



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.03
文章编号: 2095-1264(2025)02-0161-08

抗实体瘤小分子靶向药物
基础研究与临床实践专栏

DNA 聚合酶 θ 的生物学特性及其小分子抑制剂 在肿瘤中的研究进展

张瑶^{1#}, 王娟^{1#}, 李敏², 杨丽瑶³, 邹辉⁴, 段华新¹, 范莎莎^{1*}

(¹湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 肿瘤科, 湖南长沙, 410013; ²湖南省财贸医院 肿瘤科, 湖南长沙, 410013; ³娄底市第一人民医院 肿瘤科, 湖南娄底, 417000; ⁴湖南师范大学 医学部, 湖南长沙, 410013)

摘要: DNA 聚合酶 θ (POLQ) 是 DNA 聚合酶家族的重要成员, 在微同源末端连接 (MMEJ) 途径介导的 DNA 双链断裂 (DSB) 修复过程中发挥关键作用。早期研究表明, POLQ 通过维持基因组稳定性及抑制基因突变发挥重要的生物学功能, 其在多种肿瘤中的异常高表达可能与肿瘤细胞的增殖、凋亡、放射敏感性及相关耐药性密切相关。小分子抑制剂作为靶向 POLQ 的重要工具, 为肿瘤治疗提供了新的策略。本文综述了 POLQ 基因的生物学特性、在肿瘤发生发展中的作用机制及其小分子抑制剂的研究进展, 为相关肿瘤的发生、预后以及开发更有效的治疗方法提供了新的理论依据。

关键词: POLQ; DNA 损伤修复; 基因组稳定性; 合成致死; 靶向治疗

中图分类号: R730; R979.1 **文献标识码:** A

The biological characteristics of DNA polymerase θ and its small molecule inhibitors research progress in tumors

ZHANG Yao^{1#}, WANG Juan^{1#}, LI Min², YANG Liyao³, ZOU Hui⁴, DUAN Huaxin¹, FAN Shasha^{1*}

(¹Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China; ²Department of Oncology, Finance and Trade Hospital of Hunan Province, Changsha, 410013, Hunan, China; ³Department of Oncology, the First People's Hospital of Loudi, Loudi, 417000, Hunan, China; ⁴Health Science Center, Hunan Normal University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: DNA polymerase θ (POLQ), a critical member of the DNA polymerase family, It plays a key role in the double strand breaks (DSB) repair mediated by microhomology-mediated end-joining (MMEJ). Early studies indicate that POLQ exerts essential biological functions by maintaining genomic stability and suppressing mutagenesis. Its aberrant overexpression in various cancers is closely associated with tumor cell proliferation, apoptosis, radiosensitivity, and drug resistance. Small-molecule inhibitors targeting POLQ have emerged as promising tools, offering novel therapeutic strategies for cancer treatment. This review summarizes the biological characteristics of POLQ, its mechanisms in tumorigenesis and progression, and recent advances in small-molecule inhibitors, providing a theoretical foundation for understanding tumor pathogenesis, prognosis, and developing more effective therapies.

Keywords: DNA polymerase θ ; DNA damage repair; Genome stability; Synthetic lethality; Target therapy

作者简介: 张瑶, 女, 硕士研究生, 研究方向为胸部、腹部恶性肿瘤的诊断与治疗。

[#]并列第一作者: 王娟, 女, 硕士研究生, 研究方向为胸部、腹部恶性肿瘤的诊断与治疗。

*通信作者: 范莎莎, 女, 医学博士, 副教授, 研究方向为胸部、腹部恶性肿瘤的诊断与治疗。

1 POLQ 基因的组成结构

DNA 聚合酶 θ (DNA polymerase theta, POLQ/Pol θ) 是 DNA 聚合酶 A 家族成员之一, 于 1990 年被鉴定为人类第 8 种 DNA 聚合酶。该酶由 2 590 个氨基酸构成, 相对分子质量约为 290 kDa, 其编码基因定位于 POLQ cDNA。POLQ 具有独特的结构特征, 包括一

个 N' 末端的 ATP 解旋酶结构域、一个功能尚未明确的中心分离结构域和一个 C' 末端的 DNA 聚合酶结构域。其生物学性质与已知的其他真核 DNA 聚合酶存在显著差异, 是目前已知唯一含有解旋酶结构域但缺乏 3'-5' 核酸外切酶活性的真核 DNA 聚合酶^[1-2] (图 1)。

