



INHIBIDORES DE POLI ADP-RIBOSA POLIMERASA (PARP) EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

**ALEJANDRO LEÓN MORILLO
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**INHIBIDORES DE POLI ADP-RIBOSA POLIMERASA
(PARP) EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

ALEJANDRO LEÓN MORILLO

SEVILLA, 7/07/2020

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y
FARMACÉUTICA**

TUTOR: JOSÉ MANUEL VEGA PÉREZ

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

El cáncer es una de las enfermedades que, a día de hoy, más afectan a la población. A pesar de los tratamientos novedosos que se disponen actualmente, sigue siendo una enfermedad con una gran mortalidad. El cáncer es provocado por mutaciones en el ADN y cuando se producen estos errores, intervienen proteínas que se encargan de reparar los daños sufridos. La enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP1) actúa uniéndose al ADN y reparando daños mediante la reparación por escisión de bases. Por su parte, las proteínas BRCA 1/2 tienen un papel fundamental en la recombinación homóloga, reparando daños en dobles cadenas de ADN. En las células que se encuentre mutado el gen BRCA, si inhibimos la PARP1, se crea un efecto de letalidad sintética, que elimina las células cancerosas, incapaces de regenerar el daño en su ADN.

Los inhibidores de PARP han sido ampliamente estudiados y se han realizado numerosos ensayos clínicos en pacientes con cáncer, principalmente de mama y de ovario, ya que son los más afectados por mutaciones BRCA. En estos estudios se ha demostrado su eficacia y su buen perfil de seguridad, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Estos resultados han llevado a la aprobación de olaparib, rucaparib, talazoparib y niraparib para distintas indicaciones, destacando los dos tipos de cáncer ya mencionados, con y sin mutaciones BRCA 1/2. Veliparib, a pesar de sus buenos resultados en ensayos clínicos, aún no ha sido autorizado. Por su parte, iniparib no ha tenido la misma suerte y obtuvo resultados poco significativos.

Palabras clave: cáncer, poli (ADP-ribosa) polimerasa, inhibidor de PARP, mutación BRCA 1/2, olaparib.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. EL CÁNCER.....	5
1.1.1. CÁNCER DE MAMA.....	6
1.1.2. CÁNCER DE OVARIO.....	7
1.2 FAMILIA PARP.....	7
1.3 INHIBIDORES DE PARP.....	10
1.3.1 PRIMEROS INHIBIDORES DE PARP.....	11
1.3.2 ESTADO ACTUAL DE LOS INHIBIDORES DE PARP.....	13
2. OBJETIVO.....	13
3. METODOLOGÍA	13
4. RESULTADOS.....	14
4.1 OLAPARIB	14
4.2 TALAZOPARIB.....	21
4.3 RUCAPARIB.....	22
4.4 VELIPARIB.....	23
4.5 NIRAPARIB.....	25
4.6 INIPARIB.....	27
5. CONCLUSIÓN.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL CÁNCER

Actualmente, el cáncer es una de las enfermedades que más preocupan a la población mundial. En 2018 se estimaron 18 millones de nuevos casos y se produjeron alrededor de 9.500.000 muertes en todo el mundo. Casi 1 de cada 6 defunciones en el mundo se producen por esta enfermedad (<https://gco.iarc.fr/today/home>). En España también es una enfermedad importante, ya que se diagnostican unos 162.000 casos al año (López-Abente et al., 2004).

Cáncer es el nombre que se le da a un conjunto de enfermedades en las que un grupo de células empiezan a dividirse sin control y se diseminan a otros tejidos. Es una enfermedad genética, es decir, es causada por cambios en los genes que controlan el crecimiento y la división de las células. Estos cambios pueden ser heredados o ser adquiridos a lo largo de la vida por factores externos (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>).

Se pueden dar 2 tipos de daños en el ADN: daños a cadenas sencillas de ADN (SSB) y daños a dobles cadenas de ADN (DSB). Según qué tipo de daño se produzca, las células ponen en marcha diferentes vías de reparación (Díaz y Domínguez, 2012; Pérez et al., 2002; Tafurt y Marín, 2014).

· Daño a una cadena de ADN (SSB):

- La reparación directa, en la que subsana el error en el ADN dañado sin eliminar la base dañada.
- La reparación por escisión de base (BER), donde se elimina la base o una secuencia corta que contenga la base dañada.
- La reparación por escisión de nucleótido (NER), que puede eliminar una cadena sencilla de ADN dañado con una longitud de 24-30 pares de bases.
- La reparación por apareamiento erróneo (MMR), donde se corrigen errores de nucleótidos no dañados, pero mal apareados.

· Daños a la doble cadena de ADN (DSB):

- La reparación por recombinación homóloga (HR), mecanismo principal de reparación de rupturas dobles, donde el extremo roto de una de las cadenas del ADN invade una región homóloga sana y, a partir de ésta, se restituye la cadena dañada. La secuencia de ADN de la cual se toma la información para la reparación debe tener una identidad de más de 200 bases respecto del sitio dañado.
- Reparación por extremos no homólogos (NHEJ), que permite la unión de cadenas por sus extremos y no necesita de cadena complementaria para su unión.

Tanto BER como HR tendrán un papel fundamental en esta revisión.

El cáncer puede afectar a diferentes tejidos u órganos, pero nos centraremos en los dos que son de mayor importancia en esta revisión: el cáncer de mama y el cáncer de ovario.

1.1.1 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el cáncer que más afecta a las mujeres. Aproximadamente, 130 mil mujeres mueren al año en Europa por cáncer de mama (Ferlay et al., 2013). Unas 40 mil mujeres mueren en Estados Unidos cada año por este motivo (Jemal et al., 2010).

El cáncer de mama hereditario supone entre el 5% y el 10% de los casos, conociéndose solo en la cuarta parte de los pacientes cuál es el gen causante. Los genes conocidos más importantes son BRCA1 y BRCA2 (Arroyo et al., 2017). Éstos son genes supresores de tumores y se encargan de regular la proliferación celular. Codifican las proteínas BRCA1 y BRCA2, que forman un complejo con la proteína Rad51, una proteína que interviene en la recombinación homóloga. Por tanto, las células deficientes en BRCA 1 o BRCA2 tienen afectadas el proceso de recombinación homóloga y pueden presentar una proliferación descontrolada (Scully, 2000). Las personas portadoras de una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo entre el 80% y 90% de presentar cáncer de mama (Calderón y Gallón, 2012).

1.1.2 CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es también de los cánceres más frecuentes e importantes en las mujeres. Provoca el 4,3% de las muertes por cáncer en mujeres, lo que suponen alrededor de 150 mil muertes en todo el mundo (Ferlay et al., 2015). El riesgo a padecer cáncer de ovario también se relaciona directamente con anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2. Alrededor del 10% de los carcinomas ováricos invasivos están asociados con una mutación en estos genes. Las mujeres portadoras de mutación en el gen BRCA1 tienen un riesgo entre el 16% y 44% de desarrollar cáncer de ovario, y entre un 16% y un 27% si son portadoras de mutación en el gen BRCA2. (Cass et al., 2003).

