文章编号:1000-5404(2014)22-2243-06

专家述评

基于 DNA 损伤修复的分子靶向治疗:肿瘤靶向治疗的新篇章

王 东 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)



[关键词] DNA 损伤;DNA 修复;肿瘤靶向治疗
[中图法分类号] R730.5 [文献标志码] A

Targeting DNA repair pathways: a new episode in targeted cancer therapeutics

Wang Dong (Cancer Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] DNA, as the fundamental material carrying genetics information, is consistently challenged by endogenous and exogenous stimuli, including oxidative stress, ionizing irradiation, and chemotherapeutic agents, just to name a few. DNA repair mechanisms are then essential for cell survival under stress. Altered DNA repair networks is one of the most important features of cancer cells, which makes targeting DNA repair pathways an emerging strategy in cancer therapeutics. We reviewed the evolving variety of strategies and current potent clinical drug candidates in DNA repair targeting therapeutics.

[**Key words**] DNA damage; DNA repair; targeted cancer therapy

Corresponding author: Wang Dong, E-mail: dongwang64@hotmail.com

2009 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)报道一种全新的分子靶向药物可选择性抑制 DNA 修复相关的关键酶——聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1],对三阴乳腺癌患者有效。这一突破性成果强烈预示以 DNA 损伤修复通路为靶标的分子治疗可能成为肿瘤治疗的新策略。DNA 损伤修复是细胞赖以维持基因组稳定性和生存的重要机制,同时也是肿瘤治疗中的 DNA 损伤药物杀伤肿瘤细胞的主要抵抗机制。因此,无论是单独用药,还是与现有的放化疗联合治疗,DNA 修复靶向治疗都可能具有重要的应用前景。本文主要从 DNA 损伤及修复途径的分子靶点及其抑制剂,以及合成致死现象两方面阐述 DNA 修复分子靶向治疗这个全新的肿瘤治疗领域。

[通信作者] 王 东,男,主任医师,教授,博士研究生导师。现任中华医学会放射肿瘤治疗分会委员,全军肿瘤专委会委员,重庆市中西医结合学会肿瘤介入与微创专委会主任委员。获重庆市科技进步一等奖 2 项,重庆市科技进步二等奖 1 项,军队医疗成果二等奖 2 项。主编专著 1 部;以第一或通信作者发表论文 146 篇,其中在 SCI 收录期刊发表论文 32 篇。主要从事 DNA 损伤修复与肿瘤放化疗敏感性方面的研究。E-mail:dongwang64@hotmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140930.1154.002.html(2014-09-30)

1 DNA 修复途径的重要靶标蛋白及其相关靶向抑制剂

鉴于 DNA 损伤修复机制在肿瘤细胞中的过度激活以及肿瘤放化疗过程中 DNA 修复对放化疗敏感性的负向调控作用,DNA 修复抑制剂一直是多数研究 DNA 修复实验室的重要研究方向。目前,基于 DNA 修复机制的分子靶点和抑制剂的研发已经取得了突破性的进展,具体见表 1。现就 DNA 修复途径的一些重要靶标蛋白及其相关靶向抑制剂简述如下。

1.1 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1/2

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)是 PARP 超家族的第一个成员,最早于 1963 年报道。PARP-1 的作用占细胞内总的 PARP 活性的 80% 以上[1],与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-2(PARP-2)共同组成了 DNA 损伤依赖的 PARPs[1-2]。PARP1/2 对修复单链断裂(single strand break,SSB)是必需的。缺乏 PARP1/2 活性将导致 SSB 积累,如果进入复制叉,SSB 就转变成双链断裂(double strand break,DSB)。修复 DSB,必须激活同源重组(homologues recombination,HR)通路和 ATM/Chk1 信号通路来完成。若这两条通路的重要元件(如 BRCA1/2、ATM 和 Chk1)发生功能突变,不能进行 HR 修复,对 DSB 就是致命性的。这形成了靶向 PARP1/2 抗癌治疗的基本原则,除了抑制 PARP1/2

