Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/y6zolb441m Prihvaćeno za tisak: 3. rujna 2025.

PARP INHIBITORI: MOŽEMO LI POVEĆATI UČINKOVITOST I NADVLADATI REZISTENCIJU POMOĆU RAZUMNIH KOMBINACIJA?

Anuška Budisavljević

Služba za internu medicinu, Odjel internističke onkologije s hematologijom, Opća bolnica Pula, Pula

Sažetak

BRCA1 i BRCA2 su tumor supresorski geni koji kodiraju proteine uključene u homolognu rekombinaciju jedan od glavnih mehanizama popravka lomova DNA lanaca. Proteini iz obitelji PARP ključni su enzimi za popravak jednolančanih lomova DNA. U slučaju patogenih BRCA1 i BRCA2 mutacija, inhibicija PARP enzima dovodi do akumulacije jednolančanih lomova koji se tijekom replikacije pretvaraju u dvolančane lomove DNA što rezultira akumulacijom letalnih oštećenja DNA i staničnom smrću. Rezistencija na PARP inhibitore se može razviti različitim molekularnim mehanizmima koji omogućuju stanicama da obnove sposobnost popravka DNA ili da izbjegnu letalne učinke blokade PARP-a. Identifikacija ovih mehanizama otkriva potencijalna ciljna mjesta djelovanja za prevladavanje otpornosti na PARP inhibitore. Rezistencija na PARP inhibitore pokušava se prevladati kombinacijskim protokolima uz kemoterapiju i terapiju inhibitorima kontrolnih točaka. Vrijedna strategija prevladavanja rezistencije na PARP inhibitore je traženje biomarkera koji bi mogli ukazati na razvoj intrinzične ili stečene rezistencije i utvrđivanje prediktivnih biomarkera dugotrajnog odgovora na terapiju PARPi čime bi se terapija dodatno personalizirala.

Ključne riječi: BRCA1/2 mutacija, PARP, PARP inhibitori, rak dojke, rezistencija, deficijencija homologne rekombinacije, kemoterapija

Uvod

Nasljedni oblici raka dojke čine 5-10% slučajeva raka dojke, od čega je najveći broj uzrokovan mutacijama na genima BRCA1 i BRCA2 (eng. *BReast CAncer gene 1 and 2* – BRCA1 i 2). Cjeloživotni rizik razvoja raka dojke i/ili raka jajnika kod nositeljica mutacije u genima BRCA1 i BRCA2 iznosi 55 do 65%, dok je u općoj populaciji oko 12%. BRCA1 i BRCA2 su tumor supresorski geni koji kodiraju proteine uključene u homolognu rekombinaciju (eng. *homologous recombination* - HR) jedan od glavnih mehanizama popravka lomova DNA lanaca. U slučaju patogenih mutacija u

BRCA1/2 genima, ovaj popravak je nefunkcionalan što dovodi do akumulacije genetskih oštećenja i, u konačnici, do razvoja tumora. Deficit homologne rekombinacije (eng. *homologous recombination deficiency* – HRD) nastaje kada mutacije, epigenetske promjene ili funkcionalni poremećaji u ključnim komponentama mehanizama oporavka DNA onemogućuju popravak lanaca DNA, te se aktiviraju drugi putevi skloni greškama, poput *non homologous end joining repair* (NHEJ) što dovodi do genomske nestabilnosti stanica. Iako su mutacije BRCA1/2 obilježje HRD-a, mutacije u drugim genima uključenih u HR (npr. RAD51C, RAD51D, ATN, CHECK2, FANCA) također mogu rezultirati nastankom tumora koji pokazuje BRCA fenotip što se naziva „BRCAness".

Mehanizmi djelovanja PARP inhibitora

Proteini iz obitelji PARP (eng. *Poly ADP-Ribose Polymerase* - PARP), osobito PARP1 i PARP2, ključni su enzimi za popravak jednolančanih lomova DNA. Nakon prepoznavanja oštećenja DNA, dolazi do „PARilacije" odnosno vezivanja PARP1 na DNA i kataliziranja sinteze poli(ADP-riboze) (PAR). Nastali PAR lanci služe kao signal za regrutaciju čimbenika uključenih u popravak DNA te omogućuju pravodobno uklanjanje PARP1 s mjesta oštećenja.

Inhibicija PARP enzima dovodi do akumulacije jednolančanih lomova koji se tijekom replikacije pretvaraju u dvolančane lomove DNA. U stanicama s funkcionalnom HR ti se lomovi učinkovito popravljaju. Nasuprot tome, stanice bez funkcionalnog BRCA proteina ne mogu popraviti dvolančane lomove homolognom rekombinacijom te dolazi do sintetske letalnosti kombinacijom dva defekta (BRCA nefunkcionalnost + PARP inhibicija) što uzrokuje smrt stanice. Tumorske stanice s BRCA mutacijom ovise o PARP-u za preživljavanje. Normalne stanice s funkcionalnim BRCA proteinima mogu popraviti dvolančane lomove homolognom rekombinacijom pa opstaju iako je PARP inhibiran.

