

聚ADP核糖聚合酶-1与原发性肝癌的研究进展

阙克婷, 刘作金, 李 钺*

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年7月13日; 发布日期: 2022年7月25日

摘 要

最新统计数据表明, 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第二大致病率肿瘤, 它有很高的复发率及很低的5年生存率, 且它的治疗选择有限。然而每年的新发例数却在逐年增加。找到原发性肝癌复发、转移及耐药的机制是我们亟待解决的问题。聚ADP核糖聚合酶-1 (poly(ADP)-ribose polymerase, PARP1)是一个分子量为116 kDa的细胞核蛋白, 它在多种肿瘤当中异常表达, 包括卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺以及原发性肝癌。近年来目前上市的PARP抑制剂(PARP inhibitor, PARPi)药物, 在乳腺及卵巢癌中应用广泛, 但在原发性肝癌中不尽如意。原发性肝癌具有异质性, 其发生与发展是一个多途径、多基因参与及多步骤的过程, 其发病率与病死率在中国逐年上升。研究发现, PARP1与HCC的发生、发展及治疗密切相关, 本文从PARP1的分子结构及生物学功能、PARPi的作用机制、PARP1在HCC组织中的表达情况、PARPi与HCC治疗的关系等4个方面对PARPi在HCC中作用的研究进展作一系统综述, 为临床治疗HCC寻找新的治疗策略。

关键词

聚ADP核糖聚合酶-1 (Poly(ADP)-Ribose Polymerase, PARP1), 原发性肝癌(HCC), PARP抑制剂(PARPi)

Research Progress of PARP1 in Hepatocellular Carcinoma

Keting Que, Zuojin Liu, Yue Li*

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 22nd, 2022; accepted: Jul. 13th, 2022; published: Jul. 25th, 2022

Abstract

The latest statistics show that hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most morbid tumor in

*通讯作者。

the world, which has a high recurrence rate, a low 5-year survival rate, and its treatment options are limited. However, the number of new cases is increasing year by year. It is urgent to find out the mechanism of recurrence, metastasis and drug resistance of HCC. Poly ADP-ribose polymerase-1 (poly(ADP)-ribose polymerase, PARP1) is a nuclear protein with a molecular weight of 116 kDa which is abnormally expressed in a variety of tumors, including ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer, Pancreatic cancer and HCC. In recent years, the PARP inhibitor (PARPi) drugs currently are widely used in breast and ovarian cancer. However, they are not satisfactory in HCC. HCC is a multi-path, multi-gene and multi-step process for its occurrence and development. Studies have found that PARP1 is closely related to the occurrence, development and treatment of HCC. This study focuses on the molecular structure and biological function of PARP1, the mechanism of action of PARPi, the expression of PARP1 in HCC tissue, and the relationship between PARPi and HCC treatment. A systematic review of the research progress of the role of PARPi in HCC was made to find new therapeutic strategies for clinical treatment of HCC.

Keywords

Poly(ADP)-Ribose Polymerase (PARP1), Hepatocellular Carcinoma (HCC), PARP Inhibitor (PARPi)

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. PARP1 的结构及其作用机制

PARP1 为 PARP 家族的一名成员, 现在 PARP 家族已确定共有 17 名家族成员[1] [2]。PARP1 距首次提出已超过 50 年[1] [3], 如今它在 DNA 修复和维持基因组的完整性以及在多种疾病的代谢和信号转导的调节过程当中起着特别重要的作用。它可以催化 ADP-核糖残基从 NAD⁺转移到目标底物上, 从而构建聚(ADP-核糖) (PAR)链。PARP1 是 ADP 核糖基化超家族的第一个成员酶, 由具有同源性的蛋白质组成, PARP1 通常能够催化 ADP-核糖基转移酶反应。PARP1 一共有三个结构域, 分别为位于 N 端的 DNA 结合结构域(DNA binding domain, DBD), 此结构域包含三个锌指结构域(ZnI, ZnII, ZnIII), 介导 DNA 结合和一些蛋白质与蛋白质之间的相互作用, 以及一个核-半胱天冬酶切割位点(DEVD)中的定位信号(NLS); C 端的催化结构域(catalytic domain, CAT)由螺旋结构域(HD)和 ADP-核糖基转移酶(ART)结构域构成, 含有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的结合位点和合成 PAR 的催化位点; 而位于中央自身修饰域 (automodification domain, AMD)包含了一个乳房癌症易感蛋白 - 羧基末端(BRCT)基序, 介导蛋白质 - 蛋白质相互作用[1] [4]。