外,另外两个条件是存在SSB和HR修复异常。因此,在BRCA1-和BRCA2-缺失的肿瘤使用PARP1/2抑制剂因为无法修复内源性DNA损伤,从而产生合成致死效应,杀伤效应更强。相反,在BRCA1-和BRCA2-功能正常的这类肿瘤,继PARP1/2抑制后,大量外源性SSB聚集在细胞内,进而转变成DSB,因为外源性SSB不具有选择性,这可能引起正常组织来不及进行HR修复而产生严重毒副作用。因此,PARP抑制剂临床应用具有选择性。

自2005年以来,抗肿瘤治疗的PARP抑制剂得到快速发展,至少有7个PARP抑制剂[BSI-201(BiPar/Sanofi, phase Ⅲ)、AZD2281 (KuDOS/AstraZeneca, phase Ⅲ)、ABT-888 (Abbot, phase Ⅱ)、AG014699 (Pfizer, phase Ⅱ)、INO-1001 (Inotek, phase Ⅱ)、CEP-9722 (Cephalon, phase Ⅰ) 和MK-4827 (Merck, phase Ⅱ)]进入临床试验,其中2个已经进入Ⅲ期临床,结果令人鼓舞。作为一种新的高效口服的PARP活性抑制剂,AZD2281针对BRCA有突变的肿瘤进行单独治疗的Ⅰ期研究,取得了显著治疗效果,而且副作用少[3]。Ⅱ期临床试验结果亦表明,AZD2281对BRCA突变的宫颈癌[4]和复发的伴有BRCA1或者BRCA2突变的宫颈癌[5]有效。目前,AZD2281已进入Ⅲ期临床。另外一个进入Ⅲ期临床的PARP抑制剂是BSI-201,在Ⅱ临床试验研究结果中,BSI-201联合吉西他滨加卡铂治疗三阴转移性乳腺癌获得了显著的临床效果,联合组患者获益率为62%,而仅仅接受化疗的患者才21%[6]。其他研究亦证明BSI-201显著延长患者平均生存时间。目前,关于PARP抑制剂存在的主要问题有:①何种程度的PARP抑制能达到最好临床获益?②怎样预防或者克服肿瘤对PARP抑制剂耐药?③有无合适的生物标志物来预测PARP抑制剂的疗效、预后和耐药?

1.2 O^6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶

O^6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O^6-methylguanine DNA methyltransferase,MGMT)是一种广泛表达的DNA修复酶,具有直接移走鸟嘌呤O^6位置烷基基团的独特能力。在复制过程中,O^6烷基鸟嘌呤加合物发生胸腺嘧啶的错误配对,导致G:C变为A:T,引起损伤[7]。因此,MGMT可通过阻止DNA甲基化等方式来保护正常细胞免受外源性致癌物的影响。但是,MGMT可通过同样的机制去保护癌细胞免受烷化剂类化疗药物的损伤。值得注意的是,因为MGMT活性位点有限而不能再生,每个MGMT分子只能进行一次酶促反应。这种"自杀式"机制,一个细胞就只有有限的MGMT分子和MGMT合成效率去消除有害加合物。正是基于这个概念,研究者试图开发一种MGMT抑制剂来克服烷化剂的耐药问题。

表1 目前DNA修复抑制剂的临床试验进度

药物(公司)	靶向分析或通路	单药治疗或联合用药	临床试验分期
AZD2281(阿斯利康)	PARP	吉西他滨	Ⅰ期
		卡铂	Ⅰ期
		拓扑替康	Ⅰ期
		单药治疗	Ⅲ期
AG014699(辉瑞)	PARP	替莫唑胺抗体	Ⅰ期
		替莫唑胺	Ⅱ期
INO-1001(Inotek)	PARP	替莫唑胺	Ⅰ期
BSI-201(Bipar Sciences)	PARP	单药治疗	Ⅰ期
		吉西他滨-卡铂	Ⅲ期
ABT-888(雅培)	PARP	替莫唑胺	Ⅰ期
TRC-102	BER	替莫唑胺	Ⅰ期
(Tracon Pharma)		培美曲塞	计划Ⅰ期
Lomeguatrib(阿斯利康)	MGMT	伊立替康	Ⅰ期
		替莫唑胺	Ⅱ期
O^6-benzylguanine	MGMT	替莫唑胺	Ⅱ期
Decitabine (MGI Pharma)	MMR中高度甲基化基因	表柔比星-顺铂-5-氟尿嘧啶	Ⅰ期
		卡铂	Ⅱ期
XL844(Exilixis)	CHK1,CHK2	吉西他滨	计划Ⅰ期

