

Atf İçin: Toy Y, Sever A, Erdoğan M K, Gündoğdu R, 2022. Defektif Homolog Rekombinasyon DNA Tamiri ve PARP İnhibisyonu Arasındaki Sentetik Letal Etkileşim. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 12(4): 2459 - 2475.

To Cite: Toy Y, Sever A, Erdogan M K, Gundogdu R, 2022. Synthetic Lethal Interaction between Defective Homologous Recombination DNA Repair and PARP Inhibition. Journal of the Institute of Science and Technology, 12(4): 2459 - 2475.

Defektif Homolog Rekombinasyon DNA Tamiri ve PARP İnhibisyonu Arasındaki Sentetik Letal Etkileşim

Yusuf TOY¹, Aydın SEVER¹, Mehmet Kadir ERDOĞAN², Ramazan GÜNDOĞDU^{3*}

ÖZET: İnsan hücreleri endojen ve eksojen nedenlerle oluşan genomik hasarlara karşı kompleks bir DNA hasar yanıt mekanizmasına sahiptir. Hücreler, DNA hasar yanıt işlevsizliği durumunda onarılmadıklarından genom stabilitesini tehdit eden çeşitli DNA lezyonlarını biriktirmeye başlar. Yetersiz DNA hasar yanıt aktivitesi; neoplastik transformasyona, anti-kanser ilaç direncine ve ilgili tedaviler neticesinde oluşan ciddi yan etkilere neden olmanın yanı sıra, tedavi yanıtının tahmininde kullanılabilir bir biyogösterge veya kanser hücrelerini mevcut tedavilere karşı daha duyarlı hale getirebilecek farmakolojik bir hedef olarak da kullanılabilir. Poli (ADP-riboz) (PARP) enzimleri, DNA tek zincir kırıklarının onarılması dahil birçok hücrel mekanizmada rol oynamaktadır. BRCA1/2 proteinleri ise DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla tamir edilmesinde görev almaktadır. Yapılan çalışmalar, BRCA1/2 mutasyonu neticesinde homolog rekombinasyon defektif hale gelen hücrelerin PARP inhibitörlerine karşı hassasiyet kazandığı göstermiştir. BRCA1/2 ve PARP arasında tanımlanan söz konusu sentetik letal etkileşimin başarılı klinik uygulaması, araştırmacıları homolog rekombinasyon durumunu bildirecek farklı biyogöstergeyi araştırmaya ve PARP inhibitör direncinin üstesinden gelmek için diğer potansiyel sentetik letal etkileşimleri ortaya çıkarmaya yönlendirmiştir. Bu derlemede öncelikle DNA hasar yanıt yolunun mevcut durumu özetlenmiş, sonrasında HR tamir sistemi ve PARP inhibisyonu arasındaki sentetik letalite anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavisi, Homolog Rekombinasyon, PARP İnhibitörleri, BRCA1/2, DNA Hasar Yanıt (DDR) Mekanizması

Synthetic Lethal Interaction between Defective Homologous Recombination DNA Repair and PARP Inhibition

ABSTRACT: Human cells are equipped with a complex DNA damage response mechanism to deal with endogenously or exogenously induced genome damages. In the case of impaired DNA damage response functionality, cells start accumulating various DNA lesions which, if not repaired, threat genome stability. Although inefficient DNA damage response activity can promote neoplastic transformation, anti-cancer treatment resistance and serious side effects, any specific DDR dysfunctionality could serve as a biomarker to predict therapeutic response or a pharmacologic target to render cancer cells more vulnerable to chemotherapeutics. Poly (ADP-ribose) (PARP) enzymes participate in various cellular processes, including DNA single-strand break repair pathway. BRCA1/2 proteins play essential roles in homologous recombination DNA double-strand break repair pathway. Recent studies showed that cells with homologous recombination deficiency due to BRCA1/2 mutations become sensitive to PARP inhibitors. The successful clinical implementation of the synthetic lethal interaction between BRCA1/2 and PARP has motivated researchers to investigate other possible biomarkers to evaluate homologous recombination efficiency and untangle other potential synthetic lethal interactions to overcome PARP inhibitor resistance. In this review, we first summarize the current understanding of DNA damage response activated upon DNA double-strand break formation, then explain the synthetic lethality between homologous recombination-mediated repair and PARP inhibition.

Keywords: Personalised Cancer Treatment, Homologues recombination, PARP Inhibitors, BRCA1/2, DNA Damage Response (DDR) Mechanism

¹ Yusuf TOY ([Orcid ID: 0000-0003-1901-9994](https://orcid.org/0000-0003-1901-9994)), Aydın SEVER ([Orcid ID:0000-0002-6727-1556](https://orcid.org/0000-0002-6727-1556)), Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 12100 Bingöl, Türkiye

² Mehmet Kadir ERDOĞAN ([Orcid ID:0000-0002-1579-5737](https://orcid.org/0000-0002-1579-5737)), Bingöl Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bingöl, Türkiye

^{3*} Ramazan GÜNDOĞDU ([Orcid ID:0000-0001-5230-2121](https://orcid.org/0000-0001-5230-2121)), Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, 12100 Bingöl, Türkiye

***Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Ramazan GÜNDOĞDU, e-mail: rgundogdu@bingol.edu.tr

GİRİŞ

Ortalama bir insan vücudunun yaklaşık 37,2 trilyon hücreye sahip olduğu tahmin edilmektedir (Bianconi vd., 2013). Belirli bir büyüklüğe ulaşan hücreler azalan yüzey/hacim oranları doğrultusunda kontrollü bir şekilde bölünerek çoğalır. Hücre bölünmesi kalıtım materyalinin başarılı bir şekilde replikasyonu ve yavru hücrelere eşit paylaşılması ile sonuçlanan çok sayıda hücrel faktörün görev aldığı moleküler bir süreçtir (Harashima vd., 2013). Hücrelerin büyüme, bölünme, farklılaşma ve programlı ölüm mekanizmalarında rol oynayan faktörlerin işlevsizliği neticesinde ortaya çıkan kontrolsüz hücre proliferasyonu ise kanser olarak tanımlanmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2000). Ne yazık ki her yıl yaklaşık 17 milyon insana kanser teşhisinin konulduğu ve 10 milyona yakın kanserden kaynaklı ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Bray vd., 2018). Hastaların tedavisi için cerrahi operasyon ve radyasyon tedavisi ile tümörleşmiş dokunun lokal temizliği sağlanmakta, uygulanan kimyasal tedavi ile de kalan kanser hücrelerinin öldürülmesi hedeflenmektedir. Her ne kadar klinikte kullanılmakta olan konvansiyonel anti-neoplastik ajanlar ile başarılı sonuçlar elde edilse de ilgili tedavilerin selektif ve spesifik olmaması nedeniyle oluşan yan etkiler, primer (*de novo*) veya sekonder (kazanılmış) ilaç direnci gibi neticeler uzun vadeli tedavide başarıyı kısıtlamaktadır (Zugazagoitia vd., 2016). Gelişen teknolojiyle birlikte; tümörü oluşturan hücrelerin genomik, epigenomik, transkriptomik ve proteomik profillerinin uygulanan tedavinin yanıtını belirleyen faktörler arasında olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, hem aynı kanser türüne sahip farklı hastaların (İng. *interpatient heterogeneity*) hem de aynı hastanın tümörünü oluşturan farklı hücrelerin (İng. *intratumour heterogeneity*) tedavi yanıtındaki farklılık, farmakogenomik ve farmakoproteomik araştırmalara olan ilgiyi arttırmış ve daha spesifik hedefleme potansiyeline sahip kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının gelişmesini sağlamıştır (D'Alessandro ve Zolla, 2010; Whirl-Carrillo vd., 2012; Hess, 2013; Wheeler vd., 2013; Jamal-Hanjani vd., 2015; Relling ve Evans, 2015; Chambliss ve Chan, 2016; Nandal ve Burt, 2017; Crabtree, 2019; Roden vd., 2019). Kişiselleştirilmiş kanser tedavisi, tümörü oluşturan hücrelerin genetik, epigenetik ve proteomik profillerinin göz önünde bulundurulması suretiyle hastaların sınıflandırılarak konvansiyonel veya hedeflenmiş tedavi ajanlarıyla tedavi edilmesi şeklinde tanımlanabilir.

