

ATR 抑制剂抗肿瘤治疗的研究新进展*

刘竹君^① 综述 刘东颖^② 审校

摘要 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 机制包括检测 DNA 损伤, 阻滞细胞周期和启动 DNA 修复。共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关激酶 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR) 是 DDR 核心的关键激酶, 负责感知复制应激 (replication stress, RS) 并将其信号传导至 S 和 G2/M 检查点以启动 DNA 修复。在肿瘤细胞中 G1 检查点缺失和癌基因的激活, 导致癌症细胞更多进入 RS 增加的 S 期。因此, 肿瘤细胞更加依赖 S 和 G2/M 检查点, 使其成为一个有吸引力的靶点。ATR 抑制剂是目前抗肿瘤药物开发的热点, 部分 ATR 抑制剂目前已经进入临床试验阶段。本综述旨在总结支持 ATR 抑制剂作为单药以及与化疗、放疗和新型靶向药物 (如 PARP 抑制剂) 联合使用的临床试验数据, 并讨论目前 ATR 抑制剂开发和生物标志物探索中面临的挑战。

关键词 ATR DNA 损伤应答 ATR 抑制剂 复制应激

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230644

Research progress on ATR inhibitors in anticancer therapy

Zhujun Liu¹, Dongying Liu²

Correspondence to: Dongying Liu; E-mail: ldytjnk@sina.com

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pain Treatment Department, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin 300060, China

This work was supported by Special Fund for Clinical Research of Wu Jieping Medical Foundation (No. 320.6750.2022-17-29) and Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-010A)

Abstract The DNA damage response (DDR) mechanism includes the detection of DNA damage, suspension of the cell cycle, and initiation of DNA repair. Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR) protein is a key kinase involved in DDR. It is responsible for sensing replication stress (RS) and transmitting signals to S and G2/M checkpoints that initiate DNA repair. In tumor cells, the loss of G1-checkpoint control and activation of oncogenes that drive replication increase the probability of cancer cells entering the S phase, thus increasing RS. These cancer cells are more dependent on their S and G2/M checkpoints, making them attractive anti-cancer targets. Several potent, selective ATR inhibitors have been developed. Here, we summarize the clinical trial data supporting the application of ATR inhibitors for anticancer therapy, as single agents and in combination with chemotherapy, radiation therapy, and novel targeted drugs (such as PARP inhibitors). Subsequently, we discuss the current challenges in the development of ATR inhibitors and exploration of biomarkers.

Keywords: ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR), DNA damage response (DDR), ATR inhibitors, replication stress (RS)

环境及细胞内多种因素都会引起 DNA 损伤并导致基因组不稳定。DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 整合多种细胞调控过程, 对维持基因组的稳定性和整体性都是至关重要的^[1]。在真核生物中, 不同的 DNA 损伤引起应答蛋白的激活, 这些蛋白主要包括一些超大分子量的蛋白激酶, 如 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基 (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs), 共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM 基

因), 共济失调-毛细血管扩张和 Rad3-相关激酶 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR), 以及 Fanconi Anaemia 复合物, 这些蛋白进一步激活 DNA 修复, 细胞周期阻滞, 细胞凋亡, 衰老等多个信号通路^[2]。DNA 修复的过程发生在损伤位点附近的染色质区域, 其过程非常复杂。这一过程的异常伴随多种肿瘤发生, 因此相关蛋白也是重要的潜在的药物靶点。

1 ATR 在 DDR 中的作用

ATR 是 DDR 中的一个关键蛋白^[3], 是一种属于

作者单位: ①天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市"肿瘤防治"重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肺癌诊治中心 (天津市300060); ②疼痛治疗科

*本文课题受吴阶平医学基金会临床科研专项基金项目 (编号: 320.6750.2022-17-29) 和天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (编号: TJYXZDXK-010A) 资助

