

## Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение

Д.С. Долгашева<sup>1, 2</sup>, А.М. Певзнер<sup>1, 2</sup>, М.К. Ибрагимова<sup>1</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36

**Контакты:** Дарья Сергеевна Долгашева normikus.18.97@gmail.com

Известно, что в настоящее время ингибиторы PARP активно применяются при лечении опухолей женской репродуктивной системы. Было представлено огромное количество исследований, доказывающих эффективность PARP-ингибиторов в терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. Установлено, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 характерны и для рака молочной железы (РМЖ). Однако ингибиторы PARP редко применяются в клинической практике при лечении РМЖ. На данный момент только олапариб стал первым ингибитором PARP, одобренным для лечения метастатического РМЖ. В представленном обзоре приведены данные за последние 10 лет, показывающие высокую эффективность PARP-ингибиторов при лечении злокачественных новообразований молочной железы. В 7 из 28 проанализированных исследований положительные результаты были достигнуты при комбинированном лечении химиотерапевтическими препаратами и ингибиторами PARP. Так, например, в 2 работах при лечении BRCA-ассоциированного РМЖ ответ на терапию у пациенток составил 72,5–73,2 %. Таким образом, ингибиторы PARP представляют большой интерес и имеют практическую ценность при лечении больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, PARP1, ингибиторы, химиотерапия, эффект лечения, выживаемость без прогрессирования

**Для цитирования:** Долгашева Д.С., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К. и др. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):55–64.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64



### PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use

D.S. Dolgasheva<sup>1, 2</sup>, A.M. Pevzner<sup>1, 2</sup>, M.K. Ibragimova<sup>1</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativniy Lane, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>National Tomsk State Research University; 36 Lenin Avenue, Tomsk 634050, Russia

It is known that currently PARP inhibitors are actively used in the treatment of tumors of the female reproductive system. A large number of studies have been presented demonstrating the effectiveness of PARP inhibitors in the treatment of BRCA-associated ovarian cancer. It was found that mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are also characteristic of breast cancer (BC). However, PARP inhibitors are rarely used in clinical practice in the treatment of BC. So far, only olaparib has become the first PARP inhibitor approved for the treatment of metastatic BC. This review presents data over the past ten years showing the high efficiency of PARP inhibitors in the treatment of malignant neoplasms of the mammary gland. In 7 of 28 studies analyzed, positive results were achieved with combined treatment with chemotherapeutic drugs and PARP inhibitors. So, for example, in two studies in the treatment of BRCA-associated BC, the response to treatment in patients was 72.5–73.2 %. Thus, PARP inhibitors are of great interest and are of practical value in the treatment of patients with BC.

**Key words:** breast cancer, PARP1, inhibitors, chemotherapy, treatment effect, progression-free survival

**For citation:** Dolgasheva D.S., Pevzner A.M., Ibragimova M.K. et al. PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):55–64. (In Russ.).

### Введение

На сегодняшний день установлено, что при лечении злокачественных новообразований в ответ на действие различных химиотерапевтических агентов в опухолевых клетках происходит процесс репарации ДНК,

реализуемый сложной системой различных путей и механизмов исправления повреждений. Основную роль в поддержании целостности генома играет процесс модификации гистонов и ядерных белков полимерами АДФ-рибозы, катализируемыми ДНК-зависимыми

поли-(АДФ-рибоза)-полимеразами (poly-(ADP-ribose)-polymerases, PARP). Впервые этот процесс был обнаружен Р. Chambon и соавт. в 1963 г. [1–3] и получил название «поли-АДФ-рибозилирование».

