

· 药咖论坛 ·
INSIDERS FORUM



合成致死类药物的定量系统药理模型研究与应用进展

肖霞^{1#}, 洪峻^{1#}, 边康麒², 赵宸^{1*}

(1. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166)

【摘要】合成致死作为一种精准靶向肿瘤细胞的治疗策略, 在癌症治疗中已展现出巨大应用潜力。由于合成致死涉及多条修复通路, 其药物靶点研究已从聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 扩展至多个新靶点, 相关药物已陆续进入关键临床研究阶段。尽管合成致死类药物具有显著的特异性抗癌疗效, 但其临床研究仍面临耐药、血液学毒性等挑战。综述详细总结了合成致死领域多个靶点的作用机制及相关定量系统药理学 (quantitative systems pharmacology, QSP) 模型研究进展, 探讨 QSP 建模通过整合多尺度机制与实验数据, 预测合成致死类药物的临床疗效及血液学毒性, 从而在临床给药方案设计、剂量优化、联合疗法筛选等方面发挥指导作用, 旨在从系统角度精准推动该类药物的临床转化, 提升患者临床获益并降低安全性风险。

【关键词】定量系统药理学; 合成致死; 血液学毒性; 模型引导的药物研发

【中图分类号】R979.1; R96

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2026) 06-0485-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511170914

Advances in Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Synthetic Lethality Drug Research and Development: from Mechanism to Application

XIAO Xia¹, HONG Jun¹, BIAN Kangqi², ZHAO Chen¹

(1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

【Abstract】 Synthetic lethality has emerged as a promising therapeutic strategy for precision targeting of tumor cells in cancer treatment. As it involves multiple DNA repair pathways, drug target research in this field has expanded from poly ADP-ribose polymerase (PARP) to many novel targets, with related therapies advancing progressively into pivotal clinical trials. Although synthetic lethality drugs can demonstrate significant and specific anticancer efficacy, their clinical development still faces such challenges as acquired resistance and hematological toxicity. To address these limitations, this review comprehensively summarizes the mechanisms of action of multiple targets in the synthetic lethality field and the research progress of quantitative systems pharmacology (QSP) models. QSP modeling, by integrating multi-scale mechanisms and experimental data, enables the prediction of clinical efficacy and hematological toxicity of synthetic lethality drugs. It plays a guiding role in clinical dosing regimen design, dose optimization, and combination therapy screening, thereby advancing the precise clinical translation of such drugs from a systems perspective, aiming to enhance patient clinical benefits and reduce safety risks.

【Key words】 quantitative systems pharmacology; synthetic lethality; hematologic toxicity; model-informed drug development

合成致死作为肿瘤治疗的重要策略, 通过靶向 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 网

络, 已在同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 阳性肿瘤的治疗中显示出显著疗效。然而, 合成致死类药物的获得性耐药以及联合疗法中出现的骨髓抑制等毒性问题, 仍是当前临床应用和新药研发中亟待解决的关键问题。近年来, 基于定量系统药理学 (quantitative systems pharmacology, QSP) 建模方法, 通过整合多尺度实验数据与定量模拟分析, 为解析合成致死相互作用、优化给药策略及预测药物毒性谱提供了新思路。本综述系统梳理合成致死关键靶点的发现

贡献等同

接受日期: 2025-12-08

基金项目: 江苏省科技厅创新能力建设计划项目 (No. BM2023004); 中国科协青年人才托举工程 (No. YESS20210160); 南京医科大学引进人才科研启动基金 (No. NMUR20210006)

*通信作者: 赵宸, 教授, 博士生导师

研究方向: 疾病-药物研究与临床试验中的 QSP 定量系统药理建模与虚拟临床试验技术

E-mail: chenzhao22@njmu.edu.cn

及相关药物研究进展,并重点探讨QSP模型在解析药物疗效机制、降低血液学毒性及指导临床转化方面的应用与挑战。

1 合成致死:从遗传现象到靶向治疗策略

1.1 合成致死概述

“合成致死”概念起源于20世纪初的果蝇遗传学研究。1922年,Calvin Bridges在黑腹果蝇杂交实验中首次观察到这一现象:当2条非同源染色体上的隐性突变单独存在时,果蝇个体均可正常存活;但当这2个突变同时纯合时,会导致果蝇在胚胎或成虫阶段死亡^[1]。1946年,Dobzhansky将此类表型正式命名为“合成致死”,并将其定义为:仅当2个非等位基因同时发生遗传失活突变时才出现致死表型,任一基因单独突变均不影响个体存活^[2]。20世纪中叶,随着分子生物学和遗传学的快速发展,人们对基因突变在癌症发生中的作用有了更深入的了解。1997年,Hartwell和Dulic首次提出将合成致死效应应用于癌症治疗的设想^[3]。此后,合成致死效应逐渐从模式生物研究拓展至人类疾病领域。2005年,2个英国研究团队同时发现了乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 1/2突变与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂之间存在合成致死关系,首次将PARP抑制剂引入*BRCA*突变肿瘤的治疗,开启了合成致死效应在精准抗癌领域的全新应用阶段^[4-5]。

正常细胞在应对DNA损伤时,主要依赖多种相互关联的修复途径来维持基因组稳定性,其中包括以*BRCA1/2*为核心的同源重组修复(homologous recombination, HR)和由PARP介导的碱基切除修复(base excision repair, BER)^[6]。大量研究表明,乳腺癌和卵巢癌与*BRCA1/2*突变密切相关;此外,其他一些癌种的肿瘤细胞也存在*BRCA1/2*突变,并表现出同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)^[7-9]。2014年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个PARP抑制剂olaparib用于*BRCA*突变型卵巢癌治疗^[10]。这一里程碑事件标志着合成致死策略从基础研究成功走向临床应用,并开启了针对合成致死靶点的药物开发热潮。

1.2 DNA损伤应答网络概述

DDR网络是细胞维持基因组稳定性的关键机制,其可通过识别和修复DNA损伤来防止突变的积累^[11-12]。DDR网络涉及多种修复途径,可根据损伤类型和细胞周期阶段实现协同激活。双链断裂(double-strand break, DSB)是最严重的DNA损伤

类型之一,其主要通过HR、非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)和替代末端连接(alternative end joining, Alt-EJ)3种途径进行修复^[13]。HR属于高保真修复机制,主要发生于S期和G₂期,依赖于姐妹染色单体作为修复模板,通过Rad51蛋白复合体介导,可确保DNA序列的准确修复^[14]。NHEJ是DSB修复的主要途径,尤其在G₁期和非增殖细胞中起主导作用,主要通过直接连接断裂末端来修复DSB,但可能会引入小的插入或缺失^[15-16]。Alt-EJ是一种与NHEJ相关的修复途径,但两者的作用机制有所不同,Alt-EJ通常在NHEJ途径受阻时发挥作用^[16]。