通信作者: 刘东颖 ldytjnk@sina.com

磷脂酰肌醇 3-激酶样激酶(PIKK)家族的蛋白质,与也参与 DDR 的 ATM 同属于一个家族。

在肿瘤细胞中由于癌基因的激活和 G1 检查点功能的缺失复制应激(replication stress, RS)明显升高,在发生 DNA 损伤时,ATR 的主要作用是作为 RS 的传感器,参与 DNA 单链断裂修复。当细胞内有 RS 或 DDR 产生时,复制相关蛋白 A(RPA)包裹单链 DNA(ssDNA)形成 RPA-ssDNA 复合物,并招募 ATR 激活所需的调控因子:ATRIP、9-1-1 复合物(Rad9-Rad1-Hus1)和拓扑异构酶 II 结合蛋白 1(TopBP1)等。ATR 与其配体 ATRIP 结合并被招募到 RPA-ssDNA 上形成 ATR-ATRIP 复合物,同时 ATR 在位点 T1989 发生自磷酸化。ATR 一旦被激活,便会通过磷酸化 CHK1 和 CHK2 导致 CDC25 发生磷酸化并失活,从而不能激活 CDK2。同时这些病变还直接或通过 CHK1 激活 WEE1,使 CDK1 和 CDK2 磷酸化并失活,从而阻滞 G1/S 或 G2/M 细胞周期进程,从而使细胞在进入有丝分裂前有更多的时间进行 DNA 损伤修复。如果损伤太广泛,便激活相应的衰老或凋亡途径^[4]。

ATM 主要参与 DNA 双链断裂(double-strand break, DSB)修复。在未受损的细胞中,ATM 以二聚体或低聚体的形式存在,DNA 双链断裂后,MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合物激活 ATM,并在丝氨酸 367(ser367)、丝氨酸 1893(ser1893)、丝氨酸 1981(ser1981)和丝氨酸 2996(ser2996)处自动磷酸化。从而诱发被 MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合体招募到 DSB 位点的 p53(肿瘤抑制因子)、CHK1 和 CHK2 等发生一系列复杂的磷酸化级联反应,并通过抑制 CDK2 的活性来阻滞 G1/S 或 G2/M 细胞周期进程^[5]。

ATM 和 ATR 在一定程度上也会相互影响。1)ATM 和 ATR 可以影响彼此在 DNA 损伤部位的募集。如在 DSB 中,ATM 可以通过增强 DNA 末端切除来促进 ATR 的激活。ATR 也被证明在 DNA RS 下磷酸化 H2AX,这可能会将 ATM 招募到与应激复制叉相邻的染色质中;2)ATM 和 ATR 可以直接相互磷酸化。研究表明,ATM 在 Ser1981 可以被 ATR 磷酸化,以应对 DNA 复制应激;3)ATM 和 ATR 可能会影响彼此通路中损伤反应蛋白的功能和募集。如 ATM 可以磷酸化 TopBP1 并促进其与 ATR 的相互作用;4)ATM 和 ATR 在 DDR 通路中存在功能冗余。即使无 ATM,缓慢切除 DNA 末端仍可以激活 ATR。同样,当 ATR 通路失活时,DNA RS 也会激活 ATM^[4]。

ATM 基因不是细胞存活必须的,人类 ATM 基因的突变会导致共济失调毛细血管扩张症的发生,其特点是小脑退化、免疫缺陷和癌症风险增加^[6]。而 ATR

是至关重要的,有研究表明 ATR 双等位基因的丧失会导致早期胚胎致死^[7]。因此,ATR 的选择性抑制为肿瘤治疗提供了新的思路,也为肿瘤研究提供了新的工具。

2 ATR 抑制剂(ATRi)

肿瘤细胞更加依赖 ATR 分子通路调控细胞 DDR 促进细胞存活,而对正常细胞影响较小,使 ATR 成为有希望的癌症治疗靶标,ATRi 有巨大的抗肿瘤潜力^[8]。Rundle 等^[9]证实 ATR 敏感细胞对各种具有 DNA 损伤作用的抗肿瘤药物产生耐受性,为开发针对 ATR 的小分子抑制剂提供了依据。目前在全球范围内,ATRi 的药物开发落后于其他 DDR 蛋白,包括 PARP 和 ATR 本身的下游靶点 CHK1 等。一项原因是因为 ATR 需要与 ssDNA-dsDNA 连接束(不稳定结构)及所需的共活化蛋白例如 RPA 和 ATRIP 结合发挥作用,是个大分子,难以通过体外高通量筛选;另一项原因是其结构特点缺乏晶体结构阻碍了其药物开发。