Dodatni mehanizam djelovanja PARP inhibitora uključuje tzv. „zarobljavanje" PARP1 na DNA. Umjesto da se oslobodi nakon vezanja i PARilacije, PARP1 ostaje čvrsto vezan za DNA u prisutnosti inhibitora, čime mehanički blokira replikacijske vilice i transkripciju. Smatra se da ovaj učinak „zarobljavanja" značajno pridonosi citotoksičnosti PARP inhibitora, a intenzitet zarobljavanja varira među pojedinim lijekovima.

Kombinacija ovih mehanizama, akumulacija jednolančanih lomova DNA, transformacija u dvolančane lomove tijekom replikacije i zarobljavanje PARP-a, čine osnovu selektivne toksičnosti PARP inhibitora (PARPi) u tumorskim stanicama s deficitom homologne rekombinacije, dok normalne stanice s očuvanom HR u većoj mjeri izbjegavaju letalna oštećenja.

Rezistencija na PARP inhibitore

Inhibitori PARP enzima stekli su značajnu terapijsku važnost u liječenju raka dojke s mutacijom BRCA1/2 te drugih tumorskih sijela (rak jajnika, prostate, pankreasa) s BRCA mutacijom ili deficitom homologne rekombinacije. Rak jajnika i dojke bile su prve odobrene indikacije za terapiju PARP inhibitorima zbog visoke prevalencije BRCA mutacija, a ključna ispitivanja poput SOLO-1 i OlympiAD utvrdila su BRCA status kao prediktivni biomarker. Međutim, 40–70% pacijentica s rakom jajnika razvija rezistenciju putem reverznih mutacija BRCA gena, dok kod 50% pacijentica s rakom dojke s mutacijom BRCA gena bolest napreduje unutar 12 mjeseci terapije. Nadalje, 40–50% pacijenata s mutacijom BRCA1/2 ne reagira na PARPi zbog postojeće urođene ili intrinzične rezistencije, a većina pacijenata koji u početku reagiraju na terapiju neizbježno razvija stečenu rezistenciju. S druge strane, podskupine pacijenata pokazuju dugoročni odgovor (>2 godine) na liječenje PARPi. Ovaj fenomen rezistencije na PARPi potaknuo je intenzivna istraživanja kako bi se razumjeli temeljni mehanizmi i razvile strategije za njeno prevladavanje ili sprječavanje.

Mehanizmi rezistencije na PARP inhibitore

Rezistencija na PARPi se može razviti različitim molekularnim mehanizmima koji omogućuju stanicama da obnove sposobnost popravka DNA ili da izbjegnu letalne učinke blokade PARP-a. Najčešći mehanizmi rezistencije su obnova aktivnosti HR, smanjeno vezivanje PARP-a, snižena intracelularna koncentracija PARP-a i stabilizacija replikacijskih vilica.

1. Obnova aktivnosti HR je istaknuti mehanizam stečene otpornosti, posebno kod tumora s nedostatkom HR koji inicijalno reagiraju na terapiju PARPi. Jedan od načina obnavljanja HR su reverzne mutacije BRCA1/2. Longitudinalna analiza ctDNA bolesnica koje su oboljele od metastatskog BRCA1/2 mutiranog raka dojke je pokazala da je kod 60% pacijentica s rakom dojke otpornih na PARPi došlo do reverzne mutacije BRCA1/2 čime se obnovio mehanizam HR. Drugi potencijalni način obnove HR uključuje pojavu sekundarnih mutacija na genima koji također sudjeluju u homolognoj rekombinaciji (npr. RAD51C, RAD51D i PALB2) čime se djelomično ili u potpunosti zaobilazi ovisnost o BRCA1/2 genima te se ponovno uspostavlja sposobnost popravka homolognom rekombinacijom. Epigenetske promjene također pridonose razvoju rezistencije, primjerice metilacija promotora BRCA1 gena dovodi do njegovog „utišavanja" i snižava njegovu ekspresiju pojačavajući osjetljivost na PARPi, za razliku od toga gubitak metilacije omogućuje transkripciju BRCA1 gena, obnavlja HR i dovodi do rezistencije na PARP inhibitore.