单链断裂(single-strand break, SSB)通常由氧化应激或碱基损伤引起,主要通过BER和单链断裂修复(single-strand break repair, SSBR)2种途径进行修复。BER主要修复小的碱基损伤,如氧化损伤或脱嘌呤/脱嘧啶位点,该修复途径由多种酶参与,包括DNA糖基化酶、AP内切酶和DNA聚合酶^[17]。SSBR主要修复由氧化应激或DNA损伤剂引起的SSB,其修复过程涉及多种蛋白复合体^[18]。细胞周期检验点是DDR网络的重要组成部分,通过监测DNA损伤状态来调节细胞周期进程,确保DNA损伤在细胞分裂前完成修复。DNA发生损伤后,共济失调毛细血管扩张和Rad3相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)会快速磷酸化细胞周期检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHK1)的丝氨酸317和丝氨酸345位点,使其高度活化^[19]。活化的CHK1会磷酸化多个下游靶点,导致细胞周期停滞,激活DNA修复途径,并在DNA损伤严重时诱导细胞凋亡^[20]。WEE1 G₂检查点激酶(WEE1 G₂ checkpoint kinase, WEE1)通路通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性,阻止细胞进入有丝分裂,确保DNA损伤修复完成前细胞发生有丝分裂^[21]。上述机制能够协同保障细胞在面对DNA损伤时能有效修复,从而维持基因组稳定性和细胞正常生理功能。近年来,针对WEE1、ATR和CHK1等关键DDR通路蛋白的抑制剂,已在部分癌症类型患者中显现出初步临床疗效,进一步证实了DDR网络在癌症治疗领域的潜在应用价值^[22]。

1.3 合成致死类药物临床治疗的挑战

尽管HRD作为合成致死重要通路已在肿瘤治疗中展现出巨大潜力,但目前仍存在诸多亟待解决的临床问题。首先,HRD检测的异质性为精准诊断带来挑战。HRD状态在不同肿瘤类型、不同患者之间以及同一患者的不同肿瘤部位均存在显著差异,这使得准确识别HRD阳性患者变得复杂^[23-24]。例

如,部分肿瘤初始检测为 HRD 阳性,但在治疗或肿瘤进展过程中可能转变为 HRD 阴性,这种动态变化增加了治疗决策的难度^[25-26]。其次,合成致死类药物的耐药机制也日益受到关注。以 PARP 抑制剂为例,BRCA 功能重新激活、复制叉保护等机制均可能导致 PARP 抑制剂耐药,从而限制其长期疗效^[27-28]。此外,贫血、中性粒细胞减少和血小板减少等血液学毒性是合成致死类药物治疗期间的常见不良事件^[29-30],这些安全风险可能会导致其停药,并降低与化疗或其他疗法联合使用的可能性。

2 合成致死类药物

2.1 PARP 抑制剂

PARP1/2 抑制剂通过与 PARP 结合形成 PARP-DNA 复合物,抑制 PARP 酶活性,从而阻断 DNA 损伤修复,诱导细胞凋亡。该作用机制在具有 HRD 特征的肿瘤细胞中表现出显著的合成致死效应。目前,已有多种 PARP1/2 抑制剂获批上市,包括 olaparib、niraparib、rucaparib、talazoparib 等^[31-32]。Olaparib 是首个获批的 PARP 抑制剂,于 2014 年获 FDA 批准用于 BRCA 突变型卵巢癌的治疗^[10]。近期研究表明,PARP 抑制剂的临床应用可进一步扩展至非 BRCA 突变的癌症患者群体^[33-35]。许多国内药企也已研发多款 PARP 抑制剂并已获批上市,例如 pamiparib 和 fluzoparib 已被批准用于治疗卵巢癌,且在开展针对多种实体肿瘤的临床试验^[36-37]。

PARP 捕获效能(PARP-trapping potency)是衡量 PARP 抑制剂将 PARP1/2 酶“锁”在 DNA 损伤位点、形成稳定 PARP-DNA 复合物并由此产生细胞毒性能力的定量指标^[38]。该效能决定了 PARP 抑制剂将 PARP 转化为 DNA 毒性剂的效率,捕获效能越高,对 HRD 肿瘤细胞的合成致死效应越强^[39]。例如,talazoparib 以高 PARP 捕获效能著称,每日用药剂量仅为 1 mg,而其他 PARP 捕获效能较低的 PARP 抑制剂通常需要数百毫克剂量^[40]。尽管高 PARP 捕获效能能够增强药效,但也可能增加对骨髓等增殖组织的毒性,从而影响治疗安全性。

目前,已上市的多款非选择性 PARP1/2 抑制剂所引发的血液毒性问题,已成为临床应用中的重要难题。近年来,随着 PARP 抑制剂研发的持续推进,人们对 PARP1 和 PARP2 功能差异的认识也逐步深入。PARP1 在 DNA 损伤应答中起主导作用,PARP2 的功能则相对次要,但 PARP2 在维持造血干细胞基因组完整性方面发挥至关重要的作用^[41-42]。因此,近年来高选择性 PARP1 抑制剂(如 AZD5305)已成为研发热点。临床前研究显示,

AZD5305 是一种强效的选择性 PARP1 捕获剂,即使在高浓度条件下也未检测到 PARP2 的捕获作用;相比之下,olaparib、niraparib 和 talazoparib 在相似浓度下均会诱导 PARP1 和 PARP2 的捕获^[43],提示 AZD5305 在临床毒性方面可能具有潜在优势。

2.2 ATR 抑制剂

ATR 信号通路的关键功能之一是调节 DNA 损伤后的 G₂/M 细胞周期检查点。DNA 损伤发生后,ATR 通过磷酸化 CHK1,激活其激酶活性,进而调控细胞周期进程及 DNA 修复^[44]。然而,当 ATR 被抑制时,基因组中会出现大量单链 DNA,导致复制叉大规模崩塌,进而引发细胞死亡,即所谓的“复制灾难”。同时,由于 ATR 信号通路被抑制,功能性检查点缺失,细胞会过早进入有丝分裂,导致 DNA 损伤加剧,从而引发有丝分裂灾难(mitotic catastrophe, MC)^[45-46]。

值得注意的是,ATR 在多数肿瘤细胞中的功能比在正常细胞中更为关键。这主要是因为肿瘤细胞常携带已激活的致癌基因,这些基因破坏了正常的细胞周期调控机制,使得肿瘤细胞更加依赖 ATR 信号通路^[47-48]。因此,ATR 作为一种极具潜力的抗肿瘤靶点,受到广泛关注。目前,多款 ATR 抑制剂正处于研发阶段,部分药物已进入临床试验阶段^[49-50]。Ceralasertib (AZD6738)是由阿斯利康开发的一种口服、高选择性 ATR 抑制剂,目前正在进行多项临床试验以评估其在多种类型肿瘤中的安全性和有效性^[51-52]。

2.3 CHK 抑制剂

CHK 抑制剂因能够增强放疗和化疗效果而在癌症治疗中受到广泛关注^[53]。CHK1 和 CHK2 是 2 种主要的检查点激酶,在细胞周期调控特别是 DNA 损伤响应过程中发挥关键作用^[54]。CHK1 主要负责在 DNA 损伤时抑制细胞进入有丝分裂,CHK2 则在 G₁/S 和 G₂/M 检查点中发挥作用^[55]。CHK 抑制剂通过抑制上述检查点信号通路,阻止癌细胞在 DNA 损伤后进行修复,最终导致细胞死亡。在 CHK 类抑制剂中,CHK1 是目前的主要研究靶点。