ATRi 的主要作用是抑制 S 期和 G2/M 细胞周期检查点导致 RS 增加并过早进入有丝分裂,最终导致有丝分裂危象^[10],还能引起 S 期和 G2 期 DNA 同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)和 DSB^[11]。

有研究认为,携带 TP53 突变的细胞对 ATRi 更敏感,ATRi 在 TP53 缺失细胞中显示出选择性疗效^[12],但这种疗效与 TP53 状态无关^[13]。目前,ATRi 主要是通过两条途径进行临床应用开发:第一条是通过寻找预测性生物标志物来识别对单药治疗特别敏感的肿瘤;第二条是探索与其他药物联合用药的策略。靶向 ATR 的几种化合物目前正在临床前和临床开发中。

2.1 ATRi 单药应用

目前,正在进行的随机临床研究中至少有 5 种 ATRi 显现出疗效:berzosertib(M6620/VE822)、ceralasertib(AZD6738)、elimusertib(BAY1895344)、M1774 和 RP-3500。在评估 ceralasertib 单药治疗化疗进展的晚期实体瘤患者疗效的 I 期临床试验中,ceralasertib 起始剂量为 80 mg,最高剂量 240 mg。结果表明,ceralasertib 剂量限制性毒性包括血小板减少,全血细胞减少及淀粉酶升高,最大耐受剂量为 160 mg,1 日 2 次,口服 2 周,停 2 周,不良反应耐受良好,客观缓解率(overall response rate, ORR)为 7%^[14]。II 期临床研究的初步结果表明,在 ARID1A 缺乏实体瘤患者中,ceralasertib 单药具有良好的抗肿瘤活性(160 mg,1 日 2 次,口服 d1~14,28 d 为 1 个周期),10 例患者中有 2 例(均为子宫内膜癌)肿瘤达到完全缓解^[15]。

另一项评估 elimusertib 单药治疗晚期实体瘤患者疗效的 I 期临床试验结果 ORR 为 19%(4/21),所

有 4 例患者均同时携带 ATM 的缺失或变异, 其中 81.8% 的患者出现 ATRi 的常见不良反应 3 级贫血, 提示 1 例携带 BRCA1 致病突变, 并对 PARPi 耐药的患者得到了长期缓解^[16]。

静脉注射 ATRi, berzosertib 的单药 I 期试验结果显示, 17 例患者中有 1 例携带 ATM 缺失和 ARID1A 突变的结肠癌患者达到了完全缓解^[17]。RP-3 500 在具有 DDR 基因变异的实体瘤患者中的 I/II 期临床试验结果显示在卵巢癌患者中 ORR 为 25%(5/20), 其中 17 例为铂类耐药, 18 例曾接受过 PARPi 治疗。

2.2 ATRi 与其他药物联合应用

2.2.1 与吉西他滨联合

有研究表明, 吉西他滨能够诱导高水平的 RS, 并已在临床前研究中证实与 ATRi 联合应用有协同作用^[18]。

一项随机 II 期试验比较了吉西他滨联合 ATRi 与吉西他滨单药治疗的疗效, 在 70 例铂类耐药高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) 患者中, 按无铂间期 (platinum-free interval, PFI) 分层 (PFI < 3 个月, PFI 3 ~ 6 个月), 结果显示吉西他滨联合 berzosertib 组的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为 22.9 周, 而单独使用吉西他滨组为 14.7 周 (HR=0.57), 主要在 PFI < 3 个月的亚组中观察疗效, 其中吉西他滨联合 berzosertib 组的 mPFS 为 27.7 周, 而单用吉西他滨组为 9.0 周^[19]。