2. Smanjeno vezivanje PARP-a, odnosno sniženi „PARP trapping", je ključni mehanizam koji leži u osnovi otpornosti na inhibitore PARP-a, a proizlazi iz smanjene sposobnosti PARP enzima, prvenstveno PARP1, da se stabilno veže za oštećе-

nja DNA. Ovo smanjeno vezivanje može nastati zbog snižene ekspresije PARP1, što ograničava ukupnu količinu enzima dostupnu za vezanje na oštećenu DNA ili zbog mutacija unutar PARP1, posebno onih koje utječu na njegovu domenu za vezanje DNA, što slabi njegovu sposobnost prepoznavanja i vezanja oštećene DNA. Gubitak aktivnosti PARG-a (eng. *Poly ADP-ribose Glycohydrolase* – PARG), enzima odgovornog za poništavanje PARilacije, također doprinosi smanjenom hvatanju PARPi. Dok aktivnost PARG-a obično olakšava oslobađanje PARP-a iz DNA, njegova odsutnost dovodi do hiper-PARilacije, i iscrpljivanja zaliha PARP1 dostupnog za vezivanje na mjestima oštećenja DNA i u konačnici rezistenciju na PARPi.

3. Snižena intracelularna koncentracija PARPi idući je način razvoja rezistencije. Povećana ekspresija membranskih transportera, osobito iz obitelji ABC (npr. P-gp), dovodi do aktivnog izlučivanja PARPi, smanjuje intracelularnu koncentraciju PARP inhibitora i time umanjuje njihovu učinkovitost. U 30% slučajeva metastatskog raka dojke s razvijenom rezistencijom na PARPi identificirane su multiple transkripcijske fuzije ABCB1 gena. Ove su fuzije češće nađene kod bolesnica prethodno liječenih kemoterapijom, stoga liječenje kemoterapijom može dovesti do razvoja rezistencije na PARPi.

4. Stabilizacija replikacijskih vilica ključni je mehanizam otpornosti na PARPi, posebno u stanicama kojima nedostaje funkcionalni BRCA1 ili BRCA2 gen, a razlikuje se od obnavljanja HR. Funkcionalni BRCA1/2 geni onemogućavaju replikaciju vilica tijekom popravka oštećene DNA. U nedostatku funkcionalnih BRCA1/2 nukleaze MRE11 i MUS81 dovode do kolapsa replikacijskih vilica. U slučaju inhibiranja ovih nukleaza replikacijska vilica ostaje stabilna što posljedično dovodi do rezistencije na PARPi.

Kliničke strategije za prevladavanje rezistencije na PARP inhibitore

S obzirom na kompleksnost i heterogenost mehanizama rezistencije, značajan istraživački napor usmjeren je na razvoj kombiniranih terapijskih pristupa koji bi mogli obnoviti osjetljivost na PARP inhibitore ili spriječiti nastanak rezistencije.

Kombinacija PARP inhibitora s inhibitorima kontrolnih točaka

PARP inhibitori induciraju akumulaciju DNA oštećenja, što rezultira povećanim otpuštanjem neoantigena i aktivacijom signalnih puteva povezanih s imunološkim odgovorom, poput STING (eng. Stimulator of Interferon Genes - STING) puta. To stvara racionalnu osnovu za kombinaciju PARP inhibitora s inhibitorima PD-1/PD-L1 ili CTLA-4. Rani klinički podaci ukazuju na potencijalnu sinergiju, osobito u slučaju tumora s deficitom HR.

U ispitivanju TOPACIO faze II, istraživana je kombinacija niraparib i pembrolizumaba, kod pacijentica s TNBC-om (eng. *triple negative breast cancer* – TNBC) i

rakom jajnika otpornim na platinu. U kohorti pacijentica s rakom jajnika, ova je kombinacija pokazala kliničku učinkovitost sa stopom kontrole bolesti (eng. *disease control rate* - DCR) od 65%. Važno je napomenuti da je učinkovitost zabilježena bez obzira na status BRCA/HRD. U kohorti TNBC pacijentica (N=55) koje su prethodno dobile do dvije linije liječenja, kombinacija niraparib i pembrolizumaba dovela je do DCR od 73%, i ukupne stope odgovora (eng. *overall response rate* – ORR) 45%. Najčešće nuspojave gradusa 3 bile su anemija, trombocitopenija i umor, a u 15% ispitanica došlo je do razvoja imunoloških nuspojava. Analiza uzoraka pacijentica iz TOPACIO ispitivanja identificirala je mutacijski potpis 3 (mutSig3) kao prediktor koristi od kombinacije PARPi i ICI (eng. *Immune Checkpoint Inhibitor – ICI).*