目前,进入临床研究的 CHK 抑制剂主要包括 prexasertib、SRA737、AZD7762、MK-8776 等^[56-59]。其中,prexasertib (LY2606368)的研究进展较为突出。一项针对 BRCA 野生型高级别浆液性卵巢癌患者的 II 期临床试验结果证实,prexasertib 具有抗肿瘤活性和可接受的安全性;对于 BRCA 突变型患者,prexasertib 单药或与 olaparib 联用的研究也已进入 I 期临床研究阶段^[60]。此外,近期临床研究结果显示,prexasertib 与伊立替康联用治疗复发/难治性促

结缔组织增生性小圆细胞肿瘤患者的客观缓解率可达32%^[61]。SRA737是一种高选择性口服CHK1抑制剂,临床前研究表明,其对PARP抑制剂耐药的BRCA突变及CCNE1扩增型卵巢癌模型具有显著抗肿瘤活性,并能延长荷瘤动物的生存期,为该药物在特定分子分型患者中的后续临床开发提供了依据^[62]。一项AZD7762与吉西他滨联用的I期临床试验结果显示,尽管在部分晚期实体瘤患者中观察到抗肿瘤活性,但出现了不可预测的剂量限制性心脏毒性;其与吉西他滨(1 000 mg·m⁻²)联用时的最大耐受剂量被确定为30 mg,最终因心脏毒性问题,AZD7762的临床开发被迫终止^[63]。

2.4 USP1, POLQ, DNA-PKcs 抑制剂

随着对合成致死治疗机制的深入研究,泛素特异性蛋白酶1(ubiquitin-specific peptidase 1, USP1)、DNA聚合酶θ(polymerase theta, POLQ)和DNA依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs)抑制剂作为新兴潜力靶点逐渐成为领域内的研究热点^[64]。

USP1是一种去泛素化酶,在DNA损伤修复过程中发挥重要作用。USP1通过去除泛素修饰,可调控同源重组修复过程中DNA修复蛋白的稳定性。USP1抑制剂通过干扰DNA修复机制,增强肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感性。研究表明,多款USP1抑制剂已在临床前研究中显示出抗肿瘤活性,部分药物已进入I期临床试验阶段^[65]。

POLQ是一种DNA合成酶,主要参与DNA断裂修复。POLQ抑制剂通过阻断该修复途径,可增强癌细胞对其他DNA损伤修复机制的依赖。POLQ在卵巢癌、乳腺癌等多种癌症中呈过表达,因此靶向POLQ有望成为特定类型癌症的潜在治疗新策略。近期研究表明,POLQ抑制剂与其他DNA损伤修复抑制剂联用能显著提高疗效,且对BRCA1/2缺陷型肿瘤细胞具有特异性杀伤作用^[66]。

DNA-PKcs是非同源末端连接修复通路的关键酶,在DNA双链断裂修复过程中发挥重要作用^[67]。DNA-PKcs抑制剂通过抑制该通路,增加肿瘤细胞内DNA损伤的积累,促进细胞死亡。目前已有DNA-PKcs抑制剂(如NU7441)进入临床试验阶段,并展现出良好的治疗潜力。初步临床结果表明,DNA-PKcs抑制剂能增强放疗效果,且与其他DNA修复抑制剂联用可能产生协同抗肿瘤作用^[68]。

2.5 合成致死类药物的血液学毒性

在合成致死策略下,该疗法尽管能有效诱导肿瘤细胞死亡,也难以避免对正常高增殖细胞产生影响,造血系统尤为显著。正常造血干细胞增殖活跃,并高度依赖DNA损伤修复机制。当合成致死疗法靶向关键修复通路时,这些细胞可能因修复受阻而发生DNA损伤积累,最终诱导细胞凋亡^[69]。因此,血液学毒性成为此类药物研发中的核心安全问题^[70],其主要临床表现为骨髓抑制,包括贫血、白细胞减少和血小板减少等(见表1)。

表1 合成致死类药物常见血液学毒性

靶点	在研/获批药物	主要临床进展	常见血液学不良事件	参考文献
PARP	olaparib	已上市	三级及以上不良事件为贫血[21.0% (41/196)],其他任意等级的不良事件为白细胞减少[17.3% (34/196)]、中性粒细胞减少[23.5% (46/196)]、血小板减少[16.3% (32/196)]	[71]
	niraparib	已上市	血小板减少[67.4% (326/484)],其中三级及以上占39.9% (193/484)、贫血[65.3% (316/484)],其中三级及以上占32.0% (155/484)、中性粒细胞减少[43.4% (210/484)],其中三级及以上占21.5% (104/484)]	[72]
	rucaparib	已上市	三级及以上常见不良事件为贫血[25.4% (59/232)]、其他任意等级不良事件为血小板减少[25.9% (60/232)]、白细胞减少[11.2% (26/232)]、中性粒细胞减少[22.8% (53/232)]	[73]
	talazoparib	已上市	贫血[64.6% (128/198)],其中三级及以上占40.9% (81/198)、中性粒细胞减少[32.3% (64/198)]、血小板减少[24.7% (49/198)]、白细胞减少[18.7% (37/198)]	[74]
	fluzoparib	已上市	三级及以上常见不良事件为贫血[25.1% (42/167)]、其他任意等级不良事件为血小板减少[50.3% (84/167)]、白细胞减少[56.9% (95/167)]、中性粒细胞减少[42.5% (71/167)]	[75]
ATR	ceralasertib (AZD6738)	I/II期临床	贫血[51.6% (16/31)],其中三级及以上占35.5% (11/31)、血小板减少[48.4% (15/31)],其中三级及以上占35.5% (11/31)、中性粒细胞减少[19.4% (6/31)],其中三级及以上占6.5% (2/31)]	[76]
	berzosertib (M6620/VX-970)	I/II期临床	贫血[67.6% (23/34)],其中三级及以上占14.7% (5/34)、血小板减少[50.0% (17/34)],其中三级及以上占23.5% (8/34)、中性粒细胞减少[70.6% (24/34)],其中三级及以上占47.1% (16/34)、白细胞减少[23.5% (8/34)],其中三级及以上占8.8% (3/34)]	[77]
	elimusertib	Ib期临床	贫血[88.1% (126/143)]、中性粒细胞减少[62.2% (89/143)]、血小板减少[29.4% (42/143)]、白细胞减少[25.9% (37/143)]	[78]