Семейство PARP обнаружено у различных групп эукариот и включает 18 белков, кодируемых различными генами и имеющих единый консервативный каталитический домен [4]. В зависимости от длительности генотоксического стресса активация PARP может стимулировать как защитные реакции, так и гибель клеток по пути апоптоза или некроза. Пожалуй, самым известным и широко изученным представителем семейства PARP является ядерный белок PARP1, принимающий участие в различных клеточных процессах, таких как репарация ДНК, рекомбинация, репликация и др. Кодирующий данный белок ген *PARP1* локализуется на длинном плече хромосомы 1 (1q42.12). PARP1 способен восстанавливать структуру ДНК в местах одно- и двунитевых разрывов. При взаимодействии данного белка с участками, содержащими разрывы, его активность возрастает. Соответственно, чем больше повреждений содержит ДНК, тем выше активность PARP1. Однако чрезмерная активность данного белка приводит к дефициту  $NAD^+$  и АТФ в клетке, что в дальнейшем ведет к энергетической недостаточности и апоптозу клетки [5, 6].

Ферменты PARP1 активируются в ответ на повреждения ДНК. Фермент «узнает» разрыв, связывается с его концами за счет «цинковых пальцев» и синтезирует олиго- или поли-АДФ-рибозные цепочки, которые ковалентно связываются с акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от  $NAD^+$ . Благодаря этому в месте разрыва происходит декомпактизация хроматина, что облегчает доступ ферментам репарации. Было показано, что в опухолевых клетках под воздействием химиотерапевтических агентов активно вырабатываются PARP. Исходя из этого, было высказано предположение, что ингибирование процесса поли-АДФ-рибозилирования должно быть сопряжено с эффективностью химиотерапии [7].

Первоначально считалось, что ингибиторы PARP могут быть использованы для усиления химиотерапии, однако исследования показали, что PARP-ингибиторы значительно снижают выживаемость клеток с гомозиготными мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2*. Этот факт открыл новые возможности лечения злокачественных новообразований, и в частности рака яичников (РЯ) [8–10]. Было установлено, что клетки с дефектными белками *BRCA1/2* неспособны к восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК посредством процесса гомологичной рекомбинации и полагаются на другие пути для восстановления повреждений ДНК, в частности путь PARP, который обнаруживает разрывы одной нити ДНК и активирует ряд эффекторных

белков для инициации репарации. Ингибирование PARP в присутствии дефицита гомологичной рекомбинации приводит к гибели клеток от грубого генетического расстройства вследствие процесса, который носит название «синтетическая летальность» [11].

На сегодняшний день ингибиторы PARP нашли применение при лечении РЯ (в том числе *BRCA*-ассоциированного). В частности, применение таких препаратов, как олапариб, показало хорошие результаты. Было показано, что пациентки с *BRCA*-ассоциированным РЯ в 63 % случаев имели клиническое преимущество при лечении олапарибом по сравнению с группой больных без применения ингибиторов PARP. В другом исследовании была показана эффективность еще одного ингибитора PARP — нирапариба. Установлено, что среди пациенток с чувствительным к платине рецидивирующим РЯ выживаемость без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациенток, получавших нирапариб, чем у пациенток, получавших плацебо, независимо от наличия или отсутствия мутаций *BRCA1* или статуса дефицита гомологичной рекомбинации. В настоящее время продолжаются поиски новых более эффективных ингибиторов. Относительно недавно еще один препарат был одобрен для лечения пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ. Рукапариб ингибирует сразу несколько ферментов семейства PARP, оказывая наиболее сильное влияние на PARP1, PARP2 и PARP3. В исследовании было показано, что частота объективного ответа составила 54 %, а медиана выживаемости до прогрессирования — 9,2 мес [12–15].

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество исследований, демонстрирующих положительное действие ингибиторов PARP в терапии РЯ, в том числе *BRCA*-ассоциированного. Но при этом хорошо известно, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* характерны не только для РЯ, но и для рака молочной железы (РМЖ) [16]. Многие исследования показывают, что применение ингибиторов PARP при лечении *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, как и при РЯ, дает положительные результаты: медиана выживаемости до прогрессирования была на 2,8 мес выше, а риск прогрессирования заболевания или смерти был на 42 % ниже при монотерапии олапарибом, чем при стандартной терапии РМЖ [17–19]. В этом направлении проводится много различных исследований, и целью настоящего обзора был анализ имеющихся исследований применения различных ингибиторов PARP при лечении РМЖ.