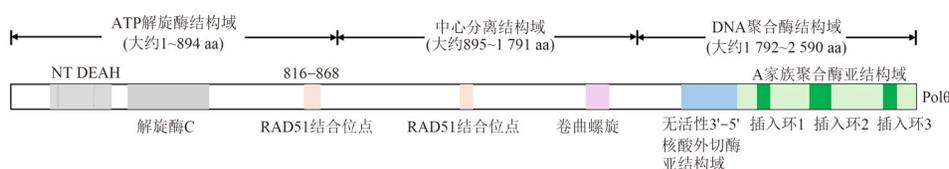


图 1 POLQ 基因结构示意图
Fig. 1 The structure of POLQ gene

2 POLQ 基因在组织中的表达情况

相关研究通过逆转录聚合酶链式反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)、Northern 印迹杂交 (Northern blotting) 及蛋白质免疫印迹 (Western blotting) 等分析^[3] 发现, POLQ 在初级淋巴器官 (包括胎儿肝脏、胸腺、骨髓及生发中心 B 细胞) 呈现高表达, 且在睾丸组织中其表达水平最高。值得注意的是, 在大多数结肠癌、肺癌、胃癌和乳腺癌患者的肿瘤组织中, POLQ 的表达水平明显升高, 而在肺、肝、小肠、肾、心、脑和脊髓等正常组织中基本检测不到其表达^[3]。上述结果可通过基因表达谱数据动态分析 (gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) 网站的在线分析进一步得到验证。然而, 尽管 POLQ 在部分淋巴组织和睾丸组织中呈现高表达, 但这些组织的癌变风险却显著低于 POLQ 低表达的肝、肺等器官。这一现象表明, POLQ 的表达水平与特定组织的癌变风险并无直接相关性。但需警惕的是, 若原本 POLQ 低表达的组织出现异常高表达的情况, 则可能提示该处组织存在恶性病理改变的风险。

3 POLQ 基因与 DNA 损伤修复

为了维持基因组的稳定性, 复杂的 DNA 修复系统被用于应对多种形式的 DNA 损伤, 这些机制被称为 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR)^[4]。DNA 损伤主要由多种同源性和外源性因素共同诱发, 如细胞代谢产生的活性氧、紫外线及遗传毒性化学物质等均可能引起细胞 DNA 的损伤。DNA 的

损伤类型主要包括碱基损伤、DNA 链间交联 (inter-strand cross link, ICL)、单链断链 (single strand break, SSB) 及双链断裂 (double strand breaks, DSB)。

DSB 是细胞中最严重的 DNA 损伤类型, 可通过不同的机制进行修复。人体内常见的修复途径主要包括同源重组 (homologous recombination, HR)、非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ) 及微同源末端连接 (microhomology-mediated end-joining, MMEJ) 等^[5]。

自发性染色体畸变 1 (chromosome aberrations occurring spontaneously 1, Chaos1) 是通过对染色体不稳定性诱变筛选鉴定的隐性突变, 可导致自发染色体畸变及丝裂霉素诱导的微核增加。研究发现, Chaos1 与人类染色体 3q13.31 (POLQ 基因所在位置) 具有同源性, 二者均与 DNA 损伤修复机制密切相关。在小鼠网状细胞中敲除 POLQ 基因可导致与 Chaos1 相同的表型特征, 表现为染色体断裂和有丝分裂异常^[6]。此外, 当 POLQ 缺失的正常组织或肿瘤细胞暴露于过氧化氢、伽马射线等外源刺激下时, 其突变风险显著增加^[7-8]。因此, 推测 POLQ 可能通过抑制 DNA 双链断裂引起的基因组不稳定性及基因突变来维持遗传信息的稳定性, 其功能缺失可增强细胞对电离辐射及 DNA 双链断裂诱导药物的敏感性。综上所述, POLQ 在基因组稳定性维持中发挥关键作用, 其表达缺失可导致 DNA 修复缺陷及辐射超敏反应。

DSB 修复缺陷会导致正常组织染色体异常, 进而干扰 DNA 复制与转录过程, 最终促使肿瘤等疾病的发生^[9]。由于 POLQ 缺乏校对活性, 且具有修复

DSB 和 ICL 的双重特征,因此能够在末端连接过程中跨过无碱基(apurinic/aprimidinic, AP)位点和胸腺嘧啶二醇(thymine glycol, Tg),并且当 DNA 损伤位于微同源区之外时,能够介导两条单链 DNA 尾部的退火^[10]。这些特性使 POLQ 在维持基因组完整性和防止基因突变方面发挥着重要作用。

POLQ 基因是 MMEJ 修复 DSB 的关键效应因子,其修复过程具有易错性,常导致修复位点序列缺失并诱发基因组重排(如端粒融合等),这些异常可能促进细胞恶性转化。研究表明,当 NHEJ 和 HR 修复途径功能障碍时, POLQ 表达上调并引导 DSB 修复转向聚合酶 θ 介导的末端连接(polymerase theta-mediated end joining, TMEJ)途径修复,从而维持基因组的稳定^[11-13]。HR 修复途径受损的细胞可能需要 POLQ 介导的 MMEJ 来维持细胞存活,进而防止基因进一步被破坏。因此, POLQ 基因被认为是 HR 修复途径的潜在竞争者和/或抑制剂。