MEDIOLA je ispitivanje faze II kombinacije olapariba i durvalumaba kod tumora s gBRCA1/2 mutacijama, uključujući metastatski rak dojke, rak jajnika osjetljiv na platinu, rak želuca i rak pluća malih stanica. Nakon 4-tjednog uvodnog liječenja monoterapijom olaparibom uslijedio je dodatak durvalumaba. U kohorti raka dojke, DCR nakon 12 tjedana bio je 80%, a medijan preživljenja bez progresije bolesti (mPFS) bio je 8,2 mjeseca. Važno je napomenuti da je ova kombinacija bila dobro podnošljiva. U kohorti raka jajnika osjetljivog na platinu, kombinacija olapariba i durvalumaba pokazala je izvrstan ORR od 63% i DCR od 81%. Ovo je istraživanje pokazalo da PARPi može pretvoriti imunološki hladno okruženje u imunološko upalno okruženje s izraženom infiltracijom CD8-efektorskih stanica kod ispitanika koji reagiraju na terapiju, dok je kod slabijeg odgovora na terapiju došlo samo do minimalnih promjena u mikrookruženju tumora.

Kombinacija olapariba i pembrolizumaba ispitivana je u studiji faze II za metastatski rak dojke s BRCA mutacijom ili HRD-om neovisno o statusu hormonskih receptora, s medijanom od 4 prethodne linije liječenja (1-10). ORR je bio 33,3%, mPFS-a bio je 3,7 mjeseci, a mOS-a 5,7 mjeseci. Najčešći štetni događaji bili su mučnina i anemija, dok nije bilo toksičnosti 4.-5. stupnja. Zaključno kombinacija olapariba i pembrolizumaba je dobro podnošljiva, s vrlo dobrom ukupnom stopom odgovora kod pretretiranih pacijentica, uključujući pacijentice s prethodnom izloženošću PARP inhibitorima.

Istraživanje faze Ib, COUPLET, ispitivala je kombinaciju rucapariba i atezolizumaba kod metastatskog raka jajnika i TNBC-a, s BRCA mutacijom ili HRD-om. Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalne nuspojave, umor, povišene vrijednosti jetrenih enzima i anemija. Pacijenti koji su reagirali na liječenje obično su imali tumore s mutacijom BRCA gena i više razine PD-L1 i CD8+ T stanica prije liječenja. U ovoj maloj studiji, kombinacija rucapariba i atezolizumaba pokazala je prihvatljivu sigurnost i aktivnost u tumorima s mutacijom BRCA gena. Povećanje antitumorskog imuniteta i upale mogao bi biti ključni mehanizam djelovanja ove kombinacije.

Studija faze II, DORA, istraživala je učinak olapariba sa ili bez durvalumaba kao terapija održavanja kod metastatskog TNBC-a prethodno liječenog platinom. Paci-

jentice sa stabilnom bolesti nakon kemoterapije na bazi platine, u prvoj ili drugoj liniji liječenja, tretirane su olaparibom sa ili bez durvalumaba. Pri medijanu praćenja od 9,8 mjeseci, mPFS-a bio je 4,0 mj s olaparibom i 6,1 mj s kombinacijom. Stope kliničke koristi (SD ≥24 tjedna ili CR/PR) bile su 44% i 36%. Klinička korist uočena je bez obzira na gBRCA mutaciju ili PD-L1 status. Ovi podaci pružaju nove informacije o ulozi terapije održavanja za uznapredovali TNBC, nudeći mogućnost podnošljivijeg dugotrajnog liječenja uz izbjegavanje nuspojava kemoterapije.

Usprkos obećavajućim rezultatima studija faze II kombinacije PARPi i ICI-a još je uvijek puno neodgovorenih pitanja. Iako kombinacija PARPi i ICI pokazuje vrlo dobru toleranciju, prvenstveno što se tiče hematološke toksičnosti, s druge strane razvoj imunoloških štetnih događaja predstavlja potencijalno značajan problem. Iduće je pitanje koliko je bitno sekvenciranje terapije i utječe li sekvenca na učinak liječenja te koje je mjesto ove kombinacije u ranom raku dojke i može li HRD status biti prediktivan čimbenik za PARPi + ICI kombinaciju. Na neka od ovih pitanja odgovore će dati istraživanja u tijeku poput studije faze II olapariba monoterapije ili u kombinaciji s atezolizumabom kod metastatskog raka dojke HER2-, uz deficit homologne rekombinacije (NCT02849496) te studija faze II za procjenu učinkovitosti i sigurnosti monoterapije olaparibom i kombinacije olapariba i durvalumaba kao neoadjuvantne terapije kod pacijentica s BRCA mutacijom i HER2-negativnim rakom dojke u ranom stadiju, OlympiaN (NCT05498155), rezultati ovih studija očekuju se 2026. godine.

PARP inhibitori u kombinaciji s kemoterapijom

PARP inhibitori mogu pojačati citotoksične učinke konvencionalnih citostatika, osobito platinskih spojeva koji uzrokuju oštećenja DNA. Međutim, povećana toksičnost, osobito hematološka, predstavlja kliničko ograničenje koje zahtijeva pažljivo određivanje doze i režima primjene.