#### Механизм действия PARP1

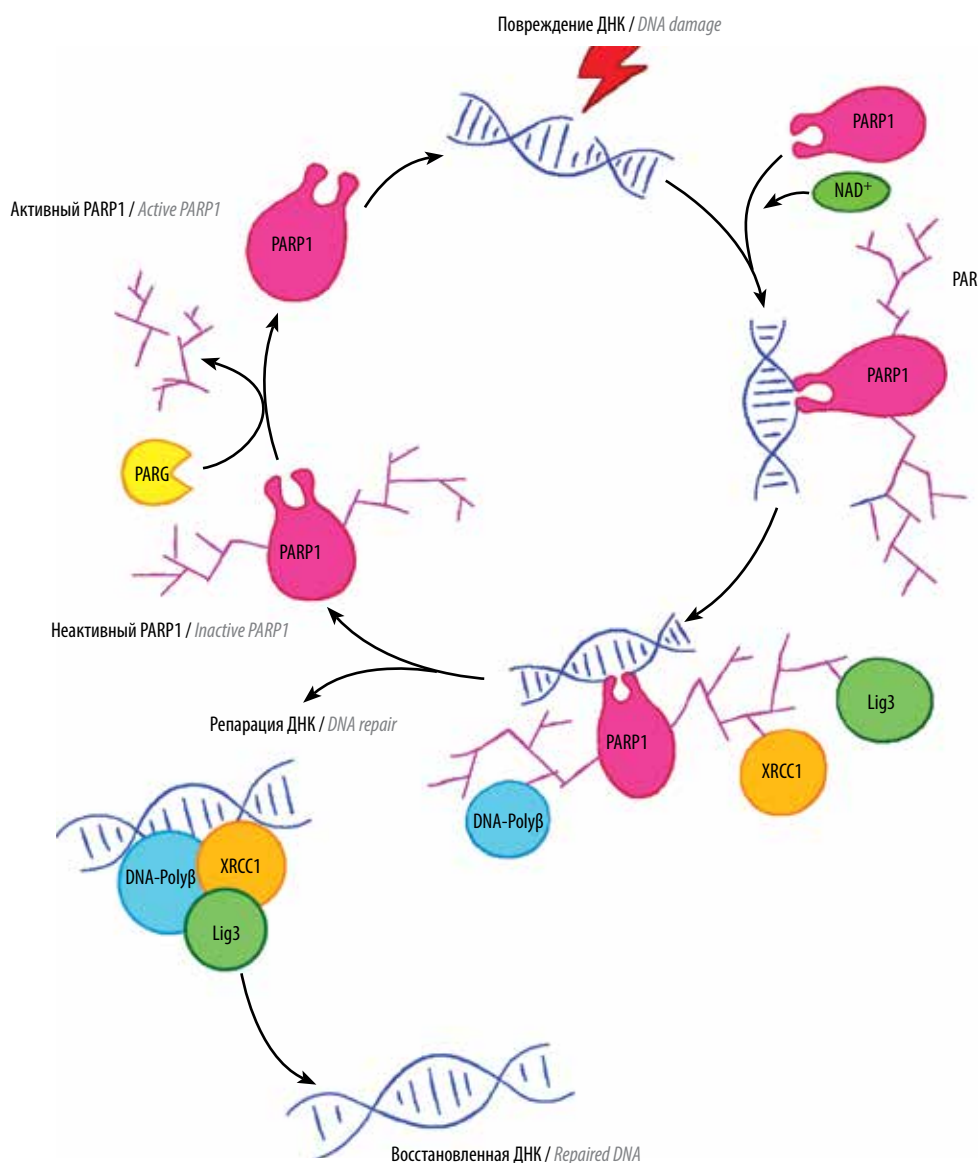
На сегодняшний день механизм действия PARP1 хорошо изучен. PARP1 является наиболее распространенным представителем группы ферментов PARP, он действует как «молекулярный датчик» одноцепочечных разрывов, сигнализируя об этих разрывах и способствуя