续表 1

靶点	在研/获批药物	主要临床进展	常见血液学不良事件	参考文献
	camonsertib	I/II期临床	贫血[97.5%（117/120），其中三级及以上占 58.3%（70/120）]、血小板减少[27.5%（33/120），其中三级及以上占 9.2%（11/120）]、中性粒细胞减少[27.5%（33/120），其中三级及以上占 14.2%（17/120）]、白细胞减少[11.7%（14/120），其中三级及以上占 3.3%（4/120）]	[79]
CHK	prexasertib	I/II期临床	贫血[31.4%（53/169），其中三级及以上占 10.7%（18/169）]、血小板减少[43.8%（74/169），其中三级及以上占 17.8%（30/169）]、中性粒细胞减少[42.6%（72/169），其中三级及以上占 37.9%（64/169）]	[80]
	SRA737	I/II期临床	中性粒细胞减少[15.9%（17/107），其中三级及以上 8.4% 占（9/107）]、贫血[15.0%（16/107）]	[81]
	LY2880070	II期临床	中性粒细胞减少[45.5%（5/11）]、贫血[63.6%（7/11）]、血小板减少（54.5%（6/11）]	[82]
	MK-8776	I期临床	血小板减少[31.7%（13/41）]、中性粒细胞减少[24.4%（10/41）]、贫血[22.0%（9/41）]	[83]
USP1	KSQ-4279	I期临床	贫血[36.0%（23/64）]	[84]
DNA-PK	peposertib	II期临床	贫血[31.6%（6/19）]	[85]
	AZD7648	I/IIa 期临床	贫血[28.6%（4/14）]、中性粒细胞减少[14.3%（2/14）]	[86]

PARP: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶; ATR: 共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关激酶; CHK: 细胞周期检查点激酶; USP1: 泛素特异性蛋白酶 1; DNA-PK: DNA 依赖性蛋白激酶

3 QSP 模型引导的合成致死类药物临床转化

3.1 探索合成致死类药物疗效的 QSP 模型

考虑到合成致死类药物作用通路的复杂性及潜在的血液毒性风险, 该领域药物研发需引入新的系统方法, 在保证合成致死类药物抗肿瘤活性的同时, 优化疗效与毒性的平衡, 从而提升该类药物的临床可用性与安全性。QSP 建模是一种新兴的药理学研究方法, 其整合系统生物学和定量药理学研究手段, 通过构建数学模型定量分析药物与生物系统之间的动态相互作用^[87]。QSP 模型能够整合从分子、细胞、组织、器官到整个人体的多尺度生理病理调

控事件, 从而系统性地描述和预测药物的临床疗效和毒性。近年来, QSP 模型已在全球前沿新药研发中发挥了重要作用^[88-91]。

在抗肿瘤药物的临床试验设计中, 传统的经验型药理模型通常基于药物已知量-效关系预测临床研究的用药剂量。然而, 在合成致死类药物联用治疗等复杂临床场景中, 经验型模型往往难以充分解析不同靶点药物之间的动态交互关系, 也无法有效揭示联合用药中合成致死效应的协同机制与疗效基础。相比之下, QSP 模型通过整合系统层面的病理和药理机制, 能够更精准地刻画合成致死通路中的多靶点协同效应与联合疗效 (见表 2)。

表2 合成致死疗效与毒性相关的定量药理模型

模型类别	模型概述	核心模型元素	参考文献
临床前体内药效 QSP 模型	模型描述了体外、小鼠体内肿瘤细胞和 DNA 损伤标志物变化, 预测了 ATR 抑制剂 ceralasertib 在临床不同给药方案下的疗效及临床有效起始剂量	肿瘤细胞周期变化过程、肿瘤结构、DNA 损伤标志物	[92]
体外药效 QSP 模型	基于模型对体外细胞毒性实验数据的重现, 预测 ATR 抑制剂 ceralasertib 和 PARP 抑制剂 olaparib 在不同剂量下的联用疗效	肿瘤细胞周期变化过程、ATR 抑制剂和 PARP 抑制剂的药物作用机制	[93]
临床前体内药效 QSP 模型	基于模型解释 ATR 抑制剂 gartisertib 和 PARP 抑制剂 talazoparib、rucaparib 的临床前实验数据, 并模拟不同复杂给药方案下的疗效表现	肿瘤细胞周期变化过程、DNA 损伤修复机制	[94]
半机制血液学毒性模型	采用简化的房室结构, 假设细胞成熟过程可通过在不同房室间的转运来表征, 主要用于描述血细胞群体的宏观动力学	细胞增殖、细胞迁移、负反馈调节	[95]
机制血液学毒性模型	基于中性粒细胞的生理生成过程, 构建了细胞动力学模型, 描述其增殖、分化、组织间迁移及内/外源性因子 (如 G-CSF) 的调控	细胞发育周期、组织分布 (骨髓/外周血)、细胞因子信号通路	[96]
体外血液学毒性 QSP 模型	整合体外多谱系血细胞的毒性测定数据, 通过机制模型解析药物对造血层级系统中各特定细胞谱系的直接与间接作用机制	多谱系造血路径、谱系特异性药效参数、系统稳态参数	[97]

QSP: 定量系统药理学; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子

Checkley 等^[92]构建了一种机制性数学模型,用于指导 ATR 抑制剂 ceralasertib 的临床剂量选择和给药方案设计。该模型整合了细胞周期模块和肿瘤结构模块,能够描述肿瘤细胞在活性增殖的肿瘤外壳和惰性增殖的肿瘤内核之间的转移过程。具体而言,活性增殖外壳中的肿瘤细胞能够进行细胞周期进程(G_1 -S- G_1 /M 期),并在此过程中产生 DNA 损伤细胞;内核中的细胞则处于细胞周期停滞状态。当给予 ceralasertib 时,它通过抑制 DNA 损伤的修复,促进细胞死亡,从而耗竭活性增殖的肿瘤外壳。随后,来自惰性内核的肿瘤细胞会取代外壳中的肿瘤细胞,导致肿瘤总体积的缩小。整合后的 QSP 模型成功再现了小鼠异种移植瘤实验模型中不同给药方案下的肿瘤生长变化等数据。该模型进一步预测了 ceralasertib 单药治疗的临床疗效以及在不同剂量下与放疗联合用药的疗效,并通过肿瘤体积模拟确定了潜在临床有效剂量,从而为该药物的临床剂量选择提供科学依据。

在合成致死类药物治疗中,肿瘤患者对同一治疗方案的应答可能呈现高度异质性,并呈动态演变特征。部分患者可能存在原发耐药,另有部分患者在初始治疗缓解后可能出现获得性耐药,最终导致疾病进展。为应对此类挑战,联合治疗策略已成为当前研究的热点^[98]。目前已有多项临床试验评估了合成致死类药物联用方案(如 PARP 抑制剂与 ATR 抑制剂联用)的治疗潜力^[99-100]。