在关于MGMT抑制剂的研究中,O^6-鸟嘌呤系列衍生物和相关化合物显示出较高的抑制活性。其中,效果最好的当属O^6-BG(O^6-benzylguanine)。O^6-BG在实验中均显示出高效失活MGMT,抑制肿瘤生长和无毒副作用的特点。目前O^6-BG已经进入Ⅰ、Ⅱ期临床试验。在评估O^6-BG联合O^6-烷化剂治疗患者的安全性和毒副作用方面的Ⅱ期研究中,结果存在争议。研究发现,O^6-BG联合卡莫司汀治疗复发的多形性胶质母细胞瘤患者,安全有效,6个月后总生存(OS)达到了82%,2-OS为10%[8]。另一个相似的研究针对多形性胶质母细胞瘤和退行性胶质瘤,使用O^6-BG加替莫唑胺治疗,治疗反应率前者只有3%,后者16%,但是却有48%的患者出现4级血液学毒性事件[9]。另一进入临床试验的MGMT抑制剂为O^6-BTG[O^6-(4-Bromothenyl)guanine]。在Ⅱ期临床研究中,超过100个转移性黑色素瘤患者使用替莫唑胺单独或者联合O^6-BTG治疗,结果联合治疗没有显示出更优的治疗反应率(13.5% *vs* 17.3%),中位疾病进展时间分别为65.5 d和68 d[10]。在19例Ⅳ期转移性结直肠癌患者,替莫唑胺联合O^6-BTG治疗较单独使用替莫唑胺亦未显示出更好的治疗反应,中位进展时间都为50 d[11]。其后在黑色素瘤开展的加大O^6-BTG剂量的研究中,联合治疗亦没有得到较单用替莫唑胺更好的临床获益。总体而言,尚没有哪一个MGMT抑制剂带来了临床获益,部分原因可能在于MGMT在正常组织

的失活,加重了烷化剂的毒副作用[12],因此针对该靶点的治疗策略仍然面临挑战。

1.3 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1

人DNA碱基切除修复酶(base excision repair, BER)脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1)是多功能蛋白,主要功能有C端的具有识别并切开AP位点的DNA修复功能和N端的氧化还原功能[13-14]。本课题组研究发现,APE1高表达的肺癌、骨肉瘤患者预后差[15-17],而且发现APE1高表达与肿瘤细胞耐药、血管形成、放疗耐受等相关[15-16, 18],通过siRNA方法敲低APE1表达能够增加内皮抑素、化疗药物、放射治疗的敏感性[16, 18-19]。另外,Li等[20]研究发现APE1通过调节NRF-1的转录活性参加线粒体功能调控,表明在过氧化氢引起的氧化应激中,APE1表达水平和它的氧化还原活性对维护线粒体功能是必需的。所以,以APE1为抗癌靶点具有潜在研究价值。

在研发的小分子抑制剂中,大豆异黄酮(Soy isoflavones)可以降低APE1表达、阻断Src/STAT3/HIF-1α和NF-κB信号来增加前列腺癌的放射敏性[21]。和放疗联合应用,结果表明大豆异黄酮不仅更好地降低了患者的前列腺特异性抗原(PSA)水平,而且也减少了正常组织毒副作用的发生,可能与抗氧化作用有关[22]。目前,大豆异黄酮已经进入Ⅱ期临床试验。一项Ⅱ期试验结果表明大豆异黄酮能降低血清PSA水平[23]。另一项研究亦支持大豆异黄酮具有降低前列腺癌PSA水平的作用,先于手术切除前使用异黄酮3~6周,结果在干预组PSA水平降低了7.8%,但是安慰剂组PSA水平却升高了4.4%[24]。但是,关于大豆异黄酮的临床获益仍存争议,需要进一步的临床研究验证。

