DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.010

·综 述·

协同致死效应在肿瘤治疗领域的研究进展

Research progress in synthetic lethality effect in the field of cancer therapy

孙鑫[1,2]综述;侯传东[2],卢学春[2*]审阅(1. 解放军医学院,北京 100853;2. 中国人民解放军总医院 第二医学中心血液科暨国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

[摘 要] 伴随高通量检测技术的发展,大量疾病靶点被发掘,但其中大部分致癌突变均不是传统的小分子抑制剂的直接作用靶点。协同致死效应是一种新兴的肿瘤精准治疗策略,通过靶向抑制补偿性基因,选择性诱导肿瘤细胞死亡而不损伤正常组织,成为实现精准治疗的理想途径。本文就协同致死效应概念的提出与演变、相关筛选技术发展、分子机制探索及不同类型肿瘤的临床治疗策略等方面进行综述,并探讨了当前面临的挑战和未来的研究方向。

[关键词] 协同致死效应;DNA修复;靶向治疗;表观遗传修饰
[中图分类号] R730.54 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2025) 12-1285-07

协同致死效应是指两个独立的基因同时突变导致细胞死亡,而任意一个基因单独发生突变时不会导致细胞死亡的生物学现象[1]。该效应的理论核心是细胞关键生命活动的正常进行依赖于基因功能的储备,即不同基因可以对同一生命过程中的不同通路具有相似的调节作用。在肿瘤细胞中,常出现高频基因突变,其关键生命活动则通过另一基因或通路补偿维持,靶向抑制这些补偿性基因可精确杀死肿瘤细胞而不损伤正常组织[2]。这种机制可以帮助肿瘤患者克服耐药性,实现更加个体化的精准治疗。本文综述了协同致死效应的概念的提出和发展与相关筛选技术、分子机制、目前在不同类型肿瘤中的临床应用、面临的挑战和未来的发展方向,旨在为不同基因突变背景的肿瘤患者提供新的治疗选择。

1 协同致死效应的发展与相关筛选技术

1922年,遗传学家卡尔文·布里奇斯(Calvin Bridges)在果蝇遗传学研究中首次明确描述了协同致死现象,他观察到携带双重隐性突变的果蝇胚胎无法存活,而单一突变体可正常存活[3]。2005年,BRYANT等[4]首次在哺乳动物细胞中验证多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂与乳腺癌基因(breast cancer, BRCA)功能缺陷之间的协同致死关系。2014年,首个PARP抑制剂奥拉帕尼获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于BRCA突变型卵巢癌,标志着协同致死效应从理论走向临床实践[5]。最近的研究进一步扩展了协同致死效应的适用范围,开始探讨多个基因或通路的组合可能产生叠加或协同效应,甚至探究多种药物联合产生的协同作用,这些都为多靶点联合治疗提供理论依据。

高通量筛选系统是发现协同致死靶点的关键技术,主要包括全基因组筛选与RNA干扰(RNA interference, RNAi)筛选。全基因组筛选是基于CRISPR-Cas9系统,通过设计单链向导RNA(single-stranded guide RNA, sgRNA)文库靶向全基因组基因,结合慢病毒转染构建敲除细胞池[6]。在特定遗传背景或药物处理下,通过测序分析sgRNA的富集或耗竭,识别与目标突变基因具有协同致死关系的基因[7]。DIXIT等[8]结合单细胞测序技术解析肿瘤异质性对协同致死效应的影响,提升筛选结果的临床可转化性。RNAi技术则通过shRNA或siRNA文库系统性敲低基因表达,结合表型分析筛选协同致死对。通过大规模RNAi筛选,可以探究肿瘤依赖基因的类别及其与遗传、表达和谱系特征的关系,并且构建关键基因的相互作用网络[9]。

2 协同致死效应的分子机制

2.1 靶向DNA修复缺陷

2.1.1 PARP抑制与同源重组修复缺陷

DNA损伤修复是维持基因组完整性的核心系统,其不同通路间的复杂冗余性与功能协同性为实现协同致死效应提供了重要靶点。真核细胞依赖同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)、非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)和碱基切除修复(base excision repair, BER)等通路维持基因组稳定性。BRCA的编码蛋白是HRR核心组分,其功能缺失会使DNA双链断裂无

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82450110)
[作者简介] 孙鑫(2000—),男,硕士生,主要从事血液系统恶性肿瘤和临床生物信息学的研究
[通信作者] 卢学春(扫码获取作者通信方式)