4 POLQ 基因与肿瘤

4.1 POLQ 基因与肿瘤发生

在大多数非遗传性肿瘤中,肿瘤的发生与 DNA 损伤密切相关。DNA 损伤可导致关键蛋白结构异常或基因表达失调,进而引起相关生物学功能丧失。

多项研究表明, POLQ 是一种缺陷校正聚合酶。与大多数聚合酶不同, POLQ 能催化单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA) 及其部分底物的延伸^[14-15]。POLQ 与免疫球蛋白体细胞突变和转录合成密切相关。POLQ 基因的生物学特性和动力学研究表明, POLQ 具有三个明显特征:低保真度 DNA 合成能力、解旋酶样活性及参与 DSB 修复^[16]。虽然这种低保真特性在特定条件下可能有利于 DNA 复制,但如果在不适当的时空背景下被激活,则可能诱发有害突变并促进肿瘤发生^[17-18]。作为 MMEJ 途径修复 DSB 的关键效应子, POLQ 在多种肿瘤中异常高表达。POLQ 抑制与 DNA 修复基因(如 BRCA1/2 等癌症驱动基因)的缺失可产生合成致死(synthetic lethality, SL)效应^[11]。因此, POLQ 在 DNA 损伤修复和维持基因组稳定性中发挥着关键作用。

POLQ 基因可能通过延长断裂 DNA 的单链参与 DSB 的修复过程,而癌症的特征之一是 DSB 的错误修复导致的染色体重排^[19]。因此, POLQ 在肿瘤组织中的高表达可能与不良预后相关,其机制可能涉

及以下方面:(1)POLQ 基因能够跨越 AP 位点和 Tg 等损伤位点;(2)其固有的低保真度导致 DNA 修复过程中引入多种突变;(3)在异常时空条件下的 DNA 合成活动可能产生显著的诱变效应,从而增加肿瘤细胞的突变率^[10]。

POLQ 表达异常(包括缺失或异常高表达)均可导致基因组不稳定性增加。因此, POLQ 基因的表达水平与肿瘤细胞的生物学特征密切相关,可能是癌症的潜在特异性靶点。

4.2 POLQ 基因与肿瘤治疗

作为 TMEJ 途径的关键调控因子, POLQ 在特定类型肿瘤的生存和增殖中发挥重要作用。通过对参与 DNA 损伤修复的基因进行干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 筛选,以识别敲除后能够增加肿瘤放射敏感性的基因,研究发现 POLQ 在正常组织中表达水平较低,但在 DNA 修复缺陷型肿瘤(如 HR 缺陷型肿瘤)中常呈现高表达。这种表达特征使其对 POLQ 抑制表现出独特的敏感性,从而产生合成致死效应^[20]。POLQ 基因敲除可显著增强多种来源肿瘤细胞系对放射治疗的敏感性,并能诱导多种 DNA 损伤类型,而对正常组织细胞几乎不产生影响^[21]。这些发现为开发 POLQ 抑制剂作为肿瘤放射增敏剂提供了一定的理论依据,确立了 POLQ 作为肿瘤放射治疗特异性靶点的潜在价值。

Ray 等^[18]研究证实, POLQ 基因变异会导致基因组不稳定及 DSB 累积,同时携带 POLQ 变异体的细胞对 DNA 损伤剂(如依托泊苷等)敏感性增强。而 POLQ 缺陷的肿瘤细胞对 DNA 损伤剂(如铂类、阿霉素和丝裂霉素 C 等)也呈现类似敏感性。这些结果表明,与癌症相关的变异会导致基因组不稳定,而 POLQ 基因的变异通过影响 DNA 修复功能,进而可能影响癌症的治疗。

4.2.1 POLQ 与胰腺癌 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种恶性程度极高的肿瘤,其中 20%~25% 的病例存在 HR 修复通路基因突变^[22]。研究表明,HR 通路失活与 POLQ 的异常高表达显著相关,且 POLQ 过表达提示 PDAC 患者预后不良。基于 GEPIA 数据库的交互式分析进一步证实, POLQ 的表达水平可作为 PDAC 的独立预后因素^[23]。在人和小鼠 HR 缺陷型 PDAC 模型中,敲低 POLQ 基因对携带 BRCA1/2 等 HR 基因突变及共济失调毛细血管扩张症突变基因(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)缺陷模型均产生显著的合成致死

效应^[20]。此外,一项针对 BRCA2 缺陷小鼠 PDAC 模型的体内研究显示,敲低 POLQ 可增强 HR 缺陷胰腺癌细胞中胞质微核的形成,并激活干扰素基因的环状 GMP-AMP 合酶-刺激物(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路(表现为 cGAS 阳性微核的积累及 STING 通路的激活),进而增加肿瘤微环境中活化 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的浸润^[24-25],对免疫激活产生显著影响。