2.2.2 与铂类联合

铂化合物通过链内和链间交联的形成诱导 RS 和对 ATR 通路的依赖, 从而导致复制叉的减慢/停滞。

铂类是第一类与 ATRi 联合进行 I 期试验的药物。berzosertib 与卡铂联合应用^[17] 在 1 例铂类和 PARPi 耐药 HGSOC 患者中达到完全缓解。在 ceralasertib 联合卡铂的 I 期试验中, 36 例 ATM 或 SLFN11 缺失或低表达的患者中, 2 例达到部分缓解^[20]。

另一项研究是在尿路上皮癌患者中进行的, 患者被随机分配接受顺铂联合吉西他滨或顺铂、吉西他滨联合 berzosertib 治疗, 结果显示 ORR 或无进展生存期 (progression-free survival, mPFS) 无差异, 试验组患者的 3 级或 4 级血小板减少症 (59% vs. 39%)、中性粒细胞减少症 (37% vs. 27%)、中止治疗 (24% vs. 15%) 的发生率较高, 顺铂累积剂量较低, 这可能解释了为何联合 berzosertib 无获益。

2.2.3 与拓扑替康、紫杉类联合

ATRi 与拓扑异构酶 I 抑制剂如拓扑替康的联合在临床前研究中也显示出协同作用^[21]。一项 I 期试验评估了 berzosertib 联合拓扑替康的疗效与不良反应^[22], 结果显示不良反应轻微, 单药治疗组无剂量限制性不良反应事件, 联合治疗组仅 1 例患者出现不良反应。5 例铂耐药小细胞肺癌

(small cell lung cancer, SCLC) 患者中有 3 例在 10 个月、6 个月以上和 7 个月以上的时间里取得了部分缓解或长期稳定的疗效。在 berzosertib 联合拓扑替康治疗复发性 SCLC 的 II 期临床研究中, berzosertib 联合拓扑替康治疗复发性 SCLC 疗效显著, ORR 达 36%(9/25), 达到了主要疗效终点^[23]。提示 ATRi 可能是治疗难治性 SCLC^[22] 的一项有前景的方案。

ATRi 与紫杉类药物联合的策略是有理论依据的。这些机制中最明确的是 ATRi 绕过 G2/M 检查点并迫使具有 DDR 和 RS 的细胞进入有丝分裂, 进一步增强紫杉类药物的活性。另一种机制可能与 ATR 在有丝分裂过程中控制染色体不稳定性的作用有关^[24], 在有丝分裂过程中, Aurora A 通过使其能够与着丝粒蛋白 F 结合, 促进 ATR 定位于着丝粒, 着丝粒蛋白质 F 将 ATR 募集到 RPA 包被的着丝粒 R-环中, ATR 激活 Aurora B 并确保有丝分裂过程中准确的染色体分离。因此, ATRi 可能与抗有丝分裂剂协同作用, 如紫杉类药物^[24]。ceralasteb 联合紫杉醇的 I 期临床研究结果显示, 在免疫治疗耐药黑色素瘤患者中的有效率为 33%, 并且发现黑色素瘤患者表现出频繁的体细胞 NF1 或 NRAS 激活突变, 尽管该点与疗效之间无明确相关性^[25]。

总之, ATRi 联合化疗已显示出有希望的初步结果。迄今为止, 吉西他滨和铂类是与其联合最成功的药物, 尤其是在铂类耐药 HGSOC 患者中。

2.2.4 与 PARP 抑制剂 (PARPi) 联合

一些临床前研究表明, PARPi 与 ATRi 在卵巢癌^[21,26] 患者中具有协同作用。这种协同作用存在于野生型和 BRCA1、BRCA2 突变的肿瘤中, 但在野生型肿瘤中更明显^[26]。ATR 抑制可能是克服 PARPi 耐药性的关键机制, 包括恢复 HRR 缺乏、复制叉稳定、SLFN11 失活和 PARG 表达缺失, 其分子机制可能是 pATR 和 pCHK1 水平降低, RAD51 募集减少, pH2AX 积累增加^[21,24,27]。

