REVIEW ARTICLE

전립선암 치료에서의 Poly ADP-Ribose Polymerase 억제제의 역할과 중요성

정재영, 김성한

국립암센터 비뇨암센터

The Important Role of Poly ADP-Ribose Polymerase Inhibitor in Prostate Cancer

Jae Young Jung, Sung Han Kim

Department of Urology, Center for Urologic Cancer, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea

Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARP inhibitor) is a new targeted drug for metastatic prostate cancer in which the patient has a mutation on homologous repair gene including *BRCA1/2* gene. This drug was the first gene-based targeted agent in prostate cancer and there were more than 5 available drugs for PARP inhibitors. Only 4 were approved for clinical use for patients with cancer from the U.S. Food and Drug Administration. This review article deals with the overview of the PARP inhibitors and their use in future research and clinical fields.

Key Words: Prostate cancer, Gene, PARP, BRCA

Received October 1, 2021
Revised October 21, 2021
Accepted November 10, 2021

Corresponding author:
Sung Han Kim
Email: 12112@ncc.re.kr
<https://orcid.org/0000-0002-1689-5203>

서론

오늘날 유전자 서열 분석법은 전립선암에 대한 병리생태 기전 및 치료 반응에 대한 여러 궁금증을 풀어줄 수 있는 해법 열쇠로 여겨지고 있다. 기존의 면역병리가 암 조직에서의 종양세포와 관련된 단백질 발현의 변화에 초점을 맞춰 병태생리를 이해했다면 유전자 분석법은 세포 하위 단위인 유전자 정보의 병태생리를 이해하는 데 도움을 주고 있다. 이는 나아가 유전자 표적의 다양한 치료제의 개발로 이어지고 있다. 그 대표적인 예로서 전립선암에서의 폴리(ADP-리보스) 중합효소 억제제[Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, PARP inhibitor]이다. PARP 억제제(PARP inhibitor, PARPi)는 암세포의 DNA 수선 유전자(DNA repair gene)들의 결손에 초점을 맞춘 약제로 2020년도에 두 PARPi 약제제가 미국식

약청(U.S. Food and Drug Administration, FDA)의 허가를 받아 전이 전립선암 환자에게 현재 사용되고 있다.

전이 거세저항성 전립선암(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)은 남성호르몬 억제치료(androgen deprivation therapy, ADT)에 저항을 가진 전립선암으로 완치가 힘든 나쁜 예후를 가지고 있다. 이들 환자의 약 30%에서 상동재결합회복(homologous recombination repair, HRR)유전자의 변이가 발견되며, PARPi는 이들 *BRCA1/2* 유전자를 포함한 HRR 유전자 결손을 이용하여 다양한 종류의 종양세포들의 사멸을 유도하게 만든다. 전립선암에서는 PARPi 약으로는 olaparib과 rucaparib이 허가를 받아 mCRPC 환자에서 사용되고 있다.¹

이번 시간에는 PARPi에 대한 전반적인 이해와 이 약제의 기존 다른 약제들과의 차별성으로 새로운 전립선암 치

료 전략의 변환을 시도해 볼 수 있는지에 대해 다루어 보도록 하겠다.

Polyadenosine Diphosphate [ADP]-Ribose Polymerase (PARP)란?

1963년도에 소개된 PARP는 인체 내 세포 분열과 재생과정에서 단일 가닥 DNA 손상(single strand DNA break)의 회복을 도와주고, 남성 호르몬 신호 전달체계의 핵내 남성호르몬복합체(androgen nuclear complex)에 관여하는 핵심 효소이다.² 이 논문에서는 PARP의 DNA 손상 회복기전의 효소에 대해 알아보고자 한다.

PARP 효소는 base excision repair (BER) 효소복합체를 작동시켜 poly (ADP-ribose) polymers를 만드는 촉매역할로서 Protein poly ADP-ribosylation (PARylation)과정을 수행한다.³ 또한 Histone 결합을 통한 DNA 회복 후 결합을 해방시켜 주면, 손상된 DNA는 회복되게 된다. 즉, BER이 손상되게 되면, 상동재결합(homologous recombination, HR)이 발생하며, 이상동재결합회복(HRR) 과정에서의 이중나선 DNA(dsDNA)의 선택적 손상을 가장 중요한 단백질 및 효소로 PARP1,2가 관여한다. PARP1,2 효소는 단일 가닥 DNA(ssDNA) 손상부위에 붙어 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)를 nicotinamide와 ADP-ribose로 분해시킨 후, ADP-ribose polymers를 만드는 촉매역할로 작용하고,⁴ 이때 BRCA1/2 같은 HRR gene들의 도움이 필수적이다.^{5,6}

PARPi의 종류와 차이점

현재 19개의 PARPi들이 존재하며, 이들 중 현재 임상에서 사용중인 olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib 4가지와, 임상 전 단계의 5번째 Pamiparib이 허가를 받은 약제이다.⁷ 이들 약제들의 PARP enzyme 표적은 PARP1과 PARP2를 주로 하며, olaparib과 rucaparib만 추가적으로 PARP3도 표적으로 한다.⁸ 미국식약청의 첫 번째 허가를 받은 PARPi는 olaparib으로 2020년에 전립선암 포함한 고형암에서 사용 승인을 받았다. 그 이후에 유방암과 난소암에서 사용 허가를 받은 rucaparib, 임상 허용 승인이 대기 중인 talazoparib과 niraparib을 꼽을 수 있다.⁸ 이들 PARPi 약들의 차

이점은 대사기전 및 chromatin 결합력에 따라 차이가 있으며, niraparib은 carboxylesterase에 의해 대사되며, 촉매역할로 amide hydrolysis를 일으킨다. 또한 cytochrome P450 enzymes에 의해 대사되는 PARPi로는 앞서 나온 rucaparib, talazoparib, olaparib 이외에도 veliparib이 있다.⁹ Veliparib은 BRCA1/2 유전자 변이 관련 유방암이나 흑색종 연구에 사용되지만 아직 임상에서는 사용되지는 않는 PARPi이다. 또한 chromatin 결합력에 따른 차이점으로는 talazoparib의 chromatin 결합력이 가장 강하다고 알려져 있다.^{10,11}