当 DNA 出现损伤时, 为了修复内源性和外源性 DNA 损伤, 细胞使用一系列 DNA 修复机制, 分为单链断裂(single strand break, SSB)和双链断裂(DNA double-strand breaks, DSB) DNA 修复途径。单链断裂 (single strand break, SSB)修复机制包括直接修复(DR)、核苷酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)和碱基修复切除修复(BER)。DSB (DNA double-strand breaks)反应信号由两种激酶 ATR 和 ATM 协调, 主要作用于 G2 或 G1 期, 分别使底物磷酸化, 产生信号通过 CHK1 和 CHK2 停止细胞周期, 而触发同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ) DSB (DNA double-strand breaks)修复机制[2] [5]。而当 DNA 出现单链损伤时, PARP1 通过 DBD 中的 ZnI 和 ZnII 结合至 SSB (single strand break, SSB)上, 进行 DNA 缺口的识别, 再通过 Zn III 活化形成同型二聚体。

PARP1 在单链 DNA 断裂(single strand break, SSB)处结合受损的 DNA, 一种 DNA 损伤导致结构的改

变而发生一系列变构变化,而激活 PARP1 的催化功能。这导致聚腺苷二磷酸化作用(PARylation)和 DNA 修复感应器的募集,如 XRCC1 和在 DNA 修复过程中 DNA 损伤染色质结构重塑。最终 PARP1 PARylation 自身,发生 PARylation 的蛋白的负电荷导致染色体松弛,使 PARP1 从 DNA 上解离,进行后续修复过程。PARP1 主要参与 SSB (single strand break, SSB)的碱基切除修复(base excision and repair, BER)途径,还可以通过同源重组(homologous recombination, HR)和经典的非同源末端连接通路(non-homologous end joining pathway, NHEJ)介导参与 DSB (DNA double-strand breaks)的修复[5]。