白藜芦醇(resveratrol)是一种天然化合物,具有抗氧化作用,具体机制仍不完全清楚。白藜芦醇以剂量依赖方式抑制APE1的AP-1的DNA绑定活性,并且还抑制了APE1的核酸内切酶活性,从而增敏了黑色素瘤细胞对烷化剂达卡巴嗪的杀伤作用[25]。在临床前研究中,白藜芦醇除了能预防癌的发生,并有抗癌活性[26]。Ⅰ期临床试验结果表明了白藜芦醇的临床安全性,具有研究前景[27]。

E3330是一种醌衍生物。前期研究表明E3330选择性抑制NF-κB介导的基因表达[28]。另外,14C标签的E3330能特异性地与APE1/Ref-1蛋白结合,提示E3330倾向于是APE1/Ref-1氧化还原功能的特异性抑制剂[29]。研究表明E3330具有良好的抗癌活性,有待进一步的临床试验验证。

另外,我们实验室在关于APE1小分子抑制剂的研究中,发现棉酚是APE1的双功能抑制剂,具有抗癌活性[30],但是具体的作用机制和结合位点仍不完全清楚。棉酚联合含铂方案治疗晚期非小细胞肺癌亦已进入临床试验。

1.4 MutT同源体1

改变的氧化还原状态是许多癌症的一个共同表型,在癌症发生、发展和转移中起重要作用[31]。氧化还原功能失调和增加的活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)能直接对DNA,或者对细胞内和线粒体内的脱氧三磷酸核苷酸池(dNTP pool)内的自由碱基引起氧化损伤[32]。人MutT同源体1(MutT homolog-1, MTH1)通过转变8-oxo-dGTP和2-OH-dATP为8-oxo-dGMP和2-OH-dAMP而解毒,否则导致错误配对、突变和细胞死亡[33-35]。研究发现过表达MTH1能抑制错配修复缺陷的结直肠癌细胞的突变表型,表明在癌中氧化的dNTP池是引起突变的一个主要因素[36]。而且,MTH1过表达能逆转Ras诱导的老化,亦表明了氧化dNTP在癌的重要性。综合提示,正常但不重要的MTH1蛋白对清除癌相关的dNTP池损伤可能更重要,而且为癌细胞存活所必需[35],开发MTH1特异性的抑制剂具有良好抗癌前景。

研究者通过纯化MTH1蛋白,筛选化合物库,鉴别出含有1个2-氨基嘧啶接口的能高效抑制MTH1催化活性的小分子样本。其中TH287和TH588两个小分子化合物都对MTH1具有高效抑制作用,它们的IC_{50}值分别为(0.8±0.1)nmol/L和(5.0±0.2)nmol/L;在代谢快速的基础上,TH588代谢更加稳定。体外验证了TH287和TH588具有对癌细胞MTH1蛋白抑制的高效性和选择性特点,进而利用患者来源的裸鼠移植瘤证明抑制剂引起氧化dNTP复制整合入癌细胞,从而导致DNA损伤、细胞毒性和治疗反应[35]。进而,在活化的Ras-GTPase信号研究中,发现S-异构体克唑替尼[(S)-crizotinib]也是一个MTH1蛋白高效抑制剂,具有抗癌活性[37]。

2 DNA修复抑制剂应用新策略——合成致死

正如第一部分所阐述,人体存在多条DNA修复机制,尽管具有DNA损伤底物特异性,但修复能力却具有交叉,互为代偿。因此,针对某一条DNA修复通路的抑制剂很难产生显著的细胞杀伤效应。目前,DNA修复抑制剂在肿瘤治疗中的主要策略为:与放化疗协同杀伤和多条DNA修复通路抑制联合的合成致死(synthetic lethality)(图1)。