总体而言, POLQ 基因是 MMEJ 通路的关键介质,对 BRCA1/2 缺陷型 PDAC 的 DSB 修复至关重要。一方面,抑制 POLQ 可诱发合成致死效应,直接杀伤肿瘤细胞;另一方面,抑制 POLQ 能激活 cGAS-STING 信号通路,增强肿瘤免疫浸润,进而提高肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性。这些发现证明, POLQ 基因可成为治疗 HR 缺陷型胰腺癌的一个有前景的靶点,可为开发 DNA 损伤修复抑制剂与免疫检查点抑制剂联合方案治疗 HR 缺陷型胰腺癌提供理论依据。

4.2.2 POLQ 与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一。通过评估 CRC 患者的原发肿瘤组织及癌旁正常组织中 DNA 的表达情况,发现 POLQ 在 CRC 肿瘤组织中呈高表达,且其表达水平与患者总体生存率及临床结局密切相关。研究^[26-27]显示,敲除 POLQ 可显著降低 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。此外, POLQ 表达水平还能影响 CRC 患者对放疗的预后和耐药性^[8,26]。因此,推测 POLQ 可作为影响 CRC 患者总体生存率的独立预后因素。

4.2.3 POLQ 与乳腺癌 一项基于乳腺癌早期患者临床资料及微阵列基因表达的回顾性研究^[28]显示, POLQ 表达水平与乳腺癌的临床病理参数明显相关。在肿瘤组织中, POLQ 呈高表达,且与不良预后密切相关。前期研究证实, POLQ 基因缺失可增强肿瘤细胞的放射敏感性,而对正常组织无明显影响,这使得 POLQ 基因可能成为极具潜力的肿瘤治疗靶点。此外,研究发现 POLQ 是 BRCA1/2 缺陷细胞的合成致死靶点,而 BRCA1/2 是同源修复 DSB 和保护复制叉稳定性的重要肿瘤抑制因子。因此, POLQ 可能在乳腺癌的治疗中发挥重要作用。通过测量 POLQ 在 BRCA1/2 野生型和突变型乳腺癌细胞中的 mRNA 表达情况,发现 POLQ 高表达患者可能表现出更好的免疫治疗效果,这为临床实践中 BRCA 患者的个体化精准治疗提供了重要依据^[29]。

4.2.4 POLQ 与肺癌 通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库及免疫组织化学分析,发现 POLQ 在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LAC)中呈现 mRNA 和蛋白水平的显著高表达,且在 3 级 LAC 中表达水平更高($P=0.0427$)。进一步分析表明, POLQ 高表达与 LAC 的晚期病理分期、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)增加及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4(Polo-like kinase 4, PLK4)过表达诱导的中心体扩增密切相关,提示 POLQ 高表达可能参与 LAC 的恶性进展^[30]。此外,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中, POLQ 的异常高表达与晚期病理分期、不良预后、TMB 增加及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)和肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)基因突变状态相关^[21]。值得注意的是,放射抗性肺癌细胞系中 POLQ 表达水平明显高于野生型细胞。机制研究表明, POLQ 可能通过延长 DNA 合成后期/有丝分裂期(G_2/M)阻滞、增强 DNA 损伤修复能力及抑制辐射诱导的细胞凋亡,从而促进肿瘤细胞的放射抗性。这些发现为靶向 POLQ 以提高 NSCLC 放射治疗敏感性提供了潜在的理论依据。

4.2.5 POLQ 与卵巢癌 大规模基因组分析研究^[31]显示, POLQ 在同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)型卵巢癌等肿瘤中呈现显著高表达,其过表达可通过干扰 DNA 修复过程进而诱导细胞死亡。进一步机制研究^[32-33]表明, POLQ 的异常高表达能够通过抑制 RAD51 核心复合物的形成,从而阻碍 HR 介导的 DNA 损伤修复途径。这些发现不仅阐明了 POLQ 通过拮抗 HR 通路调控 DNA 修复的新机制,更为 HRD 型肿瘤的靶向治疗策略提供了重要的理论基础。

目前,肿瘤仍是人类面临的重大挑战之一。DNA 解旋酶和 DNA 聚合酶在维持基因组稳定性方面均发挥着重要作用,而基因组的稳定性是预防肿瘤的关键因素。多项临床研究数据^[17,23,29,34]表明, POLQ 过表达与患者不良预后、基因突变、肿瘤分期及无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)缩短显著相关。因此,靶向抑制肿瘤细胞中 POLQ 的表达,可能通过阻断肿瘤细胞 DNA 损伤修复能力而选择性诱导其凋亡,同时对正常细胞的毒性较低。目前,针对 POLQ 解旋酶结构域和聚合酶结构域的特异性抑制剂(POLQ inhibitor, POLQi)已成功研发,其可选择性杀伤 BRCA 基因缺陷型肿瘤细胞。然而,