2. PARPi 的作用机制及研究进展

DNA 损伤及其修复或缺乏是诱导突变的核心,推动几乎所有癌症的发展。健康细胞通过一系列相互关联的分子途径保护自己免受 DNA 损伤。DNA 损伤反应(DDR),它识别 DNA 损伤,使细胞周期停滞并介导 DNA 修复,从而维持基因组的完整性。而 DDR 的关键酶是聚(ADP-核糖)聚合酶 1 和 2 (PARP1 和 PARP2)酶。PARP1 在单链 DNA 断裂(single strand break, SSB)处和其他 DNA 损伤处结合受损的 DNA,导致 PARP1 结构发生一系列变构变化并激活其催化功能。PARPi 通过阻断 PARP 酶活性和 PARylation 来阻 DNA 修复,使内源性产生的 SSB (single strand break, SSB)不再由 BER 修复,而在细胞复制过程中转化为双链断裂。还可通过阻止 BRCA1/BARD1 复合物快速招募至 DNA 损伤位点来抑制 HR 介导的修复从而诱导细胞死亡。PARPi 的另一种机制依赖于 NHEJ 的激活,这种激活来自于 PARP1 抑制 KU 蛋白与游离 DNA 末端结合的能力降低,异常激活 NHEJ 可能导致基因组不稳定,最终导致癌细胞死亡。首先 PARPi 具有合成致死作用,在 2005 年 BRCA 和 PARP1 之间的密切联系得到了强调,当时 2 个研究小组独立发现,PARP 抑制剂在突变的 BRCA1 或 BRCA2 癌症中诱导合成致死作用[6] [7]。同时改变两种基因或蛋白质导致细胞死亡,而单独的基因/蛋白质不会。其次,PARP1 最终 PARylate 自身,PAR 链赋予 PARP1 的负电荷可能导致其从修复的 DNA 中释放出来。每一种 PARPi 都结合催化位点,防止从 DNA 中释放 PARP1,将 PARP1 “捕获”在损伤部位,可能从其正常的催化循环中去除 PARP1 [5]。目前美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准上市的 4 款 PARPi (olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib)应用于临床[8],而在根据中华医学会妇科肿瘤学分会制定的《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2020 版)》中提到,根据 SOLO-1 研究,奥拉帕尼(olaparib)应用于 BRCA 基因突变的晚期上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)患者,III 期临床随机对照试验数据表明,全球中位随访时间为 41 个月,与安慰剂组相比,奥拉帕尼组患者复发或死亡风险下降 70%,两组患者的 3 年 PFS 率分别位 60%和 27% (HR = 0.30, 95% CI: 0.23~0.41, P < 0.001);根据 PRIMA 研究,尼拉帕尼(niraparib)应用于初次减瘤术未达到 R0 切除的晚期 EOC 患者,显示尼拉帕尼组较安慰剂组中位 PFS 时间延长 11.4 个月(19.6 个月: 8.2 个月),复发或死亡风险降低 50% (HR = 0.50, 95% CI: 0.31 0.83, P = 0.006);根据 ARIEL3 研究,卢卡帕利(rucaparib)应用于铂敏感复发患者,显示卢卡帕利维持治疗组患者较安慰剂对照组中位 PFS 时间延长 5.4 个月(10.8 个月:5.4 个月),复发或死亡风险降低 64% (HR = 0.36, 95% CI: 0.30~0.45, P < 0.0001) [9]。

3. PARP1 与乙肝的关系

慢性乙型肝炎由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起,而由其发生发展所致肝硬化、肝癌严重威胁着患者的生命健康。有文献表明宿主 DNA 修复蛋白 PARP1 参与了最初的肝炎病毒-细胞基因组融合的形成。在感染肝炎病毒后立即诱导肝细胞 DNA 的氧化损伤,这会激活 PARP1 依赖性 NHEJ DNA 修复,触发病毒-宿主基因组融合的形成[10]。许多癌症表现出受损的 DNA 修复途径,这导致对特定修复蛋白的依赖。G. N. Makokha *et al.*报道在乙型肝炎病毒(HBV)感染中,由 HBV 调节蛋白 X 诱导的 5/6 号染色体(Smc5/6)复合体的结构维持降解,该复合体在通过同源重组修复双链 DNA 断裂中起关键作

用。而表达 HBx 的 HCC 细胞中双链 DNA 断裂修复受损, 用 PARP 抑制剂治疗对表达 HBx 的 HCC 细胞显著有效[11]。除此之外, 有文献结果表明 PARP1 可以与 TARDBP 发生蛋白质与蛋白质之间相互作用参与细胞核中的 RNA 加工和细胞质中的蛋白质翻译, 可以通过转录调控等影响 HBV 复制、RNA 加工、核输出或核衣壳的组装。破坏其蛋白复合物的形成可能为抗 HBV 药物开发提供可能性[12]。HBV 等感染病原体引起的癌症发病率较高, 因此对于慢乙肝患者的 HCC 防控尤为重要。而 PARP1 可以通过影响病毒-宿主基因组融合的形成、双链 DNA 断裂修复受损以及与其他蛋白之间发生相互作用来影响 HBV 复制等过程, 用于防控慢乙肝患者的 HCC。