BROCADE-3 studija faze III, ispitivala je učinkovitost velipariba sa ili bez carboplatine i paclitakselom kod uznapredovalog gBRCA1/2 mutiranog raka dojke HER2-, nakon prethodne dvije linija liječenja. mPFS bio je značano bolji u skupini s veliparibom za cijelu kohortu (14.5 mj vs 12.6 mj, HR. 0.71; CI 0.57-0.88; *P*=0.0016) kao i u svim podskupinama (HR+, TNBC, gBRCA1 I gBRCA2). Benefit mPFS-a se nije prenio na OS, mOS 32.4 vs 28.2 mj (HR 0.916; 95% CI, 0.736-1.140; *P*=0.434), no s obzirom na trajanje OS-a za obje kohorte može se zaključiti da kombinacija paclitaksela i carboplatine predstavlja kombinaciju s kliničkim benefitom za ovu studijsku skupinu.

SWOG S1416 istraživanje faze II uspoređivalo je učinkovitost cisplatine plus velipariba ili placeba u 3 skupine metastatskog raka dojke: gBRCA+; BRCA-like; i non-BRCA-like, nakon prethodne 1 linije liječenja. U BRCA-sličnoj skupini randomizirane su bolesnice s deficitom HR koji dovodi do BRCA mutiranog fenotipa. U gBRCA+ skupini zabilježen je numerički bolji mPFS-a s veliparibom, iako ta razlika nije bila statistički značajna. U BRCA-like skupini zabilježen je poboljšan mPFS-a s

veliparibom (5,7 vs 4,3 mj; HR=0,58; *p*=0,023) i numerički bolji mOS (13,7 vs 12,1 mj, HR=0,66; *p*=0,14). Non-BRCA-like skupina nije imala korist od veliparib. Zaključno dodatak veliparib cisplatini značajno je poboljšao PFS i pokazao trend prema poboljšanom ukupnom preživljavanju za uznapredovali TNBC BRCA-like, pokazujući potencijalni benefit PARPi šire od BRCA1/2 mutacije.

Kombinacija PARP inhibitora i kemoterapije dolazi s brojnim izazovima. PARPi pojačavaju nuspojave kemoterapije po tipu mijelotoksičnosti. Istraživanje faze I kombinacije olapariba i carboplatine pokazala je da se i uz profilaktičnu terapiju pegiliranim filgrastimom vrlo teško može modulirati značajna mijelosupresija. Veliparib ima slabiju sposobnost „PARP trappinga" i posljedično bolji sigurnosni profil i izaziva manju mijelosupresiju zbog čega je čest PARP inhibitor ispitivan u kombinaciji s kemoterapijom. Osim toga, rezultati istraživanja kombinacije kemoterapije i PARP inhibitora pokazala su divergentne rezultate. PARP inhibitori postaju opcija u terapiji održavanja nakon kemoterapije kod gBRCA1/2 tumora, te se i kod BRCA-like tumora može očekivati učinkovitost kombinacije PARPi i kemoterapije. Buduća istraživanja trebala bi se orijentirati na specifičnosti pacijenata s dobrim odgovorom na kombinacijsku terapiju i dati odgovor o optimalnoj kombinaciji i dozi liječenja PARP inhibitorom i kemoterapijom.

Kombinacija PARP inhibitora i VEGF inhibitora

Angiogeneza je ključno obilježnje tumorogeneze, proliferacije i širenja raka, te je postavila temelje za razvoj antiangiogenih terapija kao mogućnosti liječenja više vrsta tumora. Zanimljivo je da u pred kliničkim studijama antiangiogeni agensi induciraju hipoksiju i reduciraju učinak ključnih komponenti uključenih u HR poput BRCA 1/2 i RAD51, što zauzvrat može senzibilizirati stanice na agense koji oštećuju DNA poput PARPi. Ova mehanistička logika, zajedno s minimalnom preklapajućom toksičnošću, dovela je do istraživanja kombinacije PARPi i antiangiogenih agensa, pri čemu se većina kliničkih ispitivanja odvija u području raka jajnika.

U studiji PAOLA-1 procijenjena je kombinacija olapariba i bevacizumaba, u usporedbi s bevacizumabom kao terapijom održavanja za rak jajnika nakon kombinacije kemoterapije i bevacizumaba u prvoj liniji liječenja. Kombinacija olapariba i bevacizumaba pokazala je značajno poboljšanje mPFS-a od 22,1 vs 16,6 mj kod svih ispitanica, bez obzira na BRCA ili HRD status. Kod HRD pozitivnih tumora, kombinacija olapariba i bevacizumaba imala je značajno poboljšanje mPFS-a 37,2 vs 17,7 mj i mOS-a 75,2 vs 57,3 mj u komparaciji s bevacizumabom.

