



## กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอกับการรักษาโรคมะเร็งยุคใหม่

ดลนิกัทร เดชสุพงษ์<sup>1</sup>, พ.บ., ป.ร.ด., ธีญนันท์ เรืองเวทย์วัฒนา<sup>2</sup> พ.บ., วท.ม.

<sup>1</sup> อาจารย์แพทย์ สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรม หลักสูตรเวชศาสตร์ปริวรรต คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>2</sup> อาจารย์แพทย์ หน่วยงานวิจัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

แผนผังทางพันธุกรรมมีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตอยู่ของมนุษย์ ร่างกายจึงมีกลไกต่างๆ เพื่อปกป้องรหัสพันธุกรรม ไม่ให้เกิดความเสียหาย การซ่อมแซมดีเอ็นเอเป็นกลไกที่สำคัญในการแก้ไขความผิดปกติของรหัสพันธุกรรม ถ้าการซ่อมแซมดีเอ็นเอไม่สามารถทำงานได้ เซลล์จะสะสมการกลายพันธุ์จำนวนมากจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง การศึกษากระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอนำไปสู่ความเข้าใจในการเกิดโรคมะเร็ง และค้นหาเป้าหมายใหม่สำหรับการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน

**Corresponding authors:** ดลนิกัทร เดชสุพงษ์<sup>1</sup>, พ.บ., ป.ร.ด., ธีญนันท์ เรืองเวทย์วัฒนา<sup>2</sup> พ.บ., วท.ม.

<sup>1</sup> donniphath.dej@mahidol.ac.th Telephone number: +662-201-2613 Fax number: +662-201-1611

<sup>2</sup> thanyanan.reu@mahidol.ac.th Telephone number: +662-201-1671 Fax number: +662-643-5648

## บทนำ

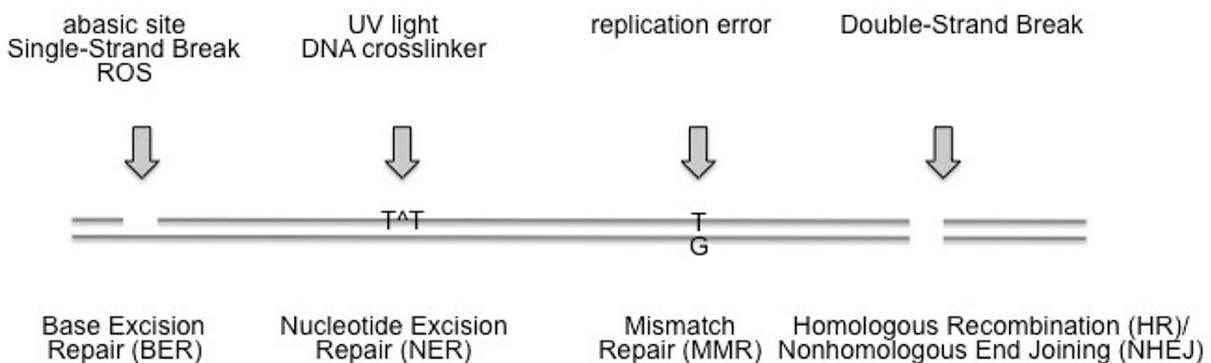
ในร่างกายมนุษย์ประกอบไปด้วยเซลล์มากกว่าหนึ่งล้านล้านเซลล์<sup>(1)</sup> แม้ในผู้ใหญ่ที่โตเต็มวัยแล้วเซลล์ในหลายอวัยวะก็ยังมี การแบ่งตัวตลอดเวลาเพื่อทดแทนเซลล์เดิมที่เสียหายไปและซ่อมแซมการทำงานของอวัยวะให้สมบูรณ์ สิ่งที่สำคัญในกระบวนการแบ่งเซลล์คือการทำสำเนาดีเอ็นเอ (DNA replication) เพื่อส่งต่อข้อมูลรหัสพันธุกรรมไปสู่เซลล์ที่แบ่งตัวใหม่ได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากรหัสเบสในจีโนมของมนุษย์มีมากกว่า 3 พันล้านเบสต่อชุด (haploid) ในระหว่างการทำสำเนาดีเอ็นเอจึงมีโอกาสผิดพลาดขึ้นได้ ความผิดพลาดนี้จะสามารถส่งต่อไปสู่เซลล์รุ่นต่อมา ถ้ารหัสพันธุกรรมที่ผิดพลาดอยู่ในตำแหน่งที่สำคัญจนทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) และทำให้เกิดมะเร็งได้<sup>(2)</sup>