4. PARP1 在 HCC 组织及细胞中的表达情况

肝癌是世界上第二大致病率肿瘤, 我国为乙肝大国, HCC 是我国最常见的实体肿瘤之一, 它有很高的复发率及很低的 5 年生存率, 且治疗的选择手段有限[13] [14]。Zhang *et al.*发现 PARP1 的变化是多种非同义突变, 包括错义、移码、剪接位点、无意义、融合、内框和缺失和放大。Cbioportal 显示 PARP1 基因是在 45,604 名患有多种肿瘤的患者中, 有 1338 名(2.9%)发生了改变。而在许多肿瘤患者中高表达, 数据显示通过 PARP1 扩增更容易在早期肿瘤中检测到, 包括肝细胞癌。所以, PARP1 改变和表达与泛癌分析和临床预后相关, 可能作为预测免疫治疗的生物标志物[15]。除此之外, 有文献研究发现 PARP1 在中国西南壮族人群当中异常增高, 且与肝癌的临床分期相关。HCC 中 III 期和 IV 期中的 PARP1 阳性率为 $79.816\% \pm 20.599\%$, 高于 I 期和 II 期的 PARP1 阳性率 $56.383\% \pm 28.498\%$ 。在 TCGA 数据库中, 发现 363 例肝癌组织和 50 例癌旁组织, 通过 PCR、WB 和免疫组化发现 PARP1 在肿瘤组织中的表达显著高于癌旁组织。PARP1 的 ROC 曲线面积为 0.833 其预测 HCC 的敏感性和特异性分别为 67.5% 和 93.9%。在 III 期和 IV 期 HCC 中 PARP1 的表达明显高于 I 期和 II 期 HCC。PARP-1 可能在 HCC 的发生发展中起重要作用, 用于诊断 HCC 的生物标志物和潜在的分子 HCC 治疗的靶点[16]。

5. PARPi 在 HCC 不同治疗方式中的作用

5.1. PARPi 在 HCC 放疗当中的作用

由于缺乏有效数据支撑, 电离辐射外放疗((ionizing external beam radiotherapy, (RT))治疗肝癌的使用受限, 但它仍是需要临床评估而使用于临床治疗 HCC 的技术之一[17] [18]。而 DNA 是放疗杀灭肿瘤细胞的关键作用机制之一, DNA 双链损伤如果不加以修复或修复错误可以引发细胞凋亡。而在大多数肿瘤包括 HCC 均存在有缺氧区域, 在缺氧状态下, DNA 损伤的效应减弱, 所以这是放疗效果不佳的原因之一。有文献报道 PARPi 除了对 DDR 直接相应外, PARP 抑制剂和 IR 联合使用可以改善脉管系统引导的对缺氧肿瘤组织的复氧, 因此可以绕过缺氧诱导的放疗抗性, 增强 PARPi 的治疗效果[19]。除此之外, Laetitia Gerossier *et al.*报道在体外 HCC 模型中单独使用 PARP 抑制剂对杀伤细胞效应是敏感的, 而 PARPi 在全部肝脏模型中显著减轻了 RT 敏感性, 且在 HCC 组织中可以观察到 DNA 损伤水平升高[20]。另一篇文献表明文章表明 PARP1 抑制剂与 X-ray 辐射联合使用相较于单独使用 PARP1 抑制剂或者单独使用 X-ray 辐射而言, 显著降低了 HepG2 和 Hep3B 细胞系的存活率, 改变了 HCC 细胞对放疗的敏感性[21]。所以 PARPi 联合 RT 可能作为 HCC 治疗的一个选择。

5.2. PARPi 在 HCC 非免疫药物治疗中的作用

对于晚期不可切除的 HCC, 药物辅助治疗仍是治疗 HCC 的一种选择方式。Yang *et al.*报道在异种移植小鼠模型中索拉菲尼治疗后 HCC 残留肿瘤中检测到 PARP1 重新激活, 索拉菲尼诱导 DNA 损伤修复信号激活, 该信号高度活跃且对维持 HCC 残留肿瘤中干细胞多能性至关重要。而 PARP 抑制剂奥拉帕尼