세포 손상의 회복과정의 PARP 역할

세포의 DNA 손상이 발생 시 우리 몸은 BER, nucleotide excision repair, HRR, nonhomologous end joining (NHEJ), translesion synthesis, mismatch repair (MMR)과 같은 회복기전들을 통해 DNA손상을 회복시킨다.^{12,13} 가장 흔하게 볼 수 있는 DNA 손상은 단일 가닥 DNA(ssDNA) 손상으로 PARP가 DNA 회복 과정에 BER 기전을 통해 수복을 한다. PARP 효소는 HRR 유전자의 이중나선 DNA(dsDNA)손상을 감지하여 poly ADP-ribosylation 과정에서의 ADP-ribose를 표적단백질에 이동시켜 붙이고 이 과정에 NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide)를 표적 단백질에서 떨어뜨려 DNA를 회복시키는 과정을 담당한다. 나아가 PARP는 DNA의 전사와 복제 그리고 chromatin 구조를 조절한다고 할 수 있다.¹⁴

DNA손상 과정의 PARP 억제제

PARPi의 두 개의 가장 중요한 기전으로는 PARylation 과정을 방해하고 PARP-DNA complex 형성 과정을 꼽을 수 있다. PARylation 방해 과정은 NAD⁺와 경쟁적으로 PARP들의 촉매부위에 붙는 과정이며, 다음으로 세포 독성을 갖는 PARP1/2를 잡아 손상된 DNA에 붙어주고 PARP-DNA complex를 만드는 과정을 거친다.¹⁵ 다양한 PARPi는 HRR이 필요하거나 dsDNA 손상 같은 것을 유도하는 replication forks를 잡아 두는데,^{16,17} 이때 다양한 PARP-DNA complex를 잡아두는 능력으로 PARPi의 종류가 구별이 된다.

정상세포들은 적어도 BRCA 유전자의 한쪽은 기능을

하고 있어 DNA 손상을 회복하는 HR을 시작시키고 자가 사멸을 막는다. 이렇게 BER 손실이 있으나 HR 손실이 있는 세포들은 살수는 있지만, 만약 *BRCA1/2* 둘 다 없다면 세포는 자멸하게 된다. 바로 이게 PARPi의 *BRCA1/2*를 가진 종양세포를 표적으로 합성치사(synthetic lethality)를 일으키는 주요 기전이다. 이는 2005년의 *BRCA1/2* 기능 이상 시 종양 세포에서 PARPi가 반응하여 종양세포가 사멸한다는 실험실 연구를 바탕으로 발전한 것이다.^{18,19}

암세포에서는 DNA 손상 회복(DNA damage repair, DDR)으로 인한 복제 스트레스와 손상된 DNA의 고농도 축적 현상이 특징으로 관찰된다. 이 DDR 기전의 한 곳만이라도 문제가 발생하여 없어진다면, 암세포들은 사멸하게 되며 이를 조건부 유전자(conditional genetics)라는 합성치사(synthetic lethality)라고 한다. 합성치사는 특정 돌연변이에서 치사 현상이 나타나면 같은 종류의 세포에서 같은 현상이 나타나게 해서 암세포가 사멸하는 현상을 말하며, 최근 이를 치료 방법목표로 새로운 약제들이 개발 연구되고 있다.²⁰

Erythroblast Transformation-Specific System에서의 PARP 역할

유전자 재배열(recombination)은 erythroblast transformation-specific (ETS) 시스템에서의 활동의 증가를 유도하며, 이는 결국 ETS의 암 증식과 암 발생의 속도를 올리는데 관여한다. 그 예로 *TMPRSS2*와 *ERG* 사이의 유전자 융합(fusion)은 ETS 유전자들의 융합과 기능적으로 유사하며 약 50%의 전립선암에서 관찰된다. 이 *TMPRSS2:ERG* 유전자 융합은 전립선암의 생물학적 기능을 조절한다.^{21,22}

ETS 유전자들의 과발현은 dsDNA의 손상을 일으키고, PARP 효소와 DNA의존 단백질 인화효소(DNA-dependent protein kinase)들이 ETS 시스템의 전사체 활동을 조절한다. PARP1의 경우 남성 호르몬 수용체의 *TMPRSS2:ERG* 유전자 융합에도 관여한다.²¹ Oloparib의 경우, ERG양성 전립선암 세포주에서 암의 침윤을 담당하는 유전자들을 억제함으로써 암의 공격성을 감소시킨다고 알려져 있다. 대표적인 관여 유전자가 *EZH2* 같은 것으로 이것을 표적으로 하는 약제들이 개발되고 있다.²³ ETS 상태와 *PTEN* 표현형에 대한 전립선암의 분자학적 구분은 PARPi와 방사선치료를 좀더 효과적으로 반

응하는 *TMPRSS2-ERG*-positive와 *PTEN*-negative를 가진 국소 전립선암과 전이 전립선암에서 예측 가능한 예후 정보를 줄 수 있을 것이다.²⁴ 하지만 veliparib과 abiraterone의 비교 임상연구에서는 ETS의 구분에 따른 예후 예측은 실패로 돌아갔다.^{25,26}

종양 미세환경에서의 PARP의 역할

PARP는 세포들과 그 주변 종양미세환경에서 전립선 내의 암 발생과 악성도에 중요한 역할을 담당하고 있다.^{14,27-30} PARP는 암유발세포들의 면역반응, 신혈관생성, 자가포식(autophagy), 그리고 종양 내 저산소증 스트레스의 세포 반응 변화를 통해 암 증식을 조절하는데 관여한다.^{29,31} 또한 PARP는 Smad 조절과 관련한 transforming growth factor β (TGF- β)에 의존한 epithelial mesenchymal transition (EMT)에서도 중요한 역할을 담당하고 있다.