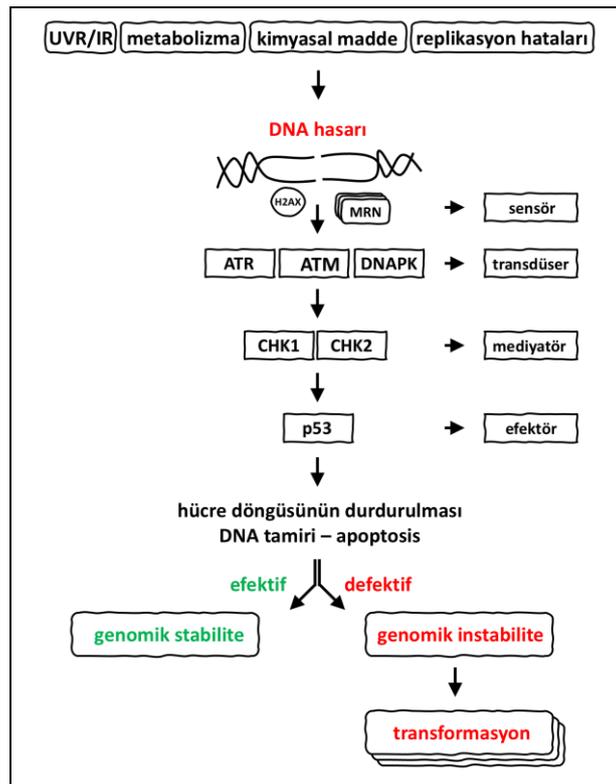
Sağlıklı hücrelerin onkojenik transformasyonunu tetikleyen en önemli faktörler arasında genomik kararsızlık (instabilite) belirleyici bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Endojen ve eksojen kaynaklı genotoksik faktörler sistematik olarak DNA bütünlüğünü tehdit etmekte (T Lindahl ve Barnes, 2000), buna karşılık çok sayıda hücrel mekanizma kompleks bir DNA hasar yanıtı (İng. *DNA damage response; DDR*) düzenleyerek söz konusu saldırılara karşı etkili bir savunma sistemini oluşturmaktadır (T Lindahl ve Barnes, 2000; Kastan ve Bartek, 2004; Hoeijmakers, 2009; Ciccio vd., 2010; Goldstein ve Kastan, 2015). DDR ve DNA tamir proteinlerinin işlevsizliği ise DNA'nın rutin metabolizması esnasında veya dış tehditler dolayısıyla biriken mutasyonlar neticesinde genomik kararsızlığın oluşmasına neden olmaktadır (Negrini vd., 2010; Abbas vd., 2013; Yao ve Dai, 2014). Disfonksiyonel DDR mekanizmaları, onkojenik transformasyona neden olmanın yanında konvansiyonel anti-kanser tedavilere karşı gelişen dirençte de etkili rol oynamaktadır (Goldstein ve Kastan, 2015; Pilié, Tang, vd., 2019). Bu nedenle, DDR ve DNA tamir mekanizmalarında görev alan birçok faktörün kanser tedavi yanıtının tahmin edilmesi ve/veya farmakolojik olarak hedeflenerek mevcut tedavilerin anti-tümör aktivitelerinin artırılmasında kullanılması üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Nicola J. Curtin, 2012; Hühn vd., 2013; N. J. Curtin, 2013; O'Connor, 2015; Jackson ve Helleday, 2016; Stover vd., 2016; Nickoloff vd., 2017; Desai vd., 2018; Hoppe vd., 2018; Pilié, Tang, vd., 2019; Trenner ve Sartori, 2019; Cleary vd., 2020).

Bu derlemede öncelikle DNA çift zincir kırıklarının tespit edilmesi ve homolog rekombinasyon (İng. *homologous recombination*; *HR*) mekanizmasıyla onarılması açıklanmakta, daha sonra ise defektif HR mekanizmasıyla ile PARP inhibisyonu arasındaki sentetik letal ilişki anlatılmaktadır.

DNA Hasar Yanıt Sistemi - DNA Çift Zincir Kırıkları

Son yıllarda yayımlanan çalışmalar, kanserin daha önce tanımlanmış özelliklerine ilave olarak (Hanahan vd., 2000), genomik kararsızlığın da kanser oluşum sürecinde (onkogenez, tümörigenez) belirleyici bir etken olduğunu ortaya çıkarmıştır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Sonuç olarak, biriken mutasyonlar tümör baskılayıcı (represör) genleri inhibe ederek ve/veya (proto)onkojenik genleri aktive ederek kontrolsüz hücre çoğalmasını tetiklemekte ve malign transformasyona neden olmaktadır (Hoeijmakers, 2009). DNA, genomik replikasyon ve kromozomal segregasyon süreçleri boyunca replikasyon stresi, telomer kısalması, oksidatif stres, yanlış baz eşleşmesi (ör. insersiyon, delesyon), baz kayıpları (ör. depürinasyon, depirimidasyon) gibi nedenlerle oluşan endojen hasara maruz kalmaktadır (Jackson ve Bartek, 2009; T Lindahl ve Barnes, 2000). Ayrıca DNA, bütünlüğünü sürekli tehdit eden eksojen kaynaklı kimyasal (ör. anti-kanser ilaçları) veya fiziksel (ör. ultraviyole radyasyon [UVR] ve iyonize [x- ve γ -] radyasyon [IR]) saldırılara da uğramaktadır (Tomas Lindahl ve Nyberg, 1972; T Lindahl ve Barnes, 2000; Loeb ve Harris, 2008; Jackson ve Bartek, 2009). İnsan hücreleri, genomik stabiliteyi tekrar sağlamak amacıyla DNA hasarının anında tespitini, iletimini ve tamirini sağlayan oldukça karmaşık bir DDR mekanizmasına sahiptir (Jackson ve Bartek, 2009; Ciccio vd., 2010). Genomik hasar neticesinde oluşan kimyasal etkiye ilk tepki G1/S, intra-S ve G2/M hücre döngüsü kontrol noktalarının aktive edilmesiyle hücre döngüsünün anında durdurulmasıdır (Kastan ve Bartek, 2004). Tek baz değişimleri (depürinasyon, deaminasyon, nükleotid kaybı/kazanımı), aynı zincirde (İng. *intrastrand crosslinks*), iki zincir arasında (İng. *interstrand crosslinks*; *ICL*) veya nükleotid-protein arasında kurulan çapraz bağlar, DNA tek zincir ve çift zincir kırıkları oluşan başlıca DNA lezyonlarıdır (Wahl vd., 1997; Bartek vd., 2007; Deckbar vd., 2011). Sağlıklı bir hücrede günde binlerce DNA tek zincir kırığı ve yaklaşık 50 DNA çift zincir kırığının olduğu tahmin edilmektedir (Vilenchik ve Knudson, 2003). Diğer lezyonlarla karşılaştırıldığında daha katastrofik sonuçlara neden olan DNA çift zincir kırıkları; DNA metabolizmasının bir neticesi (ör. topoizomerez I/II vasıtasıyla), DNA tek zincir kırığı nedeniyle replikasyon çatalının çökmesi veya hücrenin eksojen saldırılara maruz kalması (ör. IR) sonucunda oluşabilmektedir (T Lindahl ve Barnes, 2000; Khanna ve Jackson, 2001). Oluşan çift zincir kırığı DNA histon proteini H2AX'in aktive edilmesine neden olur (sonrasında γ -H2AX olarak adlandırılır) ve akabinde γ -H2AX, DNA hasar sensörü olan MRN (MRE11-RAD50-NBS1) kompleksini aktive ederek hasarın anında tespit edilmesini sağlar (Kobayashi vd., 2002; Syed ve Tainer, 2018; Tisi vd., 2020). MRN kompleksi daha sonra merkezi DNA hasar proteinleri olan ATM, ATR ve DNA-PK serin/treonin kinazları aktive ederek hasarlı kromatin bölgesine yüklenmelerini sağlar, buna bağlı olarak sinyal mediyatör ve efektör proteinlerin aktivasyonu gerçekleşir (**Şekil-1**) (Bakkenist ve Kastan, 2003; J.-H. Lee ve Paull, 2004; Jazayeri vd., 2006; Deshpande vd., 2020; Ma vd., 2020). Hasar neticesinde aktif hale gelen ATM kinazın, hücre döngüsü, DDR, DNA tamiri ve programlı hücre ölümü yollarının regülasyonunda rol oynayan 700'den fazla substratın aktivasyonunu sağladığı tahmin edilmektedir (Matsuoka vd., 2007). Bunlardan, ATM-CHK2-p53-p21 protein eksenini oluşturan DNA hasarına karşı hücre bölünmesinin kontrolünü sağlar. 53BP1, MDC1 ve BRCA1 başta olmak üzere birçok protein ise DNA hasarının yönetilmesi sürecinde önemli roller oynamaktadır (Bartek, 2009; Ciccio vd., 2010; Jackson ve Panier ve Durocher, 2013). Aktive olan tümör baskılayıcı p53 proteini ise birçok hücre yolakta rol oynayan hedef proteinlerin transkripsiyonel ve post-translasyonel regülasyonunu koordine ederek oluşan etkiye

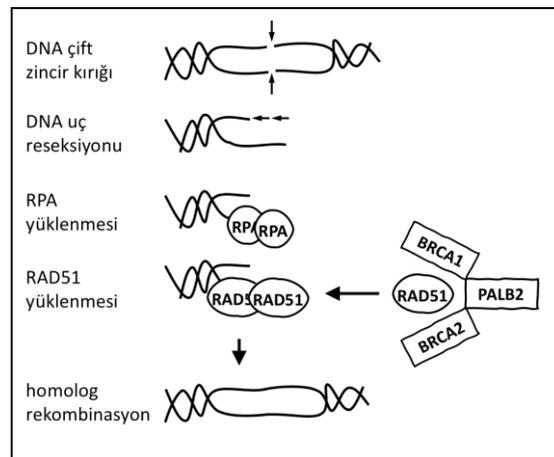
spesifik bir biyokimyasal tepkiyi organize etmektedir (hücre döngüsünün kontrolü, DNA tamiri, programlı hücre ölümü vd.) (Şekil-1) (Bunz vd., 1998; Menendez vd., 2009; Speidel, 2015; Kulaberoglu, Y., Gundogdu, R. and Hergovich, 2016). Oluşan DNA çift zincir kırıkları genel olarak homolog olmayan uçların birleşmesi (İng. *non-homologous end-joining; NHEJ*) ve HR tamir mekanizmalarıyla onarılır (Ciccia vd., 2010; Goodarzi ve Jeggo, 2013; Jasin ve Rothstein, 2013; Goldstein ve Kastan, 2015). DNA hasarının tamirinin mümkün olmadığı durumlarda ise hücre; senesens evresine alınır veya programlı bir şekilde proliferasyon havuzundan elimine edilir. Ancak, söz konusu hücre mekanizmalarının işlevlerini tam olarak yerine getirememeleri, genomda mutasyonların oluşması ve birikmesiyle sonuçlanarak genomik instabiliteye dolayısıyla kanser ve birçok farklı hastalığın oluşmasına sebep olmaktadır (Şekil-1) (Jackson ve Bartek, 2009; Ciccia vd., 2010; Goldstein ve Kastan, 2015). DDR sisteminde rol oynayan bileşenlerin tanımlanması hem DDR biyolojisinin anlaşılması hem de kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin yönetimi açısından son derece önemlidir. Son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen kişiselleştirilmiş kanser tedavisi araştırmaları açısından DDR ve DNA tamir mekanizmalarının regülasyonuna dair hâlâ anlaşılması gereken birçok husus bulunmaktadır. Sonuç olarak, genomik kararsızlığa karşı koruyucu görevler üstlenen moleküler mekanizmaların tam anlamıyla keşfedilmesi, DDR yolağındaki yetersizliklerle sentetik letal etkileşim gösterebilecek bileşenlerin karakterize edilmesi ve farmakolojik olarak hedeflenmesi hastaların daha başarılı bir şekilde tedavi edilmeleri için önem arz etmektedir.