U slučaju raka dojke ispitivanja faze I i II kombinacije PARPi i VEGF inhibitora nisu pokazala značajnu učinkovitost. Kombinacija olapariba i VEGF inhibitora cediraniba ispitivana je u studiji faze II kod uznapredovalih solidnih tumora te su bili uključeni TNBC, NSCLC i SCLC, a za malu skupinu s TNBC-om postignut je ORR 14%.

PARP inhibitori i konjugati citotoksične terapije i antitijela

SEASTAR istraživanje, faze Ib, ispitivalo je kombinaciju rucapariba i sacituzumab-govitecana kod ranije tretiranih solidnih tumora. Uključeno je bilo 6 pacijentica s rakom jajnika i TNBC-om od kojih neke nisu imale mutacije vezane za HR. Ovo je istraživanje pokazalo potencijalno dobar učinak navedene kombinacije neovisno o BRCA statusu uz isticanje mijelosupresije kao najznačajnije nuspojave koja bi se potencijalno mogla reducirati pulsnim dozama PARPi. U tijeku su istraživanja kombinacije novijeg, PARP1 selektivnog inhibitora, saruparib i datopotamab-deruxtecana u solidnim tumorima. Iako rani klinički podaci ukazuju na potencijalno dobar klinički učinak ove kombinacije daljnja su istraživanja potreba kako bi se utvrdilo optimalno doziranje uz minimalnu toksičnost i održani antitumorski učinaka.

PARP inhibitori i inhibicija PI3K/AKT signalnog puta

PI3K/AKT signalni put ima važnu ulogu u regulaciji staničnog rasta, ali i kao senzor dvostrukih lomova DNA. Predkliničke studije pokazale se da inhibicija PIK-3CA u slučaju funkcionalnog BRCA gena dovodi do akumulacije markera oštećenja DNA što bi moglo ukazivati na potencijalno sinergistički učinak PARPi i inhibitora PIK3CA. Iako je ova kombinacija pokazala obećavajući učinak kod raka jajnika nije ispitivana kod TNBC-a. Kombinacija PARPi i AKT inhibitora capivasertiba pokazala je antitumorsku aktivnost u ispitivanju faze I u BRCA1/2 mutiranih i ne mutiranih solidnih tumora.

Inhibitori PARP-a s inhibitorima odgovora na oštećenje DNA

Strateška kombinacija inhibitora odgovora na oštećenje DNA, kao što su ATR i CHK1, i WEE1, s PARPi pojavljuje se kao obećavajući pristup za prevladavanje otpornosti na PARPi. Nekoliko je studija pokazalo da inhibitori ATR i CHK1 induciraju sintetsku letalnost s inhibitorima PARP-a uzrokujući HRD, što ističe njihov terapijski potencijal u prevladavanju rezistencije na inhibitore PARP-a. Nadalje se istražuje kombinacija PARPi i CDKi. U slučaju TNBC-a rezistentnog na PARPi, CDKi može potencijalno utjecati na daljnje oštećenje funkcije HR i na taj način pospješiti učinkovitost PARPi. Tako primjerice dinacicilib, CDKi, može inhibirati aktivnost BRCA1 i RAD51 čime inducira senzitivnost TNBC-a na PARPi.

Kombinacija PARP inhibitora s epigenetskim modulatorima

Epigenetska modulacija regulira osjetljivost PARPi. Do sada je u fokus došao niz epigenetskih lijekova koji pokazuju obećavajuće terapijske učinke u kombinaciji s PARPi. Inhibitori histon deacetilaze (eng. *histone deacetylase* - HDAC) i DNA metiltransferaze (eng. *DNA methyltransferase* - DNMT) mogu utjecati na ekspresiju

gena uključenih u HR te inducirati stanje slično deficitu HR. Ovi učinci potencijalno mogu obnoviti osjetljivost na PARP inhibitore u tumorskim stanicama koje su razvile rezistenciju. To pruža mogućnosti za kombiniranje epigenetskih lijekova s PARPi kako bi se prevladala stečena otpornost na terapiju, kao što je pokazano u studijama DNMT i HDAC inhibitora.

PARP inhibitori i ionizirajuće zračenje

Ionizirajuće zračenje može izazvati oštećenje DNK i izazvati staničnu smrt. Niraparib, PARPi s jedinstvenom sposobnošću radiosenzibilizacije predstavlja potencijalnu kombinaciju PARPi i radioterapije za prevladavanje rezistencije na PARPi. Kombiniranje niraparibа s radioterapijom pokazuje značajan potencijal, što je naznačeno u nekoliko predkliničkih i kliničkih studija. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se identificirali biomarkeri koji bi mogli predvidjeti odgovor na ovu kombinaciju.