法修复，也被称为同源重组修复缺陷（homologous recombination deficiency, HRD）[10]。PARP1 可通过 BER 修复 DNA 单链断裂，还可通过调节复制叉的进展维持基因组的完整性[11]。PARP 抑制剂会抑制 PARP 的酶活性并“捕获”PARP，阻止 BER 进行，同时将 PARP 固定在 DNA 损伤部位，导致复制叉崩溃并形成依赖 HRR 的双链断裂。BRCA 突变的肿瘤细胞无法通过 HRR 修复这些损伤，最终导致细胞凋亡[4, 12-13]。

PETROPOULOS 等[14]发现，转录-复制冲突（transcription-replication conflict, TRC）也是 PARP 抑制剂在 HRD 细胞中产生协同致死效应的重要机制。PARP1 与 TIMELESS-TIPIN 协同工作，在 S 期早期保护复制体免受 TRC 的影响，当使用转录延伸抑制剂阻断转录时，HRD 细胞反而对 PARP 抑制剂产生了抗性[14-15]。这一发现直接证明了 TRC 在这种协同致死效应中的重要作用，也为开发毒性更低的新一代 PARP 抑制剂开辟了道路。

2.1.2　SF3B1 突变诱导的 PARP 抑制剂敏感性

SF3B1 突变赋予了肿瘤细胞一种类似 BRCA 功能缺陷的表型，与 PARP 抑制剂共同诱导协同致死效应。SF3B1 作为剪接体 SF3B 复合物的最大亚基，是 RNA 剪接的核心组分，在多种类型肿瘤细胞中均发现存在 SF3B1 突变，包括骨髓增生异常综合征、慢性淋巴白血病以及黑色素瘤等，且与患者的预后不良密切相关[16-18]。该基因突变常导致 RNA 剪接异常，引发调控 DNA 修复的关键基因异常转录或功能丧失，无法进行 HRR[17]。

此外，SF3B1 突变对 PARP 抑制剂表现出敏感性的核心机制还包括复制应激反应的异常。抑制 PARP 会激活 ATR-CHK1 通路控制复制进程，而 SF3B1 突变细胞通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶 2 相互作用蛋白的表达导致复制起点过度激活与复制叉失控，而大量复制中间体会激活 ATM-CHK2 信号通路，诱导 p21 表达，最终细胞会停滞在 G2/M 检查点并死亡[18]。

2.1.3　WRN 抑制与微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）肿瘤

微卫星是指基因组中的一类短串联重复 DNA 序列。MSI 是由于 DNA 错配修复系统缺陷导致的遗传高变异状态，其特征是重复序列不稳定，常见于结直肠癌、子宫内膜癌和卵巢癌等[19]。在 MSI 肿瘤中，$(TA)_n$ 重复序列极易发生异常扩增，并在 DNA 复制过程中形成次级结构，导致复制叉停滞[20]。

WRN 是一种由 WRN 编码的 RecQ 家族 DNA 解旋酶，具有 3'→5'解旋酶和外切酶活性。$(TA)_n$ 重复序列的扩增长度与 MSI 细胞对 WRN 的依赖性呈正相关[21]。WRN 通过解旋大量重复序列形成的次级结构维持基因组稳定性，抑制 WRN 可导致 DNA 双链断裂和细胞凋亡[22]。WRN 抑制剂在 MSI 肿瘤细胞与微卫星稳定细胞中显示出超过 70 倍的选择性杀伤效应，这说明抑制 WRN 可诱导 MSI 肿瘤细胞的协同致死[23-24]。

2.2　靶向细胞周期检查点调控失衡

细胞周期进展依赖于 G1/S 和 G2/M 检查点的调控，细胞周期蛋白（cyclin）和细胞周期依赖性激酶（cycle-dependent kinase, CDK）是调控过程中的关键分子，通过干预不同调控分子可以诱导肿瘤细胞的协同致死效应。TP53 是细胞周期调控的核心因子，通过转录激活 p21 抑制 CDK2-Cyclin E 复合体活性，阻滞 G1/S 转换，为 DNA 修复争取时间[25]。TP53 突变后细胞失去 G1/S 检查点控制，转而依赖 G2/M 检查点存活[25-26]。G2/M 检查点由 WEE1 调控，WEE1 通过磷酸化 CDK1 来抑制其活性，防止细胞过早进入分裂期，为 DNA 修复争取时间[27]。在 TP53 突变的肿瘤细胞中，WEE1 抑制剂可使 DNA 损伤的细胞进入分裂期，而未完全修复的 DNA 在分裂过程中会引起染色体断裂、非整倍体和微核形成，最终导致细胞死亡[28]。