由于DNA损伤是肿瘤放化疗的主要杀伤因子,因此最直接的策略是将DNA修复抑制剂与放疗或特定

的化疗因子联合应用，以提高放化疗的敏感性，降低放化疗毒性。由于放疗和不同的化疗药物引起的DNA损伤类型不同，其主要的修复机制亦有所区别。因此，需联用针对不同DNA修复机制的抑制剂才能更有效地提高放化疗的敏感性（表2）。尽管该策略是研发DNA损伤修复抑制剂的初衷，但目前其进展缓慢，多数与化疗联用的DNA修复抑制剂仍处于临床试验的早期阶段，其原因可能与化疗药物致伤细胞机制的复杂性有关。

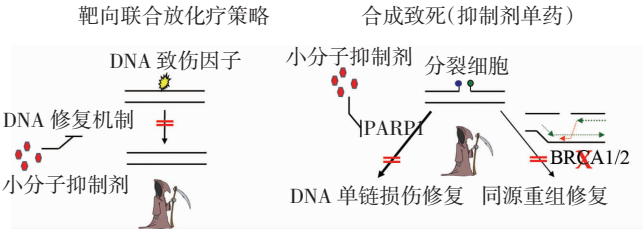


图1 DNA抑制剂应用策略示意图

在PARP-1抑制剂率先进入Ⅱ期临床试验后，在DNA修复抑制剂研发领域，单药的合成致死策略备受关注。合成致死是指利用两个基因相互协同关系的致死策略，这两个基因单独缺失或功能改变是非致死性的，但当二者同时缺陷时则出现致死性损伤。这一现象使得特异性的靶向肿瘤细胞非致死性突变基因的合成致死“伴侣”基因成为可能。最典型的肿瘤细胞的非致死性抑癌基因突变见于三阴乳腺癌中，这类基因往往存在BRCA1/2的突变，使得DNA双链断裂修复出现缺陷，只能由PARP-1引导的DNA修复进行代偿，因此当靶向性抑制PARP-1的活性时，则出现显著的细胞杀伤效应，这也是目前在肿瘤治疗领域应用最为成功的合成致死策略抑制剂。随着研究的深入，PARP-1抑制剂与其他参与HR，甚至是DSB修复的基因也存在合成致死效应，包括RAD51D基因突变[38]，ATM低表达[39]，MRE11缺陷[40]，Artemis/Lig4低表达[41]，ATR低表达[42]等。大规模泛肿瘤（Pan-cancer analysis）全基因组研究提示，这些基因的缺陷在肿瘤中都存在一定的比例，因此随着个体化医疗的推进，PARP-1抑制剂可能具有更为广泛的应用指征。

除PARP-1抑制剂外，APE1和PTEN抑制剂的合成致死策略的研究亦越来越受到关注。最早对BER通路在合成致死策略中的关注来自于BER通路的“脚手架”基因XRCC1，研究发现XRCC1敲低同时联合ATM或DNA-PKcs激酶抑制剂具有良好的合成致死效应[43]。研究者随后将视线转向在BER通路中具有更为重要作用的限速酶APE1。Sultana等发现在ATM-/-和BRCA2-/-细胞中应用APE1抑制剂，可显著增加AP位点和DSB的聚集，引发周期阻滞并最终导致细胞毒性。而在APE1-/-细胞中用ATM抑制剂进行反向

表2 肿瘤治疗引起的常见DNA损伤及其修复方式

肿瘤治疗方法	DNA损伤类型	主要修复方式
（一）放射治疗和放疗模拟剂 • 电离辐射 • 博来霉素	• 单链损伤 • 双链损伤 • 碱基损伤	NHEJ、SSBR、HR、BER
（二）单功能烷化剂 • 白消安 • 卡莫司汀 • 替莫唑胺	• 碱基损伤 • 复制损伤 • 巨大加合物	BER、NER、RecQ、TLS、ENDO、HR、FA
（三）双功能烷化剂 • 氮芥 • 丝裂霉素C • 顺铂	• 双链损伤 • 链间交联 • 复制损伤 • 巨大加合物	HR、ENDO、RecQ、FA、NER、TLS
（四）抗代谢药物 • 5-氟尿嘧啶 • 硫嘌呤 • 叶酸类似物	• 未知类型 • 碱基损伤 • 复制损伤	BER
（五）拓扑异构酶抑制剂 • 喜树碱类 • 依托泊甙（VP16）	• 双链损伤 • 单链损伤 • 复制损伤	RecQ、FA、ENDO、HR、NHEJ、SSBR
（六）复制抑制剂 • 阿非迪霉素 • 羟基脲	• 双链损伤 • 复制损伤	HR、FA、RecQ、ENDO、NHEJ