(Olaparib)可以通过 CHD1L 介导染色质结构在其启动子区域的凝聚广泛抑制多能转录因子和 DNA 损伤修复信号,以此来消除 HCC 残留肿瘤并增强 HCC 的治疗效率[22]。除此之外,另有文献报道与单纯奥拉帕尼治疗相比,PARP1 抑制剂奥拉帕尼与 TRIP13 抑制剂 DCZ0415 [23]、MET/EGFR 受体抑制剂[24]等联合可以抑制 DSB (DNA double-strand breaks)修复诱导细胞死亡和细胞周期阻滞,降低 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。所以 PARPi 可以增强药物治疗 HCC 的作用。

5.3. PARPi 在免疫药物方面的作用

在化疗药物治疗肿瘤细胞中会引起 DNA 损伤和调节 PD-L1 的表达,从而影响肿瘤免疫微环境[25]。Zhou *et al.*通过免疫组化检测了 268 例 HCC 中 PARP1 和 PD-L1 的表达,发现两者之间呈现负相关[26]。而 PARP1 的活性受到抑制后,使 GSK3 β 失活而减少 PD-L1 的降解,这导致了抗肿瘤免疫抑制[26]。该作者的另有一篇文献表明在联合使用 PD-1 后,HCC 肿瘤组织中的 PARP1 表达降低,该文章中提到高表达 TLR9 的肿瘤样本中约 67.67% PARP1 较低,而 TLR9 低染色者中约 77.77%表达出强 PARP1 染色。约 44.44%的肿瘤样本具有高 TLR9 表达显示强 PD-L1 染色,并且 75.47%的低 TLR9 表达者表现出 PD-L1 染色较弱或无 PD-L1 染色。而在 TLR9 过表达后,PARP1 泛素化介导的降解显著增加。除此之外,在使用 TLR9 激动剂处理后的 HCC 组织中 DC 细胞 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞增加。尽管在 TLR9 激活剂刺激后 DC 细胞和 CD4⁺T 细胞增加,而 CD8⁺T 细胞的比例减少了,这表明 TLR9 激动剂可能通过 PARP1 泛素化降解以抑制肿瘤微环境中 T 细胞浸润和活化而诱导免疫逃逸[27]。

5.4. PARPi 在肝移植方面的作用

肝移植是作为 HCC 患者有效治疗方案,提供更高的生存率。有文献报道在肝脏缺血损伤过程当中可以通过内皮祖细胞[28]、T 细胞[29]和其他免疫细胞的募集而增加肝移植后肿瘤复发的风险。Wang *et al.*报道在肝移植术前术后注射 PARP1 抑制剂后,可以发现 PARP1 抑制剂显著抑制了供肝肝移植后 HCC 的复发。肝脏 IR 损伤可以使 PARP1 上调通过增强 CXCL1/CXCR2 轴调节中性粒细胞的募集和表型转变增加肝移植后 HCC 复发的肝脏易感性来促进 HCC 复发。除了增加数量以外,在体外 PARP1 也刺激肝脏中性粒细胞促血管生成极化。所以,特异性抑制 PARP-1 可能通过改善肝 IR 损伤诱导中性粒细胞募集和促血管生成极化,然后防止 HCC 复发[30]。

6. 总结

以 PARP1 为靶点的抑制剂 Olaparib (AZD2281)已获得 FDA 批准用于晚期卵巢癌和乳腺癌。另外将 PARPi 的合成致死原则(同时改变两种基因或蛋白质导致细胞死亡,而单独的基因/蛋白质不会)以及将 PARP1 “捕获”在损伤部位应用于治疗 HCC 也具有明显的潜力,预期在临床前研究中及时得到评估。因此探索 HCC 中 PARPi 获益的新型预测生物标志物也是今后的研究方向之一。