их восстановлению. PARP1 активируется при их обнаружении и связывании с областями одноцепочечного повреждения посредством своего ДНК-связывающего домена «цинковых пальцев» (см. рисунок). После связывания с поврежденной ДНК PARP1 увеличивает свою каталитическую активность, использует  $NAD^+$  для создания полимеров поли-(АДФ-рибозы) (PAR) и переносит их в акцепторные белки, включая, таким образом, сам PARP. Это авто-поли-АДФ-рибозилирование рекрутирует различные другие белки к месту повреждения ДНК, инициируя комплекс восстановления. После АДФ-рибозилирования PARP1 претерпевает молекулярные изменения, которые в конечном итоге приводят к снижению его сродства к ДНК. Он высвобождается, «открывая» хроматин и предоставляя

доступ к поврежденному участку белкам комплекса восстановления, который включает в себя такие белки, как ARH3 (АДФ-рибозил-акцептор-гидролаза 3), Lig3 (ДНК-лигаза 3), pol $\beta$  (ДНК-полимераза бета), XRCC1, BRCA1/2 и др.

При инициации комплекса восстановления PAR связывает XRCC1, каркасный белок. PAR регулирует связывание гистона H1 с хроматином, ослабляя тем самым компактизацию хроматина. Затем фермент поли-(АДФ-рибоза)-гликогидролаза (PARG) удаляет поли-(АДФ-рибоза)-полимер из PARP, тем самым вновь активируя его (см. рисунок) [20].

Существуют и другие пути репарации ДНК, контролируемые различными репаративными белками, такими как ERCC1, BRCA1/2, PALB2 и т. д. Продукт



Механизм PARP1-опосредованной репарации ДНК. PAR — поли-(АДФ-рибоза); Lig3 — ДНК-лигаза 3; pol $\beta$  — ДНК-полимераза бета  
Mechanism of PARP1-mediated DNA repair. PAR — poly-(ADP-ribose); Lig3 — DNA-ligase 3; pol $\beta$  — DNA-polymerase beta $\beta$

гена *ERCC1* относится к группе ферментов, участвующих в эксцизионной репарации нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER). В процессе NER участвуют примерно 30 белков, последовательно формирующих на ДНК комплексы переменного состава [21–23]. При NER удаляются большие участки нуклеотидов вокруг поврежденного основания при его восстановлении.

Белки *BRCA1* и *BRCA2* участвуют в процессе не-гомологичного соединения концов (non-homologous end joining, NHEJ). Этот путь репарации направлен на исправление двунитевых разрывов ДНК. При возникновении двунитевых разрывов белки *BRCA1* и *BRCA2* мобилизуются киназами *ATM* и *CHK2*. *BRCA2* несет *Rad51*, фермент рекомбинации, в сайт *DSB*. Комплекс белков анемии Фанкони, *A*, *C*, *D2*, *E*, *F* и *G* вызывает убиквитинизацию белка *D2* и последующую ассоциацию *D2* с *BRCA1*. Все это в конечном итоге приводит к восстановлению *DSB* с минимальной ошибкой в ДНК. У некоторых пациентов встречаются мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. При наличии повреждений в *BRCA1* или *BRCA2* при восстановлении *DSB* повышается риск хромосомных aberrаций [21].

Белок *PALB2* служит молекулярным каркасом для образования белкового комплекса *BRCA*. В исследовании показано, что *PALB2* выступает в качестве мостика, обеспечивающего взаимодействие *BRCA1* и *BRCA2*. Также было установлено, что комплекс *BRCA1*–*PALB2*–*BRCA2* участвует в процессе гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR). В этом процессе *PALB2* играет критическую роль благодаря своей способности привлекать *BRCA2* и *RAD51* к разрывам ДНК [24].