POLQ 在 DNA 损伤应答中的精确分子机制仍有待阐明, POLQi 与 BRCA 缺陷之间的合成致死效应机制也需进一步研究。

4.3 POLQ 小分子抑制剂

SL 是指两个非致死性的基因缺陷在同一细胞中同时出现时可导致细胞死亡的现象, 而其中任一基因单独突变或缺陷均不影响细胞的存活。SL 最显著的突破是发现携带 HR 相关基因(如 BRCA1/2) 缺陷的肿瘤对多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi] 具有高度敏感性^[35-37]。这一发现直接促进了 PARPi [如奥拉帕利(olaparib)、尼拉帕利(niraparib)] 的临床转化应用, 成为肿瘤靶向治疗领域的重要里程碑。

基于合成致死理论开发的 DDR 靶向药物, 通过选择性抑制肿瘤特异性修复通路中的关键基因, 阻断肿瘤细胞的 DNA 损伤修复功能, 从而诱导肿瘤细胞特异性死亡^[38]。其作用机制可能涉及 PARP 蛋白通过碱基切除修复 (base excision repair, BER) 或 NHEJ 途径参与 DNA 的 SSB 修复^[39]。在 HRD 型肿瘤中, PARPi 通过阻断 BER 通路, 与 HR 缺陷形成合成致死效应, 导致 SSB 修复障碍并转化为致死性 DSB 累积, 最终诱导肿瘤细胞凋亡^[40-41]。尽管 PARPi 在 BRCA 缺陷型肿瘤治疗中已取得显著疗效, 但临床耐药现象的出现^[41]凸显了开发新型合成致死

疗法的迫切需求。

近期研究^[11-12]表明, 当 HR、BER 或 NHEJ 途径受损时, DNA 损伤转而通过 TMEJ 途径进行修复。由于 TMEJ 途径具有低保真性且缺乏校对功能, 因此该修复过程极易产生错误。在 BRCA1/2 等 HRD 肿瘤中, 由于 HR 通路失活, 细胞被迫依赖 TMEJ 途径修复 DSB, 从而导致 TMEJ 特异性突变特征(如微同源侧翼缺失、模板化插入等)的显著累积^[11]。值得注意的是, POLQ 抑制可显著增强 HRD 肿瘤细胞对铂类化疗药物或 PARPi 的敏感性^[42]。这一发现不仅证实了 POLQ 与 HR 缺陷之间存在合成致死相互作用, 还揭示了其在 HR 缺陷细胞中与 PARP 抑制具有协同效应。机制研究^[37]表明, 靶向抑制 POLQ 可有效阻断肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力, 从而选择性诱导肿瘤细胞凋亡。由于 POLQ 在正常组织中的表达水平极低, POLQ 抑制剂对正常细胞几乎不产生影响。基于上述证据, POLQ 被认为是 HRD 肿瘤极具前景的治疗靶点。目前, POLQ 抑制剂不仅有望克服 PARPi 耐药问题, 其与 PARPi 的联合或序贯治疗方案已被提议用于 HRD 肿瘤治疗, 并可能逆转 BRCA 基因突变导致的耐药性^[43]。

目前, 全球范围内已开发出多个高特异性且有效的 POLQ 小分子抑制剂, 这些抑制剂被用于治疗 HR 缺乏的各种癌症(表 1)。

表 1 全球部分在研 POLQ 抑制剂

Tab. 1 Some of the POLQ inhibitors under development worldwide

药物名称	靶向 POLQ 结构域	适应证	研发阶段	参考文献
ART4215	C'末端的 DNA 聚合酶结构域	晚期实体瘤	I / II 期临床	[43]
ART812	C'末端的 DNA 聚合酶结构域	肿瘤	临床前	[43]
RP-6685	C'末端的 DNA 聚合酶结构域	肿瘤	临床前	[44]
新生霉素(NVB)	N'末端的 ATP 解旋酶结构域	肿瘤	I 期临床	[45-46]
SS008871	N'末端的 ATP 解旋酶结构域	肿瘤	临床前	[47]

由 Artios Pharma 公司开发的 ART4215 是首个进入临床研究阶段的选择性 POLQ 口服小分子抑制剂。临床研究显示, 该药物在 PARPi 治疗后病情进展的患者中表现出显著的单药抗肿瘤活性。此外, ART4215 展现出良好的联合治疗潜力: 一方面可与 PARPi 联用治疗 PARPi 初治患者, 另一方面也可与其他 DNA 损伤疗法(如电离辐射和细胞毒性化疗)协同应用^[43]。2022 年 8 月, ART4215 联合他拉唑帕利(talazoparib)治疗 BRCA 缺陷型乳腺癌的 II 期临

床试验正式启动。初步临床数据表明, ART4215 具有较好的安全性和耐受性, 这一进展标志着 POLQ 正式成为合成致死治疗领域的新靶点。除 ART4215 外, 该公司开发的另一 POLQ 抑制剂 ART812 目前正处于临床前研究阶段。