Şekil 1: Genotoksik saldırılar neticesinde oluşan DNA hasarına karşı kompleks bir DNA hasar yanıt sistemi aktive edilir. Hücre sürekli olarak endojen ve eksojen kaynaklı genotoksik saldırılara maruz kalmaktadır. Söz konusu saldırılar, DNA çift zincir kırıkları başta olmak üzere farklı büyüklükte ve türde DNA hasarlarına neden olur. Oluşan hasar, DNA hasar sensör kompleksleri (MRN vd.) tarafından anında tanımlanır ve ilgili sinyal transdüser protein kinazlar (ATR vd.) aktif edilmiş olur. Bu proteinler ise ya doğrudan veya mediyatör proteinler üzerinden (CHK2 vd.) p53 ve diğer önemli efektör proteinleri aktive ederek oluşan hasara spesifik biyokimyasal bir yanıt oluşturur. p53 transkripsiyon faktörü tarafından gerçekleştirilen bir dizi transkripsiyonel ve post-translasyonel aktiviteler; öncelikle hücre döngüsünün durdurulmasını, ardından oluşan DNA hasarının büyüklüğü ve türüne göre ilgili DNA tamir sistemlerinin aktive edilmesi veya programlı hücre ölümü mekanizması ile söz konusu hücrenin proliferasyon havuzundan elimine edilmesini sağlar. Bahsi geçen yollardaki faktörlerin işlevsizliği ise hücre genomundaki kararsızlığı arttırarak neoplastik transformasyonu tetikler (Bakkenist ve Kastan, 2003; Kastan ve Bartek, 2004; Goldstein ve Kastan, 2015).

Homolog Rekombinasyon DNA Tamir Mekanizması

Homolog-olmayan uçların birleştirilmesi (NHEJ) ve homolog rekombinasyon (HR) yolları, gerek endojen gerekse eksojen sebeplerle oluşan DNA çift zincir kırıklarının tamirinde rol oynamaktadır. NHEJ sistemi tüm hücre döngüsü süresince aktif bir şekilde çalışırken HR yolağı ise sentezlenen kardeş kromatinin kalıp olarak kullanılacak olmasından dolayı sadece S ve G2 evrelerinde DNA tamir işlevini yerine getirmektedir (Ciccia vd., 2010; Chapman vd., 2012; Krejci vd., 2012; Goodarzi ve Jeggo, 2013; Jasin ve Rothstein, 2013). MRN kompleksi tarafından tespit edilen kırık DNA uçları RAD50 tarafından stabil hale getirilirken, MRE11 ise CtIP endonükleaz ile etkileşime girerek kırılan uçlara çentik açılmasını sağlar (Goodarzi ve Jeggo, 2013; Jasin ve Rothstein, 2013). NBS1'in ise özellikle ATM kinazın aktivasyonunda ve hasarlı kromatin bölgesine taşınmasında rol oynadığı bildirilmektedir (J. H. Lee ve Paull, 2005; Paull, 2015). Sonraki aşamada MRE11 proteini EXO1 ve DNA2 ekzonükleazlarını hasarlı kromatin bölgesine yükleyerek 5'→3' yönünde zincir kesiminin gerçekleştirilmesini sağlamaktadır (İng. *DNA 5' end resection*). Kesim neticesinde oluşan 3' tek zincirli DNA çıkıntıları (İng. *3' ssDNA overhangs*), RPA (RPA70-RPA32-RPA14) protein kompleksi ile çevrenmektedir (Ciccia vd., 2010; Goodarzi ve Jeggo, 2013). Heterotrimerik RPA kompleksi tek zincirli DNA'yı nükleaz aktivitesinden koruyarak stabilizasyonunu sağlar ve tamirin devamında gerekli post-translasyonel modifikasyonlar için platform görevi üstlenir (Maréchal ve Zou, 2015). Sonraki aşamada, BRCA1-PALB2-BRCA2 kompleksi tarafından rekombinaz RAD51 nükleoproteininin ssDNA üzerine yüklenmesi sonucu RPA proteinleri alandan uzaklaştırılır (Sy vd., 2009; Jensen vd., 2010; Haas vd., 2018; Simhadri vd., 2019). Ayrıca, RAD51'in PLK1 kinaz tarafından fosforilasyonun da RAD51 nükleofilament oluşumu ve dolayısıyla HR mekanizmasının başarılı bir şekilde neticelenmesi için gerekli olduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir (Yata vd., 2012). RAD51 rekombinaz, zincirin kardeş kromatiti işgal edebilmesini sağlayarak kalıp DNA'daki bilgilerin başarılı bir şekilde kopyalanmasına imkân tanır. Süreç, D-loop ve Holliday kesişim (İng. *Holliday junction*) noktalarının oluşturulması, tamir edilecek bölgenin kalıp zincir üzerine göç etmesi (İng. *branch migration*) ve son olarak Holliday kesişimlerinin çözünmesi şeklinde tamamlanır. Sonuç olarak, hücre döngüsünün özellikle S ve G2 evrelerinde oluşan DNA çift zincir kırıkları, eksilen bilginin kardeş kromatitden kopyalanmasıyla başarılı bir şekilde onarılmış olacaktır (Chapman vd., 2012; Krejci vd., 2012; Goodarzi ve Jeggo, 2013; Jasin ve Rothstein, 2013) (**Şekil-2**).



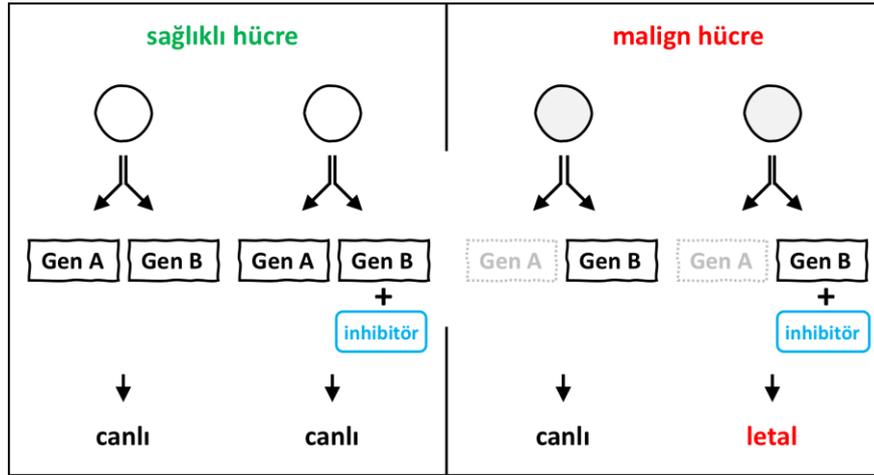
Şekil 2: Hücre döngüsünün S/G2 evrelerinde oluşan DNA çift zincir kırıkları HR sistemi tarafından tamir edilir. DNA çift zincir kırığının tespit edilmesinin ardından hücre döngüsü kontrol noktaları aktive edilerek hücre döngüsü durdurulur. Kırığın 5' ucu nükleaz aktivitesine maruz kalır (reseksiyon) ve neticede tek zincirli 3' DNA uçları oluşur. Söz konusu tek zincirli uçların nükleaz aktivitesinden korunması ve stabilizasyonunun sağlanması heterotrimerik RPA kompleksinin bağlanmasıyla sağlanır. Daha sonra, BRCA1-PALB2-BRCA2 kompleksi tarafından RAD51 rekombinaz molekülleri 3' uçlara yüklenerek RPA kompleksleri uzaklaştırılır. Eksik olan genetik bilgi hasarsız kardeş kromatitden kopyalanarak ilgili çift zincir kırığı onarılır (Ciccia vd., 2010; Chapman vd., 2012; Krejci vd., 2012; Goodarzi ve Jeggo, 2013; Jasin ve Rothstein, 2013).

Efektif bir şekilde onarımı sağlanmayan DNA tek zincir kırıkları, özellikle hücre döngüsünün S fazında replikasyon çatalının çökmesiyle DNA çift zincir kırıklarına dönüşmekte ve bu DNA çift zincir kırıkları (İng. *replication-associated DSBs*) ise yalnızca HR mekanizmasıyla onarılabilir. Bu nedenle, HR-defektif kanser hücrelerinde DNA tek zincir kırık onarım bileşenlerinin (ör. PARP) küçük-molekül inhibitörlerle (ör. olaparib) baskılanması, söz konusu kanser hücrelerinin spesifik olarak hedeflenmesine olanak sağlamaktadır (sentetik letal etkileşim) (Helleday vd., 2008; Nicola J. Curtin, 2012; Bhattacharjee ve Nandi, 2017; Ashworth ve Lord, 2018; Li vd., 2020; Topatana vd., 2020).