Tablica 1. Rezultati istraživanja PARPi u kombinaciji s kemoterapijom i imunoterapijom

Istraživanje	Faza	BRCA status	Broj ispitanica (N)	Ispitivana skupina	Kontrolna skupina	Prethodne linije liječenja	mPFS (mj)	mOS (mj)	ORR
BROCADE-3	III	gBRCA1/2m	509	Veliparib+ paclitaxel/ carboplatina Veliparib održavanje	Placebo+ paclitaxel/ carboplatina	<2	14.5 vs 12.6.	32.4 vs 28.2	NA
SWOG S1416	II	gBRCAm BRCAwt	323	Veliparib + cisplatina	Placebo + cisplatina	<1	6.2 vs 6.4	14.2 vs 14.6	NA
TOPACIO	II	tBRCAm BRCAwt	55	Niraparib + pembrolizumab	/	<2	2.3	NA	21%
MEDIOLA	II	gBRCA1/2m	34	Olaparib + durvalumab	/	<2	8.2	NA	63%
DORA	II	gBRCAm BRCAwt	45	Olaparib + durvalumab	Olaparib	<2	4.0 vs 6.1	NA	NA
NCT03025035	II	BRCAm/HRD	12	Olaparib + pembrolizumab	/	1-10	3.7	5.7	33%

Biomarkeri osjetljivosti i rezistencije na PARP inhibitore

Identifikacija pouzdanih biomarkera ključna je za optimizaciju selekcije bolesnika i unapređenje terapijske učinkovitosti PARPi. Dosadašnja istraživanja usmjerena su na molekularne, genetske i epigenetske čimbenike koji mogu predvidjeti odgovor ili razvoj rezistencije na ovu terapiju.

Nasljedne i somatske mutacije u BRCA1 i BRCA2 genima predstavljaju najsnažniji prediktivni biomarker osjetljivosti na PARP inhibitore, međutim, prisutnost BRCA mutacije nije univerzalni prediktor, budući da dio bolesnika unatoč mutaciji razvija primarnu ili sekundarnu rezistenciju. HRD fenotip, koji uključuje mutacije u genima osim BRCA1/2 (npr. RAD51C, RAD51D, PALB2), kao i genomske pokazatelje nestabilnosti, može se također koristiti kao biomarker odgovora na PARPi.

Sekundarne mutacije koje vraćaju funkcionalnost BRCA gena, promjene u dinamici replikacijskih vilica te prekomjerna ekspresija transportnih proteina (npr. ABCB1) identificirani su kao molekularni pokazatelji stečene rezistencije na PARPi. Praćenje ovih promjena putem tekuće biopsije (ctDNA) nudi mogućnost ranog otkrivanja rezistencije i prilagodbe terapije.

Receptor tirozin kinaze, c-MET, inducira „PARilaciju" PARP1 i dovodi do rezistencije na PARPi. Drugi tirozin kinazni receptor ALK, kao i VEGFR i EGFR promoviraju mehanizme HR također dovodeći do rezistencije na PARPi. Ekspresija ovih receptora tirozin kinaze i njenih specifičnih fosforiliranih supstrata može se koristiti kao informacija o potencijalnom benefitu kombinacije PARPi i tirozin kinaznih inhibitora prevladavajući rezistenciju na PARPi. Biomarkeri, uključujući gubitak metilacije BRCA1/2, metilaciju RAD51C i aktivaciju ALK-a, također mogu predvidjeti razvoj rezistencije i usmjeravati strategije liječenja.

Zaključak

Pretklinička istraživanja verificirala su različite mehanizme rezistencije na PARPi koje je teško primijeniti u kliničkim scenarijima s obzirom na moguću križnu rezistenciju zbog prethodnih linija liječenja. Rezistencija na PARPi pokušava se prevladati kombinacijskim protokolima. Kombinacija PARPi i ICI daje ohrabrujuće rezultate uz vrlo dobru podnošljivost. Liječenje PARPi i kemoterapijom istovremeno pokazalo je značajnu razinu toksičnosti prije svega zbog mijelosupresivnog učinka ove kombinacije. BROCADE-3 i DORA studije pokazale su potencijalni učinak PARPi u terapiji održavanja nakon kombinacije s kemo ili imunoterapijom. Razvijanje selektivnih PARP1 inhibitora (poput primjerice saruparibа) olakšalo bi njihovo kombiniranje s drugim kemoterapijskim opcijama zbog manjeg mijelotoksičnog efekta selektivne PARP1 inhibicije. Jednako vrijedna strategija prevladavanja rezistencije je traženje biomarkera koji bi mogli ukazati na razvoj intrizinčne ili stečene rezistencije, a jednako važno bilo bi utvrditi prediktivne biomarkere za dugotrajni odgovor na terapiju PAR-

Pi čime bi se terapija dodatno personalizirala. Korištenje tekućinske biopsije i analiza ctDNA potencijalno predstavlja ne invazivnu metodu registriranja razvoja rezistencije. Iako je klinička korist različitih kombinacija očita na temelju preliminarnih analiza, utvrđivanje profila toksičnosti i razvoj pouzdanih prediktivnih biomarkera odgovora na liječenje dodatno će poboljšati upotrebu PARP inhibitora.