1.2 FAMILIA PARP

Existe una alta homología entre el dominio catalítico de un grupo de enzimas que ha servido para identificar 18 proteínas con posible actividad poli-ADP-ribosa polimerasa. Esto ha dado lugar a la agrupación de estas 18 proteínas en la superfamilia PARP. Aunque aún se desconoce la función biológica de muchos miembros (Tabla 1), es posible sugerir que su existencia puede estar relacionada con un importante papel del proceso de poli-ADP-ribosilación en múltiples funciones celulares (Martín-Oliva et al., 2006). Dentro de esta familia, destacamos los PARP (Amé et al., 2004; Martínez, 2008):

- PARP-1 y PARP -2: son los únicos miembros con actividad demostrada tras estimulación por roturas en las cadenas del ADN. Parece claro que comparten funciones y proteínas diana.
- PARP-3: es un componente central del centrosoma. Tiene gran similitud estructural con PARP-1 e interactúa con él.
- PARP-4 (vPARP): es la proteína más grande de la familia y se asocia a las proteínas de bóvedas. Su función no está bien definida, pero se cree que interviene en el transporte celular.
- PARP-5a y PARP-5b (Tankirasa 1 y 2): se encuentran asociadas a las proteínas teloméricas. Presentan gran similitud entre ellas e interaccionan con las mismas proteínas.

- El resto de proteínas PARP siguen en estudio y de muchas de ellas aún se desconoce su función.

Nos centraremos en las poli (ADP-ribosa) polimerasas que son de nuestro interés. PARP-1 es una enzima nuclear de reconocimiento de daño de ADN que participa en los procesos de reparación de daños de cadena simple y doble. Es una proteína de 113 kDa de peso molecular y está dividida en 6 dominios estructurales (Figura 1). Entre ellos encontramos (Quiles, 2008):

Tabla 1. Funciones y propiedades de la familia PARP. Fuente: adaptación de Miwa y Masutani, 2007.

Enzima	Estructura peptídica	Funciones/Propiedades
PARP-1	 1014	Reparación del ADN, estabilidad genómica, regulación de la muerte celular
PARP-2	 570	Reparación del ADN, estabilidad genómica
PARP-3	 540	Regulación del centrosoma
vPARP	 1154	Regulación de complejos de bóvedas, resistencia a fármacos
Tankirasa-1	 1327	Regulación de telómeros
Tankirasa-2	 1166	Transporte Golgi
PARP-9	 854	Sobreexpresión en linfoma agresivo de células B
PARP-10	 1025	Suspensión de la transformación por c-MYC

- El dominio A, localizado en el extremo N-terminal. Es el dominio de unión al ADN y presenta dos estructuras en dedos de zinc, llamadas FI y FII mediante las cuales se produce esta unión.
- El dominio B, responsable del emplazamiento nuclear de PARP-1.
- El dominio D, conocido como dominio de automodificación. Es el principal aceptor del polímero de ADP-ribosa.
- El dominio F, conocido como el dominio catalítico C-terminal. Es el responsable de la actividad de la enzima, transformando residuos de NAD' en largos polímeros de ADP-ribosa sobre proteínas nucleares aceptoras.
- Los dominios C y E. Son los peor descritos actualmente y no tienen actividad biológica conocida.

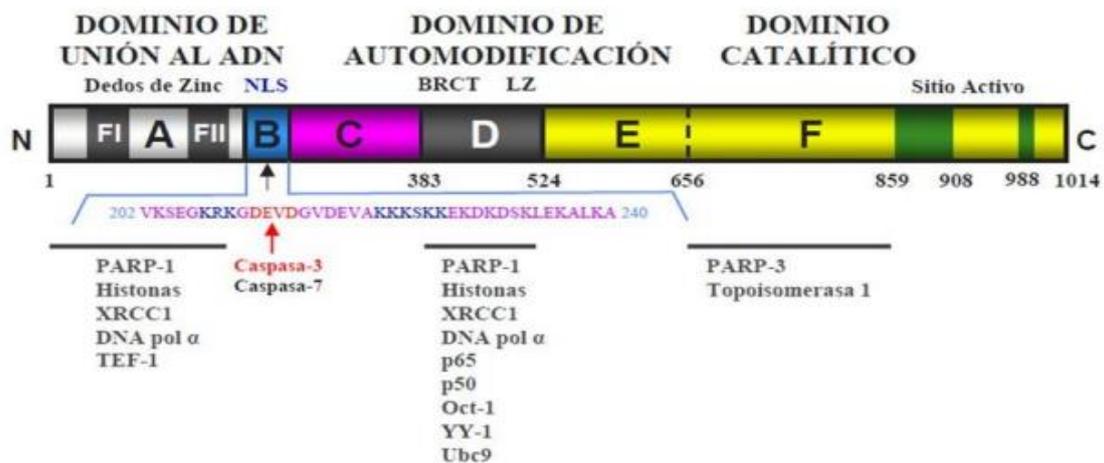


Figura 1. Dominios estructurales de PARP-1. Fuente: Sandoval, 2012.

PARP-1 puede unirse al ADN no dañado, pero para activarse tiene como requisito absoluto que éste se encuentre dañado. Cuando se activa, cataliza la transferencia de una unidad de ADP-ribosa desde su sustrato NAD⁺ a una proteína aceptora nucleófila, ya sea la propia PARP-1 (automodificación) u otra proteína aceptora nuclear. En este proceso se produce la ruptura del enlace glicosílico entre el átomo de ribosa C-1 y la nicotinamida en NAD⁺, quedando libre esta última. Se forma entonces un nuevo enlace

glicosílico con el aceptor nucleófilo, pudiendo el ácido glutámico, el ácido aspártico y los residuos de lisina actuar como aceptores de la poli ADPribosilación (Curtin, 2005).

PARP-1 participa activamente en los procesos de reparación de SSB del ADN, concretamente en la reparación por escisión de bases (BER). En este proceso, participa en el reclutamiento y regulación funcional de las proteínas XRCC1, ADN polimerasa β y la ADN ligasa III (Muñoz, 2006). Aunque PARP-1 parece que no es necesaria para los mecanismos de reparación de DSB, varios estudios la han relacionado con el equilibrio entre HR y NHEJ (Aguilar, 2008).

PARP-2 tiene una función muy similar a PARP-1. A pesar de grandes diferencias estructurales, como la ser de menor tamaño o no tener dedos de zinc, PARP-2 también es una enzima nuclear que se activa y une a daños en el ADN (Amé et al., 1999). La actividad de PARP-2 es 10 veces menor que la de PARP-1 en respuesta al daño en el ADN. Esto puede explicarse porque PARP-2 no reconoce roturas en el ADN de cadena sencilla como si lo hace PARP-1: sino que reconoce *gaps* o estructuras *flap*. Probablemente esto se deba a las diferencias sus dominios de unión al ADN (Martínez, 2008).

1.3 INHIBIDORES DE PARP

Cada día, las células normales reparan miles de lesiones de ADN. PARP1 y PARP2 promueven su arreglo mediante la reparación de escisión base (BER). Cuando se inhiben PARP1 y PARP2, estas lesiones no se resuelven y dan lugar a un aumento de las roturas de doble cadena de ADN (DSB). Debido a que las células deficientes de BRCA1 o BRCA2 son incapaces de completar eficientemente la recombinación homóloga, la inhibición de PARP en estas células causa un alto grado de inestabilidad genómica y muerte celular eventual (Helleday, 2011). Aquí aparece el concepto de letalidad sintética, que es clave para comprender el funcionamiento de estas enzimas. En genética clásica, se describe letalidad sintética como la situación en la que un defecto en cualquiera de dos genes tiene un efecto limitado en una célula, pero defectos en los dos genes conducen a la muerte celular (Lyons y Robson, 2018). Si los BRCA están mutados, PARP1 repara el ADN y la célula sobrevive; si los BRCA no están mutados y se bloquea la PARP1, los BRCA

asumen la función de reparar el ADN. Ahora, si nos encontramos ante una célula con mutaciones de los BRCA e inhibimos la PARP1, no existe posibilidad de reparar el ADN y la célula muere (Hernández, 2016)

Es por esto que cobra gran importancia la búsqueda de inhibidores PARP, tanto para encontrar posibles nuevos agentes terapéuticos como para profundizar más en la actividad y funciones de las enzimas PARP.