특히 저산소증 상태의 종양 미세환경에서 E2F 전사인자들과 histone 메틸화를 통해 HRR 유전자들의 발현이 더 감소되고, 이것이 PARPi가 종양세포에 더 높은 민감도를 보이는 근거로 알려져 있다.³²⁻³⁵ 전립선암에서 저산소증 미세환경은 남성호르몬 수용체(androgen receptor, AR)의 전사 활동을 증가시켜, HRR 유전자들의 변이와 연관성을 가지는 거세저항성 전립선암(castration resistant prostate cancer, CRPC)로의 진행을 일으킨다.^{36,37} 다양한 PARP 중에서 PARP1은 세포 활동의 90%에 관여한다고 알려져 있으며, PARP2의 경우는 전립선암의 생화학적 재발(biochemical recurrence)과 깊은 관련을 하고 있다고 알려져 있다.³⁸

왜 PARPi가 다른 치료제와는 다른가?

기존의 여러 약제들이 임상연구들을 거쳐 새로 등장할 때 마다 PARPi처럼 주목을 받지 못한 이유는 PARPi가 전립선암 치료 분야에서 처음으로 유전자 기반 표적치료제이며 다른 치료 전략을 가진 개념의 치료제이기 때문이다. 기존에 전립선암에서 유전자를 이용한 연구들은 대부분이 진단, 병태생리, 예후, 백신 치료 등을 위한 용도로 사용되었다면, 이를 바탕으로 전립선암에서 특정 유전자를 표적으로 하는 약제 개발의 최초의 승인 결과가 PARPi인 것이다. PARPi가 개발되기 전까지는 남성호르

몬 신호전달(androgen signaling pathway, AR)체계를 표적으로 한 HPG axis 억제 치료나 수용체 차단치료가 주를 이루었고, 그 결과는 mCRPC로의 암이 진행된 이후로는 2-3년 내의 짧은 전체생존을 예후를 보였다.

이런 거세저항성 전립선암(mCRPC)에서 PARPi는 생존 예후를 변화시킬 뿐만 아니라, 여러 치료제 조합을 이용한 병합 치료 전략을 도입하게 한 약물이다. PARPi는 생식세포 돌연변이(germline)와 체세포 돌연변이(somatic mutation)를 일으키는 HRR관련 유전자들인 *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2* 등의 유전자들을 표적으로 하는 약제다. Non-AR 기전에 기초를 둔 전립선암 치료제이다.³⁹

PARPi와 관련된 유전자들은 어떤 것들이 있나?

유전성 전립선암은 전체 전립선암의 9%를 차지한다고 알려져 있다. HRR의 결핍으로 인해 발생한 생식세포 돌연변이(germline mutation)와 미스매치 회복 유전자(*MMR*)가 대표적인 유전성 전립선암의 표적 유전자들이다.⁴⁰ 우리 몸에 일어나는 세포 분열과정에서 DNA 복제 기전의 이상이 생길 수 있다. 유전자의 dsDNA에 이상이 생기면 손상된 부위를 고쳐 회복하는 기전이 두 가지 존재한다. 한 개가 상동재조합 회복(HRR)이고 다른 한 개가 비상동말단 연결(NHEJ)이다.⁴¹ 만약 이런 HRR기전의 이상이 발생하면 세포들은 유전체 불안정으로 결국 죽게 된다. 이와 관련한 대표적인 유전자가 *BRCA1/2*, *ATM* 유전자들로 이들은 NHEJ의 DNA 이중나선 손상 회복기전에 관여한다.

이런 HRR 유전자들의 변화 발생률은 암의 진행과정에서 증가하며, 전체 전립선암의 20%가 DRR 유전자들에 결손이 생긴 유전자를 가지고 있다.^{13,42-44}

원발 전립선암과 CRPC를 비교한 연구에서는 65세 이하의 원발 전립선암의 1.2%, CRPC의 12%가 유전자 변이가 있다고 한다.⁴⁴ 3,607명의 전립선암을 분석한 결과에서는 병리학적 생식세포 돌연변이는 17.2%를 보였다. 각각의 유전자 변이율을 보자면, 이 연구에서는 *BRCA2* (4.74%), *CHEK2* (2.88%), *ATM* (2.03%)를 보고하였고, 생식세포 변이를 가진 환자군에서는 24.3% *BRCA2*, 14.1% *CHEK2*, 9.6% *ATM* 발생률을 보고하였다. 이처럼 HRR 관련 유전자의 변이율은 *BRCA2* (44%),

ATM (13%), *CHEK2* (12%), *BRCA1* (7%), *PALB2* (4%), *RAD51D* (4%), *ATR* (2%), *NBN* (2%), *PMS2* (2%), *GEN1* (2%), *MSH2*, *MSH6*, *RAD51C*, *MRE11A*, *BRIP1*, *FAM175A* (각각에서 1%) 같다고 보고하였다.⁴⁵

이들 각각의 유전자들의 유전자 손상 회복 기전에 관여하는 것을 나누자면 *BRCA* 이외의 유전자들로는 DNA damage sensors (*ATM*, *CHEK*), DNA regulators (*CDK12*), DNA repair process (*FANCA*, *PALB2*), DDR system (*ATR*, *CHEK1*)를 들 수 있다.