2.3　靶向表观遗传修饰异常

表观遗传修饰是指不改变 DNA 序列而对基因表达的调控，主要包括组蛋白修饰、DNA 甲基化以及染色质高级结构的异常等变化[29]。随着对肿瘤发病机制的认识不断深入，越来越多的表观遗传调控药物可通过诱导协同致死效应来精准杀伤特定基因突变的肿瘤细胞。

2.3.1　EZH2 抑制与 ARID1A 突变

ARID1A 是染色体重塑复合物 SWI/SNF 的核心亚基，负责维持基因转录的开放性, 在多种类型肿瘤细胞中均发现存在 ARID1A 突变，包括卵巢透明细胞癌（46%~57%）、子宫内膜癌（30%~40%）和胃癌（20%）等[30-32]。Zeste 增强子同源物 2（enhancer of zeste homolog 2, EZH2）是多梳抑制复合体 2 催化活性的重要成分，具有组蛋白甲基转移酶活性，可催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化，使得染色体结构变得致密进而抑制基因转录[32]。

PI3K 相互作用蛋白 1（PI3K interacting protein 1, PIK3IP1）可抑制 PI3K 相关通路，ARID1A 可上调该基因表达，EZH2 则反之。在 ARID1A 突变的肿瘤细胞中，PIK3IP1 表达减少导致 PI3K-AKT 通路异常激活，EZH2 抑制剂可以重新上调 PIK3IP1 表达，恢复其对 PI3K-AKT 通路的抑制，从而诱导协同致死效应，促进肿瘤细胞凋亡[33]。

2.3.2 PRMT5抑制与MTAP缺失肿瘤

甲硫腺苷磷酸化酶（methylthioadenosine phosphorylase, MTAP）是一种在腺嘌呤代谢中的关键酶，催化甲硫腺苷（methyltyronine adenosine, MTA）分解为腺嘌呤和5-甲硫核糖-1-磷酸，参与甲硫氨酸和腺嘌呤的补救合成途径。约15%的人类肿瘤中存在MTAP缺失，且常与抑癌基因CDKN2A/CDKN2B共缺失[34]。MTAP缺失导致细胞内MTA大量积累，而MTA是蛋白精氨酸甲基转移酶5（protein arginine methyltransferase 5, PRMT5）的天然抑制剂[35]。

PRMT5利用S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosyl methionine, SAM）作为甲基供体，催化靶蛋白精氨酸残基的对称二甲基化修饰，进而调控mRNA剪接和转录[36]。在正常细胞中，甲硫腺苷转移酶2A产生的SAM足够维持PRMT5的正常活性[37]。但在MTAP缺失细胞中，积累的MTA使PRMT5处于部分抑制状态，对额外的PRMT5抑制极为敏感，PRMT5抑制剂则可通过进一步抑制PRMT5诱导协同致死效应的发生。

3 协同致死效应在临床的应用

3.1 PARP抑制剂

PARP抑制剂是目前唯一被FDA批准用于癌症患者的协同致死药物[38]，主要包括奥拉帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利等，可用于BRCA突变型卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌等多种肿瘤。

BRCA突变型卵巢癌是首个PARP抑制剂临床应用成功的领域。MOORE等[39]发现，在BRCA突变型卵巢癌患者中，奥拉帕利组的中位无进展生存期（PFS）可达56.0个月，显著优于安慰剂组的13.8个月。RAY-COQUARD等[40]的研究则证实了奥拉帕利联合抗血管生成药物贝伐珠单抗在HRD卵巢癌患者中的显著疗效。

ROBSON等[41]首次评估了奥拉帕利在BRCA突变型晚期乳腺癌中的疗效，结果显示，其对比化疗显著延长了患者的PFS（7个月 *vs* 4.2个月）。随后TUTT等[42]进一步证实了奥拉帕利在BRCA突变早期乳腺癌辅助治疗中的疗效，将PARP抑制剂的应用从晚期乳腺癌扩展至早期乳腺癌。