1.3.1 PRIMEROS INHIBIDORES DE PARP

Los inhibidores PARP ejercen su acción mediante la unión al dominio catalítico de PARP-1, ocupando el centro de unión para NAD⁺. Por tanto, su efecto inhibitorio se debe a que producen una inhibición competitiva. Los primeros en utilizarse fueron los denominados inhibidores de primera generación y son compuestos derivados de nicotinamidas, benzamidas y análogos (Martín, 2005).

La nicotinamida, producto formado por la escisión catalizada por PARP-1, es por sí misma un inhibidor débil de PARP. La benzamida es un análogo de la nicotinamida y fue el primer inhibidor reconocido, en 1975. Sus ventajas frente a otros análogos de nicotinamida es que carece del nitrógeno del anillo de la nicotinamida, por lo que no puede ser metabolizado por las enzimas biosintéticas de NAD⁺. Como inconveniente encontramos su baja solubilidad y su naturaleza muy hidrófoba. En 1979, Purnell y Whish examinaron diferentes benzamidas sustituidas en la posición 3 por su capacidad de inhibir a la enzima, teniendo todas ellas una actividad inhibitoria más potente que la nicotinamida, algunas superando incluso el 90% de inhibición. De entre los compuestos estudiados, destacó la 3-aminobenzamida (Purnell y Whish, 1980).

Gracias a la mejora de información adquirida sobre la estructura de PARP-1, durante la década de los 90 se desarrolló una segunda generación de inhibidores más potentes y específicos (Peralta, 2012). El estudio realizado por Banasik y sus compañeros en 1992 fue una importante contribución en la búsqueda de estos inhibidores. Seleccionaron 170 compuestos para estudiar su potencia inhibitoria frente a PARP-1 e identificaron varios de ellos con una potente actividad (Banasik et al., 1992). Al mismo tiempo, se realizaron otros estudios donde se identificaron nuevos compuestos con actividad inhibitoria,

como las isoquinolinas, y resultaron ser 50 veces más potentes que 3-aminobenzamida (Griffin et al., 1995; Suto et al., 1991). Los compuestos con mayor interés (Tabla 2) se han usado posteriormente para el desarrollo de nuevos fármacos.

Estos estudios que relacionaron estructura y actividad, identificaron ciertas características que se requerían para una potente inhibición de PARP (Figura 2): un sistema heterocíclico aromático o poliaromático rico en electrones con un enlace no escindible en la posición 3 de las benzamidas y un grupo carboxamida, con al menos un protón de amida para el enlace de hidrógeno con el sitio de unión a NAD⁺ de PARP-1 (Curtin, 2005).

Tabla 2. Inhibidores de PARP de segunda generación. Fuente: elaboración propia.

Compuestos	IC ₅₀ (μM)
3-aminobenzamida (3-AB)	33
1,5-dihidroisoquinolina	0.39
2-metilquinazolina-4-[3H]-ona	5.6
PD128763	0.42
NU1025	0.4
4-amino-1,8-naftalimida	0.18
2-nitro-6-[5H]-fenantridinona	0.35
NU1085	0.08

IC₅₀ = concentración necesaria para inhibir la actividad en un 50%.

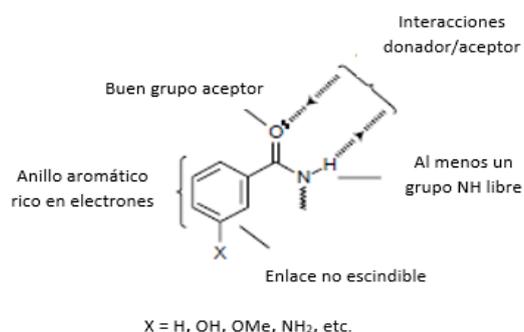


Figura 2. Requerimientos estructurales para la potente inhibición de PARP. Fuente: adaptado de Curtin, 2005.

1.3.2 ESTADO ACTUAL DE LOS INHIBIDORES DE PARP

Los inhibidores de PARP se han estudiado muy ampliamente en la última década. Tanto en laboratorios como en ensayos clínicos, se ha investigado con compuestos con actividad inhibitoria frente a PARP-1 para comercializarlos como terapias contra el cáncer (Zheng et al., 2020). Actualmente hay varios en desarrollo y estudio: olaparib, veliparib, niraparib, rucaparib y talazoparib. Cabe destacar que ningún estudio clínico ha comparado directamente diferentes inhibidores de PARP en pacientes (Lyons y Robson, 2018).

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo será la revisión bibliográfica de los principales ensayos clínicos realizados con los inhibidores de PARP más importantes y la evaluación en conjunto sobre su eficacia y seguridad.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión se han consultado diferentes fuentes bibliográficas. La búsqueda de información se ha basado principalmente en el uso de la base de datos 'Google scholar', mediante palabras claves relacionadas con la revisión. Las más utilizadas han sido: PARP inhibitors, ovarian cancer, breast cancer, olaparib, talazoparib, veliparib, rucaparib, niraparib, BRCA y combinaciones entre ellas. Estas palabras también fueron usadas en castellano para la búsqueda de artículos científicos en este idioma.

Otras bases de datos usadas fueron 'PubMed' y 'SciFinder', aunque de manera secundaria.

En internet, se consultó las webs de la biblioteca de la Universidad de Sevilla (bib.us.es), del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (www.cancer.gov), de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int), de la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es) y de la Agencia Europea de Medicamentos (www.ema.europa.eu).

4. RESULTADOS

4.1 OLAPARIB

AstraZeneca es el laboratorio que ha llevado a cabo el desarrollo de olaparib. En 2008, se realizó un estudio cuyo objetivo era la búsqueda de un inhibidor de PARP eficaz que se pudiera sacar al mercado. Se analizaron alrededor de 1000 compuestos y entre ellos se halló el 4-[3-(4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

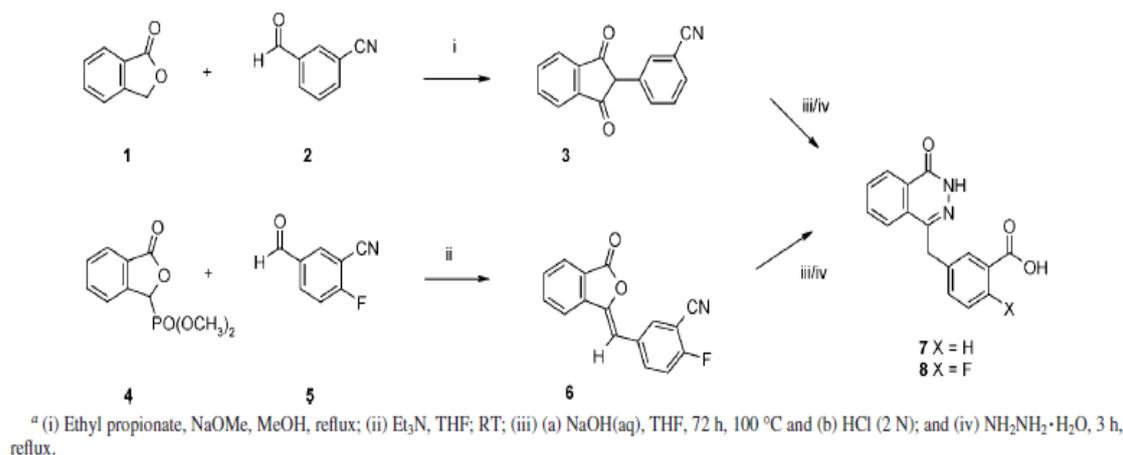


Figura 3. Ruta de síntesis de ácidos intermedios de ftalazinona. Fuente: Menear et al., 2008.