#### Клиническая роль

В обзоре были рассмотрены исследования, показывающие применение различных *PARP*-ингибиторов при лечении РМЖ (см. таблицу).

В представленной таблице обобщены данные (28 исследований, проведенных в период с 2009 по 2020 г.),

полученные за последние 10 лет при исследовании влияния различных *PARP*-ингибиторов на эффект лечения и прогноз РМЖ. Установлено, что результаты исследований сильно варьируют. Показано, что наилучшие результаты достигаются за счет сочетанного действия ингибиторов *PARP* с различными химиотерапевтическими препаратами, такими как гемцитабин, карбоплатин или паклитаксел. Показано, что при комбинированной терапии медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток варьирует в диапазоне от 2,1 до 16,6 мес. Эти показатели значительно превышают те, что были получены только при монотерапии олапарибом или талазопарибом (медиана выживаемости 1,8–8,6 мес). Значительные успехи достигнуты в терапии *BRCA*-ассоциированного РМЖ. В частности, в 2 недавних исследованиях объективный ответ на лечение у пациенток составил 72,5–73,2 %, а выживаемость до прогрессирования – 19,3 мес.

Несмотря на это, имеются исследования, где ответа на лечение не было получено ни у одной испытуемой (см. таблицу).

#### Заключение

Таким образом, ингибиторы *PARP* представляют большой интерес и имеют практическую ценность при лечении не только РЯ, но и РМЖ. В настоящем обзоре имеющиеся немногочисленные источники литературы содержат сведения о результатах исследований эффективности ингибиторов *PARP*. В большинстве случаев были получены положительные результаты при лечении различных молекулярных подтипов РМЖ, в том числе и при лечении метастатических форм. При этом у больных РМЖ достигаются высокие показатели не только терапевтического эффекта, но и выживаемости до прогрессирования.

На сегодняшний день использование таргетных агентов, таких как ингибиторы *PARP*, в терапии РМЖ является биологически обоснованным и перспективным как с научной, так и с практической стороны.

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission + partial remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[25]	2009	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб Iniparib	52/86 (60,5)	7,0
[26]	2009	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб Iniparib	37/59 (62,7)	6,9
[27]	2010	ТНР (n = 15); HER2 <sup>+</sup> (n = 5); люминальный В (n = 15) TNBC (n = 15); HER2 <sup>+</sup> (n = 5); luminal B (n = 15)	Темозоломид Temozolomide	Велипариб Veliparib	3/35 (8,6)	—
[28]	2010	ТНР (n = 22); люминальный В (n = 10); HER2 <sup>+</sup> (n = 1) TNBC (n = 22); luminal B (n = 10); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)	Иринотекан Irinotecan	Инипариб Iniparib	5/26 (19,0)	—
[17]	2010	ТНР (n = 13); люминальный А (n = 11); люминальный В (n = 1); HER2 <sup>+</sup> (n = 1) TNBC (n = 13); luminal A (n = 11); luminal B (n = 1); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)	Антрациклины, таксаны, капецитабин, препараты платины Anthracyclines, taxanes, capecitabine, platinum-based drugs	Олапариб 400 мг Olaparib 400 mg	11/26 (42,0)	5,7
		ТНР (n = 16); люминальный А (n = 4); люминальный В (n = 1) TNBC (n = 16); luminal A (n = 4); luminal B (n = 4); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)		Олапариб 100 мг Olaparib 100 mg	6/24 (25,0)	3,8
[29]	2011	ТНР (n = 21); люминальный В (n = 5) TNBC (n = 21); luminal B (n = 5)	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	0/26 (0)	1,8
[30]	2011	Метастатический ТНР (n = 61) Metastatic TNBC (n = 61)	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб Iniparib	32/61 (52,0)	12,3
[31]	2011	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Темозоломид Temozolomide	Велипариб Veliparib	9/20 (45,0)	2,8
[32]	2011	ТНР TNBC	Циклофосфан/доксорубин Cyclophosphane/doxorubicin	Велипариб Veliparib	3/14 (21,43)	—