NHEJ：非同源断端连接；SSBR：DNA单链断裂修复；BER：碱基切除修复；HR：同源重组；NER：核苷酸切除修复；TLS：瞬时合成修复；FA：范可尼贫血修复通路；RecQ：RecQ解旋酶；ENDO：内切酶

验证则亦证实 APE1 和 HR 通路之间的合成致死效应。而有研究发现遗传性非息肉病性大肠癌和一些散发结肠癌中存在 MMR 通路的 MLH1/MSH2 突变,而这种突变可与 BER 通路 DNA 聚合酶 β/γ 具有合成致死效应,提示 BER 通路的其他限速酶,如 APE1 可能也存在相似的效应。

PTEN 是抗凋亡通路 PI3K/Akt 的负向调控因子,PTEN 突变可见于约 80% 的子宫内膜癌患者。最近发现 PTEN 突变可显著降低 HR 活性,在此基础上 Mendes-Pereira 等在常见的细胞株及其动物移植瘤模型中,过表达突变型 PTEN 基因的 cDNA,发现可以使 PARP-1 抑制剂的效果提高 20 倍[44]。此外 Mereniuk 等[45]在 BER 途径的末端处理酶 PNKP 稳定敲除 A549 细胞株中进行约 7 000 个基因 siRNA 筛选试验,结果表明 PTEN 是一个潜在的具有合成致死的“伴侣”基因。

3 问题与展望

2011 年,Hanahan 等[46]阐述了肿瘤细胞的特征表型,明确提出肿瘤细胞存在许多 DNA 损伤修复机制的缺陷,失去监视的肿瘤细胞基因组不稳定性增加,导致其恶性表型。另一方面,残存的正常 DNA 修复机制则成为肿瘤细胞抵抗内/外源性 DNA 损伤刺激,赖以存活的关键。因此,从理论上来说,无论是靶向于肿瘤细胞缺陷 DNA 修复机制的代偿通路,还是联合对 DNA 致伤的肿瘤放化疗,都是非常有效的肿瘤治疗策略。尽管发展晚于表皮生长因子受体激酶抑制剂(EGFR-TKI),DNA 损伤修复抑制剂亦逐渐成为目前抗肿瘤新药研发的热点,大批的候选药物和前体药物正在进行临床或临床前试验,未来几年极有可能呈现 EGFR TKI 一样突破性的进展。其中,例如针对 PARP-1 和 MGMT 的抑制剂已经非常成熟,Ⅲ期临床亦展示出良好的临床应用价值。与此同时,大量的候选化合物正处于临床前和临床早期试验中,还有许多新的分子靶标被发现。APE1 作为 BER 通路的关键修复酶,是 DNA 双链断裂修复的重要代偿机制,因此其抑制剂极有可能合成致死策略的新选择。然而,我们也看到 DNA 修复抑制剂也存在一些亟待解决的问题,如抑制 BER 或 MMR 通路后造成的 DNA 突变增加,可能引发肿瘤细胞的再次突变;合成致死策略联合用药的给药时机等均为新药研发中的难点。尽管如此,随着临床试验的进行以及大规模基础研发的推进,靶向 DNA 修复机制的小分子抑制剂成为肿瘤靶向治疗新的热点研发领域,为肿瘤治疗带来了新希望。

参考文献:

[1] Ame J C, Rolli V, Schreiber V, *et al*. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase[J]. J Biol Chem, 1999, 274(25): 17860-17868.