在 ceralasertib 联合 olaparib 的 II 期研究中, ceralasertib 的推荐剂量为 160 mg, 1 日 1 次, d1 ~ d7 给药, olaparib 为 300 mg, 1 日 2 次, d1 ~ d28 给药, 血小板减少和中性粒细胞减少是剂量限制性毒性, 在 45 例患者中观察到 1 例完全缓解, 5 例部分缓解。

CAPRI 试验评估了 ceralasertib 联合 olaparib 对铂类敏感并经过至少 6 个月的 PARPi 治疗后进展的卵巢癌患者的疗效, 在 13 例患者中 6 例患者达到部分缓解, ORR 为 46%^[28]。olaparib 与 ceralasertib 联合用药主要不良反应为血液系统不良反应, 23.1% 的患者出现 3 级或 4 级血小板减少症, 8% 的患者出现贫血和中性粒细胞减少症。

2.2.5 与免疫检查点抑制剂联合

评估 ceralasertib 联合抗程序性死亡受体-配体 1 (programmed death-

ligand 1, PD-L1) 抗体 durvalumab 在 21 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和头颈部鳞状细胞癌患者中的 I 期研究结果显示, 1 例患者完全缓解, 2 例患者部分缓解。

一项 II 期试验评估了在接受抗程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)或抗 PD-L1 治疗后立即进展的黑色素瘤患者中接受 ceralasertib 联合 durvalumab 治疗的不良反应及疗效, 结果显示 ORR 为 30%, 30 例患者 mPFS 为 7.1 个月, 3 级或 4 级不良反应主要是血液学不良反应, 33.3% 的患者出现贫血, 16.7% 患者出现血小板减少^[29]。

2.2.6 与其他药物联合 受体酪氨酸激酶 AXL 抑制剂联合 ATRi 在黑色素瘤和 NSCLC 细胞中具有协同作用, 尤其是在 SLFN11(铂和 PARPi 耐药性的标志物)低表达的细胞中^[30-31]。末端外结构域(BET)蛋白家族抑制剂(BETi)与 ATRi 联合在各种临床前肺癌、卵巢癌、恶性黑色素瘤和淋巴瘤模型中协同作用, 在这些研究中, 溴结构域蛋白 4(BRD4)的抑制导致 RS 和 pCHK1 的激活增加^[32]。可能与 ATRi 联合的还包括 Aurora 激酶抑制剂^[33]、组蛋白脱乙酰酶抑制剂^[34]和 Bcl-2 抑制剂^[35], 但是临床前数据还需要更多的数据^[33]。

2.2.7 ATR-CHK1-WEE1 通路的双重阻断 ATR、CHK1 和 WEE1 在 DDR 及 RS 的不同阶段起作用并具有不同的作用。因此, 其抑制导致不同的抗肿瘤作用, 并引发不同的补偿机制。因为 WEE1 是该途径的下游效应器, WEE1i 可能比 ATRi 或 CHK1i 更为有效^[10,36]。此外, WEE1 通过各种机制的上调被认为是对 ATRi 和 CHK1i^[37] 产生耐药性的适应性机制。因此, WEE1i 与 ATRi 和 CHK1i 的组合在机制上是相关的, 临床前模型已经证明了这种组合的协同潜力^[38]。

2.2.8 ATRi 与放疗联合 放疗能够造成 RS 和 DNA 损伤增加。因此, ATRi 与放疗联合可能是 DDR 领域中另一种有前景的策略。有临床前研究证实, ATRi (VE-821^[39]、berzosertib^[40]) 在前列腺癌中, berzosertib 在食管癌及三阴性乳腺癌^[41] 中, elimusertib 在结肠癌^[42] 中发挥了放疗增敏剂的作用。近期, 有临床前数据证明, ATRi 和放疗联合治疗对肿瘤免疫微环境的调节具有增强作用。ATRi 与放疗联合可能需要进一步的机制研究来更好地了解如何利用上述影响, 以最大限度地提高抗肿瘤治疗的疗效。

PATRIOT 研究是一项旨在评估 ceralasertib 单药并与姑息性放疗联合治疗实体瘤患者的耐受性、安全性和疗效的 I 期临床研究^[43], ceralasertib 联合姑息性放疗是该临床研究中的 1 个队列, 姑息性放疗的剂量为 20 Gy/10 f, 研究中将对肿瘤及放疗区域内皮肤组织进行活检, 从而进行 DNA 损伤的检测, 目前该研究结果尚未公布。