Kişiselleştirilmiş kanser tedavisinde kullanılan bu yaklaşımlar ile klinikteki hastalara daha iyi tedavi imkânları sunulmasından dolayı HR mekanizmalarında rol oynayan faktörlerin moleküler etkileşimleri ve biyolojik fonksiyonlarının tanımlanması üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (N. C. Turner vd., 2008; Bajrami vd., 2014; Borchert vd., 2019).

Sentetik Letalite - PARP İnhibitörleri

Gerçekleştirilen güncel araştırmalar, yetersiz DNA hasar yanıt (DDR) organizasyonunun; (i) neoplastik transformasyon sürecini tetikleyebileceğini, (ii) kanser tedavisinde yan etkilerde rol alabileceğini, (iii) anti-kanser tedavi direncinin ortaya çıkmasına neden olabileceğini, (iv) tedavi yanıtının tespitinde prediktif bir biyogösterge ve (v) kişiselleştirilmiş kanser tedavisinde farmakolojik bir hedef olarak kullanılabilirliğini ortaya koymuştur (Nicola J. Curtin, 2012; Hühn vd., 2013; N. J. Curtin, 2013; O'Connor, 2015; Jackson ve Helleday, 2016; Stover vd., 2016; Nickoloff vd., 2017; Desai vd., 2018; Hoppe vd., 2018; Pilié, Tang, vd., 2019; Trenner ve Sartori, 2019; Cleary vd., 2020). DDR tedavileri bağlamında sentetik letalite; alternatif DDR mekanizmalarında görev alan iki genetik/fonksiyonel eksikliğin kombinasyonunun endojen DNA hasarının birikmesi sebebiyle hücre ölümüne neden olması, bu eksikliklerden sadece birinin ise hücre tarafından tolere edilebilmesinden dolayı hücre ölümüne neden olmaması olarak tanımlanmaktadır. Örnek olarak kanser hücreleri, genetik mutasyon nedeniyle aktivitesini kaybeden tümör baskılayıcı gen(ler)den dolayı sağ kalımları için alternatif bir genin artan aktivitesine bağımlı olur (İng. *oncogene addiction*) (Sharma ve Settleman, 2007; I. B. Weinstein vd., 2008; Luo vd., 2009; Settleman, 2012; Pagliarini vd., 2015). Alternatif gen ürününün farmakolojik olarak engellenmesi ise spesifik olarak söz konusu kanser hücrelerinin eliminasyonunu sağlamaktadır (I. Bernard Weinstein ve Joe, 2006; Ashworth vd., 2011; Lord vd., 2015; Ashworth ve Lord, 2018; Huang vd., 2020). Sentetik letalite konsepti kapsamında geliştirilen küçük-molekül inhibitörlerinden bazıları APE1 veya PARP protein aktivitesini engelleyerek baz eksizyon tamir (İng. *base excision repair; BER*) mekanizmasını; DNA-PK protein aktivitesini engelleyerek NHEJ tamir mekanizmasını; MRE11, RAD51 veya BRCA1/2 protein aktivitesini engelleyerek HR mekanizmasını; ATM, ATR, CHK1/2, CDC25 veya WEE1 protein aktivitesini engelleyerek hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyon ve işleyiş mekanizmalarını bloke etmektedir (Nicola J. Curtin, 2012). Böylece, kanserli hücrelerin terapötik saldırılara karşı hayatta kalmaları için kullandıkları alternatif yolların inhibisyonu vasıtasıyla seçici ve spesifik eliminasyonu sağlanırken normal hücreler zarar görmemektedir (**Şekil-3**) (Nicola J. Curtin, 2012; Dietlein vd., 2014; Lord vd., 2015).

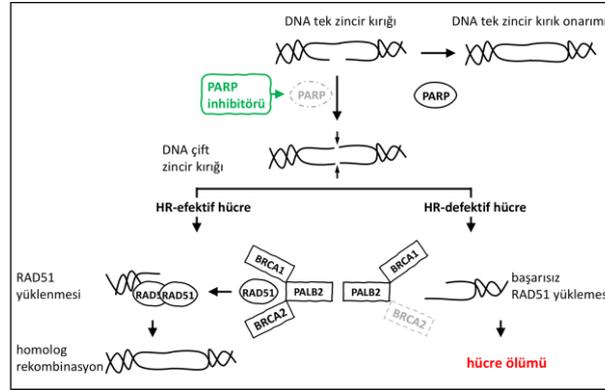


Şekil 3: Sentetik letalite. Hücresel süreçlerin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi için gerekli olan iki genin (veya gen ürününün) tekli (genetik ve/veya kimyasal) inhibisyonları hücre tarafından tolere edilebilirken ikili inhibisyonları hücre ölümlüyle sonuçlanmaktadır (Lord vd., 2015; Huang vd., 2020;).

Bu nedenle, önemli hücresel yollarda görev alan proteinlerin rollerinin karakterize edilmesi ve kanser hücrelerindeki mutasyonların tanımlanması, sentetik letal etkileşim gösterme potansiyeline sahip daha fazla farmakolojik hedefin ortaya çıkarılmasına katkı sağlayarak klinikte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarındaki başarıyı arttıracaktır.

PARP (poli [ADP-riboz] polimeraz) enzimleri, DDR, DNA tamiri, kromatin metabolizması ve apoptosis dâhil olmak üzere birçok hücresel mekanizmada rol oynamaktadır (Krishnakumar ve Kraus, 2010; Pines vd., 2012; Hu vd., 2014; Q. Zhao vd., 2019). PARP protein ailesi, ART (ADP-ribosil transferaz) protein grubu altında sınıflandırılan 17 enzimden oluşmaktadır. ART enzimleri, "PARilasyon" olarak adlandırılan ve PAR (poli-ADP-riboz) ünitelerinin oluşturulması ve spesifik amino asit bölgeleri vasıtasıyla akseptör proteinlere kovalent olarak eklenmesi amacıyla β -NAD⁺ (beta nikotinamid adenin dinükleotid)'den ADP-riboz moleküllerini transfer edebilme kapasitesine sahiptir (Krishnakumar ve Kraus, 2010; Pines vd., 2012). Örnek olarak, PARP enzimi PAR zincirlerini hedef protein substratlarına katalize etmek suretiyle oluşan DNA tek zincir kırıklarının anında tespit eder ve sinyalin ilgili alt yollara iletilmesini sağlar. Böylece, ilgili DNA tamir mekanizmasında rol oynayan kilit proteinlerin hasarlı kromatin bölgesinde toplanması PARP enzimlerinin gerçekleştirdiği post-translasyonel modifikasyon ile icra edilmiş olur. Akabinde, PARP enzimi kendisinin PARilasyonunu (otoPARilasyon) sağlayarak bölgeden uzaklaşır (Murai vd., 2012; Pines vd., 2012; Morales vd., 2014; Lord vd., 2015). Özellikle hücre döngüsünün S/G2 fazında oluşan DNA çift zincir kırıklarının tamirinden sorumlu olan HR mekanizmasının (Ciccio vd., 2010; Goodarzi ve Jeggo, 2013) tam olarak çalışmadığı hücreler, PARP inhibisyonuna karşı yüksek duyarlılık göstermektedir (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005). Yukarıda da bahsedildiği üzere *BRCA1* ve *BRCA2* gen ürünleri özellikle HR mekanizmasında önemli roller icra etmektedir (Sy vd., 2009;;Buisson vd., 2010; Deans ve West, 2011; Jasin ve Rothstein, 2013; Densham vd., 2016; Simhadri vd., 2019). Homozigot *BRCA1/2* mutasyonu dolayısıyla disfonksiyonel HR mekanizmasına sahip tümör hücrelerinin, heterozigot veya normal *BRCA1/2* allellere sahip hücrelere kıyasla PARP inhibisyonuna karşı yüksek hassasiyet gösterdikleri gözlenmiştir (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005). Sonuç itibariyle, farmakolojik olarak enzimatik aktivitesi engellenen PARP dolayısıyla DNA tek zincir kırıkları birikmekte ve bunlar replikasyon esnasında çift zincir kırıklarına dönüşmektedir. Fonksiyonel HR mekanizmasına sahip sağlıklı hücreler bu durumu tolere edebilirken, HR-defektif tümör hücreleri ise artan çift zincir kırık yoğunluğu nedeniyle selektif olarak ölmektedir (Şekil-4) (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005; Jelnic ve Levine, 2014; Lord vd., 2015; Lord ve Ashworth, 2016, 2017; Arena vd., 2020). Söz konusu sentetik letalite, PARP inhibitörlerinin tahmin edilen ilk mekanizmasıdır (Helleday, 2011). PARP aktivitesinin kimyasal inhibisyonunun genetik inhibisyonundan (RNA interferans) daha sitotoksik etki göstermesi (Murai vd., 2012), inhibitörlerin farklı mekanizmalarla da etki edebileceği hipotezini

güçlendirmektedir. Bu bağlamda yapılan araştırmalar, PARP enzimlerinin otoPARilasyonunun engellenmesi suretiyle enzimin kromatin üzerinde asılı kalmasının (tuzaklanması, İng. *PARP-trapping*) inhibitör sitotoksitesini arttırdığını göstermektedir (Murai vd., 2012). Böylece tuzaklanmış PARP enzimleri DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında doğrudan DNA hasarına neden olmaktadır.