A partir de los compuestos 1, 2, 4 y 5 se obtuvieron los ácidos intermedios de ftalazinona, los compuestos 7 y 8 (Figura 3) y, con el desarrollo de éstos, se identificó la bencilftalazinona como un compuesto moderadamente potente para la inhibición de PARP. Los primeros compuestos analizados tenían muy poca capacidad de sensibilizar a las células y esto se mejoró con el compuesto 14 (Figura 4). Se trataba de un análogo de homopiperazina clínicamente útil para su uso por administración intravenosa. Sin embargo, se buscaba un inhibidor oralmente disponible que fuera adecuado para tratamientos a largo plazo, por lo que centraron sus esfuerzos en mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos.

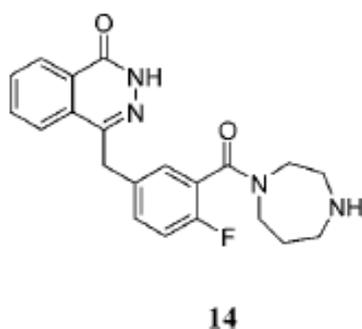
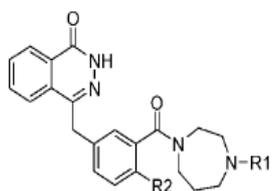


Figura 4. Estructura química del compuesto 14. Fuente: Menear et al., 2008.

Para alcanzar este objetivo, se tuvo en cuenta las propiedades fisicoquímicas clave que podían influir en la absorción oral. Para ello, se limitó el peso molecular (<550), el número de enlaces rotables (<7), el número total de donadores/aceptores de enlaces de hidrógeno (<10), el pKa (<8) y se mantuvo la solubilidad necesaria (0,1 mg/ml). Un impedimento clave para la disponibilidad oral en el compuesto 14 era el pKa alto (9,87) debido al nitrógeno distal en la cadena lateral de la homopiperazina, por lo que modularon las propiedades fisicoquímicas mediante la sustitución adecuada de este nitrógeno. Se realizó entonces una serie de análogos de la homopiperazina (Tabla 3) donde se analizaban sus IC₅₀ y PF₅₀ (factor de potenciación, que mide la capacidad de sensibilización celular). En una extensión lógica de esta serie, se exploró una serie de análogos de piperazina (Tabla 4).

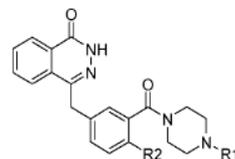
Dentro de la serie de análogos de piperazina, se identificó el compuesto 47 (Figura 5), resultante de la adición de un grupo ciclopropanocarbonil en el nitrógeno distal y un flúor en la posición 4 del radical bencilo, como un candidato para ensayos clínicos en humanos (Menear et al., 2008). Este compuesto es el que conocemos a día de hoy como olaparib.

Tabla 3. Serie de análogos de homopiperazina. Fuente: Menear et al., 2008.

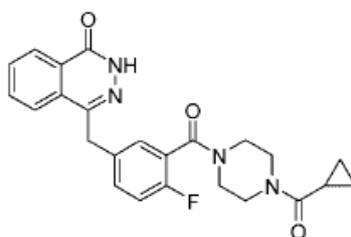


compd	R1	R2	PARP-1 IC ₅₀ (μM)	PF ₅₀ ^a
14	H	F	0.007	12.6
15	2-hydroxyethyl	H	0.018	5.4
16	2-hydroxyethyl	F	0.007	18.0
17	benzyl	H	0.018	2.2
18	ethylsulphonyl	H	0.023	1.4
19	morpholine-4-carbonyl	H	0.020	1.4
20	morpholine-4-carbonyl	F	0.008	2.5
21	acetyl	F	0.012	3.7
22	cyclopropanecarbonyl	F	0.012	4.2

Tabla 4. Serie de análogos de piperazina. Fuente: Menear et al., 2008.



compd	R1	R2	PARP-1 IC ₅₀ (μM)	PF ₅₀
23	H	H	0.002	3.7
24	H	F	0.005	8.6
25	2-pyridyl	H	0.010	24.3
26	2-pyridyl	F	0.002	>40 ^a
27	2-pyrimidinyl	H	0.002	>40 ^a
28	2-pyrimidinyl	F	0.003	>40 ^a
29	ethylsulfonyl	H	0.012	4.6
30	ethylsulfonyl	F	0.008	4.9
31	morpholine-4-carbonyl	H	0.008	2.3
32	morpholine-4-carbonyl	F	0.006	8.4
33	phenyl	H	0.051	ND
34	phenyl	F	0.005	5.2
35	benzoyl	H	0.011	7.2
36	benzoyl	F	0.006	8.2
37	2-hydroxyethyl	H	0.039	1.8
38	2-hydroxyethyl	F	0.012	3.3



47

Figura 5. Estructura química del olaparib, compuesto 47. Fuente: Menear et al., 2008.

El primer ensayo clínico, de fase I, de la monoterapia con olaparib, se realizó en un grupo de 60 pacientes con tumores de diversos tipos (22 de ellos presentaban una mutación BRCA1 o BRCA2). Se estudió la farmacocinética y farmacodinámica del compuesto y se demostró que tiene un perfil de efectos secundarios aceptable y no tuvo los efectos tóxicos comúnmente asociados a la quimioterapia convencional. Además, se demostró que los pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2 no tenían un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. Se determinó que la dosis máxima tolerada es de 400 mg dos veces al día (Fong et al., 2009).

Un año más tarde se realizó un estudio de fase II sobre 54 mujeres con cáncer de mama y mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2. Estas pacientes, que habían recibido anteriormente diferentes tratamientos quimioterapéuticos, fueron separadas en dos grupos: el primero de ellos recibió un tratamiento con 400 mg de olaparib dos veces al día durante 9 meses y el segundo con 100 mg dos veces al día durante 7 meses. Se obtuvo como resultado una tasa de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral tras el tratamiento; ORR) del 41% para el primer grupo y un 22% para el segundo. La toxicidad en ambos grupos fue similar a la conocida anteriormente. Las conclusiones de este estudio proporcionaron una prueba positiva del concepto de inhibición de PARP en cánceres de mama deficientes en BRCA (Tutt et al., 2010).