Repare Therapeutics 公司研发的 RP-6685 在肿瘤细胞和小鼠模型的临床前研究中显示出良好的抗肿瘤效果。体外实验证实, RP-6685 能够稳定结合靶标并在 BRCA 缺陷细胞中产生显著的抗增殖作

用。在 BRCA2 缺陷的小鼠模型中, 80 mg·kg⁻¹RP-6685 治疗 8 d 后可观察到明显的肿瘤生长抑制, 尽管该抑制效应在治疗 21 d 后有所减弱^[44]。这些研究结果表明, RP-6685 具有潜在的临床应用价值, 但仍需开展更深入、系统的研究以进一步评估其疗效和安全性。

此外, 20 世纪 50 年代发现的抗生素类化合物新生霉素(novobiocin, NVB)已被证实是一种具有治疗潜力的 POLQ 抑制剂。其通过选择性靶向 HR 修复缺陷的肿瘤细胞发挥细胞毒性作用, 且对 PARPi 耐药的肿瘤细胞系仍保持显著活性^[45-46]。基于这些临床前研究证据, 美国食品药品监督管理局于 2023 年 1 月批准新生霉素用于携带 BRCA1/2 基因突变的肿瘤患者的临床试验。

由先声药业研发的 SS008871 是一种高选择性的 POLQ 小分子抑制剂。SS008871 通过特异性抑制 POLQ 酶活性, 阻断 MMEJ 修复途径, 从而有效抑制 HR 缺陷型 BRCA2^{-/-}DLD-1 细胞的增殖。临床前研究表明, SS008871 不仅单药有效, 与 PARPi 或标准化疗药物联用时还表现出协同抗肿瘤效应。药代动力学研究^[47]显示, 该化合物具有优良的口服生物利用度和安全性特征, 在有效剂量范围内未观察到显著的血液学毒性, 提示其与 PARPi 或化疗药物联合使用时可能具有较低的毒性叠加风险。这些研究数据表明, SS008871 有望成为治疗 HRD 实体瘤的新型靶向治疗药物。

5 结论

POLQ 作为人类 DNA 聚合酶家族的第 8 个成员, 凭借其独特的解旋酶-聚合酶双功能结构域, 在 MMEJ/TMEJ 修复途径中发挥核心作用。临床证据表明, POLQ 的异常高表达与恶性肿瘤的疾病进展、不良预后、基因突变、高级别肿瘤分期及 RFS 缩短呈显著正相关。作为合成致死治疗领域的新兴靶点, POLQ 通过其特殊的 DNA 修复机制, 在维持基因组稳定性与促进肿瘤进化过程中表现出功能上的双重性。基于 POLQ 在 TMEJ 途径中的核心作用, 以及 TMEJ、POLQ 与 BRCA 基因逆转突变之间的分子关联, 目前已开发出多种靶向 POLQ 的小分子抑制剂。这些抑制剂通过选择性破坏 HRD 肿瘤的 DNA 损伤修复能力, 在保持正常组织安全性的同时, 展现出预防或延缓 PARPi 耐药的独特优势。尽管当前 POLQ 抑制剂的临床研究仍处于早期阶段, 但初

步数据已证实其单药治疗及与 PARPi 联合应用的可行性, 为开发兼具“合成致死-免疫激活”双重效应的抗癌策略奠定了理论基础。

然而, POLQ 靶点的临床转化仍面临组织选择性优化、耐药机制解析等关键挑战。随着对 POLQ 生物学功能的深入研究, 该靶点有望推动下一代精准抗癌疗法的发展, 并为克服肿瘤异质性和治疗抵抗提供创新性干预策略。