Şekil 4: BRCA1/2 mutasyonu dolayısıyla HR-defektif kanser hücreleri PARP inhibisyonu ile başarılı bir şekilde hedeflenebilmektedir. PARP enzimlerinin DNA tek zincir kırıklarının tamiri başta olmak üzere birçok hüresel yolakta rol oynadığı belirtilmiştir. PARP enzimatik aktivitesinin farmakolojik inhibisyonu neticesinde onarılmayarak birikmeye başlayan DNA tek zincir kırıkları özellikle replikasyon esnasında DNA çift zincir kırıklarına dönüşürler. Söz konusu replikasyon kaynaklı DNA çift zincir kırıkları sağlıklı hücrelerde efektif olan HR sistemi ile başarılı bir şekilde tamir edilirken işlevsiz BRCA1/2 dolayısıyla disfonksiyonel HR mekanizmasına sahip kanser hücreleri biriken DNA çift zincirleri nedeniyle selektif olarak elimine edilirler (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005; Lord ve Ashworth, 2017).

Olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib, veliparib, pamiparib ve fluzoparib halihazırda klinik öncesi ve klinik çalışmalarda kullanılan küçük molekül PARP inhibitörleridir. Olaparib (Lynparza), ileri evre kalıtsal *BRCA*-mutant yumurtalık kanseri hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere 2014 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Dairesi (EMA) tarafından onay verilen ilk PARP inhibitörüdür (Kaufman vd., 2015). Söz konusu ilaç, 2018 yılında *BRCA*-mutant *HER2*-negatif meme kanseri, 2019 yılında *BRCA*-mutant metastatik pankreas kanseri ve 2020 yılında HR-defektif, metastatik ve kastrasyon-dirençli prostat kanseri hastalarının tedavilerinde de kullanılmak üzere onay almıştır (K. Moore vd., 2018; Golan vd., 2019; Robson vd., 2019; de Bono vd., 2020). Rucaparib (Rubraca) ise ileri evre kalıtsal veya somatik *BRCA*-mutant yumurtalık kanseri tedavisi için 2016 yılında onay alan bir diğer PARP inhibitörüdür (Oza vd., 2017). Aynı ilaç 2020'de ise *BRCA*-mutant metastatik kastrasyon-dirençli prostat kanseri tedavisi için onaylanmıştır (Abida vd., 2019). Bununla birlikte, niraparib (Zejula) ve talazoparib (Talzenna) de kanser hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onay almış diğer PARP inhibitörleridir (Mirza vd., 2016; Ettl vd., 2018; González-Martín vd., 2019; K. N. Moore vd., 2019). Veliparib (Baxter vd., 2020), pamiparib (Ciardiello vd., 2018) ve fluzoparib (Han vd., 2019) molekülleri için ise klinik araştırmalar devam etmektedir. Şu ana kadar geliştirilen PARP inhibitörleri arasında talazoparibin PARP-tuzaklama kapasitesinin en yüksek olduğu, veliparibin ise diğerlerine kıyasla çok daha sınırlı tuzaklama yapabildiği ortaya çıkarılmıştır (Pilié, Gay, vd., 2019). Sonuç olarak, şu ana kadar çok sayıda PARP inhibitörü geliştirilmiş ve bazılarının özellikle HR-defektif kanser tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Öte yandan, PARP inhibitörlerinin normal *BRCA* profiline sahip bazı kanser hücreleri üzerinde de etkili olduğunun gözlenmesi, HR aktivitesinin tahmininde kullanılabilecek *BRCA1/2* dışındaki farklı biyogöstergelelerin geliştirilmesi üzerine olan ilgiyi arttırmıştır. Bununla birlikte, her ne kadar PARP inhibitörleri klinikte başarılı sonuçlar sağlasa da, zamanla ortaya çıkan ilaç direnci tedavide uzun vadeli başarıyı engellemektedir. Bu nedenle, pre-klinik ve klinik çalışmalarda PARP inhibitörlerinin konvansiyonel anti-kanser ajanlar ile kombinasyonu da yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

BRCA1/2 Dışındaki Biyogöstergeler

Tedavi yanıtının tahmin edilmesine olanak sağlayan biyogöstergelerin karakterize edilmesi ve tanımlanması, uygulanan tedaviye spesifik hasta stratifikasyonu için önem arz etmektedir (Mateo vd., 2019). Klinik öncesi ve klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar, *BRCA1* ve *BRCA2* dışında farklı biyogöstergelerin de HR aktivitesinin tahminin de kullanılabilir olduğuna işaret etmektedir. Normal *BRCA1/2* aktivitesine sahip ancak HR-defektif davranış sergileyen fenotip, “BRCAness” olarak tanımlanmaktadır (N. Turner vd., 2004; Lord ve Ashworth, 2016; Byrum vd., 2019). Söz konusu fenotipe sahip hücreler, HR-defektif olmalarından dolayı HR-hedeflenmiş tedavilere karşı daha duyarlı hale gelmektedir. Bu kapsamda HR'de görev alan birçok faktörün (ör. ATM, PALB2, TOPBP1, RAD51 vd.) PARP inhibisyonu ile sentetik letal ilişki içerisinde olup olmadığı araştırılmaktadır (Stover vd., 2016; Hoppe vd., 2018; Cleary vd., 2020). HR-defektif kanser hücrelerinin, oluşan DNA çift zincir kırıklarının tamiri için hücre döngüsünün tüm evrelerinde aktif ancak daha fazla hata oluşturan NHEJ sisteminin artan aktivitesine bağımlı olduğu rapor edilmiştir. Sürekli NHEJ sisteminin kullanılmasının en önemli dezavantajı, söz konusu hücrelerde kalıcı insersiyon/delesyon aktivitelerinin yoğunlaşması ve daha da önemlisi heterozigosite kaybının (İng. *loss of heterozygosity; LOH*) sıklıkla yaşanmasıdır (Davies vd., 2017). FDA tarafından onaylanmış bazı testlerde (ör. FoundationFocus CDx BRCA LOH), LOH aktivitelerinin analizi HR işlevselliğinin prediktif bir biyogöstergesi olarak kullanılmaktadır (Davies vd., 2017). Etkif HR aktivitesinin analizi için pre-klinik çalışmalarda araştırılan bir diğer teknik ise DDR ve DNA tamir yollarındaki çeşitli faktörlerin immüno Floresan (IF) ve immünohistokimyasal (IHC) analizlerine dayanmaktadır. Bu bağlamda, hasarlı kromatin bölgesinde toplanan γ -H2AX ve RAD51 nükleoprotein analizleri HR işlevselliği hakkında bilgi veren önemli tekniklerdir (Castroviejo-Bermejo vd., 2018).

PARP İnhibitör Direnci ve Kombinasyon Stratejileri

Her ne kadar PARP inhibitör tedavisi klinikte başarılı sonuçlar sağlamış olsa da, klinik öncesi ve sonrası çalışmalar, PARP inhibitörlerine karşı çeşitli direnç mekanizmalarının zamanla geliştiğini göstermiştir (Lord ve Ashworth, 2013; Konstantinopoulos vd., 2015). HR aktivitesinin geri kazanılmasının en yaygın PARP inhibitör direnç mekanizması olduğu bildirilmiştir. Bu durumun ise ya *BRCA1/2*'nin tekrar efektif hale gelmesini sağlayan ikincil mutasyonlar neticesinde (Norquist vd., 2011; Barber vd., 2013) veya NHEJ aktivitesinin baskılanması sonucu (ör. yetersiz 53BP1 ekspresyonu) gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Bouwman vd., 2010; Noordermeer ve van Attikum, 2019). Tekrar efektif hale gelen HR mekanizması, PARP inhibisyonu nedeniyle oluşan DNA çift zincir kırıklarının başarılı bir şekilde onarılmasını, dolayısıyla tümörü oluşturan kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, PARP enzimlerinin DNA bağlanma domainlerinde ortaya çıkan mutasyonların (Pettitt vd., 2018) veya PARP tarafından icra edilen PARilasyon aktivitesindeki artışın da (ör. yetersiz PARG ekspresyonu neticesinde) özellikle PARP-tuzaklama kapasitesini azaltarak PARP inhibitör direncine neden olduğu rapor edilmiştir (Gogola vd., 2018). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, PARP inhibitörlerinin sitotoksik aktivitelerinin artırılması için standart anti-kanser ajanlar veya farklı küçük molekül DDR inhibitörleriyle kombinasyon çalışmaları önem kazanmıştır (Dréan vd., 2016).