3 讨论

迄今为止, 在早期临床试验中对 ATRi 进行的临床评估表明, 单药治疗仅部分患者具有显著且持久抗肿瘤活性, 单药治疗活性在非常特定的环境中是可采用的, 如 ATM 缺失和 ARID1A 突变的肿瘤中的 ATRi。联合用药策略显示出前景, 在一项随机 II 期试验中, 吉西他滨与 ATRi 的联合显示出优于吉西他滨单药的活性, 并且吉西他滨与 berzosertib 联合治疗铂类耐药卵巢癌将进入 III 期临床研究阶段, 另外 ATRi 与免疫检查点抑制剂联合也是目前临床研究的热点, 有可能克服免疫检查点抑制剂的耐药问题。

ATRi 与 PARPi 的联合能够克服或预防 PARPi 耐药性, 并且与放射治疗和免疫检查点抑制剂的联合也显示出抗肿瘤协同作用; 此外, 一些新 ATRi 化合物正在进行临床前开发和(或)首次人体临床试验, 如 M1774、RP-350 和 ART0380。尽管如此, 上述药物临床开发的主要挑战仍然是不良反应, 尤其是骨髓毒性。为了解决该问题, 目前临床研究的一个热点即探索药物组合的替代给药方案和给药顺序。

目前, 暂无临床试验能够验证的或对 ATRi 疗效有预测作用的 DDR 和 RS 生物标志物。此外, 无准确的方法测量 RS 细胞数量, BRCA1 和 BRCA2 的突变状态能够预测 ATRi 的疗效, 并与 PARPi 耐药有关。这与临床前研究显示 ATRi 可以克服 BRCA 和 HRR 缺失肿瘤患者 PARPi 耐药性的机制一致。上述研究表明, BRCA 突变的 PARPi 耐药的肿瘤患者可能对细胞周期检查点抑制剂更敏感(优选联合策略, 因为基于早期的临床试验数据单药疗效似乎很低)。此外 ATM 缺乏和 ATR 抑制之间的协同致死性, 临床前研究结果已经证实(主要是非卵巢癌), 但还需要更多的证据。

综上所述, 目前全球暂无 ATRi 获批上市, 但根据目前披露的临床数据, ATRi 安全性可控, 且对实体瘤展示出良好的抗肿瘤活性, 未来前景广阔。正在进行临床评估的 ATRi 作为单一疗法和联合疗法-不仅与 DNA 损伤化疗和放疗联合, 还包括与其他 DDR 抑制剂和免疫检查点抑制剂联合。因此, 亟需开展更多项大样本的临床研究才有望将 ATRi 纳入肿瘤治疗的标准方案, 从而为患者带来获益。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Pilié PG, Tang C, Mills GB, et al. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(2):81-104.
- [2] Chabanon RM, Rouanne M, Lord CJ, et al. Targeting the DNA damage response in immuno-oncology: developments and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(11):701-717.
- [3] Baxter J, Zatreanu D, Pettitt S, et al. Resistance to DNA repair in-