[2] Johansson M. A human poly(ADP-ribose) polymerase gene family (ADPRTL): cDNA cloning of two novel poly(ADP-ribose) polymerase homologues[J]. Genomics, 1999, 57(3): 442-445.

[3] 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.

[4] Gelmon K A, Tischkowitz M, Mackay H, *et al*. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 852-861.

[5] Kaye S B, Lubinski J, Matulonis U, *et al*. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4): 372-379.

[6] BiPar Sciences presents interim phase 2 results for PARP inhibitor BSI-201 at San Antonio Breast Cancer Symposium[J]. Cancer Biol The, 2009, 8(1): 2-3.

[7] Gerson S L. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(4): 296-307.

[8] Quinn J A, Jiang S X, Carter J, *et al*. Phase II trial of Gliadel plus O^6-benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(3): 1064-1068.

[9] Quinn J A, Jiang S X, Reardon D A, *et al*. Phase II trial of temozolomide plus O^6-benzylguanine in adults with recurrent, temozolomide-resistant malignant glioma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1262-1267.

[10] Ranson M, Hersey P, Thompson D, *et al*. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2540-2545.

[11] Khan O A, Ranson M, Michael M, *et al*. A phase II trial of lomeguatrib and temozolomide in metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 98(10): 1614-1618.

[12] Kaina B, Margison G P, Christmann M. Targeting O^6-methylguanine-DNA methyltransferase with specific inhibitors as a strategy in cancer therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(21): 3663-3681.

[13] Li M, Wilson D M 3rd. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(4): 678-707.

[14] Tell G, Quadrifoglio F, Tiribelli C, *et al*. The many functions of APE1/Ref-1: not only a DNA repair enzyme[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(3): 601-620.

[15] Ren T, Qing Y, Dai N, *et al*. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 induced upregulation of fibroblast growth factor 2 and its receptor 3 induces angiogenesis in human osteosarcoma cells[J]. Cancer Sci, 2014, 105(2): 186-194.

[16] Wang D, Xiang D B, Yang X Q, *et al*. APE1 overexpression is associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer and

targeted inhibition of APE1 enhances the activity of cisplatin in A549 cells[J]. Lung Cancer, 2009, 66(3): 298 – 304.

[17] Wang D, Luo M, Kelley M R. Human apurinic endonuclease 1 (APE1) expression and prognostic significance in osteosarcoma: enhanced sensitivity of osteosarcoma to DNA damaging agents using silencing RNA APE1 expression inhibition[J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(6): 679 – 686.

[18] Cun Y, Dai N, Xiong C, *et al*. Silencing of APE1 enhances sensitivity of human hepatocellular carcinoma cells to radiotherapy in vitro and in a xenograft model[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55313.

[19] Wang D, Zhong Z Y, Li M X, *et al*. Vector-based Ape1 small interfering RNA enhances the sensitivity of human osteosarcoma cells to endostatin in vivo[J]. Cancer Sci, 2007, 98(12): 1993 – 2001.

[20] Li M, Vascotto C, Xu S, *et al*. Human AP endonuclease/redox factor APE1/ref-1 modulates mitochondrial function after oxidative stress by regulating the transcriptional activity of NRF1[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(2): 237 – 248.

[21] Singh-Gupta V, Zhang H, Banerjee S, *et al*. Radiation-induced HIF-1alpha cell survival pathway is inhibited by soy isoflavones in prostate cancer cells[J]. Int J Cancer, 2009, 124(7): 1675 – 1684.

[22] Hillman G G, Singh-Gupta V. Soy isoflavones sensitize cancer cells to radiotherapy[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(2): 289 – 298.

[23] Pendleton J M, Tan W W, Anai S, *et al*. Phase II trial of isoflavone in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after previous local therapy[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 132.

[24] Lazarevic B, Boezelijn G, Diep L M, *et al*. Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial[J]. Nutr Cancer, 2011, 63(6): 889 – 898.

[25] Yang S, Irani K, Heffron S E, *et al*. Alterations in the expression of the apurinic/apyrimidinic endonuclease-1/redox factor-1 (APE/Ref-1) in human melanoma and identification of the therapeutic potential of resveratrol as an APE/Ref-1 inhibitor[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(12): 1923 – 1935.