Kanser tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan sisplatin, karboplatin ve temozolomid gibi DNA alkilleyici ajanlar, DNA bazlarına ekstra alkil gruplarının eklenmesi suretiyle DNA'nın aynı veya karşılıklı zincirleri arasında çapraz bağlanmalar oluşturarak rutin DNA metabolizmasını (replikasyon, transkripsiyon vd.) sabote eder, böylece özellikle hızlı çoğalan hücrelerin artan DNA hasarına bağlı programlı ölümüne neden olur. Bu sınıftaki kemoterapi moleküllerinin PARP

inhibitörleriyle kombinasyonları pre-klinik ve klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Gerçekleştirilen faz 3 klinik çalışmanın neticesine göre, bu ajanların özellikle veliparib ile kombinasyonunun yumurtalık kanseri hastalarının (Coleman vd., 2019) ve *HER2*-negatif, *BRCA*-mutant meme kanseri hastalarının progresyonsuz sağ kalımını arttırdığı belirlenmiştir (Somlo vd., 2013; Rose vd., 2020). Kanser hastalarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan DNA topoizomeraz inhibitörlerinin (ör. kamptotesin, topotekan vd.) PARP inhibitörleriyle kombinasyon çalışmaları ise henüz terapötik bir avantaj gözlenmemesine rağmen devam etmektedir (Rose vd., 2020). Kemoterapi ajanlarına ek olarak, PARP inhibitörlerinin *BRCA* statüsünden bağımsız olarak radyasyon tedavisinin anti-neoplastik etkisini arttırdığı bildirilmiştir. Gözlenen bu sinerjik etkinin muhtemel mekanizmasının, radyasyon tedavisi neticesinde hücrelerde artan DNA tek zincir kırık yoğunluğu ve bunların PARP inhibisyonu nedeniyle onarılmayarak replikasyon esnasında katastrofik çift zincir kırıklarına dönüşmesi olduğu tahmin edilmektedir (W. Zhao vd., 2019). Bahsi geçen tedavilere ek olarak, PARP inhibitörlerinin hücre döngüsü - DDR inhibitörleri ve immünoterapide ajanları ile kombinasyon etkinliği de klinik öncesi ve klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (Rose vd., 2020).

SONUÇ

Son yıllarda gerçekleştirilen kapsamlı araştırmalar neticesinde çok sayıda PARP inhibitörü geliştirilmiş ve bunların monoterapi veya komboterapi olarak pre-klinik ve klinik etkinlikleri ortaya çıkarılmıştır. Devam etmekte olan çalışmalar, özellikle 3 temel hedef üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu hedefler; (1) daha fazla hastanın PARP inhibitör tedavilerinden faydalanmasını sağlayacak biyogöstergelerin tanımlanması, (2) PARP inhibisyonuyla sentetik letal etkileşim gösterebilecek yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi ve (3) *de novo* veya kazanılmış PARP inhibitör direncine karşı daha etkili kombinasyon stratejilerinin tespit edilmesi şeklinde sıralanabilir. DNA çift zincir kırıklarının onarımını sağlayan HR mekanizmasının tam olarak açıklanması ancak bu yolakta görev alan proteinlerin rollerinin ortaya çıkarılmasıyla mümkün olacaktır. Söz konusu proteinlerin eksikliğinin/yetersizliğinin PARP inhibisyonuyla muhtemel sentetik letal etkileşimi, özellikle PARP inhibitör tedavisi kapsamında daha iyi hasta stratifikasyonuna imkan sağlayacaktır. Ayrıca tümörü oluşturan hücrelerin HR kapasitesinin kümülatif olarak analiz edildiği testlerin (ör. LOH testi) veya γ -H2AX ve RAD51 gibi biyobelirteçler vasıtasıyla daha spesifik HR analizlerinin geliştirilmesi klinikte daha başarılı sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

TEŞEKKÜR

Bingöl Üniversitesi Kanser Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen çalışmalar TÜBİTAK (proje numaraları:119S007, 218S877 ve 120S774) ve Bingöl Üniversitesi (proje numaraları: BAP-SHMYO.2019.00.002 ve BAP-FEF-2021.008) tarafından desteklenmektedir. Yazarlar tüm laboratuvar üyelerine katkılarından dolayı teşekkür eder.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

Abbas, T., Keaton, M. A., Dutta, A. 2013. "Genomic instability in cancer.". Cold Spring Harbor perspectives in biology, 5(3), a012914.

- Abida, W., Campbell, D., Patnaik, A., Sautois, B., Shapiro, J., Vogelzang, N. J., ... Chowdhury, S. 2019. "Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated analyses". *Annals of Oncology*.
- Arena, S., Corti, G., Durinikova, E., Montone, M., Reilly, N. M., Russo, M., ... Bardelli, A. 2020. "A subset of colorectal cancers with cross-sensitivity to olaparib and oxaliplatin". *Clinical Cancer Research*, 26(6), 1372–1384.
- Ashworth, A., Lord, C. J. 2018. "Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors?". *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(9), 564–576.
- Ashworth, A., Lord, C. J., Reis-Filho, J. S. 2011. "Genetic interactions in cancer progression and treatment.". *Cell*, 145(1), 30–38.
- Bajrami, I., Frankum, J. R., Konde, A., Miller, R. E., Rehman, F. L., Brough, R., ... Ashworth, A. 2014. "Genome-wide Profiling of Genetic Synthetic Lethality Identifies CDK12 as a Novel Determinant of PARP1/2 Inhibitor Sensitivity". *Cancer Research*, 74(1), 287–297.
- Bakkenist, C. J., Kastan, M. B. 2003. "DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation". *Nature*, 421(6922), 499–506.
- Barber, L. J., Sandhu, S., Chen, L., Campbell, J., Kozarewa, I., Fenwick, K., ... Ashworth, A. 2013. "Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor". *Journal of Pathology*, 229(3), 422–429.
- Bartek, J., Bartkova, J., Lukas, J. 2007. "DNA damage signalling guards against activated oncogenes and tumour progression". *Oncogene*, 26(56), 7773–7779.
- Baxter, P. A., Su, J. M., Onar-Thomas, A., Billups, C. A., Li, X. N., Poussaint, T. Y., ... Fouladi, M. 2020. "A phase I/II study of veliparib (ABT-888) with radiation and temozolomide in newly diagnosed diffuse pontine glioma: A Pediatric Brain Tumor Consortium study". *Neuro-Oncology*.
- Bhattacharjee, S., Nandi, S. 2017. "Synthetic lethality in DNA repair network: A novel avenue in targeted cancer therapy and combination therapeutics". *IUBMB Life*, 69(12), 929–937.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., ... Canaider, S. 2013. "An estimation of the number of cells in the human body". *Annals of Human Biology*.
- Borchert, S., Wessolly, M., Schmeller, J., Mairinger, E., Kollmeier, J., Hager, T., ... Mairinger, F. D. 2019. "Gene expression profiling of homologous recombination repair pathway indicates susceptibility for olaparib treatment in malignant pleural mesothelioma in vitro". *BMC Cancer*, 19(1), 1–12.
- Bouwman, P., Aly, A., Escandell, J. M., Pieterse, M., Bartkova, J., van der Gulden, H., ... Jonkers, J. 2010. "53BP1 loss rescues BRCA1 deficiency and is associated with triple-negative and BRCA-mutated breast cancers". *Nature Structural and Molecular Biology*, 17(6), 688–695.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., ... Helleday, T. 2005. "Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase". *Nature*, 434(7035), 913–917.
- Buisson, R., Dion-Côté, A.-M., Coulombe, Y., Launay, H., Cai, H., Stasiak, A. A. Z., ... Masson, J.-Y. 2010. "Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination". *Nature Structural & Molecular Biology*, 17(10), 1247–1254.
- Bunz, F., Dutriaux, A., Lengauer, C., Waldman, T., Zhou, S., Brown, J. P., ... Vogelstein, B. 1998. "Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage.". *Science (New York, N.Y.)*, 282(5393), 1497–1501.
- Byrum, A. K., Vindigni, A., Mosammaparast, N. 2019. "Defining and Modulating 'BRCAness'". *Trends in Cell Biology*, 29(9), 740–751.

- Castroviejo-Bermejo, M., Cruz, C., Llop-Guevara, A., Gutiérrez-Enríquez, S., Ducy, M., Ibrahim, Y. H., ... Serra, V. 2018. "A RAD 51 assay feasible in routine tumor samples calls PARP inhibitor response beyond BRCA mutation". *EMBO Molecular Medicine*.
- Chambliss, A. B., Chan, D. W. 2016. "Precision medicine: From pharmacogenomics to pharmacoproteomics". *Clinical Proteomics*.
- Chapman, J. R., Taylor, M. R. G., Boulton, S. J. 2012. "Playing the End Game: DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice". *Molecular Cell*, 47(4), 497–510.
- Ciardello, F., Bang, Y.-J., Bendell, J., Cervantes, A., Brachmann, R., Zhang, K., ... Shen, L. 2018. "A phase III, double-blind, randomized study of pamiparib versus placebo as maintenance therapy in patients with inoperable, locally advanced, or metastatic gastric cancer that responded to platinum-based first-line chemotherapy". *Annals of Oncology*.
- Ciccia, A., Elledge, S. J. S. J., Adamo, A., Collis, S. J., Adelman, C. A., Silva, N., ... Elledge, S. J. S. J. 2010. "The DNA Damage Response: Making It Safe to Play with Knives". *Molecular Cell*, 40(2), 179–204.
- Cleary, J. M., Aguirre, A. J., Shapiro, G. I., D'Andrea, A. D. 2020. "Biomarker-Guided Development of DNA Repair Inhibitors". *Molecular Cell*, 18(78), 1070–1085.
- Coleman, R. L., Fleming, G. F., Brady, M. F., Swisher, E. M., Steffensen, K. D., Friedlander, M., ... Bookman, M. A. 2019. "Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Crabtree, J. S. 2019. "Pharmacogenomics". İçinde *Clinical Precision Medicine: A Primer*.
- Curtin, N. J. 2013. "Inhibiting the DNA damage response as a therapeutic manoeuvre in cancer". *British Journal of Pharmacology*.
- Curtin, Nicola J. 2012. "DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target". *Nature Reviews Cancer*, 12(12), 801–817.
- D'Alessandro, A., Zolla, L. 2010. "Pharmacoproteomics: A chess game on a protein field". *Drug Discovery Today*.
- Davies, H., Glodzik, D., Morganello, S., Yates, L. R., Staaf, J., Zou, X., ... Nik-Zainal, S. 2017. "HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures". *Nature Medicine*.
- de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., ... Hussain, M. 2020. "Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Deans, A. J., West, S. C. 2011. "DNA interstrand crosslink repair and cancer.". *Nature reviews. Cancer*, 11(7), 467–480.
- Deckbar, D., Jeggo, P. A., Löbrich, M. 2011. "Understanding the limitations of radiation-induced cell cycle checkpoints". *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 46(4), 271–283.
- Densham, R. M., Garvin, A. J., Stone, H. R., Strachan, J., Baldock, R. A., Daza-Martin, M., ... Morris, J. R. 2016. "Human BRCA1–BARD1 ubiquitin ligase activity counteracts chromatin barriers to DNA resection". *Nature Structural & Molecular Biology*, 23(7), 647–655.
- Desai, A., Yan, Y., Gerson, S. L. 2018. "Advances in therapeutic targeting of the DNA damage response in cancer". *DNA Repair*.
- Deshpande, R. A., Myler, L. R., Soniat, M. M., Makharashvili, N., Lee, L., Lees-Miller, S. P., ... Paull, T. T. 2020. "DNA-dependent protein kinase promotes DNA end processing by MRN and CtIP". *Science Advances*.
- Dietlein, F., Thelen, L., Reinhardt, H. C. 2014. "Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches". *Trends in Genetics*, 30(8), 326–339.
- Dréan, A., Lord, C. J., Ashworth, A. 2016. "PARP inhibitor combination therapy". *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 108, 73–85.
- Ettl, J., Quek, R. G. W., Lee, K. H., Rugo, H. S., Hurvitz, S., Gonçalves, A., ... Litton, J. K. 2018. "Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: Patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial". *Annals of Oncology*.

- Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., ... Ashworth, A. 2005. "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy". *Nature*, 434(7035), 917–921.
- Gogola, E., Duarte, A. A., de Ruiter, J. R., Wiegant, W. W., Schmid, J. A., de Bruijn, R., ... Rottenberg, S. 2018. "Selective Loss of PARG Restores PARylation and Counteracts PARP Inhibitor-Mediated Synthetic Lethality". *Cancer Cell*, 33(6), 1078–1093.
- Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., ... Kindler, H. L. 2019. "Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Goldstein, M., Kastan, M. B. 2015. "The DNA Damage Response: Implications for Tumor Responses to Radiation and Chemotherapy". *Annual Review of Medicine*, 66(1), 129–143.
- González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M. R., ... Monk, B. J. 2019. "Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Goodarzi, A. A., Jeggo, P. A. 2013. "The Repair and Signaling Responses to DNA Double-Strand Breaks". İçinde *Advances in genetics* (C. 82, ss. 1–45).
- Haas, K. T., Lee, M. Y., Esposito, A., Venkitaraman, A. R. 2018. "Single-molecule localization microscopy reveals molecular transactions during RAD51 filament assembly at cellular DNA damage sites". *Nucleic Acids Research*.
- Han, Y., Chen, M.-K., Wang, H.-L., Hsu, J. L., Li, C.-W., Chu, Y.-Y., ... Hung, M.-C. 2019. "Synergism of PARP inhibitor fluzoparib (HS10160) and MET inhibitor HS10241 in breast and ovarian cancer cells.". *American journal of cancer research*.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. 2000. "The Hallmarks of Cancer". *Cell*, 100(1), 57–70.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. 2011. "Hallmarks of cancer: the next generation.". *Cell*, 144(5), 646–674.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A., Francisco, S. 2000. "The Hallmarks of Cancer Review University of California at San Francisco", 100, 57–70.
- Harashima, H., Dissmeyer, N., Schnittger, A. 2013. "Cell cycle control across the eukaryotic kingdom". *Trends in Cell Biology*.
- Helleday, T. 2011. "The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings". *Molecular Oncology*, 5(4), 387–393.
- Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B., Sharma, R. A. 2008. "DNA repair pathways as targets for cancer therapy". *Nature Reviews Cancer*, 8(3), 193–204.
- Hess, S. 2013. "The emerging field of chemo- and pharmacoproteomics". *Proteomics - Clinical Applications*.
- Hoeijmakers, J. H. J. 2009. "DNA Damage, Aging, and Cancer". *New England Journal of Medicine*, 361(15), 1475–1485.
- Hoppe, M. M., Sundar, R., Tan, D. S. P., Jeyasekharan, A. D. 2018. "Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer". *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(7), 704–713.
- Hu, Y., Petit, S. A., Ficarro, S. B., Toomire, K. J., Xie, A., Lim, E., ... Livingston, D. M. 2014. "PARP1-driven poly-ADP-ribosylation regulates BRCA1 function in homologous recombination-mediated DNA repair". *Cancer Discovery*, 4(12), 1430–1447.
- Huang, A., Garraway, L. A., Ashworth, A., Weber, B. 2020. "Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery". *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(1), 23–38.
- Hühn, D., Bolck, H. A., Sartori, A. A. 2013. "Targeting DNA double-strand break signalling and repair: recent advances in cancer therapy.". *Swiss medical weekly*, 143(July), 1–14.
- Jackson, S. P., Bartek, J. 2009. "The DNA-damage response in human biology and disease". *Nature*, 461(7267), 1071–1078.
- Jackson, S. P., Helleday, T. 2016. "Drugging DNA repair". *Science*, 352(6290), 1178–1179.
- Jamal-Hanjani, M., Quezada, S. A., Larkin, J., Swanton, C. 2015. "Translational implications of tumor heterogeneity". *Clinical Cancer Research*.

- Jasin, M., Rothstein, R. 2013. "Repair of Strand Breaks by Homologous Recombination". Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 5(11), a012740–a012740.
- Jazayeri, A., Falck, J., Lukas, C., Bartek, J., Smith, G. C. M., Lukas, J., Jackson, S. P. 2006. "ATM- and cell cycle-dependent regulation of ATR in response to DNA double-strand breaks". Nature Cell Biology, 8(1), 37–45.
- Jelicic, P., Levine, D. A. 2014. "New insights into PARP inhibitors' effect on cell cycle and homology-directed DNA damage repair". Molecular Cancer Therapeutics, 13(6), 1645–1654.
- Jensen, R. B., Carreira, A., Kowalczykowski, S. C. 2010. "Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination". Nature.
- Kastan, M. B., Bartek, J. 2004. "Cell-cycle checkpoints and cancer". Nature, 432(7015), 316–323.
- Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R. K., Audeh, M. W., Friedlander, M., Balmaña, J., ... Domchek, S. M. 2015. "Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation". Journal of Clinical Oncology.
- Khanna, K. K., Jackson, S. P. 2001. "DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection". Nature Genetics, 27(3), 247–254.
- Kobayashi, J., Tauchi, H., Sakamoto, S., Nakamura, A., Morishima, K., Matsuura, S., ... Komatsu, K. 2002. "NBS1 localizes to gamma-H2AX foci through interaction with the FHA/BRCT domain", 12(21).
- Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I., D'Andrea, A. D. 2015. "Homologous recombination deficiency: Exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer". Cancer Discovery, 5(11), 1137–1154.
- Krejci, L., Altmannova, V., Spirek, M., Zhao, X. 2012. "Homologous recombination and its regulation.". Nucleic acids research, 40(13), 5795–5818.
- Krishnakumar, R., Kraus, W. L. 2010. "The PARP Side of the Nucleus: Molecular Actions, Physiological Outcomes, and Clinical Targets". Molecular Cell, 39(1), 8–24.
- Kulaberoglu, Y., Gundogdu, R. and Hergovich, A. 2016. "The Role of p53/p21/p16 in DNA-Damage Signaling and DNA Repair". İçinde *Genome Stability* (ss. 243–253).
- Lee, J.-H., Paull, T. T. 2004. "Direct Activation of the ATM Protein Kinase by the Mre11/Rad50/Nbs1 Complex". Science, 304(5667), 93–96.
- Lee, J. H., Paull, T. T. 2005. "ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-Nbs1 complex". Science, 308(5721), 551–554.
- Li, S., Topatana, W., Juengpanich, S., Cao, J., Hu, J., Zhang, B., ... Chen, M. 2020. "Development of synthetic lethality in cancer: molecular and cellular classification". Signal Transduction and Targeted Therapy, 5(1).
- Lindahl, T., Barnes, D. E. 2000. "Repair of endogenous DNA damage.". Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, 65, 127–133.
- Lindahl, Tomas, Nyberg, B. 1972. "Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid". Biochemistry, 11(19), 3610–3618.
- Loeb, L. A., Harris, C. C. 2008. "Advances in chemical carcinogenesis: A historical review and prospective". Cancer Research, 68(17), 6863–6872.
- Lord, C. J., Ashworth, A. 2013. "Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers". Nature Medicine, 19(11), 1381–1388.
- Lord, C. J., Ashworth, A. 2016. "BRCAness revisited". Nature Reviews Cancer, 16(2), 110–120.
- Lord, C. J., Ashworth, A. 2017. "PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic". Science, 355(6330), 1152–1158.
- Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Ashworth, A. 2015. "Synthetic Lethality and Cancer Therapy: Lessons Learned from the Development of PARP Inhibitors". Annual Review of Medicine, 66(1), 455–470.
- Luo, J., Solimini, N. L., Elledge, S. J. 2009. "Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-oncogene Addiction". Cell, 136(5), 823–837.