参考文献

- [1] Gibson, B. and Kraus, W.L. (2012) New Insights into the Molecular and Cellular Functions of Poly(ADP-Ribose) and PARPs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 411-424. <https://doi.org/10.1038/nrm3376>
- [2] Curtin, N.J. and Szabo C. (2020) Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition: Past, Present and Future. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 711-736. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0076-6>
- [3] Lee Kraus, W. (2015) PARPs and ADP-Ribosylation: 50 Years ... and Counting. *Molecular Cell*, **58**, 902-910. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.06.006>
- [4] Langelier, M.F., Planck, J.L., Roy, S. and Pascal, J.M. (2012) Structural Basis for DNA Damage-Dependent Poly(ADP-ribosylation) by Human PARP-1. *Science*, **336**, 728-732. <https://doi.org/10.1126/science.1216338>

- [5] Lord, C.J. and Ashworth, A. (2017) PARP Inhibitors: Synthetic Lethality in the Clinic. *Science*, **355**, 1152-1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
- [6] Farmer, H., McCabe, N., Lord, C.J., Tutt, A.N., Johnson, D.A., Richardson, T.B., *et al.* (2005) Targeting the DNA Repair Defect in BRCA Mutant Cells as a Therapeutic Strategy. *Nature*, **434**, 917-921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
- [7] Bryant, H.E., Schultz, N., Thomas, H.D., Parker, K.M., Flower, D., *et al.* (2005) Specific Killing of BRCA2-Deficient Tumours with Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *Nature*, **434**, 913-917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>
- [8] Faraoni, I. and Graziani, G. (2018) Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers*, **10**, Article No. 487. <https://doi.org/10.3390/cancers10120487>
- [9] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5): 29-37.
- [10] Chauhan, R. and Michalak, T.I. (2020) Kinetics of DNA Damage Repair Response Accompanying Initial Hepadnavirus-Host Genomic Integration in Woodchuck Hepatitis Virus Infection of Hepatocyte. *Cancer Genet*, **244**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2020.02.001>
- [11] Funato, K., Otsuka, M., Sekiba, K., Miyakawa, Y., Seimiya, T., Shibata, C., *et al.* (2022) Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma with Smc5/6 Complex Deficiency Is Susceptible to PARP Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **607**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.03.137>
- [12] Makokha, G.N., Abe-Chayama, H., Chowdhury, S., Hayes, C.N., Tsuge, M., Yoshima, T., *et al.* (2019) Regulation of the Hepatitis B Virus Replication and Gene Expression by the Multi-Functional Protein TARDBP. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8462. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44934-5>
- [13] Sun, Y., Wu, L., Zhong, Y., Zhou, K., Hou, Y., Wang, Z., *et al.* (2021) Single-Cell Landscape of the Ecosystem in Early-Relapse Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, **184**, 404-421.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.041>
- [14] Cancer Genome Atlas Research Network (2017) Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, **169**, 1327-1341.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.046>
- [15] Zhang, X., Wang, Y., Gari, A., Qu, C. and Chen, J. (2021) Pan-Cancer Analysis of PARP1 Alterations as Biomarkers in the Prediction of Immunotherapeutic Effects and the Association of Its Expression Levels and Immunotherapy Signatures. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 721030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721030>
- [16] Li, J., Dou, D., Li, P., Luo, W., Lv, W., Zhang, C., *et al.* (2017) PARP-1 Serves as a Novel Molecular Marker for Hepatocellular Carcinoma in a Southern Chinese Zhuang Population. *Tumor Biology*, **39**, Article ID: 1010428317706914. <https://doi.org/10.1177/1010428317706914>
- [17] Ohri, N., Dawson, L.A., Krishnan, S., Seong, J., Cheng, J.C., Sarin, S.K., *et al.* (2016) Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study. *Journal of the National Cancer Institute*, **108**, djw133. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw133>
- [18] Chino, F., Stephens, S.J., Choi, S.S., Marin, D., Kim, C.Y., Morse, M.A., *et al.* (2018) The Role of External Beam Radiotherapy in the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Cancer*, **124**, 3476-3489. <https://doi.org/10.1002/cncr.31334>
- [19] Guillot, C., Favaudon, V., Herceg, Z., Sagne, C., Sauvaigo, S., Merle, P., *et al.* (2014) PARP Inhibition and the Radiosensitizing Effects of the PARP Inhibitor ABT-888 in *in Vitro* Hepatocellular Carcinoma Models. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 603. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-603>
- [20] Gerossier, L., Dubois, A., Patrel, A., Fares, N., Cohen, D., Merle, P., *et al.* (2021) PARP Inhibitors and Radiation Potentiate Liver Cell Death *in Vitro*. Do Hepatocellular Carcinomas Have an Achilles' Heel? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101553. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.09.014>
- [21] Bishara, L.A., Machour, F.E., Awwad, S.W. and Ayoub, N. (2021) NELF Complex Fosters BRCA1 and RAD51 Recruitment to DNA Damage Sites and Modulates Sensitivity to PARP Inhibition. *DNA Repair*, **97**, Article ID: 103025. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.103025>
- [22] Yang, X.D., Kong, F.E., Qi, L., Lin, J.X., Yan, Q., Loong, J.H.C., *et al.* (2021) PARP Inhibitor Olaparib Overcomes Sorafenib Resistance through Reshaping the Pluripotent Transcriptome in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01315-9>
- [23] Xu, H., Ma, Z., Mo, X., Chen, X., Xu, F., Wu, F., *et al.* (2022) Inducing Synergistic DNA Damage by TRIP13 and PARP1 Inhibitors Provides a Potential Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer*, **13**, 2226-2237. <https://doi.org/10.7150/jca.66020>
- [24] Dong, Q., Du, Y., Li, H., Liu, C., Wei, Y., Chen, M.K., *et al.* (2019) EGFR and c-MET Cooperate to Enhance Resistance to PARP Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research*, **79**, 819-829. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1273>