En 2011 se llevó a cabo otro estudio de fase II. Se trató con 400 mg de olaparib dos veces al día durante 14 meses a un grupo de 63 mujeres con carcinoma de ovario seroso en estado avanzado, de las que 17 presentaban mutaciones BRCA1 o BRCA2 y 46 no las presentaban. Se observó una ORR del 41% para el primer grupo y un 24% para el segundo. Este estudio fue el primero en el que se obtuvieron resultados positivos del uso de olaparib para tratar el cáncer de ovarios. Se evidenció que este fármaco es útil frente a tumores en presencia de mutaciones BRCA y que, además, podría usarse si estas mutaciones no estaban presentes. Sin embargo, se realizó el mismo tratamiento con 26 mujeres con cáncer de mama sin obtener respuestas objetivas confirmadas, lo que pudo deberse a un bajo tamaño de muestra (Gelmon et al., 2011)

Al año siguiente, se continuó con el estudio del olaparib en cáncer de ovario, esta vez en mujeres que presentaban esta patología de forma recidivante y que eran sensibles al platino, aunque no se tuvo en cuenta si presentaban mutaciones BRCA1/2 (Study 19). El grupo de estudio lo conformaban 265 pacientes que habían recibido dos o más tratamientos con platino con resultados positivos parcial o completamente. Fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos: el primero recibió el tratamiento con olaparib que se estaba usando habitualmente en otros estudios, y al segundo se le administró un placebo. A diferencia de otros estudios, se usó la supervivencia libre de progresión (tasa que mide la cantidad de tiempo después de un tratamiento en el que la enfermedad no empeora; SLP) y no la ORR porque, al comienzo del estudio, solo el 40% de las pacientes

tenían tumores mesurables. La SLP fue significativamente superior en el grupo con olaparib (8,4 meses) que en el grupo placebo (4,8 meses) (Ledermann et al., 2012). Tras estos acontecimientos, en 2014, la FDA aprobó el olaparib para el tratamiento del cáncer de ovario con mutaciones BRCA y la EMA para el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario con mutación BRCA y sensibles a platino (Figura 6).

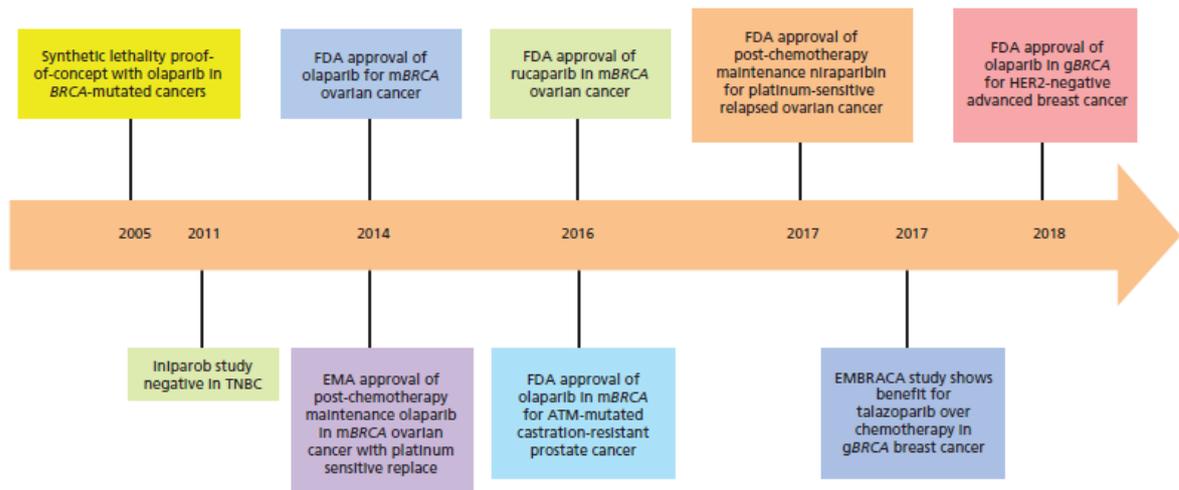


Figura 6. Cronología de los hitos clínicos de los inhibidores de PARP. Fuente: Lyons y Robson, 2018.

También se realizaron estudios en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de olaparib en otro tipo de cánceres. Uno de ellos se llevó a cabo por Kaufmann y sus compañeros, que estudiaron en 2015 un espectro de cánceres asociados a mutaciones BRCA1/2. Fue un estudio de fase II que incluía cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de mama que habían recibido tres regímenes de quimioterapia y, como novedad, cáncer de páncreas con tratamiento previo de gemcitabina y cáncer de próstata con dos tratamientos previos. Participaron 298 pacientes, que recibieron 400 mg de olaparib dos veces al día durante 29 meses, siendo la ORR del 26,2% (31,1% en cáncer de ovario; 12,9% en cáncer de mama; 21,7% en cáncer de páncreas; 50,0% en cáncer de próstata). Se observó una enfermedad estable durante 8 semanas en el 42% de los pacientes, incluyendo 40% en cáncer de ovario, 47% en cáncer de mama, 35% en cáncer de páncreas y 25% en cáncer de próstata. La tasa de respuesta en pacientes con cáncer de páncreas fue un hallazgo importante, pero los resultados obtenidos en los pacientes con

cáncer de próstata pueden no ser significativos debido al bajo tamaño de muestra (8 pacientes). Sin embargo, la tasa de respuesta del 50% y la tasa de enfermedad estable del 25% fueron alentadoras. Existía preocupación de que los tumores resistentes a platino no respondiesen a la inhibición del PARP, pero se vieron respuestas a olaparib en el 30% de los pacientes con cáncer de ovario con enfermedad resistente al platino, lo que sugería que no siempre hay resistencia cruzada (Kaufman et al., 2015).

En 2017, el estudio SOLO-2 proporcionó los primeros datos de fase III del tratamiento de mantenimiento con olaparib en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino y recidivante con mutación en el gen BRCA1 y/o BRCA2. Como novedad, esta vez se usó como tratamiento 300 mg de olaparib dos veces al día. Se dividió a las pacientes en un grupo de 195 mujeres, que recibió olaparib, y otro grupo de 99, que recibió placebo. La SLP fue significativamente más larga con olaparib (19,1 meses vs 5,5 meses). Excepto la anemia, las toxicidades con olaparib fueron de bajo grado y manejables. En comparación con Study19, la tasa de anemia de grado 3 fue mayor en SOLO-2. Sin embargo, estos datos podrían explicarse por la exposición más prolongada a olaparib en pacientes en SOLO2 (Pujade-Lauraine et al., 2017).

El desarrollo de inhibidores de PARP en el cáncer de mama se había estancado y el enfoque se volvió hacia el desarrollo en el cáncer de ovario. Afortunadamente, los beneficios de estos fármacos en cánceres de ovario deficientes en BRCA fueron suficientes para reavivar el interés en el campo del cáncer de mama (Lyons y Robson, 2018). OlympiAD fue un estudio de fase III en el que se comparó la monoterapia con olaparib con la terapia estándar en pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA 1/2. A un grupo de 205 pacientes se les asignó 300 mg de olaparib dos veces al día y a otro de 97 un tratamiento convencional de un solo agente a elección del médico (capecitabina, eribulina o vinorelbina). La SLP fue significativamente más larga en el primer grupo (7,0 meses frente a 4,2 meses) y la ORR fue un 42% mayor (59,9% frente a 28,8%). La tasa de eventos adversos de grado 3 o superior y la tasa de interrupción del tratamiento fueron mayores en el grupo de terapia estándar (Robson et al., 2017).

Tras estos resultados, olaparib fue el primer inhibidor de PARP que demostró una eficacia superior y una mejor tolerabilidad en comparación con la terapia estándar en el cáncer de mama con mutación BRCA, lo que significó la aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de este subgrupo de pacientes (Lyons y Robson, 2018).

Por último, el estudio SOLO-3, de fase III y realizado este año, comparó el tratamiento con 300 mg de olaparib dos veces al día frente a quimioterapia distinta a platino (doxorrubicina, paclitaxel, gemcitabina o topotecán) en pacientes con cáncer de ovario con mutaciones BRCA 1/2. De 266 pacientes, 178 fueron asignados a olaparib y 88 a quimioterapia, obteniendo como resultados una ORR del 72,2% y 51,4% respectivamente. La SLP también fue favorable en el grupo con olaparib (13,4 meses frente a 9,2 meses). Por tanto, se demostró que olaparib también mejoraba a los tratamientos convencionales respecto al cáncer de ovario con mutaciones BRCA 1/2 (Penson et al., 2020).