参考文献

- [1] KRUCHININ A A, MAKAROVA A V. Multifaceted nature of DNA polymerase θ [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3619. DOI: 10.3390/ijms24043619.
- [2] ZAHN K E, JENSEN R B. Polymerase θ coordinates multiple intrinsic enzymatic activities during DNA repair [J]. Genes (Basel), 2021, 12(9): 1310. DOI: 10.3390/genes12091310.
- [3] KAWAMURA K, BAHAR R, SEIMIYA M, et al. DNA polymerase theta is preferentially expressed in lymphoid tissues and upregulated in human cancers [J]. Int J Cancer, 2004, 109(1): 9-16. DOI: 10.1002/ijc.11666.
- [4] GROELLY F J, FAWKES M, DAGG R A, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(2): 78-94. DOI: 10.1038/s41568-022-00535-5.
- [5] JEON Y, LU Y L, FERRARI M M, et al. RNA-mediated double-strand break repair by end-joining mechanisms [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7935. DOI: 10.1038/s41467-024-51457-9.
- [6] SHIMA N, MUNROE R J, SCHIMENTI J C. The mouse genomic instability mutation chaos1 is an allele of Polq that exhibits genetic interaction with Atm [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(23): 10381-10389. DOI: 10.1128/MCB.24.23.10381-10389.2004.
- [7] GOFF J P, SHIELDS D S, SEKI M, et al. Lack of DNA polymerase *Theta* (POLQ) radiosensitizes bone marrow stromal cells *in vitro* and increases reticulocyte micronuclei after total-body irradiation [J]. Radiat Res, 2009, 172(2): 165-174. DOI: 10.1667/RR1598.1.
- [8] RODRIGUEZ-BERRIGUETE G, RANZANI M, PREVO R, et al. Small-molecule pol θ inhibitors provide safe and effective tumor radiosensitization in preclinical models [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(8): 1631-1642. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2977.
- [9] TAN J P, SUN X Y, ZHAO H L, et al. Double-strand DNA break repair: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. MedComm (2020), 2023, 4(5): e388. DOI: 10.1002/mco2.388.
- [10] YI G, SUNG Y, KIM C, et al. DNA polymerase θ -mediated repair of high LET radiation-induced complex DNA double-strand breaks [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(5): 2257-2269. DOI: 10.1093/nar/gkad076.
- [11] BAZAN RUSSO T D, MUJACIC C, DI GIOVANNI E, et al. Pol θ : emerging synthetic lethal partner in homologous recombination-deficient tumors [J]. Cancer Gene Ther, 2024, 31(11): 1619-1631. DOI: 10.1038/s41417-024-00815-2.
- [12] WILSON T E, AHMED S, WINNINGHAM A, et al. Replication stress induces POLQ-mediated structural variant forma-

- tion throughout common fragile sites after entry into mitosis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9582. DOI: 10.1038/s41467-024-53917-8.
- [13] MEHRYAR M M, SHI X, LI J W, et al. DNA polymerases in precise and predictable CRISPR/Cas9-mediated chromosomal rearrangements [J]. *BMC Biol*, 2023, 21(1): 288. DOI: 10.1186/s12915-023-01784-y.
- [14] COSTA A ADA, 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-4007.
- [15] CARVAJAL-MALDONADO D, LI Y Z, RETURAN M, et al. Dynamic stem-loop extension by Pol θ and templated insertion during DNA repair [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(7): 107461. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107461.
- [16] BRAMBATI A, SACCO O, PORCELLA S, et al. RHINO directs MMEJ to repair DNA breaks in mitosis [J]. *Science*, 2023, 381(6658): 653–660. DOI: 10.1126/science.adh3694.
- [17] TANG N, WEN W L, LIU Z H, et al. HELQ as a DNA helicase: its novel role in normal cell function and tumorigenesis (review) [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(6): 220. DOI: 10.3892/or.2023.8657.
- [18] RAY S, SHELD F, MOEN A, et al. Characterizing the role of POLQ variants in genomic instability and cancer [J]. *FASEB J*, 2020, 34(S1): 1. DOI: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.06353.
- [19] RAMSDEN D A, CARVAJAL-GARCIA J, GUPTA G P. Mechanism, cellular functions and cancer roles of polymerase-*Theta*-mediated DNA end joining [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 125–140. DOI: 10.1038/s41580-021-00405-2.
- [20] PATTERSON-FORTIN J, D'ANDREA A D. Targeting polymerase *Theta* (POL θ) for cancer therapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2023, 186: 285–298. DOI: 10.1007/978-3-031-30065-3_15.
- [21] RAO X R, XING B Y, WU Z L, et al. Targeting polymerase θ impairs tumorigenesis and enhances radiosensitivity in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(5): 1943–1957. DOI: 10.1111/cas.15727.
- [22] PISHVAIAN M J, BLAIS E M, BRODY J R, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 508–518. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.
- [23] DEL PUERTO-NEVADO L, FERNÁNDEZ-ACENERO M J, CEBRIÁN A, et al. POLQ immunostaining behaves as a prognostic factor for pancreatic carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1433179. DOI: 10.3389/fonc.2024.1433179.
- [24] OH G, WANG A N, WANG L D, et al. POLQ inhibition elicits an immune response in homologous recombination-deficient pancreatic adenocarcinoma via cGAS/STING signaling [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(11): e165934. DOI: 10.1172/JCI165934.
- [25] SMITH C M, GUPTA G P. Polymerase θ inhibition steps on the cGAS pedal [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(11): e170660. DOI: 10.1172/JCI170660.
- [26] YANG K X, ZHU L H, LIU C, et al. Current status and prospect of the DNA double-strand break repair pathway in colorectal cancer development and treatment [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(7): 167438. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167438.
- [27] YAO Q, GAO S Y, SUN Q N, et al. POLQ knockdown inhibits proliferation, migration, and invasion by inducing cell cycle arrest in colorectal cancer [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 633. DOI: 10.1007/s12672-024-01496-x.
- [28] KUNIHISA T, INUBUSHI S, TANINO H, et al. Induction of the DNA-repair gene POLQ only in BRCA1-mutant breast-cancer cells by methionine restriction [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2024, 21(4): 399–404. DOI: 10.21873/cgp.20458.
- [29] CHEN W L, KANG Y K, SHENG W Y, et al. A new 4-gene-based prognostic model accurately predicts breast cancer prognosis and immunotherapy response by integrating WGCNA and bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1331841. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1331841.
- [30] SHINMURA K, KATO H, KAWANISHI Y, et al. POLQ overexpression is associated with an increased somatic mutation load and PLK4 overexpression in lung adenocarcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 722. DOI: 10.3390/cancers11050722.
- [31] SCHREMPF A, SLYSKOVA J, LOIZOU J I. Targeting the DNA repair enzyme polymerase θ in cancer therapy [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(2): 98–111. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.09.007.
- [32] HEIJINK A M, STOK C, PORUBSKY D, et al. Sister chromatid exchanges induced by perturbed replication can form independently of BRCA1, BRCA2 and RAD51 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6722. DOI: 10.1038/s41467-022-34519-8.
- [33] ZHANG Q Y, CHEN C Y, ZOU X X, et al. Iron promotes ovarian cancer malignancy and advances platinum resistance by enhancing DNA repair *via* FTH1/FTL/POLQ/RAD51 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 329. DOI: 10.1038/s41419-024-06688-5.
- [34] RAVINDRAN F, JAIN A, DESAI S, et al. Whole-exome sequencing of Indian prostate cancer reveals a novel therapeutic target: POLQ [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(6): 2451–2462. DOI: 10.1007/s00432-022-04111-0.
- [35] TIAN T, CHEN J L, ZHAO H C, et al. UFL1 triggers replication fork degradation by MRE11 in BRCA1/2-deficient cells [J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(12): 1650–1661. DOI: 10.1038/s41589-024-01611-7.
- [36] PRINDLE V, RICHARDSON A E, SHER K R, et al. Synthetic lethality of mRNA quality control complexes in cancer [J]. *Nature*, 2025, 638(8052): 1095–1103. DOI: 10.1038/s41586-024-08398-6.
- [37] BAXTER J S, ZATREANU D, PETTITT S J, et al. Resistance to DNA repair inhibitors in cancer [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(21): 3811–3827. DOI: 10.1002/1878-0261.13224.
- [38] CHENG B B, DING Z B, HONG Y M, et al. Research progress in DNA damage response (DDR)-targeting modulators: from hits to clinical candidates [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 287: 117347. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117347.
- [39] MA L Y, CHEN W, YANG M, et al. Discovery and proof of concept of potent dual Pol θ /PARP inhibitors for efficient treatment of homologous recombination-deficient tumors [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(5): 3606–3625. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c02096.
- [40] WANG Y H, ZHANG J T, WU X C, et al. The potential of PARP inhibitors as antitumor drugs and the perspective of molecular design [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(1): 18–48. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02642.