此外，奥拉帕利在BRCA突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）患者中同样显示出良好的疗效[43]。近年来，他拉唑帕利联合恩扎卢胺与奥拉帕利/尼拉帕利联合阿比特龙及泼尼松的治疗方案也相继获批用于治疗mCRPC，并显示出较好的总生存期改善[44-46]。

在SF3B1突变型肿瘤方面，一项Ⅱ期试验结果显示，奥拉帕利显著提高了SF3B1突变卵巢癌的客观缓解率（ORR）（33% *vs* 4%）[17]另一项Ⅰb期试验[18]结果显示，奥拉帕利联合ATR抑制剂可使SF3B1突变实体瘤疾病控制率提升至72%。目前，在多种SF3B1突变肿瘤模型中，奥拉帕利单药治疗显示出显著的抗肿瘤效应，具有较好的临床前景。

3.2 WRN抑制剂

WRN抑制剂是协同致死领域的最新突破，专门针对MSI肿瘤开发。两个首创药物HRO761和VVD-133214（RO7589831）针对MSI肿瘤均展现出较好的临床潜力，目前已进入临床试验阶段。HRO761作为非共价变构抑制剂靶向WRN的ATP酶，给予20~120 mg/kg口服可显著抑制CDX模型的肿瘤生长且未观察到毒性，其与伊立替康等抗肿瘤药物的联合治疗则可增强疗效并减少不良反应[47]。VVD-133214作为不可逆的共价变构抑制剂，已在I期试验中观察到MSI肿瘤缩小与疾病控制的初步证据；并在体外实验[48]中证明，VVD-133214对80%（11/14）的MSI-H细胞敏感，而对MSS细胞系完全不敏感。未来，随着WRN抑制剂的不断发展，也为MSI肿瘤患者提供了一种可靠的治疗选择

3.3 ATR抑制剂

在ATM/HRR缺陷、PARP抑制剂耐药等背景下，ATR抑制剂单药或联合PARP抑制剂展现出较好的临床疗效。Camonsertib作为其代表药物，联合奥拉帕利在铂敏感的复发性高级别浆液性卵巢癌人群中表现出较为可观的活性，使已耐药的患者重新对奥拉帕利敏感，这一研究支持“ATR-PARP”作为应对耐药的协同组合[49]。此外，ATR抑制剂在TP53/ATM突变型肿瘤中的应用也正在探索，初步数据显示，其与化疗联合可进一步提高疗效[50]。

3.4 WEE1抑制剂

目前，较为成熟的WEE1抑制剂是adavosertib。一项Ⅱ期临床试验显示，adavosertib联合卡铂治疗TP53突变型卵巢癌患者，总缓解率达43%，PFS和总生存期分别为5.3个月和12.6个月[27]。Adavosertib还可显著延长RAS和TP53双突变的转移性结直肠癌患者的PFS，显示出跨癌种的治疗潜力[51]。近年来，研究者正在探索WEE1抑制剂与ATR抑制剂、PAPR抑制剂以及免疫疗法联合使用的效果，这能更好地定义WEE1抑制剂在未来的作用[52]。

3.5 EZH2抑制剂

BITER等[53]率先证明了ARID1A突变与EZH2抑制之间存在协同致死效应。YAMADA等[33]发现，EZH2抑制剂以剂量依赖性方式降低了ARID1A突变肿瘤细胞的活力。KELLER等[32]发现，新一

代EZH2抑制剂tulmimetostat在Ⅰ/Ⅱ期研究中展现出对卵巢癌、子宫内膜癌等多种ARID1A突变型肿瘤的应用潜力，并在体内模型与体外试验中得到验证。在另一项Ⅱ期研究[54]中，tulmimetostat治疗的ARID1A突变型子宫内膜癌组的ORR提升至40%，但卵巢癌组仅是疾病稳定。这些结果均支持EZH2抑制剂在ARID1A突变型肿瘤中的精准治疗潜力，尤其对子宫内膜癌患者可能具有临床获益。

3.6 PRMT5抑制剂

MRTX1719作为率先进入临床试验的PRMT5抑制剂，其在MTAP缺失的异种移植瘤模型中实现了超过90%的肿瘤消退率，在黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种MTPA缺失肿瘤中观察到客观缓解，同时对正常组织的毒性极小[55]。此外，另一种PRMT5抑制剂AMG193的首次人体试验也展现出良好的安全性，确定了最大耐受剂量为每日1 200 mg，同时在MTAP缺失人群中达到21.4%的ORR[56]。这些都为MTAP缺失肿瘤患者带来了新的治疗希望。