Pugh 等^[93]探究了 ATR 抑制剂 ceralasertib 和 PARP 抑制剂 olaparib 在 *ATM* 缺失型肿瘤细胞中的联合作用。相较于 Checkley 等^[92]开发的模型,此模型在结构上更为简化,仅通过细胞周期模块描述肿瘤细胞的增殖情况而未包含详细的肿瘤结构信息。此外,该模型描述了 2 种药物的作用机制:ceralasertib 不仅抑制 S 期损伤细胞的修复,还加速 G_2 /M 期损伤细胞的死亡;olaparib 则促进 G_1 期细胞损伤并抑制 G_2 期损伤细胞的修复。研究人员利用体外细胞毒性实验数据对模型参数进行校准,以预测不同剂量下联合用药的体外疗效,并证实联合效果优于单药加和,提示两药具有潜在协同作用。模型分析进一步表明,将 olaparib 剂量提高至 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 并固定 ceralasertib 剂量为 $0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,可使细胞活性降低至初始水平的 10%,显著增强抗肿瘤药效。该研究为低剂量短程联合用药方案提供了理论依据,表明数学机制性模型可提前筛选最优剂量组合,降低实验成本,后续还可将模型预测扩展至体内层面以指导临床给药方案设计。

Villette 等^[94]也构建了一种临床前 QSP 模型,

旨在指导 DDR 联合疗法(PARP 抑制剂和 ATR 抑制剂)的转化研究。该模型采用 PARP 抑制剂 rucaparib 和 talazoparib 及 ATR 抑制剂 gartisertib 的临床前动物体内数据校准模型参数,成功描述了 rucaparib 和 talazoparib 的单药治疗效果及与 gartisertib 的联用治疗效果。该模型的药效学部分主要由细胞周期模块和 DDR 模块组成。其中,DDR 模块详细刻画了 2 种 DNA 损伤类型(SSB 和 DSB),并假设每种损伤均存在 2 条平行的修复途径:2 条由 PARP 介导,另 2 条由 ATR 介导。该模型成功重现了不同实验组(包括 *BRCA* 突变、HRD 阳性或阴性)在单药和联合治疗下的小鼠体内肿瘤生长抑制数据,并揭示了在致病机制驱动基础上,无需引入额外的“协同因子”,即可自然产生联合用药的协同效应。此外,该模型还成功预测了 PARP 抑制剂与 ATR 抑制剂联用在间歇给药方案下的疗效,证明该联合用药方案在间歇给药时仍具有抗肿瘤能力。该 QSP 模型框架为未来 DDR 靶向治疗的机制研究及临床试验设计(如临床剂量优化和给药策略设计)提供了高效的高通量模拟工具。

3.2 使用 QSP 模型描述合成致死类药物引起的血液学毒性

合成致死类药物通常伴随一定程度的血液学毒性,主要源于对其 DNA 修复或细胞周期通路的靶向作用,从而影响正常造血系统中依赖上述通路维持基因组稳定性的细胞功能。造血系统细胞的动态变化受复杂的增殖分化网络及细胞因子调控,当关键通路被抑制时,处于增殖期的细胞尤其易受损^[101-102]。为定量解析这一过程,QSP 模型可为血液学毒性的机制研究与临床风险预测提供重要依据,通过分析药物对造血系统的时序性影响,支持血液学毒性风险评估与给药策略优化。鉴于合成致死类药物血液学毒性预测模型的框架总体与文献中化疗药物血液学毒性研究所使用的模型框架类似,下文将基于该框架展开论述。

Friberg 模型是血液学毒性研究中较为经典且应用广泛的定量药理模型,其核心包括 3 个组成部分:细胞增殖、细胞迁移(从骨髓至外周血的传导)以及负反馈调节^[95]。该模型参数主要分为两大类:一类是描述人体造血系统固有特性的系统参数(包括基线细胞计数、平均成熟时间和反馈强度),另一类是反映药物毒性强度的药物参数(如药效强度或半效浓度)。在模型构建过程中,研究人员首先基于多西他赛、紫杉醇和依托泊苷的临床数据(共 1 000 余例患者,近 5 000 个观测点)进行模型开发和参数估计。随后,利用 2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、伊立

替康和长春氟宁的独立数据集(共200余例患者,1700余个观测点)对模型的预测性能进行验证。总体而言,该模型对不同化疗药物引起的中性粒细胞和白细胞动态变化过程具有良好的描述潜力,在简化复杂生理机制的同时保持较好的预测准确性,已成为评估化疗药物和血液学毒性药物骨髓抑制效应的经典框架^[101-103],由于其机制的可迁移性,该模型也被多次应用于合成致死类药物的血液学毒性预测。

在Friberg模型基础上,Ho等^[96]进一步将粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)信号通路及中性粒细胞边缘池纳入定量模型预测体系。该研究构建了从中性粒细胞凋亡驱动白介素23产生,经T细胞活化、白介素17释放,最终促使基质细胞分泌G-CSF的信号通路,从而实现对内源性G-CSF调控机制的动态模拟。同时,该模型引入与细胞循环池处于动态平衡的边缘池,用以描述炎症状态下中性粒细胞自血管壁储备快速动员入血的生理过程,弥补了原模型在急性炎症响应描述方面的不足。在模型构建方法上,研究人员首先基于稳态水平确定基础生理参数,结合G-CSF外源给药数据校准其药动学-药效学关系,再分别利用脂多糖刺激实验数据与多西他赛化疗临床数据,对炎症快速响应模块与化疗骨髓抑制模块进行针对性参数估计。该模型在统一框架下实现了对炎症(快速)与化疗(慢速)2种不同时间尺度所引起中性粒细胞动态响应的机制性描述,同时也为其他血液学细胞毒性预测提供一定参考。

Friberg模型与Ho模型分别代表了血液学毒性建模研究的不同发展阶段。Friberg模型凭借其参数精简、可迁移性强的特点,已在临床前至临床转化阶段的药物毒性比较与剂量优化中得到广泛应用。然而,该模型对生理机制的简化处理也使其存在一定局限。在此背景下,Ho模型通过引入G-CSF信号通路及中性粒细胞边缘池动态,显著提升了模型的生理相关性及预测广度。然而,Ho模型结构复杂,参数校准难度较高,计算成本也相应增加,这在一定程度上限制了其在数据稀疏的早期研究中的应用。未来,该领域模型的优化方向将主要集中于2个方面:一是在维持模型机制完整性的基础上,通过模块化设计(如区分基础造血模块与炎症响应模块)提升模型的灵活性与可解释性;二是进一步整合多组学数据(如不同细胞亚群的动态信息),以提高模型参数精度与个体化预测能力。

此外,Wilson等^[97]基于体外多谱系造血实验构建了QSP模型,以解析药物对不同造血谱系的特异性作用机制。研究人员首先利用人源CD34⁺造血干

细胞在无药条件下的增殖-分化动力学数据,建立了包含13个细胞群体的造血系统基准模型。随后,通过测试51种化合物在多谱系毒性实验中的浓度-效应数据,采用反卷积分析方法将观测到的整体细胞毒性效应分解为针对各细胞谱系的特异性机制参数。基于模型,研究人员将药物效应区分为抗增殖与细胞杀伤2种机制,实现了对药物作用模式的精确量化。模型通过主成分分析成功区分不同作用机制的化合物类别,并在已知机制的参考药物上验证了其预测准确性。该QSP模型研究为早期候选化合物的骨髓抑制风险评估提供了新的思路,并增强了模型引导体外-体内毒性外推的可解释性。