- hibitors in cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16:3811-3827.
- [4] Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: the trinity at the heart of the DNA damage response[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6):801-817.
- [5] Smith HL, Southgate H, Tweddle DA, et al. DNA damage checkpoint kinases in cancer[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2020, 22:e2-e8.
- [6] Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(10):759-769.
- [7] de Klein A, Muijtens M, van Os R, et al. Targeted disruption of the cell-cycle checkpoint gene ATR leads to early embryonic lethality in mice[J]. *Curr Biol*, 2000, 10(8):479-482.
- [8] 张维红,魏枫.炎症小体在免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗中的研究进展[J].*中国肿瘤临床*,2022,49(12):612-616.
- [9] Rundle S, Bradbury A, Drew Y, et al. Targeting the ATR-CHK₁ axis in cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5):41.
- [10] Young LA, O'Connor LO, de Renty C, et al. Differential activity of ATR and WEE1 inhibitors in a highly sensitive subpopulation of DLBCL linked to replication stress[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14):3762-3775.
- [11] Dibitetto D, Sims JR, Ascenção CFR, et al. Intrinsic ATR signaling shapes DNA end resection and suppresses toxic DNA-PKcs signaling[J]. *NAR Cancer*, 2020, 2(2):zcaa006.
- [12] Reaper PM, Griffiths MR, Long JM, et al. Selective killing of ATM- or p53-deficient cancer cells through inhibition of ATR[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(7):428-430.
- [13] Middleton F, Pollard J, Curtin N. The impact of p53 dysfunction in ATR inhibitor cytotoxicity and chemo- and radiosensitisation[J]. *Cancers*, 2018, 10(8):275.
- [14] Dillon M, Guevara J, Mohammed K, et al. A phase I study of ATR inhibitor, AZD6738, as monotherapy in advanced solid tumours (PATRIOT part A, B)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:v165-v166.
- [15] Aggarwal R, Umetsu S, Dhawan M, et al. 5120 Interim results from a phase II study of the ATR inhibitor ceralasertib in ARID1A-deficient and ARID1A-intact advanced solid tumor malignancies[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S583.
- [16] Yap TA, Tan DSP, Terbuch A, et al. First-in-human trial of the oral *Ataxia* telangiectasia and RAD3-related (ATR) inhibitor BAY 1895344 in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1):80-91.
- [17] Yap TA, O'Carrigan B, Penney MS, et al. Phase I trial of first-in-class ATR inhibitor M6620 (VX-970) as monotherapy or in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3195-3204.
- [18] Fordham SE, Blair HJ, Elstob CJ, et al. Inhibition of ATR acutely sensitizes acute myeloid leukemia cells to nucleoside analogs that target ribonucleotide reductase[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(10):1157-1169.
- [19] Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Wahner Hendrickson AE, et al. Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):957-968.
- [20] Yap TA, Krebs MG, Postel-Vinay S, et al. Ceralasertib (AZD6738), an oral ATR kinase inhibitor, in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors: a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19):5213-5224.
- [21] Huntoon CJ, Flatten KS, Wahner Hendrickson AE, et al. ATR inhibition broadly sensitizes ovarian cancer cells to chemotherapy independent of BRCA status[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12):3683-3691.
- [22] Thomas A, Redon CE, Sciuto L, et al. Phase I study of ATR inhibitor M6620 in combination with topotecan in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16):1594-1602.
- [23] Thomas A, Takahashi N, Rajapakse VN, et al. Therapeutic targeting of ATR yields durable regressions in small cell lung cancers with high replication stress[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(4):566-579.
- [24] Kabeche L, Nguyen HD, Buisson R, et al. A mitosis-specific and R loop-driven ATR pathway promotes faithful chromosome segregation[J]. *Science*, 2018, 359(6371):108-114.
- [25] Kim ST, Smith SA, Mortimer P, et al. Phase I study of ceralasertib (AZD6738), a novel DNA damage repair agent, in combination with weekly paclitaxel in refractory cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17):4700-4709.
- [26] Burgess BT, Anderson AM, McCorkle JR, et al. Olaparib combined with an ATR or Chk1 inhibitor as a treatment strategy for acquired olaparib-resistant BRCA1 mutant ovarian cells[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(2):121.
- [27] Schoonen PM, Kok YP, Wierenga E, et al. Premature mitotic entry induced by ATR inhibition potentiates olaparib inhibition-mediated genomic instability, inflammatory signaling, and cytotoxicity in BRCA2-deficient cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(11):2422-2440.
- [28] Wethington SL, Shah PD, Martin L, et al. Combination ATR (ceralasertib) and PARP (olaparib) inhibitor (CAPRI) trial in acquired PARP inhibitor-resistant homologous recombination-deficient ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(15):2800-2807.
- [29] Kim R, Kwon M, An M, et al. Phase II study of ceralasertib (AZD6738) in combination with durvalumab in patients with advanced/metastatic melanoma who have failed prior anti-PD-1 therapy[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(2):193-203.
- [30] Flem-Karlsen K, McFadden E, Omar N, et al. Targeting AXL and the DNA damage response pathway as a novel therapeutic strategy in melanoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3):895-905.
- [31] Ramkumar K, Stewart CA, Cargill KR, et al. AXL inhibition induces DNA damage and replication stress in non-small cell lung cancer cells and promotes sensitivity to ATR inhibitors[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(3):485-497.
- [32] Muralidharan SV, Bhadury J, Nilsson LM, et al. BET bromodomain inhibitors synergize with ATR inhibitors to induce DNA damage, apoptosis, senescence-associated secretory pathway and ER stress in Myc-induced lymphoma cells[J]. *Oncogene*, 2016, 35(36):4689-4697.
- [33] Lee JW, Parameswaran J, Sandoval-Schaefer T, et al. Combined aurora kinase A (AURKA) and WEE1 inhibition demonstrates synergistic antitumor effect in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11):3430-3442.
- [34] Schwartz J, Niu XJ, Walton E, et al. Synergistic anti-leukemic interactions between ABT-199 and panobinostat in acute myeloid leuk-