3.7 克服耐药性与诱导非凋亡性细胞死亡

近年来，非凋亡性细胞死亡机制在克服耐药性的潜力而受到关注。巨泡式死亡（methuosis）是一种由巨胞饮失调引起的细胞死亡形式，其特征是胞质内积累了大量巨胞饮小体派生的空泡，且无法与溶酶体融合[57]。焦亡则是由gasdermin（GSDME）蛋白家族介导的炎症性细胞死亡，通过细胞膜破裂和炎性因子释放激活免疫反应[58]。这两种非凋亡性细胞死亡机制为克服耐药提供了新方向。

依维莫司作为mTOR抑制剂，通过抑制mTOR信号通路，干扰细胞生长、增殖和代谢[59]，目前已被FDA批准用于治疗晚期转移性肾细胞癌，但患者出现耐药后显著影响了其疗效[60]。近期，LUO等[61]首次发现，SGI-1027这一DNA甲基转移酶1抑制剂可诱导肾癌细胞发生巨泡式死亡，而其与依维莫司联用，可通过导致溶酶体膜通透性（lysosomal membrane permeability, LMP）增高进而诱导GSDME依赖性焦亡；同时，发现SGI-1027在肾癌细胞中诱导大量胞质空泡形成，使得肿瘤细胞发生液泡化和巨泡式死亡。当SGI-1027与依维莫司联使时，依维莫司可增强SGI-1027诱导的液泡化过程，促进巨胞饮作用，二者共同诱导LMP增加[61]。这种协同作用导致溶酶体膜破裂，将溶酶体酶释放到细胞质，激活caspase-3并切割GSDME，引发焦亡[62]。与传统意义上的协同致死效应不同，这种药物联合策略通过同时触发多种细胞死亡方式，特别是针对具有凋亡抵抗特性的肿瘤细胞，提供了更有效的治疗选择，属于更“广义”的协同致死效应。

4 协同致死效应的挑战与展望

协同致死效应的临床应用在技术层面正面临困难。首先，高通量筛选技术预测的协同致死对存在假阳性和假阴性，需要通过大量实验交叉验证潜在靶标[63]；其次，由于不同类型细胞之间的遗传与代谢差异，其信号通路和细胞内环境调节存在异质性，肿瘤微环境等因素也会影响不同基因之间的相互调控，这使得大多数协同致死相互作用是条件依赖性的。

此外，耐药性的产生也常使协同致死策略的临床获益受限，以奥拉帕利为例，约50%的患者在1~2年内因获得性耐药导致疾病进展[12]。在一项Ⅲ期临床试验中，奥拉帕利治疗HRD前列腺癌的中位PFS为7.4个月，但18个月后仅15%患者仍对奥拉帕利治疗保持较好的反应[43]。在BRCA突变的肿瘤中，PARP抑制剂最常见的获得性耐药机制是继发性基因内突变恢复了BRCA的功能[64]，约40%的PARP抑制剂耐药性产生与BRCA基因内的二次突变相关[65]。而P-糖蛋白表达增加也会导致耐药，这可能是ABCB1基因表达增加导致激活药物外排泵，促进了奥拉帕利外排[64, 66]。

5 结　语

协同致死效应对于肿瘤细胞的特异性基因突变具有选择性，可精准杀伤肿瘤细胞，减少对正常细胞的损伤，降低治疗不良反应并提高其有效率；同时，也为解决难以成药靶点的难题提供了新思路，通过识别并靶向抑制可成药的另一补偿性基因，间接靶向“不可成药”基因突变，拓宽抗癌靶点。未来随着技术的进步，将多组学技术与人工智能相结合，从而更好地分析大规模组学数据与临床数据中不同基因突变和信号通路之间的复杂关系，显著提升协同致死对的识别效率与精准度，推动更多的协同致死性疗法从实验室走向临床，为攻克肿瘤这一医学难题提供新的希望。

[参 考 文 献]

[1] HUANG A L, GARRAWAY L A, ASHWORTH A, *et al*. Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 23-38. DOI: 10.1038/s41573-019-0046-z.

[2] BALDWIN A, LI W L, GRACE M, *et al*. Kinase requirements in human cells: Ⅱ. genetic interaction screens identify kinase requirements following HPV16 E7 expression in cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(43): 16478-16483. DOI:

10.1073/pnas.0806195105.