- Ma, M., Rodriguez, A., Sugimoto, K. 2020. "Activation of ATR-related protein kinase upon DNA damage recognition". *Current Genetics*.
- Maréchal, A., Zou, L. 2015. "RPA-coated single-stranded DNA as a platform for post-translational modifications in the DNA damage response". *Cell Research*.
- Mateo, J., Lord, C. J., Serra, V., Tutt, A., Balmaña, J., Castroviejo-Bermejo, M., ... De Bono, J. S. 2019. "A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective". *Annals of Oncology*, 30(9), 1437–1447.
- Matsuoka, S., Ballif, B. A., Smogorzewska, A., McDonald, E. R., Hurov, K. E., Luo, J., ... Elledge, S. J. 2007. "ATM and ATR Substrate Analysis Reveals Extensive Protein Networks Responsive to DNA Damage". *Science*, 316(5828), 1160–1166.
- Menendez, D., Inga, A., Resnick, M. A. 2009. "The expanding universe of p53 targets". *Nature Reviews Cancer*, 9(10), 724–737.
- Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., ... Matulonis, U. A. 2016. "Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.-G., Oaknin, A., Friedlander, M., ... DiSilvestro, P. 2018. "Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer". *New England Journal of Medicine*.
- Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N., Fleming, G. F., ... Monk, B. J. 2019. "Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial". *The Lancet Oncology*.
- Morales, J. C., Li, L., Fattah, F. J., Dong, Y., Bey, E. A., Patel, M., ... Boothman, D. A. 2014. "Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases". *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 24(1), 15–28.
- Murai, J., Huang, S. -y. N., Das, B. B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshow, J. H., ... Pommier, Y. 2012. "Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors". *Cancer Research*, 72(21), 5588–5599.
- Nandal, S., Burt, T. 2017. "Integrating pharmacoproteomics into early-phase clinical development: State-of-the-art, challenges, and recommendations". *International Journal of Molecular Sciences*.
- Negrini, S., Gorgoulis, V. G., Halazonetis, T. D. 2010. "Genomic instability — an evolving hallmark of cancer". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 220–228.
- Nickoloff, J. A., Jones, D., Lee, S. H., Williamson, E. A., Hromas, R. 2017. "Drugging the Cancers Addicted to DNA Repair". *Journal of the National Cancer Institute*, 109(11).
- Noordermeer, S. M., van Attikum, H. 2019. "PARP Inhibitor Resistance: A Tug-of-War in BRCA-Mutated Cells". *Trends in Cell Biology*, 29(10), 820–834.
- Norquist, B., Wurz, K. A., Pennil, C. C., Garcia, R., Gross, J., Sakai, W., ... Swisher, E. M. 2011. "Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas". *Journal of Clinical Oncology*, 29(22), 3008–3015.
- O'Connor, M. J. 2015. "Targeting the DNA Damage Response in Cancer". *Molecular Cell*, 60(4), 547–560.
- Oza, A. M., Tinker, A. V., Oaknin, A., Shapira-Frommer, R., McNeish, I. A., Swisher, E. M., ... Kristeleit, R. S. 2017. "Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2". *Gynecologic Oncology*.
- Pagliarini, R., Shao, W., Sellers, W. R. 2015. "Oncogene addiction: pathways of therapeutic response, resistance, and road maps toward a cure". *EMBO reports*, 16(3), 280–296.
- Panier, S., Durocher, D. 2013. "Push back to respond better: regulatory inhibition of the DNA double-strand break response". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(10), 661–672.
- Paull, T. T. 2015. "Mechanisms of ATM activation". *Annual Review of Biochemistry*, 84, 711–738.

- Pettitt, S. J., Krastev, D. B., Brandsma, I., Dréan, A., Song, F., Aleksandrov, R., ... Lord, C. J. 2018. "Genome-wide and high-density CRISPR-Cas9 screens identify point mutations in PARP1 causing PARP inhibitor resistance". *Nature Communications*, 9(1), 1849.
- Pilié, P. G., Gay, C. M., Byers, L. A., O'Connor, M. J., Yap, T. A. 2019. "PARP inhibitors: Extending benefit beyond BRCA-mutant cancers". *Clinical Cancer Research*, 25(13), 3759–3771.
- Pilié, P. G., Tang, C., Mills, G. B., Yap, T. A. 2019. "State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer". *Nature Reviews Clinical Oncology*.
- Pines, A., Vrouwe, M. G., Martejn, J. A., Typas, D., Luijsterburg, M. S., Cansoy, M., ... Mullenders, L. 2012. "PARP1 promotes nucleotide excision repair through DDB2 stabilization and recruitment of ALC1". *Journal of Cell Biology*, 199(2), 235–249.
- Relling, M. V., Evans, W. E. 2015. "Pharmacogenomics in the clinic". *Nature*.
- Robson, M. E., Tung, N., Conte, P., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., ... Domchek, S. M. 2019. "OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer". *Annals of Oncology*.
- Roden, D. M., McLeod, H. L., Relling, M. V., Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., Van Driest, S. L. 2019. "Pharmacogenomics". *The Lancet*.
- Rose, M., Burgess, J. T., O'Byrne, K., Richard, D. J., Bolderson, E. 2020. "PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(September), 1–22.
- Settleman, J. 2012. "Oncogene addiction". *Current Biology*, 22(2), 43–44.
- Sharma, S. V., Settleman, J. 2007. "Oncogene addiction: Setting the stage for molecularly targeted cancer therapy". *Genes and Development*, 21(24), 3214–3231.
- Simhadri, S., Vincelli, G., Huo, Y., Misenko, S., Foo, T. K., Ahlskog, J., ... Xia, B. 2019. "PALB2 connects BRCA1 and BRCA2 in the G2/M checkpoint response". *Oncogene*, 38(10), 1585–1595.
- Somlo, G., Frankel, P. H., Luu, T. H., Ma, C., Arun, B., Garcia, A., ... Weitzel, J. N. 2013. "Efficacy of the combination of ABT-888 (veliparib) and carboplatin in patients with BRCA-associated breast cancer.". *Journal of Clinical Oncology*.
- Speidel, D. 2015. "The role of DNA damage responses in p53 biology". *Archives of Toxicology*, 89(4), 501–517.
- Stover, E. H., Konstantinopoulos, P. A., Matulonis, U. A., Swisher, E. M. 2016. "Biomarkers of response and resistance to DNA repair targeted therapies". *Clinical Cancer Research*, 22(23), 5651–5660.
- Sy, S. M. H., Huen, M. S. Y., Chen, J. 2009. "PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 28(106), 7155–7160.
- Syed, A., Tainer, J. A. 2018. "The MRE11-RAD50-NBS1 Complex Conducts the Orchestration of Damage Signaling and Outcomes to Stress in DNA Replication and Repair". *Annual Review of Biochemistry*, 87, 263–294.
- Tisi, R., Vertemara, J., Zampella, G., Longhese, M. P. 2020. "Functional and structural insights into the MRX/MRN complex, a key player in recognition and repair of DNA double-strand breaks". *Computational and Structural Biotechnology Journal*.
- Topatana, W., Juengpanich, S., Li, S., Cao, J., Hu, J., Lee, J., ... Cai, X. 2020. "Advances in synthetic lethality for cancer therapy: Cellular mechanism and clinical translation". *Journal of Hematology and Oncology*, 13(1), 1–22.
- Trenner, A., Sartori, A. A. 2019. "Harnessing DNA Double-Strand Break Repair for Cancer Treatment". *Frontiers in Oncology*, 9(1388), 1–10.
- Turner, N. C., Lord, C. J., Iorns, E., Brough, R., Swift, S., Elliott, R., ... Ashworth, A. 2008. "A synthetic lethal siRNA screen identifying genes mediating sensitivity to a PARP inhibitor". *EMBO Journal*.

- Turner, N., Tutt, A., Ashworth, A. 2004. "Hallmarks of "BRCAness" in sporadic cancers". *Nature Reviews Cancer*.
- Vilenchik, M. M., Knudson, A. G. 2003. "Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 12871–12876.
- Wahl, G. M., Linke, S. P., Paulson, T. G., Huang, L. C. 1997. "Maintaining genetic stability through TP53 mediated checkpoint control.". *Cancer surveys*, 29, 183–219.
- Weinstein, I. B., Joe, A., Felsher, D. 2008. "Oncogene Addiction". *Cancer Research*, 68(9), 3077–3080.
- Weinstein, I. Bernard, Joe, A. K. 2006. "Mechanisms of Disease: Oncogene addiction - A rationale for molecular targeting in cancer therapy". *Nature Clinical Practice Oncology*, 3(8), 448–457.
- Wheeler, H. E., Maitland, M. L., Dolan, M. E., Cox, N. J., Ratain, M. J. 2013. "Cancer pharmacogenomics: Strategies and challenges". *Nature Reviews Genetics*.
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., ... Klein, T. E. 2012. "Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.
- Yao, Y., Dai, W. 2014. "Genomic Instability and Cancer.". *Journal of carcinogenesis & mutagenesis*, 5.
- Yata, K., Lloyd, J., Maslen, S., Bleuyard, J. Y., Skehel, M., Smerdon, S. J., Esashi, F. 2012. "Plk1 and CK2 Act in Concert to Regulate Rad51 during DNA Double Strand Break Repair". *Molecular Cell*, 45(3), 371–383.
- Zhao, Q., Lan, T., Su, S., Rao, Y. 2019. "Induction of apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells by a PARP1-targeting PROTAC small molecule". *Chemical Communications*, 55(3), 369–372.
- Zhao, W., Hu, H., Mo, Q., Guan, Y., Li, Y., Du, Y., Li, L. 2019. "Function and mechanism of combined PARP-1 and BRCA genes in regulating the radiosensitivity of breast cancer cells.". *International journal of clinical and experimental pathology*.
- Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S., Paz-Ares, L. 2016. "Current Challenges in Cancer Treatment". *Clinical Therapeutics*.