4 结语与展望

合成致死策略在癌症治疗中具有重要意义,但其机制网络极为复杂,涉及多种细胞通路和补偿机制。细胞在面临基因突变或DNA损伤时,会启动一系列修复机制以维持基因组稳定性。然而,当主要修复通路受阻时,细胞可激活替代通路,如跨损伤合成(translesion synthesis, TLS)、Alt-EJ和单链退火等修复通路^[103-105]。此类替代通路虽效率较低,但可部分补偿主要通路的功能,从而维持细胞生存。此外,细胞内信号传导网络也会在基因突变后重新调整,以适应新的生理状态。例如,已有研究发现在DNA损伤存在的情况下,蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)等通路的激活仍可促进细胞存活^[106]。因此,合成致死领域的QSP模型需根据研究目的,持续整合新兴的旁路通路激活机制和治疗靶点,以增强模型对复杂系统中新药联用策略的综合预测能力。

笔者团队已围绕合成致死类药物的多个主要靶点(包括PARP、USP1、POLQ、WEE1、CHK1、ATR、DNA-PKcs)构建了一个整合药物PK、细胞周期多点调控、DNA损伤应答信号通路及血液学毒性的机制性QSP模型平台,旨在指导该领域候选新药的临床转化研发。该模型平台可同时描述多靶点治疗机制,系统刻画单药及药物联用方案下细胞周期与DNA损伤通路之间的协同或拮抗作用,进而从机制层面揭示不同作用靶点与给药策略对抗肿瘤治疗疗效与血液学安全性的影响。通过基于QSP模型的虚拟患者构建和虚拟临床试验分析,研究人员可运用模型探索候选新药的临床剂量-反应关系,分析不同谱系血细胞对药物诱导毒性的差异,推荐临床初始剂量、剂量递增方案(包括最大耐受剂量/最优生物学剂量的确定)以及II/III期扩展剂量,并为

候选药物及其组合的安全性评估、优先级排序及临床剂量优化（包括间歇给药方案设计）提供量化决策依据和监管审评支撑。值得注意的是，在运用QSP模型进行临床模拟时需全面考虑小分子合成致死药物及其组合因个体代谢差异导致的临床疗效和毒性差异，并需结合研究目标考虑用药过程中的潜

在耐药机制，从而实现对合成致死类药物疗效持久性的更准确预测。总体而言，合成致死类药物的QSP模型平台及相关虚拟临床试验分析可在提升新药临床试验效率的同时，降低受试者安全风险，并为合成致死类药物的临床开发与审评决策提供可解释、可量化的科学支撑。

【参考文献】

- [1] Dobzhansky T. Genetics of natural populations. xiii. recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*[J]. *Genetics*, 1946, 31(3): 269–290.
- [2] Nijman S M B. Synthetic lethality: general principles, utility and detection using genetic screens in human cells[J]. *Febs Letters*, 2011, 585(1): 1–6.
- [3] Hartwell L H, Szankasi P, Roberts C J, et al. Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs[J]. *Science*, 1997, 278(5340): 1064–1068.
- [4] Bryant H E, Schultz N, Thomas H D, et al. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 913–917.
- [5] Farmer H, McCabe N, Lord C J, et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 917–921.
- [6] Lee J M, Ledermann J A, Kohn E C. PARP inhibitors for *BRCA1/2* mutation-associated and *BRCA*-like malignancies[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 32–40.
- [7] Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(1): 11–15.
- [8] Chabanon R M, Muirhead G, Krastev D B, et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in *ERCC1*-deficient non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1211–1228.
- [9] Cavanagh H, Rogers K M A. The role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2015, 13(1): 16.
- [10] Kim G, Ison G, McKee A E, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline *BRCA*-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4257–4261.
- [11] Freeman A K, Monteiro A N. Phosphatases in the cellular response to DNA damage[J]. *Cell Commun Signal*, 2010, 8: 27.
- [12] Schmitt E, Paquet C, Beauchemin M, et al. DNA-damage response network at the crossroads of cell-cycle checkpoints, cellular senescence and apoptosis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(6): 377–397.
- [13] Ye Z, Shi Y, Lees-Miller S P, et al. Function and molecular mechanism of the DNA damage response in immunity and cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 797880.
- [14] Chen X J. Mechanism of homologous recombination and implications for aging-related deletions in mitochondrial DNA[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2013, 77(3): 476–496.
- [15] Kim J S, Krasieva T B, Kurumizaka H, et al. Independent and sequential recruitment of NHEJ and HR factors to DNA damage sites in mammalian cells[J]. *J Cell Biol*, 2005, 170(3): 341–347.
- [16] Huang R X, Zhou P K. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 60.
- [17] Gohil D, Sarker A H, Roy R. Base excision repair: mechanisms and impact in biology, disease, and medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14186.
- [18] Caldecott K W. Single-strand break repair and genetic disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(8): 619–631.
- [19] Patil M, Pabla N, Dong Z. Checkpoint kinase 1 in DNA damage response and cell cycle regulation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(21): 4009–4021.
- [20] Smith J, Tho L M, Xu N, et al. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 108: 73–112.
- [21] Bukhari A B, Chan G K, Gamper A M. Targeting the DNA damage response for cancer therapy by inhibiting the kinase Wee1[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 828684.
- [22] Li Q, Qian W, Zhang Y, et al. A new wave of innovations within the DNA damage response[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 338.
- [23] Fountzilas E, Papadopoulou K, Chatzikonstantinou T, et al. Concordance between three homologous recombination deficiency (HRD) assays in patients with high-grade epithelial ovarian cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(23): 5525.
- [24] Cristescu R, Liu X Q, Arreaza G, et al. Concordance between single-nucleotide polymorphism-based genomic instability assays and a next-generation sequencing-based homologous recombination deficiency test[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1310.
- [25] Jia Z, Liu Y, Qu S, et al. Evaluative methodology for HRD testing: development of standard tools for consistency assessment[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2025, 23(1): qzaf017.
- [26] Christie E L, Fereday S, Doig K, et al. Reversion of *BRCA1/2* germline mutations detected in circulating tumor DNA from patients with high-grade serous ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1274–1280.
- [27] Noordermeer S M, van Attikum H. PARP inhibitor resistance: a tug-of-war in *BRCA*-mutated cells[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(10): 820–834.
- [28] Giudice E, Gentile M, Salutari V, et al. PARP inhibitors resistance: mechanisms and perspectives[J]. *Cancers*, 2022, 14