실제 이들 유전자들의 임상연구에서의 사용 예를 보면, 임상연구인 TOPARP-B 연구나 TRITON-2 연구에서 *BRCA2*의 bialle 모두 불활성화되면 non-*BRCA* 유전자를 가진 환자보다 더 좋은 생존 예후를 보였으며, *ATM* 변이를 가진 환자들은 *BRCA* 변이를 가진 환자들보다 치료 반응이 더 못하는 것을 보여주었다. 최근 메타 분석에서도 체세포와 생식세포 유전자 변화를 가진 환자 두 군을 비교했더니 비슷한 치료 반응과 생존 예후를 보이는 것을 보여주었다.⁴⁴⁻⁴⁸

PARPi 비임상 연구

AZD2281와 KU-0059436로 이름 붙여진 oloparib은 실험실 세포주 연구에서 *BRCA1/2* 변 결손 세포주들에 강한 치료 효과를 보이는 경우 수용성 약제로 *ATM* 손실이 많은 림프암 세포의 80%의 종양억제인 두드러진 치료 효과를 보였다.³⁹ PF01367338와 AG014699로 알려진 rucaparib은 항암과 방사선민감도를 높여주는 안전한 수용성 약제로 알려져, 난소암세포에서 세포독성효과를 보였다. Talazoparib은 PARPi들 중 실험에서 가장 강한 효과를 보여준 약으로 PARP-DNA complex를 잡는 힘이 다른 PARPi보다 100배 정도 강하다.

PARP1은 암 진행과 관련한 erythroblast transformation-specific (*ETS*) gene fusion family와 전립선암의 *TMPRSS2:ERG* fusion에 반응을 한다. Oloparib은 전립선암 침윤에 관여하는 ETS양성 암종에서 억제 효과가 ETS음성 암보다 더 큰 치료 효과를 보여주었다.

PARPi 단일제제 임상연구

PROFOUND 연구와 TRITON 임상연구는 미국 FDA 식약청 허가를 받게 만든 기념비적인 연구들이다.

PROFOUND 연구는 387명의 mCRPC 환자들을 대상으로 *BRCA1/2*, *ATM* 변이를 보인 245명의 A 그룹과 다른 12개의 변이 유전자들을 보는 142명의 B 그룹으로 나눠 oloparib을 투여했을 때, 방사선학적 무진행생존률(radiologic progression-free survival, rPFS)이 3.8개월, 전체 생존률(overall survival, OS)이 3개월 정도 oloparib투여 군에서 유의하게 향상된 생존률 차이를 보인 연구였다.⁴⁹ 객관적 치료 반응률(objective response rate) 31%와 50% prostate-specific antigen (PSA) 저하율 43%의 반응률을 보였다. 그에 반해 TRITON2 연구는 rucaparib 약제를 190명의 mCRPC 단일 환자군에 투여하여 *BRCA1/2*, *ATM*, *DDR* 유전자들을 대상으로, rPFS 3.8개월, OS 3개월, 50% PSA 저하율 59.6%의 반응률을 보여주었다. 그리고 이것을 바탕으로 TRITON3 rucaparib 임상연구(NCT 02975934)를 현재 진행 중에 있다. 이 외에도 2020년 시점으로 10개 이상의 mCRPC를 대상으로 한 임상 연구들이 4가지 약제를 대상으로 진행되고 있다.

PARPi의 복합 제재 요법

1. ADT와 PARPi의 병합치료 연구

남성 호르몬 수용체 신호체계는 DNA 손상과 관련한 여러 기전을 조절한다. 대표적인 것이 nonhomologous end-joining (*XRCC4/5*), HRR (*RAD51*, *RAD54*), MMR genes 들이다.^{50,51} 남성호르몬 관여 기전을 억제하면 DNA 손상 회복이 상실한 종양에서 PARPi에 좀더 민감하게 반응하며 이는 현재의 ADT 치료에 PARPi와 같이 사용 시 치료 효과를 증대시킬 것으로 생각된다.^{47,50,51} 즉, PARP1의 경우 HRR과 전사인자들을 조절하는 역할도 있지만 암세포의 증식과 거세 저항을 생성하고 유지하는 남성호르몬 수용체(AR)전사 활동에도 관여한다고 알려져 있다. 그러므로 PARP1의 이런 이중 역할은 HRR을 조절하고 AR 신호전달 체계에 영향을 주어 전립선암의 promalignant phenotype를 결정 기전에도 중요한 억제 기능을 할 수 있을 것으로 본다.⁴⁹

AR 신호전달체계도 DRR기전 조절에 관여한다.⁵⁰ 전립선암에서 ADT 치료 시 PARP의 DRR 기전들이 향상된 소견이 관찰되며 PARP1을 통한 chromatin과 AR 사이의 상호작용의 조절로 PARPi는 AR 표적치료제들의

치료 효과를 향상시킨다.^{52,53} 최근 임상에서 사용되고 있는 enzalutamide, apalutamide, abiraterone acetate (AA) 같은 2차 호르몬 제재들도 HRR의 표현형에 영향을 준다. AA의 경우 CYP17의 임상 2상 연구들을 보면 142명을 대상으로 oloparib과 AA (병용 또는 병합) 투여한 군과 AA만 투여한 군을 비교한 연구에서 DRR 변이와 상관없이 oloparib과 abiraterone 환자군이 13.8개월, AA만 사용한 군이 8.2개월의 유의한 rPFS 차이를 보였다.⁵¹ 또 다른 148명을 대상으로 veliparib와 AA를 투여한 군과 AA만 투여한 군의 비교연구에서는 유의한 차이를 보이지 못했지만 DRR 변이를 가진 군이 좀더 PSA 반응과 rPFS에서 좋은 반응을 보였다.⁵⁴ 스테로이드 생성 효소를 억제 하에 남성 호르몬 생성을 억제시킨다.⁵⁵

Enzalutamide의 경우는 AR 신호체계를 중요 단계를 억제시키므로 가장 이상적인 병용치료는 enzalutamide 치료 후 enzalutamide와 oloparib을 병용시키는 것이다.⁵⁵ 이에 관한 임상 연구들은 PROpel (NCT03732820), TALAPRO-2 phase III trial (NCT03395197) 연구가 있으며, BRCAaway 연구는 mCRPC 2상 연구로 loss of *ATM*, *BRCA1/2* 유전자의 DRR 손상을 가진 환자들을 중심으로 진행되고 있다. 처음부터 HRR loss들이 있는 환자들에서 PARPi가 효과를 보일 것이라고 생각하는 이유이다.