[26] Raffoul J J, Heydari A R, Hillman G G. DNA Repair and Cancer Therapy: Targeting APE1/Ref-1 Using Dietary Agents[J]. J Oncol, 2012, 2012: 370481.

[27] Boocock D J, Faust G E, Patel K R, *et al*. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(6): 1246 – 1252.

[28] Hiramoto M, Shimizu N, Sugimoto K, *et al*. Nuclear targeted suppression of NF-kappa B activity by the novel quinone derivative E3330[J]. J Immunol, 1998, 160(2): 810 – 819.

[29] Shimizu N, Sugimoto K, Tang J, *et al*. High-performance affinity beads for identifying drug receptors[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(8): 877 – 881.

[30] Qian C, Li M, Sui J, *et al*. Identification of a novel potential antitumor activity of gossypol as an APE1/Ref-1 inhibitor[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 485 – 496.

[31] Zhang Y, Du Y, Le W, *et al*. Redox control of the survival of healthy and diseased cells[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(11): 2867 – 2908.

[32] Luo M, He H, elley M R, *et al*. Redox regulation of DNA repair: implications for human health and cancer therapeutic development[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(11): 1247 – 1269.

[33] Patil A G, Sang P B, Govindan A, *et al*. Mycobacterium tuberculosis MutT1 (Rv2985) and ADPRase (Rv1700) proteins constitute a two-stage mechanism of 8-oxo-dGTP and 8-oxo-GTP detoxification and adenosine to cytidine mutation avoidance[J]. J Biol Chem, 2013, 288(16): 11252 – 11262.

[34] Ichikawa J, Tsuchimoto D, Oka S, *et al*. Oxidation of mitochondrial deoxynucleotide pools by exposure to sodium nitroprusside induces cell death[J]. DNA Repair, 2008, 7(3): 418-430.

[35] Gad H, Koolmeister T, Jemth A S, *et al*. MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool[J]. Nature, 2014, 508(7495): 215 – 221.

[36] Russo M T, Blasi M F, Chiera F, *et al*. The oxidized deoxynucleoside triphosphate pool is a significant contributor to genetic instability in mismatch repair-deficient cells[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(1): 465 – 474.

[37] Huber K V, Salah E, Radic B, *et al*. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy[J]. Nature, 2014, 508(7495): 222 – 227.

[38] Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, *et al*. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer[J]. Nat Genet, 2011, 43(9): 879 – 882.

[39] 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.

[40] Vilar E, Bartnik C M, Stenzel S L, *et al*. MRE11 deficiency increases sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition in microsatellite unstable colorectal cancers[J]. Cancer Res, 2011, 71(7): 2632 – 2642.

[41] Kurosawa A, Saito S, So S, *et al*. DNA ligase IV and artemis act cooperatively to suppress homologous recombination in human cells: implications for DNA double-strand break repair[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72253.

[42] Lord C J, McDonald S, Swift S, *et al*. A high-throughput RNA interference screen for DNA repair determinants of PARP inhibitor sensitivity[J]. DNA Repair (Amst), 2008, 7(12): 2010 – 2019.

[43] Sultana R, Abdel-Fatah T, Abbotts R, *et al*. Targeting XRCC1 deficiency in breast cancer for personalized therapy[J]. Cancer Res, 2013, 73(5): 1621 – 1634.

[44] Mendes-Pereira A M, Martin S A, Brough R, *et al*. Synthetic lethal targeting of PTEN mutant cells with PARP inhibitors[J]. EMBO Mol Med, 2009, 1(6/7): 315 – 322.

[45] Mereniuk T R, El-Gendy M A, Mendes-Pereira A M, *et al*. Synthetic lethal targeting of PTEN-deficient cancer cells using selective disruption of polynucleotide kinase/phosphatase[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(10): 2135 – 2144.

[46] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646 – 674.

(收稿:2014-06-26;修回:2014-08-18)

(编辑 汪勤俭)