[3] PRINDLE V, RICHARDSON A E, SHER K R, *et al.* Synthetic lethality of mRNA quality control complexes in cancer[J]. Nature, 2025, 638(8052): 1095-1103. DOI: 10.1038/s41586-024-08398-6.

[4] 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.

[5] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, *et al*. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(15): 1382-1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.

[6] JOUNG J, KONERMANN S, GOOTENBERG J S, *et al*. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout and transcriptional activation screening[J]. Nat Protoc, 2017, 12(4): 828-863. DOI: 10.1038/nprot.2017.016.

[7] SHALEM O, SANJANA N E, ZHANG F. High-throughput functional genomics using CRISPR-Cas9[J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(5): 299-311. DOI: 10.1038/nrg3899.

[8] DIXIT A, PARNAS O, LI B Y, *et al*. Perturb-seq: dissecting molecular circuits with scalable single-cell RNA profiling of pooled genetic screens[J]. Cell, 2016, 167(7): 1853-1866. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.038.

[9] 3RD E R M, DE WECK A, SCHLABACH M R, *et al*. Project DRIVE: a compendium of cancer dependencies and synthetic lethal relationships uncovered by large-scale, deep RNAi screening[J]. Cell, 2017, 170(3): 577-592. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.005.

[10] LORD C J, ASHWORTH A. BRCAness revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(2): 110-120. DOI: 10.1038/nrc.2015.21.

[11] MURAI J, HUANG S N, DAS B B, *et al*. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors[J]. Cancer Res, 2012, 72(21): 5588-5599. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.

[12] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. Science, 2017, 355(6330): 1152-1158. DOI: 10.1126/science.aam7344.

[13] KIM H, XU H, GEORGE E, *et al*. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models[J/OL]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3726 [2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/32709856/. DOI: 10.1038/s41467-020-17127-2.

[14] PETROPOULOS M, KARAMICHALI A, ROSSETTI G G, *et al*. Transcription-replication conflicts underlie sensitivity to PARP inhibitors[J]. Nature, 2024, 628(8007): 433-441. DOI: 10.1038/s41586-024-07217-2.

[15] GONG X L, LIU C X, TANG H Y, *et al*. Application and research progress of synthetic lethality in the development of anticancer therapeutic drugs[J/OL]. Front Oncol, 2024, 14: 1460412[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/39655075/. DOI: 10.3389/fonc.2024.1460412.

[16] WHEELER E C, MARTIN B J E, DOYLE W C, *et al*. Splicing modulators impair DNA damage response and induce killing of cohesin-mutant MDS and AML[J/OL]. Sci Transl Med, 2024, 16 (728): eade2774[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38170787/. DOI: 10.1126/scitranslmed.ade2774.

[17] LAPPIN K M, BARROS E M, JHUJH S S, *et al*. Cancer-associated SF3B1 mutations confer a BRCA-like cellular phenotype and synthetic lethality to PARP inhibitors[J]. Cancer Res, 2022, 82(5): 819-830. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1843.

[18] BLAND P, SAVILLE H, WAI P T, *et al*. SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response[J]. Nat Genet, 2023, 55(8): 1311-1323. DOI: 10.1038/s41588-023-01460-5.

[19] CHAN E M, SHIBUE T, MCFARLAND J M, *et al*. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers[J]. Nature, 2019, 568(7753): 551-556. DOI: 10.1038/s41586-019-1102-x.

[20] LIEB S, BLAHA-OSTERMANN S, KAMPER E, *et al*. Werner syndrome helicase is a selective vulnerability of microsatellite instability-high tumor cells[J/OL]. eLife, 2019, 8: e43333[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30910006/. DOI: 10.7554/eLife.43333.

[21] VAN WIETMARSCHEN N, SRIDHARAN S, NATHAN W J, *et al*. Repeat expansions confer WRN dependence in microsatellite-unstable cancers[J]. Nature, 2020, 586(7828): 292-298. DOI: 10.1038/s41586-020-2769-8.

[22] PICCO G, RAO Y H, AL SAEDI A, *et al*. Novel WRN helicase inhibitors selectively target microsatellite-unstable cancer cells[J]. Cancer Discov, 2024, 14(8): 1457-1475. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0052.