2. Radioligand와 PARPi의 병합치료 연구

Radium-223 치료를 이용한 ASCLEPlus 연구는 (NCT04194554) 1/2상 연구로 oloparib이나 niraparib를 radium-223과 함께 mCRPC 환자들에서 관찰하는 연구이다(NCT03317392; NCT03076203). LuPARP 연구는 177 Lu-PSMA치료를 이용하여 표준 치료 후 치료에 반응하지 않는 전립선암 환자를 대상으로 한 1상 연구이다(NCT03874884).⁵⁴

3. Tyrosine Kinase Inhibitor와의 PARPi 병합치료 연구

Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR)은 DNA 손상 시의 kinase 효소로 ATR checkpoint kinase 1 signaling pathway에 관여한다. PARPi와 ATR inhibitor의 병용치료는 진행되고 있으며(AZD

6738, NCT03787680), cediranib (NCT02893917) 연구에서는 VEGFR inhibitor로 *BRCA1/2*와 *RAD51* 발현을 억제하여 DRR을 억제하면서 PARPi의 치료 민감도를 증가시켰다(rPFS months 11 vs. 4.0 months).^{56,57}

4. 항암치료와의 PARPi 병합치료 연구

Docetaxel 항암제는 현재 HSPC와 CRPC 환자들에서 오래 전부터 사용하는 약제로 *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2* 같은 HRR 유전자 결손을 가진 mCRPC 환자들을 대상으로 PLATI-PARP 임상연구가 진행되고 있으며, 4사이클의 docetaxel과 carboplatin 항암치료 후 rucaparib을 유지요법으로 사용하는 임상연구이다(NCT03442556), PLATI-PARP⁵⁶ 또 다른 2상 연구로는 oloparib를 유지요법으로 이용하여 cabazitaxel과 carboplatin 약제를 사용하는 연구도 진행 중에 있다.

5. 면역관문억제 치료와의 PARPi 병합치료 연구

PARPi는 신생항원(neoantigen)을 축적시키고 후성적(epigenetic)으로 변화시키고, 면역반응과 종양 미세환경에 영향을 주는 종양 면역유전자형(tumoral immunogenicity)을 증가시킨다. 이는 anti-PD-1/L1 inhibitors의 치료 효과를 상승시킬 수 있는 배경을 제공한다.

그 바탕의 이론에는 첫째, HRR변이가 있는 종양에서 dsDNA 손상은 STING-cGAS pathway를 통해 type 1 interferon 생성을 증가시켜 PD-L1 표현형을 증가시키고, T 세포를 유도하여 결국은 세포 사멸을 유발시킨다.⁵⁷⁻⁵⁹ 둘째, *BRCA1* 음성종양에서 이차 돌연변이(secondary mutation) 또는 환원유전 돌연변이(reversion mutations)가 회복된다. 이는 HRR 기능을 회복시켜 신생항원의 표현형을 증가시켜 PARPi의 종양 세포 반응을 높인다. *BRCA1* 음성 PARPi 저항종양세포에는 보상기전으로 ATR signaling이 증가하여 HRR 기능을 *RAD51* 회복(recruitment)시킨다.^{60,61} mCRPC 연구들로는 KEYNOTE-365 trial과 KEYLYNK-010 trial (NCT03834519)을 꼽을 수 있으며, HRR 변이가 있거나 없는 환자들에게 oloparib과 pembrolizumab을 투여하게 된다. 생화학적 재발과 DDR를 가진 non-metastatic 호르몬 수용성 전립선암(nonmetastatic, hormone-

sensitive prostate cancer)환자 연구로는 phase II인 durvalumab과 oloparib 병합 연구(NCT03810105)를 꼽을 수 있다(PSA double time <9 months). 17명의 환자들 중 9명에서 PSA 50% 감소가 관찰되었고, 독성은 3, 4등급의 빈혈, 림프구감소증, 감염, 오심이 주를 이뤘다. 추가로 17명 중 4명이 면역관련 부작용을 호소하였다. CRPC가 포함된 locally advanced, metastatic solid tumor Ib/II상 연구들은 avelumab과 talazoparib (NCT03330405)병합 연구가 진행 중이다.²

6. 기타 약제와의 PARPi 병합 연구

궁극적인 병합 요법은 DNA 손상을 증가시키는 것을 목표로 한다. 2상 oloparib과 ceralasertib 병합 연구는 ATR 단백질을 표적으로 실험실에서 관찰한 ATM결핍 세포주의 PARPi와 ATR 억제제(ATRi)의 시너지 효과를 꼽을 수 있다. 고농도의 testosterone을 oloparib과 함께 보충해주는 2상 임상연구는 DNA 손상을 증가시켜 효과를 유발하는 연구이다. 마지막으로 *in vitro*와 *in vivo* 연구 결과, DNA methyltransferase inhibitors (DNMTi)와 PARPi를 같이 사용하면 세포독성이 올라간다. DNMTi는 DNA의 관여하여 DNMT 효소들을 잡고 PARP trapping 향상시켜 dsDNA의 손상을 증가시키고 세포독성을 일으키는 것이다. 1상 임상연구가 경구 DNMTi와 talazoparib 병합치료로 유방암 환자들을 대상으로 진행 중에 있다(NCT04134884). 그리고 비슷한 디자인의 *BRCA1/2* wild-type mCRPC 환자를 대상으로 연구를 준비 중에 있다.^{62,63}