- [41] BAI Y R, YANG W G, JIA R, et al. The recent advance and prospect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the treatment of cancer [J]. *Med Res Rev*, 2025, 45(1): 214-273. DOI: 10.1002/med.22069.
- [42] SEED G, BEIJE N, YUAN W, et al. Elucidating acquired PARP inhibitor resistance in advanced prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(12): 2113-2123. e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.10.015.
- [43] ZATREANU D, ROBINSON H M R, ALKHATIB O, et al. Polθ inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3636. DOI: 10.1038/s41467-021-23463-8.
- [44] BUBENIK M, MADER P, MOCHIRIAN P, et al. Identification of RP-6685, an orally bioavailable compound that inhibits the DNA polymerase activity of Polθ [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(19): 13198-13215. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00998.
- [45] SYED A, FILANDR F, PATTERSON-FORTIN J, et al. Novobiocin blocks nucleic acid binding to Polθ and inhibits stimulation of its ATPase activity [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(18): 9920-9937. DOI: 10.1093/nar/gkad727.
- [46] FANG W M, WANG J H, MA X C, et al. A progressively disassembled DNA repair inhibitors nanosystem for the treatment of BRCA wild-type triple-negative breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 6001-6019. DOI: 10.2147/IJN.S426639.
- [47] ZHOU F, LIU L, JIANG L, et al. Abstract 512: Identification of SS008871, a novel Polθ inhibitor that effectively inhibits tumors with homologous recombination deficiency in vitro and in vivo [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(7_Supplement): 512. DOI: 10.1158/1538-7445.am2023-512.

校稿: 于静 刘颖

本文引用格式: 张瑶, 王娟, 李敏, 等. DNA 聚合酶 θ 的生物学特性及其小分子抑制剂在肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(2): 161-168. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.03.

Cite this article as: ZHANG Yao, WANG Juan, LI Min, et al. The biological characteristics of DNA polymerase θ and its small molecule inhibitors research progress in tumors[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(2): 161-168. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.03.