Literatura

1. Zou Y, Zhang H, Chen P, Tang J, Yang S, Nicot C, et al. Clinical approaches to overcome PARP inhibitor resistance. Mol Cancer. 2025 Dec 1;24(1):1–25.
2. Jain A, Barge A, Parris CN. Combination strategies with PARP inhibitors in BRCA-mutated triple-negative breast cancer: overcoming resistance mechanisms. Vol. 44, Oncogene. Springer Nature; 2025. p. 193–207.
3. Dilmac S, Ozpolat B. Mechanisms of PARP-Inhibitor-Resistance in BRCA-Mutated Breast Cancer and New Therapeutic Approaches. Cancers (Basel). 2023 Jul 1;15(14):1–14.
4. Chu YY, Yam C, Yamaguchi H, Hung MC. Biomarkers beyond BRCA: promising combinatorial treatment strategies in overcoming resistance to PARP inhibitors. J Biomed Sci. 2022 Dec 1;29(1):1–13.
5. Kondrashova O, Topp M, Nesic K, Lieschke E, Ho GY, Harrell MI, et al. Methylation of all BRCA1 copies predicts response to the PARP inhibitor rucaparib in ovarian carcinoma. Nat Commun. 2018 Dec 1;9(1):1–16.
6. Christie EL, Pattnaik S, Beach J, Copeland A, Rashoo N, Fereday S, et al. Multiple ABCB1 transcriptional fusions in drug resistant high-grade serous ovarian and breast cancer. Nat Commun. 2019 Dec 1;10(1):1–10.
7. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, Mita M, McCann G, Tan AR, et al. Open-label Clinical Trial of Niraparib Combined with Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. JAMA Oncol. 2019 Aug 1;5(8):1132–40.
8. Mitri Z, Goodyear SM, Mills G. Strategies for the prevention or reversal of PARP inhibitor resistance. Expert Rev Anticancer Ther. 2024;24(10):959–75.
9. Bitar JS, Mita M, McAndrew P, Park D, Basho R, Di Padova J, et al. Abstract P3-10-19: Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination with Olaparib in Advanced Breast Cancer with BRCA-mutation or Homologous Recombination Defect (HRD). Clinical Cancer Research. 2025 Jun 13;31(12_Supplement):P3-10-19-P3-10–9.
10. Kristeleit R, Leary A, Oaknin A, Redondo A, George A, Chui S, et al. PARP inhibition with rucaparib alone followed by combination with atezolizumab: Phase Ib COUPLET clinical study in advanced gynaecological and triple-negative breast cancers. Br J Cancer. 2024 Sep 21;131(5):820–31.
11. Tan TJ, Sammons S, Im YH, She L, Mundy K, Bigelow R, et al. Phase II DORA Study of Olaparib with or without Durvalumab as a Chemotherapy-Free Maintenance Strategy in Platinum-Pretreated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Clinical Cancer Research. 2024 Apr 1;30(7):1240–7.
12. Diéras V, Han HS, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, Puhalla SL, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): Final overall survival results from a randomized phase 3 trial. Eur J Cancer. 2024 Mar;200:113580.

13. Ayoub JP, Wildiers H, Friedlander M, Arun BK, Han HS, Puhalla S, et al. Safety and efficacy of veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic or locally advanced breast cancer: subgroup analyses by germline BRCA1/2 mutations and hormone receptor status from the phase-3 BROCADE3 trial. Ther Adv Med Oncol. 2021 Dec 1;13.
14. Sharma P, Rodler E, Barlow WE, Gralow J, Huggins-Puhalla SL, Anders CK, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416). Journal of Clinical Oncology. 2020 May 20;38(15_suppl):1001–1001.
15. Yap TA, Hamilton E, Bauer ; Todd, Dumbrava EE, Jeselsohn R, Enke A, et al. Phase Ib SEASTAR Study: Combining Rucaparib and Sacituzumab Govitecan in Patients With Cancer With or Without Mutations in Homologous Recombination Repair Genes. Journal of Clinical Oncology. 2022;1–9.

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika
Akademik Dario Vretenar, glavni tajnik

Grafička urednica
Nina Ivanović

Naklada
200 primjeraka

Tisak
Stega tisak d.o.o.

Zagreb, rujan 2025.

ISSN 1849-5591