- emia *ex vivo*]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(9):3893-3902.
- [35] de Jong MRW, Langendonk M, Reitsma B, et al. WEE1 inhibition enhances anti-apoptotic dependency as a result of premature mitotic entry and DNA damage[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1743.
- [36] Nojima H, Homma H, Onozato Y, et al. Differential properties of mitosis-associated events following CHK₁ and WEE1 inhibitor treatments in human tongue carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 386(2):111720.
- [37] Li F, Kozono D, Deraska P, et al. CHK₁ inhibitor blocks phosphorylation of FAM122A and promotes replication stress[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(3):410-422.
- [38] Nam AR, Jin MH, Bang JH, et al. Inhibition of ATR increases the sensitivity to WEE1 inhibitor in biliary tract cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(3):945-956.
- [39] Fokas E, Prevo R, Pollard JR, et al. Targeting ATR *in vivo* using the novel inhibitor VE-822 results in selective sensitization of pancreatic tumors to radiation[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(12):e441.
- [40] Prevo R, Fokas E, Reaper PM, et al. The novel ATR inhibitor VE-821 increases sensitivity of pancreatic cancer cells to radiation and chemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(11):1072-1081.
- [41] Tu XY, Kahila MM, Zhou Q, et al. ATR inhibition is a promising radiosensitizing strategy for triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(11):2462-2472.
- [42] Wengner AM, Siemeister G, Lücking U, et al. The novel ATR inhibitor BAY 1895344 is efficacious as monotherapy and combined with DNA damage-inducing or repair-compromising therapies in pre-clinical cancer models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(1):26-38.
- [43] Dillon MT, Boylan Z, Smith D, et al. PATRIOT: a phase I study to assess the tolerability, safety and biological effects of a specific ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR) inhibitor (AZD6738) as a single agent and in combination with palliative radiation therapy in patients with solid tumours[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2018, 12:16-20.

(2023-07-10 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 周晓颖)

作者简介



刘竹君 专业方向为肺部恶性肿瘤的诊断及治疗。
E-mail: zhujun0428@126.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

Cancer Biology & Medicine 文章推荐: 靶向 FGFR 信号通路肿瘤治疗最新进展

成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs) 与成纤维细胞生长因子 (FGFs) 形成 FGF/FGFR 信号通路, 参与细胞发育、分化、存活、迁移、癌变和血管生成。FGFR 基因异常可导致 FGFR 信号通路的过度激活, 并进一步诱导正常细胞发生癌变。

中国人民解放军总医院第一医学中心徐建明教授在 *Cancer Biology & Medicine* 的 2023 年第 20 期 7 卷发表评述, 总结了 FGFR 突变类型和靶向 FGF/FGFR 通路的药物进展, 并对抗 FGFR 治疗的发展前景与困境进行了分析。

阅读本文请登录网站 <https://www.cancerbiomed.org> 或关注本刊微信公众号 (扫描文章下方二维码) 查看。

