHARA H, WATANABE M, et al. Parp-1 deficiency implicated in colon and liver tumorigenesis induced by azoxymethane[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(6): 497-500. DOI:10.1111/j.1349-7006.2003.tb01472.x.
- [20] DZIAMAN T, LUDWICZAK H, CIESLA J M, et al. PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115558[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272268/>. DOI:10.1371/journal.pone.0115558.
- [21] DÖRSAM B, SEIWERT N, FOERSCH S, et al. PARP-1 protects against colorectal tumor induction, but promotes inflammation-driven colorectal tumor progression[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(17): E4061-E4070[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924876/>. DOI:10.1073/pnas.1712345115.
- [22] JARRAR A, LOTTI F, DEVECCHIO J, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition sensitizes colorectal cancer-initiating cells to chemotherapy[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(1): 42-53. DOI: 10.1002/stem.2929.
- [23] LIMA-FERNANDES E, MURISON A, DA SILVA MEDINA T, et al. Targeting bivalency de-represses Indian Hedgehog and inhibits self-renewal of colorectal cancer-initiating cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1436[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441108/>. DOI:10.1038/s41467-019-09309-4.
- [24] MASSAGUÉ J, OBENAUF A C. Metastatic colonization by circulating tumour cells[J/OL]. *Nature*, 2016, 529(7586): 298-306[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029466/>. DOI:10.1038/nature17038.
- [25] CURTIN N. PARP inhibitors for anticancer therapy[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(1): 82-88. DOI:10.1042/BST20130187.
- [26] SONCINI D, CAFFA I, PATRONE F, et al. Synthetic lethality-based therapeutics: perspectives for applications in colorectal cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(4): 329-338.
- [27] REY S, SCHITO L, KORITZINSKY M, et al. Molecular targeting of hypoxia in radiotherapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 45-62. DOI:10.1016/j.addr.2016.10.002.
- [28] ZHAN L, QIN Q, LU J, et al. Novel poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, AZD2281, enhances radiosensitivity of both normoxic and hypoxic esophageal squamous cancer cells[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(3): 215-223. DOI:10.1111/dote.12299.
- [29] PERNIN V, MÉGNIN-CHANET F, PENNANEACH V, et al. PARP inhibitors and radiotherapy: rational and prospects for a clinical use [J]. *Cancer Radiother*, 2014, 18(8): 790-798; quiz 799-802. DOI: 10.1016/j.canrad.2014.05.012.
- [30] CZITO B G, DEMING D A, JAMESON G S, et al. Safety and tolerability of veliparib combined with capecitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase 1b study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(6): 418-426. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30012-2.
- [31] MCQUADE R M, STOJANOVSKA V, BORNSTEIN J C, et al. PARP inhibition in platinum-based chemotherapy: Chemopotentia-

- tion and neuroprotection[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137: 104-113. DOI:10.1016/j.phrs.2018.09.031.
- [32] GAMELIN E, GAMELIN L, BOSSI L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29 (5 Suppl 15): 21-33. DOI:10.1053/sonc.2002.35525.
- [33] PHELAN C M, IQBAL J, LYNCH H T, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study[J/OL]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 530-534[2019-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899769/>. DOI:10.1038/bjc.2013.741.
- [34] LORD C J, TUTT A N, ASHWORTH A. Synthetic lethality and cancer therapy: lessons learned from the development of PARP inhibitors[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 455-470. DOI:10.1146/annurev-med-050913-022545.
- [35] PILIÉ P G, TANG C, MILLS G B, et al. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(2): 81-104. DOI:10.1038/s41571-018-0114-z.
- [收稿日期] 2019-07-15 [修回日期] 2019-11-09  
[本文编辑] 王映红