นอกจากขั้นตอนการทำสำเนาดีเอ็นเอผิดพลาดแล้วยังมีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดความเสียหายกับดีเอ็นเอ (DNA damage) ทั้งจากภายในเซลล์ เช่น free radical, reactive oxygen species หรือปัจจัยภายนอก เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต รังสีเอ็กซ์ รังสีคอสมิก สารพิษและสารก่อมะเร็งชนิดต่างๆ<sup>(3)</sup> หากความเสียหายดังกล่าวไม่ได้รับการซ่อมแซมและเซลล์เข้าสู่กระบวนการแบ่งตัวครั้งต่อไปจะทำให้ไม่สามารถอ่านรหัสดีเอ็นเอได้ถูกต้อง

ความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอมีหลายประเภท เช่น การเปลี่ยนแปลงชนิดของเบสจากกระบวนการ oxidation หรือ alkyl-

lation การจับคู่ pyrimidine dimers การขาดออกจากกันของสายดีเอ็นเอทั้งชนิดสายเดี่ยว (Single-Strand DNA Break, SSB) และชนิดสายคู่ (Double-Strand DNA Breaks, DSB) โดย DSB เป็นชนิดความเสียหายที่อันตรายที่สุด<sup>(4)</sup> เนื่องจากการขาดออกจากกันทั้งสองสายของดีเอ็นเอทำให้ไม่มีต้นฉบับ (template) อีกสายที่จะใช้เป็นตัวแบบในการซ่อมแซมได้ ในบางกรณีที่เกิด DSB จำนวนมากจะสร้างความเสียหายให้กับเซลล์จนไม่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ เซลล์จะเข้าสู่กระบวนการ apoptosis ทำลายตนเองและนำไปสู่ cell death หาก DSB มีจำนวนไม่มาก เซลล์จะเลือกใช้กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิดสายคู่ (DSB repair) การซ่อมแซมหากไม่ถูกต้องอาจเกิดการซ่อมผิดพลาดตำแหน่ง โดยนำสายดีเอ็นเอของโครโมโซมหนึ่งไปต่อกับอีกโครโมโซมหนึ่ง (chromosomal translocation) และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็ง

ในเซลล์มะเร็งจะพบว่ามีการสะสมของยีนกลายพันธุ์จำนวนมาก โดยยีนกลายพันธุ์เหล่านี้มีผลต่อการเติบโตและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมถึงหลีกเลี่ยงการควบคุมการเติบโตในเซลล์ปกติ เช่น apoptosis กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) เป็นกระบวนการที่สำคัญและมีอยู่ในทุกเซลล์เพื่อป้องกันความผิดพลาดในการถ่ายทอดข้อมูลทางพันธุกรรมไปสู่เซลล์รุ่นต่อไป ขณะเดียวกันเซลล์มะเร็งก็ต้องพึ่งพาการซ่อมแซมดีเอ็นเอเนื่องจากในเซลล์มะเร็งมีความเสียหายเกิดขึ้นกับสายดีเอ็นเอและยีนกลาย



รูปที่ 1 ประเภทของความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอและ DNA repair pathways<sup>28</sup>

พันธุ์มากกว่าเซลล์ปกติ การยับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอพบว่าเป็นเป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งได้ ในปัจจุบันค้นพบว่าการซ่อมแซมดีเอ็นเอประกอบไปด้วย 5 กลไกหลักดังรูปที่ 1

## ความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอชนิดสายเดี่ยว

ความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอเพียงสายเดี่ยวมีความรุนแรงน้อยกว่าความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอทั้งสองสายเนื่องจากดีเอ็นเอเป็นสารพันธุกรรมชนิดสายคู่ (Double Helix) และมีการจับคู่เบสอย่างจำเพาะโดย A คู่กับ T และ C คู่กับ G เมื่อเบสในสายใดสายหนึ่งเกิดความเสียหาย ไม่สามารถอ่านรหัสพันธุกรรมได้ เซลล์จะอาศัยกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอโดยอาศัยข้อมูลของเบสจากอีกสายหนึ่งได้จากกระบวนการดังกล่าวการซ่อมแซมดีเอ็นเอสามารถลดการกลายพันธุ์ที่อาจเกิดขึ้นได้ กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิดสายเดี่ยว แบ่งออกได้ดังนี้