Продолжение таблицы  
Continuation of the table

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission + partial remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[33]	2013	Метастатический ТНР; HER2 <sup>+</sup> Metastatic TNBC; HER2 <sup>+</sup>	Паклитаксел Paclitaxel	Олапариб 200 мг Olaparib 200 mg	3/9 (33,0)	6,3
[34]	2013	Рак молочной железы Breast cancer	—	Олапариб 400 мг (монотерапия) Olaparib 400 mg (monotherapy)	4/10 (40,0)	5,2
[35]	2013	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	8/58 (13,8)	3,7
[36]	2015	ТНР (n = 77); люминальный A/люминальный B/HER2 <sup>-</sup> (n = 3) TNBC (n = 77); luminal A/luminal B/HER2 <sup>-</sup> (n = 3)	Седираниб Cediranib	Олапариб Olaparib	0/8 (0)	—
			Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб (6 циклов терапии) Iniparib (6 therapy cycles)	58/80 (72,5)	—
				Инипариб (4 и 6 циклов терапии) Iniparib (4 and 6 therapy cycles)	68/93 (73,1)	—
[18]	2015	Люминальный A; HER2 <sup>+</sup> Luminal A; HER2 <sup>+</sup>	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	8/62 (13,0)	3,7
[37]	2016	ТНР TNBC	Цисплатин/винорелбин Cisplatin/vinorelbine	Велипариб Veliparib	17/48 (35,0)	5,5
[38]	2016	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	—	Рукапариб Rucaparib	0/23 (0)	—
[39]	2016	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Циклофосфамид Cyclophosphamide	Велипариб Veliparib	2/21 (9,5)	2,1
[40]	2017	Люминальный A/люминальный B; HER2 <sup>+</sup> Luminal A/luminal B; HER2 <sup>+</sup>	Карбоплатин Carboplatin	Велипариб Veliparib	15/27 (56,0)	8,7

Окончание таблицы  
End of the table

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission + partial remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[19]	2017	ТНР (n = 102); HER2 <sup>+</sup> (n = 103) TNBC (n = 102); HER2 <sup>+</sup> (n = 103)	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	—	7,0
[41]	2017	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Карбоплатин Carboplatin	Велипариб 150 мг Veliparib 150 mg	14/28 (50,0)	8,5
				Велипариб 400 мг Veliparib 400 mg	13/44 (30,0)	5,2
[42]	2017	ТНР; HER2 <sup>+</sup> TNBC; HER2 <sup>+</sup>	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	100/167 (59,9)	7,0
[43]	2018	ТНР TNBC	Паклитаксел/карбоплатин Paclitaxel/carboplatin	Велипариб Veliparib	168/316 (53,0)	—
[44]	2018	ТНР (n = 130); HER2 <sup>+</sup> (n = 157) TNBC (n = 130); HER2 <sup>+</sup> (n = 157)	—	Талазопариб Talzoparib	137/219 (62,6)	8,6
[45]	2018	HER2 <sup>-</sup>	—	Талазопариб (монотерапия) Talzoparib (monotherapy)	—/287	8,6
[46]	2018	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Пембролизумаб Pembrolizumab	Нирапариб Niraparib	10/55 (18,2)	—
[47]	2018	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Пембролизумаб Pembrolizumab	Нирапариб Niraparib	13/45 (29,0)	8,1
[48]	2019	Метастатический HER2 <sup>-</sup> Metastatic HER2 <sup>-</sup>	Карбоплатин/паклитаксел Carboplatin/paclitaxel	Велипариб Veliparib	—/274	16,6
[49]	2020	ТНР; HER2 <sup>+</sup> TNBC; HER2 <sup>+</sup>	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	150/205 (73,2)	19,3