[23] MORALES-JUAREZ D A, JACKSON S P. Clinical prospects of WRN inhibition as a treatment for MSI tumours[J/OL]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1): 85[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36379964/. DOI: 10.1038/s41698-022-00319-y.

[24] CHAN E M, FOSTER K J, BASS A J. WRN is a promising synthetic lethal target for cancers with microsatellite instability (MSI)[J]. Cancer Treat Res, 2023, 186: 313-328. DOI: 10.1007/978-3-031-30065-3_17.

[25] DO K, WILSKER D, JI J P, *et al*. Phase Ⅰ study of single-agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 kinase inhibitor, in patients with refractory solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(30): 3409-3415. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4009.

[26] LEIJEN S, VAN GEEL R M J M, PAVLICK A C, *et al*. Phase Ⅰ study evaluating WEE1 inhibitor AZD1775 as monotherapy and in combination with gemcitabine, cisplatin, or carboplatin in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(36): 4371-4380. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5991.

[27] LEIJEN S, VAN GEEL R M J M, SONKE G S, *et al*. Phase Ⅱ study of WEE1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with TP53-mutated ovarian cancer refractory or resistant to first-line therapy within 3 months[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(36): 4354-4361. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5942.

[28] DIETLEIN F, THELEN L, JOKIC M, *et al*. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC[J]. Cancer Discov, 2014, 4(5): 592-605. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0907.

[29] XU Q Y, YU L. Epigenetic therapies in acute myeloid leukemia: the role of hypomethylating agents, histone deacetylase inhibitors and the combination of hypomethylating agents with histone deacetylase inhibitors[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(6): 699-715. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000685.

[30] WIEGAND K C, SHAH S P, AL-AGHA O M, *et al*. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas[J]. N Engl J Med, 2010, 363(16): 1532-1543. DOI: 10.1056/NEJMoa1008433.

[31] JONES S, WANG T L, SHIH I M, *et al* Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma[J]. Science, 2010, 330(6001): 228-231. DOI: 10.1126/science.1196333.

[32] KELLER P J, ADAMS E J, WU R T, *et al*. Comprehensive target engagement by the EZH2 inhibitor tulmimetostat allows for targeting of ARID1A mutant cancers[J]. Cancer Res, 2024, 84(15): 2501-2517. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-0398.

[33] YAMADA L, SAITO M, THAR MIN A K, *et al*. Selective sensitivity of EZH2 inhibitors based on synthetic lethality in ARID1A-deficient gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 60-71. DOI: 10.1007/s10120-020-01094-0.

[34] KRYUKOV G V, WILSON F H, RUTH J R, *et al*. MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells[J]. Science, 2016, 351(6278): 1214-1218. DOI: 10.1126/science.aad5214.

[35] MARJON K, CAMERON M J, QUANG P, *et al*. MTAP deletions in cancer create vulnerability to targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 axis[J]. Cell Rep, 2016, 15(3): 574-587. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.043.

[36] MAVRAKIS K J, 3RD E R M, SCHLABACH M R, *et al*. Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5[J]. Science, 2016, 351(6278): 1208-1213. DOI: 10.1126/science.aad5944.

[37] BEDARD G T, GILAJ N, PEREGRINA K, *et al*. Combined inhibition of MTAP and MAT2a mimics synthetic lethality in tumor models via PRMT5 inhibition[J/OL]. J Biol Chem, 2024, 300(1): 105492[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38000655/. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105492.

[38] LI S Z. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in BRCA mutation carriers[J]. N Engl J Med, 2009, 361(17): 1707-1708. DOI: 10.1056/NEJMc091621.

[39] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, *et al*. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2495-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.

[40] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, *et al*. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2416-2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.

[41] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.

[42] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, *et al*. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer [J]. The New England journal of medicine, 2021, 384(25): 2394-405.

[43] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, *et al*. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (22): 2091-2102. DOI: 10.1056/nejmoa1911440.

[44] CASTRO E, WANG D, WALSH S, *et al*. Talazoparib plus enzalutamide versus olaparib plus abiraterone acetate and niraparib plus abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer: a matching-adjusted indirect comparison[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2024, 28(3): 817-827. DOI: 10.1038/s41391-024-00924-x.

[45] AGARWAL N, AZAD A A, CARLES J, *et al*. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10398): 291-303. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3.

[46] FAY A P, FIZAZI K, MATSUBARA N, *et al*. First-line talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: patient-reported outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(4): 481-490. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00031-2.