### 1.1 Base Excision Repair (MMR)

ความเสียหายที่เกิดขึ้นกับเบสเพียงตำแหน่งเดียวเป็นความเสียหายของดีเอ็นเอชนิดที่พบบ่อยที่สุด<sup>(5)</sup> สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก Reactive Oxygen Species (ROS) ทำปฏิกิริยากับเบสผ่านกระบวนการ oxidation alkylation หรือ deamination ตัวอย่างเช่น guanine เมื่อถูก oxidized จะกลายเป็น 8-oxoguanine ซึ่งมีความสามารถในการจับคู่กับ adenine ทำให้คู่เบสเปลี่ยนจาก G=C กลายเป็น 8-oxoG=A และเกิดการกลายพันธุ์ นอกจากความเสียหายที่ตัวเบสแล้ว ความเสียหายอีกประเภทคือการขาดของสายดีเอ็นเอสายเดี่ยว (Single-Strand Break) ถ้าไม่ได้รับการซ่อมแซม เมื่อเซลล์เกิดการจำลองดีเอ็นเอใน S phase ตำแหน่งที่ขาดของสายดีเอ็นเอสายเดี่ยวจะถูกแยกออกโดย replication fork และกลายเป็นการขาดของสายดีเอ็นเอสายคู่<sup>(6)</sup>

ความเสียหายของเบสในดีเอ็นเอและการขาดของสายดีเอ็นเอสายเดี่ยวจะถูกซ่อมแซมโดยกระบวนการ Base Excision Repair (BER) โดยมีโปรตีนที่เกี่ยวข้อง เช่น AP Endonuclease, Pol  $\beta$ , FEN1, Ligase III และ PARP-1

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาในกลุ่ม PARP inhibitor (PARPi) ซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษารายทางคลินิก ยาใน

กลุ่มนี้จะยับยั้งการทำงานของ Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) ทำให้ไม่สามารถซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาดในสายเดี่ยวได้<sup>(7)</sup> เซลล์มะเร็งหลายชนิดพึ่งพา PARP protein มากกว่าเซลล์ปกติ เมื่อ PARP ถูกยับยั้งทำให้เกิดความเสียหายในดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็งจำนวนมากจนไม่สามารถแบ่งตัวต่อได้

### 1.2 Nucleotide Excision Repair (NER)

ความเสียหายของดีเอ็นเอหลายเบสแตกต่างจากความเสียหายที่เกิดกับเบสเดี่ยว โดยดีเอ็นเอที่เกิดความเสียหายในเบสที่ติดกัน จะทำให้โครงสร้างเกลียวคู่ (double helix) บิดเบี้ยวไปและไม่สามารถเข้าสู่กระบวนการการทำสำเนาดีเอ็นเอได้ เซลล์จะหยุดสังเคราะห์ดีเอ็นเอและการแบ่งตัวจนกว่าโครงสร้างดีเอ็นเอจะกลับมาสู่สภาพปกติ

สาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้ความเสียหายกับดีเอ็นเอชนิดหลายเบส เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต จะทำให้เกิด pyrimidine dimer ระหว่างเบส pyrimidine ที่อยู่ติดกันบนสายเดียวกัน (เช่น C<sup>^</sup>C, C<sup>^</sup>T, T<sup>^</sup>T) การซ่อมแซมความผิดปกตินี้ผ่านกระบวนการ Nucleotide Excision Repair (NER) และกลุ่มโปรตีน Xeroderma pigmentosum (XP proteins) ทำหน้าที่ตัดเบสที่มีความผิดปกติออกความยาว 25-30 เบสและเติมเบสใหม่ด้วย polymerase และ ligase enzymes<sup>(8)</sup>

ในผู้ป่วยโรคพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม Xeroderma pigmentosum ไม่สามารถซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตในผิวหนังบริเวณที่โดยแดดได้ นำไปสู่มะเร็งผิวหนังชนิด basal cell carcinoma และ malignant melanoma ตั้งแต่อายุยังน้อย นอกจากนี้ความผิดปกติของกระบวนการ NER เป็นสาเหตุของกลุ่มอาการ Trichothiodystrophy และ Cockayne syndrome<sup>(9)</sup>

### 1.3 Mismatch DNA Repair (MMR)

กระบวนการ Mismatch Repair ต่างจาก BER และ NER โดยความผิดปกติของดีเอ็นเอที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากความเสียหายของเบสหรือสายดีเอ็นเอ แต่เกิดจากการจับคู่ผิดของลำดับเบสซึ่งเกิดขึ้นได้จากการทำงานที่ผิดพลาดของ DNA polymerase<sup>(10)</sup>