-
- [25] Sen, T., Rodriguez, B.L., Chen, L., Corte, C.M.D., Morikawa, N., Fujimoto, J., *et al.* (2019) Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 646-661. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1020>
- [26] Zhou, B., Guo, L., Zhang, B., Liu, S., Zhang, K., *et al.* (2019) Disulfiram Combined with Copper Induces Immunosuppression via PD-L1 Stabilization in Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 2442-2455. <https://doi.org/10.7150/thno.44417>
- [27] Zhou, B., Yan, J., Guo, L., Zhang, B., Liu, S., Yu, M., *et al.* (2020) Hepatoma Cell-Intrinsic TLR9 Activation Induces Immune Escape through PD-L1 Upregulation in Hepatocellular Carcinoma. *Theranostics*, **10**, 6530-6543.
- [28] Li, C.X., Shao, Y., Ng, K.T., Liu, X.B., Ling, C.C., Ma, Y.Y., *et al.* (2012) FTY720 Suppresses Liver Tumor Metastasis by Reducing the Population of Circulating Endothelial Progenitor Cells. *PLOS ONE*, **7**, e32380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032380>
- [29] Li, C.X., Wong, B.L., Ling, C.C., Ma, Y.Y., Shao, Y., Geng, W., *et al.* (2014) A Novel Oxygen Carrier “YQ23” Suppresses the Liver Tumor Metastasis by Decreasing Circulating Endothelial Progenitor Cells and Regulatory T cells. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-293>
- [30] Wang, S., Yang, F.J., Wang, X., Zhou, Y., Dai, B., Han, B., *et al.* (2017) PARP-1 Promotes Tumor Recurrence after Warm Ischemic Liver Graft Transplantation via Neutrophil Recruitment and Polarization. *Oncotarget*, **8**, 88918-88933. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21493>