- (6): 1420.
- [29] Friedlander M, Lee Y C, Tew W P. Managing adverse effects associated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer: a synthesis of clinical trial and real-world data [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023(43): e390876.
- [30] LaFargue C J, Dal Molin G Z, Sood A K, *et al.* Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15-e28.
- [31] Zheng J, Li Z, Min W. Current status and future promise of next-generation poly(ADP-Ribose) polymerase 1-selective inhibitor AZD5305[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 979873.
- [32] Zhou T, Zhang J. Therapeutic advances and application of PARP inhibitors in breast cancer[J]. *Transl Oncol*, 2025, 57: 102410.
- [33] Moore K, Colombo N, Scambia G, *et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [34] Pilié P G, Gay C M, Byers L A, *et al.* PARP inhibitors: extending benefit beyond *BRCA*-mutant cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3759-3771.
- [35] Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 852-861.
- [36] Markham A. Pamiparib: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1343-1348.
- [37] Lee A. Fuzuloparib: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(10): 1221-1226.
- [38] Murai J, Huang S N, Das B B, *et al.* Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5588-5599.
- [39] Kim D S, Camacho C V, Kraus W L. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(1): 42-51.
- [40] Onji H, Murai J. Reconsidering the mechanisms of action of PARP inhibitors based on clinical outcomes[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(9): 2943-2951.
- [41] Ronson G E, Piberger A L, Higgs M R, *et al.* PARP1 and PARP2 stabilise replication Forks at base excision repair intermediates through Fbh1-dependent Rad51 regulation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 746.
- [42] Farrés J, Martín-Caballero J, Martínez C, *et al.* PARP-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal γ -irradiation in mice[J]. *Blood*, 2013, 122(1): 44-54.
- [43] Illuzzi G, Staniszewska A D, Gill S J, *et al.* Preclinical characterization of AZD5305, a next-generation, highly selective PARP1 inhibitor and trapper[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21): 4724-4736.
- [44] Yano K, Shiotani B. Emerging strategies for cancer therapy by ATR inhibitors[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(7): 2709-2721.
- [45] Karnitz L M, Zou L. Molecular pathways: targeting ATR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4780-4785.
- [46] Ngoi N Y L, Pilié P G, McGrail D J, *et al.* Targeting ATR in patients with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4): 278-293.
- [47] Toledo L I, Murga M, Gutierrez-Martinez P, *et al.* ATR signaling can drive cells into senescence in the absence of DNA breaks[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(3): 297-302.
- [48] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [49] Barnieh F M, Loadman P M, Falconer R A. Progress towards a clinically-successful ATR inhibitor for cancer therapy[J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2021, 2: 100017.
- [50] Priya B, Ravi S, Kirubakaran S. Targeting ATM and ATR for cancer therapeutics: inhibitors in clinic[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(8): 103662.
- [51] Kwon M, Kim S T, Smith S, *et al.* Phase II study of ceralasertib (AZD6738), in combination with durvalumab in patients with metastatic melanoma who have failed prior anti-PD-1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_Suppl): 9514.
- [52] Costa P A, Hafez N, Pilat M J P, *et al.* A phase 2 study of the olaparib and AZD6738, an ATM/ATR inhibitor, in isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutant solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_Suppl): 3089.
- [53] Qiu Z, Oleinick N L, Zhang J. ATR/CHK1 inhibitors and cancer therapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 450-464.
- [54] Hammond E M, Freiberg R A, Giaccia A J. The roles of CHK 1 and CHK 2 in hypoxia and reoxygenation[J]. *Cancer Lett*, 2006, 238(2): 161-167.
- [55] Minchom A, Aversa C, Lopez J. Dancing with the DNA damage response: next-generation anti-cancer therapeutic strategies[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918786658.
- [56] Angius G, Tomao S, Stati V, *et al.* Prexasertib, a checkpoint kinase inhibitor: from preclinical data to clinical development [J]. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*, 2020, 85(1): 9-20.
- [57] Engelke C G, Parsels L A, Qian Y, *et al.* Sensitization of pancreatic cancer to chemoradiation by the CHK1 inhibitor MK8776[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4412-4421.
- [58] Plummer E R, Kristeleit R S, Cojocaru E, *et al.* A first-in-human phase I/II trial of SRA737 (a CHK1 inhibitor) in subjects with advanced cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_Suppl): 3094-3094.
- [59] Zhu J, Zou H, Yu W, *et al.* Checkpoint kinase inhibitor AZD7762 enhance cisplatin-induced apoptosis in osteosarcoma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 195.
- [60] Evangelisti G, Barra F, Moio M, *et al.* Prexasertib: an investigational checkpoint kinase inhibitor for the treatment of high-grade serous ovarian cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(8): 779-792.
- [61] Slotkin E K, Mauguen A, Dela Cruz F S, *et al.* ACR-368, a CHK1/2 kinase inhibitor, in patients with relapsed or refractory desmoplastic small round cell tumor: phase I/II trial results[J]. *JCO Oncol Adv*, 2025, 2(1): e2400095.
- [62] Xu H, Gitto S B, Ho G Y, *et al.* CHK1 inhibitor SRA737 is active in PARP inhibitor resistant and CCNE1 amplified ovarian cancer[J]. *iScience*, 2024, 27(7): 109978.
- [63] Sausville E, Lorusso P, Carducci M, *et al.* Phase I dose-