PARPi의 저항기전

PARPi 또한 다른 약제와 마찬가지로 다양한 내성 또는 저항기전이 발생한다고 알려져 있다. 크게 분류하자면 HRR 유전자의 회복, DNA replication fork 손상 보호, 환원유전자 돌연변이(reversion mutations), 후생유전개량(epigenetic modifications), PARylation 기전의 회복(restoration of PARylation)을 꼽을 수 있다.⁶³

구체적인 이들 기전들로는 단일대립유전자(monoallelic inactivation)의 불활성화 같은 HRR 유전자 변이의 두 번째 대립유전자의 상실이나 변이 손실로 PARPi의 치료저항이 생기거나, HRR 유전자의 중요하지 않은 부분에 변

이가 있어 실제 HRR 유전자의 기능이 암세포에서 유지되는 경우나, 전이 종양자체나 전이 종양 부위들의 종양 세포들 사이에서 종양의 이질성(tumor heterogeneity)으로 HRR 변이가 부족하거나, platinum 계열의 항암치료를 통해 항암 치료 등으로 후천적 체세포 환원유전자 돌연변이(somatic reversion mutation)를 통해 HRR의 단백질 기능을 회복시켜 저항을 유발시키거나, 기능이 저하되거나 손실된 NHEJ 복구기전을 통한 dsDNA 부분적 복구를 통한 저항기전을 일으키거나, PARPi의 주요 표적 단백질인 PARP1 단백질의 손실이나 표현형저하로 저항을 유발시키거나, PARP1과 DNA 간의 연결고리를 막아버리는 PARP1의 변이가 생기거나, BRCA1/2 같은 변이 HRR 단백질의 과발현이나 메틸화 HRR 유전자의 탈메틸화 등으로 DNA의 동질 손상복구기능이 다시 회복되게 하거나, 이중나선 DNA 손상 제거 기전에 반대되는 REV7의 표현형손실이나 불활성화로 인해 PARPi의 기능을 저하시키거나, DNA 복구기전이 결핍된 종양에서의 이차 또는 보상성 HRR 단백질들이 과조절되거나 활성화되어 저항을 하게 된다.⁶⁴

PARPi의 저항기전은 초기 임상 전 단계의 연구들에서 벌써 발견되었으며, 이런 저항기전들로서 mCRPC에서 PARPi의 제제의 치료 효과를 예측하기 위해 이들 환자들의 혈액 내 CTC DNA를 통해 oloparib과 talazoparib에 저항 BRCA2 환원 유전자 돌연변이로 예후를 예측할 수 있을 것이다.⁶⁵

DRR이나 HRR 유전자 변이가 없는 전립선암에서의 PARPi의 역할

AR 신호체계는 DNA손상과 관련한 여러 기전을 조절한다. 대표적인 것이 nonhomologous end-joining (NHEJ) XRCC4/5, HRR RAD51, RAD54, MMR 유전자들이다. 남성호르몬 관여 기전을 억제하면 DNA 손상 회복 DRR이 상실한 종양에서 PARPi에 좀더 민감하게 반응하며 이는 현재의 ADT치료에 PARPi와 같이 사용 시 치료 효과를 증대시킬 것으로 생각된다.^{56,57} 임상 2상 연구들을 보면 142명을 대상으로 oloparib을 투여한 AA군과 AA만 투여한 군을 비교한 연구에서 DRR 변이와 상관없이 oloparib와 AA 환자군이 13.8개월, AA만 사용한 군이 8.2개월의 유의한 rPFS 차이를 보였다.⁵⁵ 또 다른 148명을 대상으로 veliparib와 AA을 투여한 군과 AA만 투여한 군의 비교

연구에서는 유의한 차이를 보이지 못했지만 DRR 변이를 가진 군이 좀더 PSA 반응과 rPFS에서 좋은 반응을 보였다.⁵⁴

미래의 PARPi 역할

현재 PARPi들은 앞으로 선행항암화학요법으로 연구를 진행 중이며 환자군도 mCRPC뿐만 아니라 비전이성 호르몬 수용성 전립선암과 진행성/전이 고형암 환자군까지 확대하여 여러 연구들이 진행 중에 있다.

신보강 목적의 PARPi는 고위험 국소 전립선암 환자들에서 DRR이 관찰되면 3사이클의 niraparib (NCT04030559)이나 oloparib (NCT03432897)을 전립선 적출수술 전에 투여 받는 연구이다. 전립선 적출수술 후 비전이 고위험 생화학적 재발 환자들을 대상으로 한 연구(nonmetastatic, high-risk, biochemically recurrent prostate cancer, NCT03047135)도 진행 중에 있다. 진행성/전이 고형암 연구로는 Senaparib을 이용한 1상 연구들이 있다(NCT04182516, NCT03508011). 뇌전이를 가진 mCRPC 환자에서 pamiparib이라는 PARP1/2 억제효과를 보이는 2상 연구도 진행 중이다(NCT03712930).

이처럼 PARPi에서의 적절한 유전자 검사방법과 환자군에서의 임상 활용도가 중요하며, 대부분의 임상연구들에서는 HRR 유전자 상태에 따라 환자군을 구분하여 치료 효과를 보여주었다. 이런 유전자검사로 는 현재 상태를 반영할 수 있는 조직을 얻어 유전자검사가 나가야 가장 높은 변이 빈도를 알아낼 수 있다. 조직이 여의치 않는다면 혈중의 CTC tumor DNA, 타액, 혈액 등도 고려해 볼 만한 것들이다. 또한 PARPi의 특정 유전자 변이에 대한 치료 민감도에 대한 연구 결과도 필요하며, 어떤 환자에서 최대 치료 이득을 보는지도 알아봐야 한다. 이를 통해 개인 맞춤의학으로 최대의 치료 예후를 얻어낼 수 있을 것이다.