Tabla 5. Ensayos clínicos con olaparib. Fuente: elaboración propia.

ESTUDIO	FASE	DISEÑO	PACIENTES	RESULTADOS
Tutt et al.	II	Olaparib 400 mg vs Olaparib 100 mg	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 41% vs 22%
Gelmon et al.	II	Olaparib 400 mg	Cáncer de ovario	ORR: 41% (con mutación BRCA) y 24% (sin mutación BRCA)
Study 19	II	Olaparib 400 mg vs placebo	Cáncer de ovario	SLP: 8,4 meses vs 4,8 meses
Kaufmann et al.	II	Olaparib 400 mg	Cáncer de ovario, mama, próstata y páncreas	ORR global: 26,2%
SOLO-2	III	Olaparib 300 mg vs placebo	Cáncer de ovario con mutación BRCA	SLP: 19,1 meses vs 5,5 meses
OlympiAD	III	Olaparib 300 mg vs otros quimioterapéuticos	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 59,9% vs 28,8% SLP: 7 meses vs 4,2 meses
SOLO-3	III	Olaparib 300 mg vs otros quimioterapéuticos	Cáncer de ovario con mutación BRCA	ORR: 72,2% vs 51,4% SLP: 13,4 meses vs 9,2 meses

4.2 TALAZOPARIB

El talazoparib (Figura 7) fue desarrollado por el laboratorio Pfizer. El primer ensayo en humanos con este fármaco se publicó en 2017. Fue un estudio de fase I en el que participaron 110 pacientes con cáncer mutado BRCA divididas en dos grupos. En el primero de ellos se evaluó a 39 mujeres, que recibieron distintas dosis de talazoparib (desde 0,025 mg/día hasta 1,1 mg/día), y se determinó que la dosis máxima tolerable es de 1 mg/día. El segundo grupo, formado por 71 pacientes, recibió esta dosis durante más de tres años, siendo evaluada la actividad y la toxicidad del fármaco. En general, fue bien tolerado, siendo sus principales reacciones adversas de carácter hematológico, con citopenias transitorias y reversibles (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En cuanto a la ORR, se obtuvo un 50% en las mujeres con cáncer de mama y un 42% en las mujeres con cáncer de ovario. Los resultados de este estudio demostraban la eficacia de un nuevo inhibidor de PARP y la necesidad de continuar en su investigación (de Bono et al., 2017).

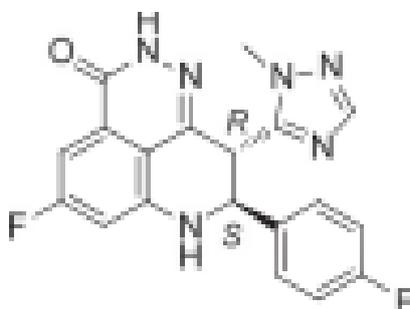


Figura 7. Estructura química de talazoparib (BMN-673). Fuente: Shen et al., 2013.

Entre 2014 y 2016 se realizó un estudio de fase II conocido como ABRAZO. Se formaron 2 grupos con mujeres con cáncer de mama mutado en el gen BRCA: en el primer grupo se incluían 49 pacientes con exposición previa al platino y en el segundo, 35 pacientes sin exposición previa al platino pero que habían recibido 3 líneas de quimioterapia. Ambos grupos recibieron 1 mg de talazoparib al día. La ORR fue del 21% y del 37% respectivamente (Turner et al., 2019).

El estudio EMBRACA fue de gran importancia para el desarrollo de talazoparib. Se evaluó talazoparib como monoterapia en pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA en comparación con una terapia convencional a elección del médico (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina). Al primer grupo, de 287 pacientes, se le administró 1 mg de talazoparib al día y obtuvo una SLP de 8,6 meses y una ORR del 62,6%. Al segundo grupo, de 144 pacientes, se le administró una terapia convencional y obtuvo una SLP de 5,6 meses y una ORR del 27,2% (Litton et al., 2017).

Tabla 6. Ensayos clínicos con talazoparib. Fuente: elaboración propia.

ESTUDIO	FASE	DISEÑO	PACIENTES	RESULTADOS
De Bono et al.	I	Talazoparib 1 mg	Cáncer de mama y ovario con mutación BRCA	ORR: 50% (mama) y 42% (ovario)
ABRAZO	II	Talazoparib 1 mg	Cáncer de mama con mutación BRCA con/sin exposición previa a platino	ORR: 21% (con exposición) y 37% (sin exposición)
EMBRACA	III	Talazoparib 1 mg vs otros quimioterapéuticos	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 62,6% vs 27,2% SLP: 8,6 meses vs 5,6 meses

4.3 RUCAPARIB

El desarrollo de este inhibidor fue llevado a cabo por Clovis Oncology. El primer estudio en evaluar el rucaparib (Figura 8) compaginó fase I y fase II. La fase I buscó determinar la dosis máxima tolerada. Para ello, 56 pacientes recibieron dosis de rucaparib que eran aumentadas cada 21 días (desde 40 mg a 500 mg una vez al día y posteriormente desde 240 mg a 840 mg dos veces al día). No se identificó una dosis máxima según los criterios establecidos, pero se seleccionó 600 mg dos veces al día como dosis recomendada para la fase II por su actividad clínica y toxicidad manejable. En la fase II, 42 pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA fueron tratadas con la dosis establecida, obteniendo una ORR del 59,5%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las ya conocidas de otros inhibidores de PARP, destacando la anemia, las náuseas y la astenia (Krishteleit et al., 2017).

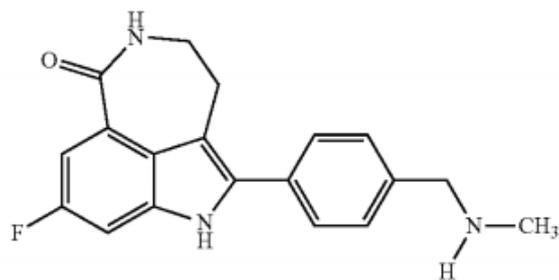


Figura 8. Estructura química de rucaparib (AG-014699). Fuente: Basford et al., 2012.

El estudio ARIEL, de fase III, se comparó el rucaparib frente a placebo. Para ello participaron 564 pacientes con cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, todos ellos sensibles a platino. 375 fueron tratados con 600 mg de rucaparib dos veces al día y 189 recibieron placebo. La SLP en pacientes con un carcinoma mutado de BRCA fue de 16,6 meses en el grupo rucaparib frente a 5,4 meses en el grupo placebo. En pacientes con un carcinoma deficiente en recombinación homóloga fue de 13,6 meses. En todos los grupos de análisis, rucaparib mejoró significativamente la SLP (Coleman et al., 2017).

Tabla 7. Ensayos clínicos con rucaparib. Fuente: elaboración propia.

ESTUDIO/AÑO	FASE	DISEÑO	PACIENTES	RESULTADOS
2017	II	Rucaparib 600 mg	Cáncer de ovario con mutación BRCA	ORR: 59,5%
ARIEL/2017	III	Rucaparib 600 mg vs placebo	Cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario con mutación BRCA	SLP: 16,6 meses vs 5,4 meses

4.4 VELIPARIB

En 2014, Puhalla y sus compañeros realizaron un estudio de fase I, en el que buscaban establecer la dosis de veliparib (Figura 9) para ser usado como monoterapia. Obtuvieron 400 mg dos veces al día como dosis más apropiada y una ORR del 60% en pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA (Puhalla et al., 2014).