**Примечание.** ТНР — трижды негативный рак молочной железы.  
Note. TNBC — triple negative breast cancer.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Murcia J.M., Ricoul M., Tartier L. et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. *EMBO J* 2003;22(9):2255–63. DOI: 10.1093/emboj/cdg206.
- Citarella M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly-(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol* 2010;10(1):308. DOI: 10.1186/1471-2148-10-308.
- 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? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006;70(3):789–829. DOI: 10.1128/MMBR.00040-05.
- Пискунова Т.С., Юрова М.Н., Забежинский М.А. и др. Поли-(АДФ-рибоза)-полимераза — связь с продолжительностью жизни и канцерогенезом. *Успехи геронтологии* 2007;20(2):82–90. [Piskunova T.S., Yurova M.N., Zabezhinski M.A. et al. Poly-(ADP-ribose)-polymerase — the relationships with life span and carcinogenesis. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology* 2007;20(2):82–90. (In Russ.)].
- Ефремова А.С., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Доксорубин вызывает временную активацию процесса поли-АДФ-рибозилирования белков в клетках H9c2. *Доклады Академии наук* 2015;464(6):74–9. [Efremova A.S., Shram S.I., Myasoedov N.F., Doxorubicin causes transient activation of protein poly-ADP-riboseylation in H9c2 cardiomyocytes. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences* 2015;464(6):74–9. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869565215300246.
- Chiarugi A., Moskowitz M.A. PARP-1 a perpetrator of apoptotic cell death? *Science* 2002;297(5579):200–1. DOI: 10.1126/science.1074592.
- Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struc Biol* 2013;23(1):134–43. DOI: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
- Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc NAS* 1987;84(5):1224–8. DOI: 10.1073/pnas.84.5.1224.
- Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for *BRCA1/2*-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer* 2016;115(10):1157–73. DOI: 10.1038/bjc.2016.311.
- Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to ovarian cancer. *Mol Oncol* 2009;3(2):138–50. DOI: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
- Neuhausen S.L., Ozcelik H., Southey M.C. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):379–86. DOI: 10.1007/s10549-008-0153-8.
- Ledermann J.A. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27(1):40–4. DOI: 10.1093/annonc/mdw094.
- Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New Engl J Med* 2012;366(15):1382–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
- Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New Engl J Med* 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- Balasubramanian S., Beaver J.A., Horton S. et al. FDA approval summary: rucaparib for the treatment of patients with deleterious *BRCA* mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(23):7165–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1337.
- Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R. et al. Prevalence and predictors of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66(16):8297–308. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503.
- Tutt A., Robson M., Garber J.E. et al. Oral poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
- Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *New Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Weil M.K., Chen A.P. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2011;35(1):7–50. DOI: 10.1016/j.cuprprobcancer.2010.12.002.
- Ahmad A., Robinson A.R., Duensing A. et al. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 2008;28(16):5082–92. DOI: 10.1128/MCB.00293-08.
- Shuck S.C., Short E.A., Turchi J.J. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology. *Cell Res* 2008;18(1):64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2.
- Sy S.M., Huen M.S., Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(17):7155–60. DOI: 10.1073/pnas.0811159106.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly-(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3. DOI: 10.1200/jco.2009.27.18\_suppl.3.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Final results of a randomized phase II study demonstrating efficacy and safety of BSI-201, a poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl):abstract 3122. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-3122.
- Isakoff S., Overmoyer B., Tung N. et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15):1019. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.1019.
- Moulder S., Mita M., Bradley C. et al. A phase Ib study to assess the safety and tolerability of the PARP inhibitor iniparib (BSI-201) in combination with irinotecan for the treatment of patients with metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):abstract P6-15-01. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS10-P6-15-01.
- 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. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2011;364(3):205–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1011418.
- Isakoff S.J., Overmoyer B., Tung N.M. et al. A phase II trial expansion cohort of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide in *BRCA1/2* associated metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl):abstract P3-16-05.



- DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS11-P3-16-05.
32. Tan A., Toppmeyer D., Stein M. et al. Phase I trial of veliparib, (ABT-888), a poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(15):3041. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.3041.
  33. Dent R.A., Lindeman G.J., Clemons M. et al. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013;15(5):R88. DOI: 10.1186/bcr3484.
  34. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation: An open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31(15):11024. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.11024.
  35. Liu J.F., Tolaney S.M., Birrer M. et al. A Phase I trial of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(14):2972–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.020.
  36. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and *BRCA1/2* mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1895–901. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
  37. Rodler E.T., Kurland B.F., Griffin M. et al. Phase I study of veliparib (ABT-888) combined with cisplatin and vinorelbine in advanced triple-negative breast cancer and/or *BRCA* mutation-associated breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2855–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2137.
  38. Drew Y., Ledermann J., Hall G. et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline *BRCA* mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Brit J Cancer* 2016;114(7):723–30. DOI: 10.1038/bjc.2016.41.
  39. Kummur S., Wade J.L., Oza A.M. et al. Randomized phase II trial of cyclophosphamide and the oral poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib in patients with recurrent, advanced triple-negative breast cancer. *Invest New Drugs* 2016;34(3):355–63. DOI: 10.1007/s10637-016-0335-x.
  40. Somlo G., Frankel P.H., Arun B.K. et al. Efficacy of the PARP inhibitor veliparib with carboplatin or as a single agent in patients with germline *BRCA1*- or *BRCA2*-associated metastatic breast cancer: California Cancer Consortium Trial NCT01149083. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4066–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2714.
  41. Somlo G., Frankel P.H., Luu T.H. et al. Efficacy of the PARP inhibitor (PI) ABT-888 (veliparib [vel]) either with carboplatin (carb) or as a single agent followed by post-progression therapy in combination with carb in patients (pts) with *BRCA1*- or *BRCA2*-(*BRCA*)-associated metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2015;33(15):520. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.520.
  42. Robson M.E., Im S.-A., Senkus E. et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m). *J Clin Oncol* 2017;35(18 Suppl):LBA4. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA4.
  43. 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. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
  44. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *New Engl J Med* 2018;379(8):753–63. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
  45. Litton J., Rugo H.S., Ettl J. et al. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *Cancer Res* 2018;78(4). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS6-07.
  46. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S.E., Vidal G.A. et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): a phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC) – results from ROC cohort. *J Clin Oncol* 2018;36(15):106. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.106.
  47. Vinayak S., Tolaney S.M., Schwartzberg L.S. et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1011. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.1011.
  48. Arun B.K., Han H.S., Kaufman B. et al. Abstract PD4-01: First-line veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative advanced/metastatic g*BRCA*-associated breast cancer: Planned subgroup analysis from the phase 3 BROCADE3 trial. *Am Assoc Cancer Res* 2020;80(4 Suppl):abstract PD4-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-01.
  49. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Abstract PD4-03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Am Assoc Cancer Res* 2020; 80(4 Suppl):abstract PD4-03. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-03.

**Вклад авторов**

Д.С. Долгашева: написание текста рукописи;

А.М. Певзнер, М.К. Ибрагимова: обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования;

М.М. Цыганов: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Authors' contributions**

D.S. Dolgasheva: article writing;

A.M. Pevzner, M.K. Ibragimova: reviewing of publications of the article's theme;

N.V. Litvyakov: developing the research design;

M.M. Tsyganov: critical review with adding valuable intellectual content.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.С. Долгашева / D.S. Dolgasheva: <https://orcid.org/0000-0002-6763-920X>

А.М. Певзнер / A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>

М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Н.В. Литвяков / N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РНФ № 19-75-00027 «Исследование соматического статуса гена *BRCA1* в опухоли молочной железы для персонализированного назначения лечения».

**Financing.** The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-00027 “Study of the somatic status of *BRCA1* gene in breast tumors for personalized treatment”.