아직까지 HRR 유전자를 어떻게 구분하는지는 확실하지 않다. 그 이유는 각 임상 연구 디자인마다 다양한 관점에서 DNA 회복과 관련된 다양한 유전자 패널을 사용했기 때문이며 특정 유전자들의 결과 또한 일관성이 없기 때문이다. 이것은 아마도 PARPi 들의 자체적인 차이 때문이며 각 유전자들의 변이가 DNA 손상과 회복기전에 작용하는 역할이 다르기 때문이기도 하다. 나아가 각 유

전자들의 중심 유전자와 보조 유전자들을 구분하고, 유전자 내에서의 변이 위치 차이 등도 영향을 미쳤을 것이다. 궁극적으로는 HRR의 기능적 표지자를 찾아 어떤 환자들 이 PARPi의 치료에 효과가 있는지를 알아내야 한다.

결론

이번 시간에는 유전자를 표적으로 한 PARPi에 대해 알아보고 미래의 맞춤형의학의 첫 치료제로서의 PARPi 의의를 알아보았다. PARPi는 유전자로 확인된 암 환자들에서는 과거 어떤 치료를 받았더라도 새로운 치료 효과를 보여주었다. Olaparib과 rucaparib이 미국 식약청에 승인 받아 현재 임상에서 사용 중이며, 많은 임상연구들이 현재 진행형으로 다양한 PARPi의 치료 효과를 보여주기 위해 시행되고 있다. 다양한 병기와 다양한 호르몬 치료제 상황에서 다른 치료와의 병합치료 전략도 PARPi의 치료 효과 향상을 알아볼 수 있는 기회가 될 것이다.

약 20%의 CRPC 환자들 이 HRR 유전자들 중 최소 1개 이상의 생식세포나 체세포변이를 보이며, 합성 치사 기전의 바탕을 이루고 있다. CRPC의 임상 연구의 긍정적인 치료 결과와, 현재 진행형의 다양한 HSPC 연구와 docetaxel과 2차 호르몬 제제와 같은 PARPi와의 병합치료의 비교 연구들은 미래의 전립선암 치료의 다양성뿐만 아니라 긍정적인 치료 상승 효과를 가져올 것으로 본다.

NOTES

• Conflicts of interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

• Funding: 이 종설은 국립암센터의 도움을 받아 작성되었습니다(NCC 2111080-1).

• ORCID

Jae Young Joung: <https://orcid.org/0000-0003-2954-1663>

Sung Han Kim: <https://orcid.org/0000-0002-1689-5203>

REFERENCES

1. Tripathi A, McFarland T, Agarwal N. PARP inhibitors in prostate cancer: a promise delivered. *Eur Urol Oncol* 2020;3:612-4.
2. Powers E, Karachaliou GS, Kao C, Harrison MR, Hoimes CJ, George DJ, et al. Novel therapies are changing treatment paradigms in metastatic prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2020;13:144.
3. Gupte R, Liu Z, Kraus WL. PARPs and ADP-ribosylation: recent advances linking molecular functions to biological outcomes. *Genes Dev* 2017;31:101-26.
4. Ronson GE, Piberger AL, Higgs MR, Olsen AL, Stewart GS, McHugh PJ, et al. PARP1 and PARP2 stabilise replication forks at base excision repair intermediates through Fbh1-dependent Rad51 regulation. *Nat Commun* 2018;9:746.
5. Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene* 2003;22:5784-91.
6. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov* 2015;5:1137-54.
7. Chowdhury S, Mateo J, Gross M, Armstrong AJ, Cruz-Correa M, Piulats JM, et al. Pamiparib, an investigational PARP inhibitor, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and a circulating tumor cell (CTC) homologous recombination deficiency (HRD) phenotype or BRCA defects: a trial in progress [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):TPS5086.
8. Min A, Im SA. PARP Inhibitors as Therapeutics: Beyond Modulation of PARylation. *Cancers (Basel)* 2020;12:394.
9. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20:e15-28.
10. Shen Y, Aoyagi-Scharber M, Wang B. Trapping Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353:446-57.
11. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, Boshuizen J, Bajrami I, Elliott R, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2013;19:5003-15.

12. Wright WD, Shah SS, Heyer WD. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem* 2018;293:10524-35.
13. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 2017;58:235-63.
14. Morales J, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, et al. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2014;24:15-28.
15. Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012;72:5588-99.
16. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Prz Menopauzalny* 2016;15:215-9.
17. Wang H, Zhang S, Song L, Qu M, Zou Z. Synergistic lethality between PARP-trapping and alantolactone-induced oxidative DNA damage in homologous recombination-proficient cancer cells. *Oncogene* 2020;39:2905-20.
18. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
19. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
20. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell* 2015;60:547-60.
21. Brenner JC, Ateeq B, Li Y, Yocum AK, Cao Q, Asangani IA, et al. Mechanistic rationale for inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in ETS gene fusion-positive prostate cancer. *Cancer Cell* 2011;19:664-78.
22. Abdel-Hady A, El-Hindawi A, Hammam O, Khalil H, Diab S, El-Aziz SA, et al. Expression of ERG protein and TMRPSS2-ERG fusion in prostatic carcinoma in Egyptian patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:147-54.
23. Hussain M, Carducci MA, Slovin S, Cetnar J, Qian J, McKeegan EM, et al. Targeting DNA repair with combination veliparib (ABT-888) and temozolomide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Invest New Drugs* 2014;32:904-12.
24. Chatterjee P, Choudhary GS, Sharma A, Singh K, Heston WD, Ciezki J, et al. PARP inhibition sensitizes to low dose-rate radiation TMRPSS2-ERG fusion gene-expressing and PTEN-deficient prostate cancer cells. *PLoS One* 2013;8:e60408.
25. Lahdensuo K, Erickson A, Saarinen I, Seikkula H, Lundin J, Lundin M, et al. Loss of PTEN expression in ERG-negative prostate cancer predicts secondary therapies and leads to shorter disease-specific survival time after radical prostatectomy. *Mod Pathol* 2016;29:1565-74.
26. Baumgartner E, Del Carmen Rodriguez Pena M, Eich ML, Porter KK, Nix JW, Rais-Bahrami S, et al. PTEN and ERG detection in multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted prostate biopsy compared to systematic biopsy. *Hum Pathol* 2019;90:20-6.
27. Horvath EM, Zsengeller ZK, Szabo C. Quantification of PARP activity in human tissues: ex vivo assays in blood cells and immunohistochemistry in human biopsies. *Methods Mol Biol* 2011;780:267-75.
28. Weaver AN, Yang ES. Beyond DNA repair: additional functions of PARP-1 in cancer. *Front Oncol* 2013;3:290.
29. Pu H, Horbinski C, Hensley PJ, Matuszak EA, Atkinson T, Kyprianou N. PARP-1 regulates epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2014;35:2592-601.
30. Barboro P, Ferrari N, Capaia M, Petretto A, Salvi S, Boccardo S, et al. Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in