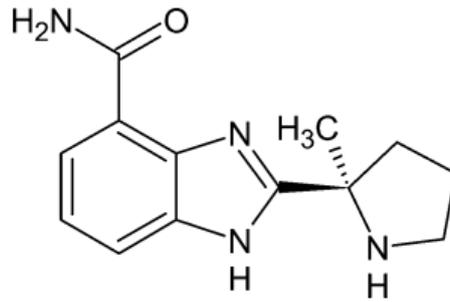


Figura 9. Estructura química de veliparib (ABT-888). Fuente: Donawho et al., 2007.

Tres años más tarde, se realizó un doble estudio de fase I y fase II. En la fase I, se buscaba determinar la dosis máxima tolerable, y se corroboró que eran 400 mg dos veces al día. En la fase II, participaron 44 pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA y se obtuvo una SLP de 5,2 meses y una ORR del 14% en BRCA1 y del 36% en BRCA2 (Somlo et al., 2017).

El ensayo de fase II BROCADE estudió el veliparib en asociación con otros agentes terapéuticos en un grupo de 284 pacientes con cáncer de mama con mutación de BRCA1/2. Fueron agrupados equitativamente en tres grupos: el primero recibió un tratamiento con veliparib, carboplatino y paclitaxel (VCP); el segundo con veliparib y temozolamida (VT); y el tercero placebo, carboplatino y paclitaxel (PCP). Para VCP frente a PCP, la SLP fue de 14,1 y 12,3 meses, y la ORR del 77,8% y del 61,3%, respectivamente. Para la VT, la SLP fue de 7,4 meses y la ORR del 28,6%. Aunque se observaron aumentos numéricos en VCP, no fueron estadísticamente significativos. Además, los resultados de VT fueron inferiores que el tratamiento que incluía placebo (Han et al., 2018).

El estudio más importante en pacientes con cáncer de ovario se llevó a cabo en 2019 (estudio VELIA). Se trató de un estudio de fase III, en el que participaron 1140 pacientes con o sin mutaciones BRCA, y se evaluó la eficacia del veliparib en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (paclitaxel y carboplatino). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: un grupo control, en el que recibían un tratamiento de quimioterapia y placebo seguido de una terapia de mantenimiento con placebo; un grupo de combinación de veliparib, en el que recibían un tratamiento de quimioterapia y veliparib seguido de un mantenimiento con placebo; y un grupo de veliparib en todo, en el que recibían un tratamiento de quimioterapia y veliparib seguido de

mantenimiento con veliparib. La dosis de veliparib en combinación con la quimioterapia era de 150 mg dos veces al día mientras que en la fase de mantenimiento era de 300 mg las dos primeras semanas y 400 mg a partir de entonces. El subgrupo de pacientes con mutaciones BRCA obtuvo una SLP de 34,7 meses en el grupo de veliparib en todo y de 22,0 meses en el grupo control. En todas las poblaciones de ensayos, un régimen de terapia de inducción de carboplatino, paclitaxel y veliparib seguido de terapia de mantenimiento de veliparib condujo a una supervivencia significativamente más larga libre de progresión que el carboplatino más la terapia de inducción de paclitaxel solo (Coleman et al., 2019).

Tabla 8. Ensayos clínicos con veliparib. Fuente: elaboración propia.

ESTUDIO/AÑO	FASE	DISEÑO	PACIENTES	RESULTADOS
2014	I	Veliparib 400 mg	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 60%
2017	II	Veliparib 400 mg	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 14% (BRCA1) y 36% (BRCA2)
BROCADE/2018	II	VCP vs VT vs PCP	Cáncer de mama con mutación BRCA	ORR: 77,8% vs 28,6% vs 61,3% SLP: 14,1 meses vs 7,4 meses vs 12,3 meses
VELIA/2019	III	PC + Placebo vs PCV + Veliparib	Cáncer de ovario con mutación BRCA	SLP: 34,7 meses vs 22,0 meses

4.5 NIRAPARIB

Un nuevo inhibidor fue desarrollado por el laboratorio TESARO. En el estudio QUADRA, de fase II, se evaluó la seguridad y eficacia de niraparib (Figura 10) en pacientes con cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario que habían sido muy pretratados. Para ello, se analizó a 463 pacientes que recibieron 300 mg de este fármaco una vez al día. A pesar de un gran porcentaje de pacientes que resultaron resistentes (33%), se obtuvo una SLP de 12,2 meses. Los efectos adversos más frecuentes se asemejaron a los ya mencionados en los inhibidores de PARP, destacando anemia y trombocitopenia (Moore et al., 2019).

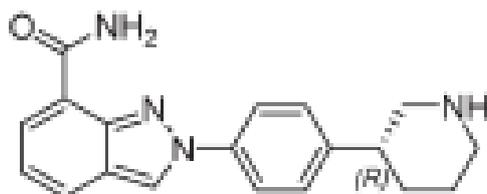


Figura 10. Estructura química de niraparib (MK-4827). Fuente: Jones et al., 2009.

En el ensayo NOVA, de fase III, se evaluó la eficacia de niraparib frente a placebo en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino. Se inscribieron 533 pacientes que fueron categorizados en función de la presencia o no de mutaciones BRCA. 203 presentaban esta mutación y fueron divididas en dos grupos: 138 recibieron 300 mg de niraparib una vez al día y 65 recibieron placebo. 350 pacientes estaban el grupo sin mutación: 234 fueron asignadas a niraparib y 116 a placebo. Los pacientes del grupo niraparib tuvieron una duración media significativamente más larga de SLP que los del grupo placebo (21,0 frente a 5,5 meses) en la cohorte con mutación, en comparación con la cohorte sin mutación (12,9 meses frente a 3,8 meses). Se confirmaba que niraparib era efectivo frente al cáncer de ovario, destacando en los casos que presentaban mutaciones BRCA (Mirza et al., 2016).

Tabla 9. Ensayos clínicos con niraparib. Fuente: elaboración propia.

ESTUDIO/AÑO	FASE	DISEÑO	PACIENTES	RESULTADOS
QUADRA/2019	II	Niraparib 300 mg	Cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario	SLP global: 12,2 meses
NOVA/2016	III	Niraparib 300 mg vs placebo	Cáncer de ovario con/sin mutación BRCA	SLP: 21,0 (con mutación) y 12,9 meses (sin mutación) vs 5,5 (con) y 3,8 meses (sin)

4.6 INIPARIB

Iniparib no ha tenido la misma suerte que los demás inhibidores. Se han llevado a cabo varios estudios en los que este compuesto no ha reflejado una clara inhibición de PARP y ha exhibido poca o ninguna capacidad para matar células neoplásicas deficientes en recombinación homóloga (Patel et al., 2012).

Un ensayo de fase III realizado en 2014 estudió este compuesto en un grupo de pacientes con cáncer de mama. A la mitad de los participantes se les administró un tratamiento de gemcitabina y carboplatino y a la otra mitad el mismo tratamiento junto a iniparib. La diferencia de SLP entre ambos grupos no fue significativa (O'Shaughnessy et al., 2014).