- escalation study of AZD7762, a checkpoint kinase inhibitor, in combination with gemcitabine in US patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3): 539–549.
- [64] Cheng B, Ding Z, Hong Y, *et al.* Research progress in DNA damage response (DDR)-targeting modulators: from hits to clinical candidates[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 287: 117347.
- [65] Torrado C, Ashton N W, D'Andrea A D, *et al.* USP1 inhibition: a journey from target discovery to clinical translation[J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 271: 108865.
- [66] da Costa A A, Somuncu O, Ravindranathan R, *et al.* Single-stranded DNA gap accumulation is a functional biomarker for USP1 inhibitor sensitivity[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(20): 3435–3446.
- [67] Dylgjeri E, Knudsen K E. DNA-PKcs: a targetable protumorigenic protein kinase[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 523–533.
- [68] Ohuchi K, Saga R, Hasegawa K, *et al.* DNA-PKcs phosphorylation specific inhibitor, NU7441, enhances the radiosensitivity of clinically relevant radioresistant oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Biomed Rep*, 2023, 18(4): 28.
- [69] Dhillon K K, Bajrami I, Taniguchi T, *et al.* Synthetic lethality: the road to novel therapies for breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(10): T39–T55.
- [70] Mahmood R D, Morgan R D, Edmondson R J, *et al.* First-line management of advanced high-grade serous ovarian cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(6): 64.
- [71] Poveda A, Floquet A, Ledermann J A, *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 620–631.
- [72] Monk B J, Barretina-Ginesta M P, Pothuri B, *et al.* Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 981–992.
- [73] Oza A M, Lisyanskaya A, Fedenko A, *et al.* Rucaparib versus chemotherapy for treatment of relapsed ovarian cancer with deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation (ARIEL4): final results of an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(2): 249–264.
- [74] Fizazi K, Azad A A, Matsubara N, *et al.* First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 257–264.
- [75] Li N, Zhang Y, Wang J, *et al.* Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (FZOCUS-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(22): 2436–2446.
- [76] Kwon M, Kim G, Kim R, *et al.* Phase II study of ceralasertib (AZD6738) in combination with durvalumab in patients with advanced gastric cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e005041.
- [77] Konstantinopoulos P A, Cheng S C, Wahner Hendrickson A E, *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.
- [78] Yap T A, Tan D S P, Stathis A, *et al.* Phase Ib basket expansion trial and alternative-schedule dose-escalation study of ATR inhibitor elimusertib in advanced solid tumors with DNA damage response defects[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(10): 2019–2035.
- [79] Yap T A, Fontana E, Lee E K, *et al.* Camonsertib in DNA damage response-deficient advanced solid tumors: phase 1 trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1400–1411.
- [80] Konstantinopoulos P A, Lee J M, Gao B, *et al.* A Phase 2 study of prexasertib (LY2606368) in platinum resistant or refractory recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 167(2): 213–225.
- [81] Kristeleit R, Plummer R, Jones R, *et al.* A Phase 1/2 trial of SRA737 (a CHK1 inhibitor) administered orally in patients with advanced cancer[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(1): 38–45.
- [82] Huffman B M, Feng H, Parmar K, *et al.* A phase I expansion cohort study evaluating the safety and efficacy of the CHK1 inhibitor LY2880070 with low-dose gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5047–5056.
- [83] Daud A I, Ashworth M T, Strosberg J, *et al.* Phase I dose-escalation trial of checkpoint kinase 1 inhibitor MK-8776 as monotherapy and in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 1060–1066.
- [84] Yap T A, Lakhani N J, Patnaik A, *et al.* First-in-human phase I trial of the oral first-in-class ubiquitin specific peptidase 1 (USP1) inhibitor KSQ-4279 (KSQi), given as single agent (SA) and in combination with olaparib (OLA) or carboplatin (CARBO) in patients (pts) with advanced solid tumors, enriched for deleterious homologous recombination repair (HRR) mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_Suppl): 3005.
- [85] Romesser P B, Capdevila J, Garcia-Carbonero R, *et al.* A phase Ib study of the DNA-PK inhibitor peposertib combined with neoadjuvant chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4): 695–702.
- [86] Yap T A, LoRusso P, Miller R E, *et al.* The DNA-PK inhibitor AZD7648 alone or combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced cancer: results of a first-in-human phase I/IIa study[J]. *Br J Cancer*, 2025, 133(2): 168–177.
- [87] Azer K, Kaddi C D, Barrett J S, *et al.* History and future perspectives on the discipline of quantitative systems pharmacology modeling and its applications[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 637999.
- [88] Helmlinger G, Sokolov V, Peskov K, *et al.* Quantitative systems pharmacology: an exemplar model-building workflow

- with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(6): 380–395.
- [89] Wang H, Ma H, Sové R J, *et al.* Quantitative systems pharmacology model predictions for efficacy of atezolizumab and nab-paclitaxel in triple-negative breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e002100.
- [90] Hosseini I, Mac Gabhann F. Mechanistic models predict efficacy of CCR5-deficient stem cell transplants in HIV patient populations[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(2): 82–90.
- [91] Coletti R, Leonardelli L, Parolo S, *et al.* A QSP model of prostate cancer immunotherapy to identify effective combination therapies[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9063.
- [92] Checkley S, MacCallum L, Yates J, *et al.* Bridging the gap between *in vitro* and *in vivo*: dose and schedule predictions for the ATR inhibitor AZD6738[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13545.
- [93] Pugh K, Davies M, Powathil G. A mathematical model to investigate the effects of ceralasertib and olaparib in targeting the cellular DNA damage response pathway[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 387(1): 55–65.
- [94] Villette C C, Dupuy N, Brightman F A, *et al.* Semi-mechanistic efficacy model for PARP+ATR inhibitors: application to rucaparib and talazoparib in combination with gartisertib in breast cancer PDXs[J]. *Br J Cancer*, 2025, 132(5): 481–491.
- [95] Friberg L E, Henningsson A, Maas H, *et al.* Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4713–4721.
- [96] Ho T, Clermont G, Parker R S. A model of neutrophil dynamics in response to inflammatory and cancer chemotherapy challenges[J]. *Comput Chem Eng*, 2013, 51: 187–196.
- [97] Wilson J L, Lu D, Corr N, *et al.* An *in vitro* quantitative systems pharmacology approach for deconvolving mechanisms of drug-induced, multilineage cytopenias[J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(7): e1007620.
- [98] Dias M P, Moser S C, Ganesan S, *et al.* Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 773–791.
- [99] Shah P D, Wethington S L, Pagan C, *et al.* Combination ATR and PARP Inhibitor (CAPRI): a phase 2 study of ceralasertib plus olaparib in patients with recurrent, platinum-resistant epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2): 246–253.
- [100] Wethington S L, Shah P D, 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.
- [101] Craig M. Towards quantitative systems pharmacology models of chemotherapy-induced neutropenia[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(5): 293–304.
- [102] Fornari C, Oplustil O'Connor L, Pin C, *et al.* Quantifying drug-induced bone marrow toxicity using a novel haematopoiesis systems pharmacology model[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(11): 858–868.
- [103] Iliakis G, Murmann T, Soni A. Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: implications for the formation of chromosome translocations[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2015, 793: 166–175.
- [104] Bhargava R, Onyango D O, Stark J M. Regulation of single-strand annealing and its role in genome maintenance[J]. *Trends Genet*, 2016, 32(9): 566–575.
- [105] Haynes B, Saadat N, Myung B, *et al.* Crosstalk between translesion synthesis, Fanconi anemia network, and homologous recombination repair pathways in interstrand DNA crosslink repair and development of chemoresistance[J]. *Mutat Res Mutat Res*, 2015, 763: 258–266.
- [106] Guenther M K, Graab U, Fulda S. Synthetic lethal interaction between PI3K/Akt/mTOR and Ras/MEK/ERK pathway inhibition in rhabdomyosarcoma[J]. *Cancer Lett*, 2013, 337(2): 200–209.



【本期栏目主编】赵宸: 南京医科大学教授、博士生导师; 获2023年度江苏青年五四奖章, 2026年度全国新时代青年先锋奖, 入选中国科协青年人才托举工程, 江苏特聘医学专家, 江苏卫生创新团队。美国华盛顿圣路易斯大学学士, 约翰霍普金斯医学院博士, 主要聚焦疾病-药物研究和临床试验中定量系统药理(QSP)建模与虚拟临床试验技术。长期致力于推动QSP前沿理念在国内的发展与应用, 主编首部QSP领域中文专著, 多次参与国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)监管课题咨询及药物研发技术指导原则的编写工作。主持及承担国家自然科学基金、创新药物重大专项课题、省科技厅重点项目等10项基金, 主导了30余个本土新药的QSP建模与应用项目(涵盖创新小分子、大分子、细胞与基因治疗等领域), 于国内外行业学术会议作QSP专题报告90余次, 发表疾病-药物转化建模相关论文近30篇。曾获约翰霍普金斯医学院年度青年研究者奖、美国心脏协会杰出博士学者奖、中国生物医药产业链创新转化联合体(CBIITA)U45影响力奖等多项荣誉。现任江苏省药学会模型引导药物研发专委会主任委员、CBIITA副秘书长、南京市青科协副会长等职务。

(责任编辑: 康银花)