- prostate cancer. PARP-1: new player in tumor progression. *Int J Cancer* 2015;137:1574-86.
31. Martí JM, Fernández-Cortés M, Serrano-Sáenz S, Zamudio-Martinez E, Delgado-Bellido D, Garcia-Diaz A, et al. The multifactorial role of PARP-1 in tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2020;12:739.
32. Bindra RS, Gibson SL, Meng A, Westermarck U, Jasin M, Pierce AJ, et al. Hypoxia-induced down-regulation of BRCA1 expression by E2Fs. *Cancer Res* 2005;65:11597-604.
33. Zhang J, Wang F, Liu F, Xu G. Predicting STAT1 as a prognostic marker in patients with solid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920917558.
34. Yar MS, Haider K, Gohel V, Siddiqui NA, Kamal A. Synthetic lethality on drug discovery: an update on cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov* 2020;15:823-32.
35. Chan N, Pires IM, Bencokova Z, Coackley C, Luoto KR, Bhogal N, et al. Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2010;70:8045-54.
36. Ming L, Byrne NM, Camac SN, Mitchell CA, Ward C, Waugh DJ, et al. Androgen deprivation results in time-dependent hypoxia in LNCaP prostate tumours: informed scheduling of the bio-reductive drug AQ4N improves treatment response. *Int J Cancer* 2013;132:1323-32.
37. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU Int* 2010;105:8-13.
38. Salemi M, Galia A, Fraggetta F, La Corte C, Pepe P, La Vignera S, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 protein expression in normal and neoplastic prostatic tissue. *Eur J Histochem* 2013;57:e13.
39. Jang A, Sartor O, Barata PC, Paller CJ. Therapeutic potential of PARP inhibitors in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:3467.
40. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30:143-8.
41. Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2020;20:507.
42. Sartor O, Pal SK. Abiraterone and its place in the treatment of metastatic CRPC. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:6-8.
43. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Al-jadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate* 2019;79:880-95.
44. Yang J, Gao W, Song NH, Wang W, Zhang JX, Lu P, et al. The risks, degree of malignancy and clinical progression of prostate cancer associated with the MDM2 T309G polymorphism: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14:726-31.
45. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-53.
46. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:479-505.
47. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, et al. Targeting androgen receptor and DNA repair in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from NCI 9012. *J Clin Oncol* 2018;36:991-9.
48. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-74.
49. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquinta PJ, et al. Androgen receptor

- signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov* 2013;3:1245-53.
50. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun* 2017;8:374.
 51. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:975-86.
 52. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov* 2012;2:1134-49.
 53. Reddy V, Wu M, Ciavattone N, McKenty N, Menon M, Barrack ER, et al. ATM inhibition potentiates death of androgen receptor-inactivated prostate cancer cells with telomere dysfunction. *J Biol Chem* 2015;290:25522-33.
 54. Steinberger AE, Cotogno P, Ledet EM, Lewis B, Sartor O. Exceptional duration of radium-223 in prostate cancer with a BRCA2 mutation. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e69-71.
 55. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal* 2017;10:eaam7479.
 56. Kaplan AR, Gueble SE, Liu Y, Oeck S, Kim H, Yun Z, et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of BRCA1/2 and RAD51. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav4508.
 57. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med* 2016;8: 362ps17.
 58. Yu EY, Piulats Rodriguez JMM, Gravis G, Laguerre B, Arija JAA, Oudard S, et al. Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in patients (pts) with docetaxel-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort A efficacy, safety, and biomarker results. *J Clin Oncol* 2020; 38(15 Suppl):5544.
 59. Pantelidou C, Sonzogni O, De Oliveria Taveira M, Mehta AK, Kothari A, Wang D, et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8+ T-cell recruitment *via* intratumoral STING pathway activation in BRCA-deficient models of triple-negative breast cancer. *Cancer Discov* 2019;9:722-37.
 60. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Zander SA, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17079-84.
 61. Yazinski SA, Comaills V, Buisson R, Genois MM, Nguyen HD, Ho CK, et al. ATR inhibition disrupts rewired homologous recombination and fork protection pathways in PARP inhibitor-resistant BRCA-deficient cancer cells. *Genes Dev* 2017;31:318-32.
 62. Sigorski D, Izycka-Świeszewska E, Bodnar L. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors in prostate cancer: molecular mechanisms, and preclinical and clinical data. *Target Oncol* 2020;15:709-22.
 63. Li H, Liu ZY, Wu N, Chen YC, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Mol Cancer* 2020; 19:107.
 64. Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and how to use PARP inhibitors in prostate cancer: a systematic review of the literature with an update on on-going trials. *Eur Urol Oncol* 2020;3:594-611.
 65. Quigley D, Alumkal JJ, Wyatt AW, Kothari V, Foye A, Lloyd P, et al. Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2017;7:999-1005.