5. CONCLUSIÓN

Actualmente, el cáncer es una de las enfermedades que más afecta a la población mundial, tanto en incidencia como en mortalidad. A pesar de los numerosos fármacos quimioterapéuticos que se disponen, hay gran cantidad de cánceres que no tienen un tratamiento efectivo. Un ejemplo de ellos son los que presentan mutaciones BRCA 1/2, como el cáncer de mama y el de ovario. El estudio de los inhibidores de PARP ha sido de gran ayuda para tratar a este tipo de pacientes. Se ha demostrado en los últimos años mediante ensayos clínicos la efectividad de estos fármacos, lo que les ha valido para ser aprobados y comercializados. A día de hoy, han sido aprobados: olaparib (Lynparza[®]), talazoparib (Talzenna[®]), rucaparib (Rubraca[®]) y niraparib (Zejula[®]). Veliparib, sin embargo, a pesar de obtener buenos resultados en los ensayos clínicos, aún no ha sido comercializado. Estos compuestos siguen en estudio, tanto para detectar posibles efectos adversos a largo plazo, como para la búsqueda de nuevas posibles indicaciones terapéuticas.

Debido al potencial que presentan este nuevo grupo de fármacos, es de prever que tendrán mucha relevancia en un futuro no muy lejano. Por tanto, cobra una gran importancia continuar con el estudio de las enzimas PARP y la búsqueda de nuevos inhibidores.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aguilar R. Función de PARP-1 en rutas de inestabilidad genómica e hipoxia: implicaciones en el control tumoral [Doctorado]. Universidad de Granada. 2008.

Amé JC, Rolli V, Schreiber V, Niedergang C, Apiou F, Decker P, et al. PARP-2, a novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J Biol Chem*. 1999; 274(25): 17860–8.

Amé JC, Spenlehauer C, De Murcia G. The PARP superfamily. *BioEssays*. 2004; 26(8): 882–93.

Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. *Med*. 2017; 12(34): 2011–23.

Banasik M, Komura H, Shimoyama M, Ueda K. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase. *J Biol Chem*. 1992; 267(3): 1569–75.

Basford PA, Campeta AM, Gillmore A, Jones MC, Kougoulos E, Luthra S, et al. United States Patent. 2014; 2(12).

Calderón Del Valle S, Gallón Villegas L. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2. *Rev CES Med*. 2012; 26(2): 185–99.

Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(9): 2187–95.

Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2403–15.

Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10106): 1949–61.

Curtin NJ. PARP inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7(4).

de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov.* 2017; 7(6): 620–9.

Díaz J, Domínguez G. Vías de reparación del ADN: nuevos blancos en la terapia contra el cáncer. *Rev Esp Med Quir.* 2010; 15(4): 221-227.

Donawho CK, Luo Y, Luo Y, Penning TD, Bauch JL, Bouska JJ, et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(9): 2728–37.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374–403.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): 359–86.

Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009; 361: 123–34.

Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: A phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(9): 852–61.

Griffin RJ, Pemberton LC, Rhodes D, Bleasdale C, Bowman K, Calvert AH, et al. Novel potent inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). *Anticancer Drug Des.* 1995; 10: 507–14.

Han HS, Diéras V, Robson M, Palácová M, Marcom PK, Jager A, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in

patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: Randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2018; 29(1): 154–61.

Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011; 5(4): 387–93.

Hernández DE. Biología del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2016; 28(3): 188–200.

International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. 2018. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 59(4): 1–25.

Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 244–50.

Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A phase I–II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4095–106.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(15): 1382–92.

Litton J, Rugo H, Ettl J, Hurvitz S, Gonçalves A, Lee K-H, et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA-mutation. *Cancer Res*. 2018. 78(4): GS6-07.

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: Incidencia. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27(2): 165–73.

Lyons TG, Robson ME. Resurrection of PARP inhibitors in breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018; 16(9): 1150–6.

Martín FD. Modulación por la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 de la expresión génica durante la carcinogénesis epidérmica [Doctorado]. Universidad de Granada. 2005

Martín-Oliva D, Muñoz-Gámez JA, Aguilar-Quesada R, Oliver FJ. Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa-1: una proteína nuclear implicada en procesos inflamatorios, muerte celular y cáncer. *Rev Médicas Uis*. 2006; 19(2): 95–103.

Martínez MT. Determinación de la actividad enzimática poli-ADP-ribosa polimerasa en células del sistema inmune [Doctorado]. Universidad de Murcia. 2008.

Menear KA, Adcock C, Boulter R, Cockcroft XL, Copsey L, Cranston A, et al. 4-[3-(4-Cyclopropanecarbonylpiperazine-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl] -2H-phthalazin-1-one: A novel bioavailable inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase-1. *J Med Chem*. 2008; 51(20): 6581–91.

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22): 2154–64.

Miwa M, Masutani M. PolyADP-ribosylation and cancer. *Cancer Sci*. 2007; 98(10): 1528–35.

Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(5): 636-648.

Muñoz JA. Papel de PARP-1 en procesos de muerte celular inducida por el tratamiento con el antineoplásico doxorubicina [Doctorado]. Universidad de Granada. 2006.

National Cancer Institute. What is cancer? 2015. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.

O'Shaughnessy J, Hellerstedt B, Schwartzberg L, Yardley DA, Danso MA, Robert N, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3840–7.

Patel AG, De Lorenzo SB, Flatten KS, Poirier GG, Kaufmann SH. Failure of iniparib to inhibit poly(ADP-ribose) polymerase in vitro. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(6): 1655–62.

Penson RT, Valencia RV, Cibula D, Colombo N, Leath CA, Bidzinski M, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(11): 1164–74.

Peralta AC. Efecto de la inhibición de PARP-1 sobre angiogénesis, metástasis y mimetismo vasculogénico en melanoma [Doctorado]. Universidad de Granada. 2012

Pérez MR, Dubner D, Michelin S, Gisone P, Carosella ED. Telómeros y reparación de daño genómico: su implicancia en patología humana. *Medicina*. 2002; 62(6): 593–603.

Puhalla S, Beumer JH, Pahuja S, Appleman LJ, Tawbi HA-H, Stoller RG, et al. Final results of a phase 1 study of single-agent veliparib in patients with either BRCA1/2-mutated cancer, platinum-refractory ovarian, or basal-like breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(Suppl): Abstr 2570.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI FV, Penson RT, Oza AM, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of olaparib tablets as maintenance therapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer. 2017; 2045(17): 1–11.

Purnell MR, Whish WJ. Novel inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase. *Biochem J*. 1980; 185(3): 775–7.

Quiles R. Parp-1, nueva diana en el tratamiento del carcinoma hepatocelular [Doctorado]. Universidad de Granada. 2008.

Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(6): 523–33.

Sandoval BE. La formación del complejo p53-PARP-1 y la poli (ADP-ribosilación) de p53 en células RINm5F por efecto de hiperglucemia y su relación con el índice de apoptosis [Doctorado]. Universidad Nacional Autónoma de México. 2012

Scully R. Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition. *Breast Cancer Res*. 2000; 2(5): 324–30.

Shen Y, Rehman FL, Feng Y, Boshuizen J, Bajrami I, Elliott R, et al. BMN673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(18): 5003–15.

Somlo G, Frankel PH, Arun BK, Ma CX, Garcia AA, Cigler T, et al. Efficacy of the PARP inhibitor veliparib with carboplatin or as a single agent in patients with germline BRCA1- or BRCA2-associated metastatic breast cancer: California Cancer Consortium trial NCT01149083. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4066–76.

Suto MJ, Turner WR, Arundel-Suto CM, Werbel LM, Seboly-Leopold JS. Dihydroisoquinolinones: the design and synthesis of a new series of potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Anticancer Drug Des*. 1991; 6: 107–17.

Tafurt Y, Marin MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Rev Biosalud* 2014; 13(2): 95-110.

Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke EM, et al. A phase II study of talazoparib after platinum or cytotoxic nonplatinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res*. 2019; 25(9): 2717–24.

Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010; 376(9737): 235–44.

Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020; 123.