[47] FERRETTI S, HAMON J, DE KANTER R, *et al*. Discovery of WRN inhibitor HRO761 with synthetic lethality in MSI cancers[J]. Nature, 2024, 629(8011): 443-449. DOI: 10.1038/s41586-024-07350-y.

[48] BALTGALVIS K A, LAMB K N, SYMONS K T, *et al*. Chemoproteomic discovery of a covalent allosteric inhibitor of WRN helicase[J]. Nature, 2024, 629(8011): 435-442. DOI: 10.1038/s41586-024-07318-y.

[49] 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.

[50] SHIM Y J. Therapeutic targeting of DNA damage response pathways in TP53- and ATM-mutated tumors[J]. Brain Tumor Res Treat, 2025, 13(3): 73-80. DOI: 10.14791/btrt.2025.0017.

[51] SELIGMANN J F, FISHER D J, BROWN L C, *et al*. Inhibition of WEE1 is effective in TP53- and RAS-mutant metastatic colorectal cancer: a randomized trial (FOCUS4-C) comparing adavosertib (AZD1775) with active monitoring[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(33): 3705-3715. DOI: 10.1200/JCO.21.01435.

[52] KONG A, MEHANNA H. WEE1 inhibitor: clinical development[J/OL]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(9): 107[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269904/. DOI: 10.1007/s11912-021-01098-8.

[53] BITLER B G, AIRD K M, GARIPOV A, *et al*. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers[J]. Nat Med, 2015, 21(3): 231-238. DOI: 10.1038/nm.3799.

[54] DRESCHER C, WALTER H S, GASTINNE T, *et al*. EZH2/EZH1 inhibitor tulmimetostat (CPI-0209) in patients with advanced solid tumors or hematologic malignancies: Preliminary phase Ⅱ results [J/OL]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 3094[2025-09-11]. https://doi. org/10.1200/jco. 2023.41.16_suppl. 3094. DOI: 10.1200/jco.2023.41. 16_suppl.3094.

[55] ENGSTROM L D, ARANDA R, WATERS L, *et al*. MRTX1719 is an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor that exhibits synthetic lethality in preclinical models and patients with MTAP-deleted cancer[J]. Cancer Discov, 2023, 13(11): 2412-2431. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-0669.

[56] RODON J, PRENEN H, SACHER A, *et al.* First-in-human study of AMG 193, an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, in patients with MTAP-deleted solid tumors: results from phase Ⅰ dose exploration

[J]. Ann Oncol, 2024, 35(12): 1138-1147. DOI: 10.1016/j. annonc. 2024.08.2339.

[57] MALTESE W A, OVERMEYER J H. Methuosis: nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments[J]. Am J Pathol, 2014, 184(6): 1630-1642. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.028.

[58] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, *et al*. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.

[59] HUA H, KONG Q B, ZHANG H Y, *et al*. Targeting mTOR for cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 71. DOI: 10.1186/s13045-019-0754-1.

[60] CAREW J S, KELLY K R, NAWROCKI S T. Mechanisms of mTOR inhibitor resistance in cancer therapy[J]. Target Oncol, 2011, 6(1): 17-27. DOI: 10.1007/s11523-011-0167-8.

[61] LUO Y, GUAN B, DENG X Q, *et al*. Methuosis inducer SGI-1027 cooperates with everolimus to promote apoptosis and pyroptosis by triggering lysosomal membrane permeability in renal cancer[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(38): e2404693[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/39119834/. DOI: 10.1002/advs.202404693.

[62] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, *et al*. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. Nature, 2020, 579(7799): 415-420. DOI: 10.1038/s41586-020-2071-9.

[63] CHANDRASEKARAN A, ELIAS K M. Synthetic lethality in ovarian cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(11): 2117-2128. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0500.

[64] KONSTANTINOPOULOS P A, CECCALDI R, SHAPIRO G I, *et al*. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer[J]. Cancer Discov, 2015, 5(11): 1137-1154. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.

[65] 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.

[66] HENNEMAN L, VAN MILTENBURG M H, MICHALAK E M, *et al*. Selective resistance to the PARP inhibitor olaparib in a mouse model for BRCA1-deficient metaplastic breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(27): 8409-8414. DOI: 10.1073/pnas.1500223112.

［收稿日期］ 2025-07-27 ［修回日期］ 2025-11-11
［本文编辑］ 向正华