Mismatch Repair protein จะทำหน้าที่เฝ้าระวังหาการจับคู่ผิดของเบส โดยเฉพาะหลังการทำสำเนาดีเอ็นเอเสร็จสิ้น ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ MMR protein เช่น MLH1, MSH2 และ MSH6 ทำให้เกิด microsatellite instability (MSI) และเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

## ความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอชนิดสายคู่

ความเสียหายที่เกิดกับดีเอ็นเอทั้งสองสายเป็นอันตรายอย่างมากต่อเซลล์ หากความเสียหายไม่ได้รับการซ่อมแซมอาจทำให้เกิดจากจับผิดคู่ของโครโมโซม (chromosomal translocation) การขาดหายไปของเบส (deletion) หรือถ้าความเสียหายรุนแรงมากจนไม่สามารถซ่อมแซมได้จะทำให้เซลล์ตายในที่สุด เนื่องจากการซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิด DSB มีความสำคัญต่อการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต เซลล์จึงมีกระบวนการซ่อมแซม DSB สองวิธีที่แข่งขันกัน และสามารถทำงานทดแทนกันได้ในกรณีที่มีการซ่อมแซมแบบใดแบบหนึ่งไม่สามารถทำงานได้

### 2.1 Homologous Recombination

Homologous Recombination (HR) เป็นกระบวนการสำคัญในเซลล์จะเห็นได้จาก *E. coli* ซึ่งเป็นแบคทีเรียสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวที่มีวิวัฒนาการห่างจากมนุษย์มาก ก็มีกระบวนการ HR คล้ายกับของมนุษย์และสามารถนำโปรตีน RecA จาก *E. coli* ทำงานทดแทนโปรตีน Rad51 ของมนุษย์ได้ในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่า HR มีความสำคัญสูง pathway นี้จึงมีอยู่ในทุกสิ่งมีชีวิตและมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากตลอดทั้งวิวัฒนาการ<sup>(11)</sup>

เนื่องจากการซ่อมแซมดีเอ็นเอโดยไม่ทำให้เกิดความผิดพลาดเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนจึงต้องใช้โปรตีนหลายชนิด เริ่มตั้งแต่ DNA damage sensors (ATM, Mre11, NBS1, Rad50), mediators (BRCA1, BRCA2, PALB2), recombination (Exo1, DNA2, CtIP, PARI, Rad51, Rad54), strand resolution (BLM, WRN, polymerase, ligase)<sup>(12)</sup> เป็นต้น

กระบวนการ HR ยังแบ่งย่อยออกเป็นอีกหลายกลไกย่อย สำหรับการซ่อมแซม DSB ที่ลักษณะแตกต่างกัน และในแต่ละช่วงเวลาของการแบ่งเซลล์ (s-phase และ G2) ปัจจุบันยังมีโปรตีนใหม่ที่เพิ่งค้นพบว่าทำงานในกระบวนการ HR เช่น Rad51C, FEN1 และ SLX4 และคาดว่ายังมีโปรตีนอีกมากที่ยังไม่ถูกค้นพบ โปรตีนหลายตัวของกระบวนการ HR เมื่อเกิดการกลายพันธุ์จะทำให้เกิดโรคมะเร็งทางพันธุกรรม เช่น BRCA1, BRCA2 และ PALB2 ในโรคมะเร็งทางพันธุกรรมเต้านมและรังไข่<sup>(13)</sup>

การซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วย Homologous Recombination เป็นกระบวนการที่เกิดความผิดพลาดน้อย เนื่องจากในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวจะใช้ sister chromatid ที่เกิดจากการทำสำเนาดีเอ็นเอเป็นต้นแบบในการซ่อมแซมทำให้ได้สายดีเอ็นเอที่เหมือนต้นฉบับ อย่างไรก็ตามก็กระบวนการ HR มีข้อจำกัดเช่นในเซลล์ที่ไม่แบ่งตัว (non-dividing cell) หรือใน G1-phase ซึ่งยังไม่มี sister chromatid เซลล์จะเลือกใช้กระบวนการ Non-Homologous End Joining (NHEJ) แทน<sup>(14)</sup>

### 2.2 Non-Homologous End Joining

การซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วยกระบวนการ NHEJ เป็นวิธีหลักในการซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิด DSB โดยเฉพาะในเซลล์ที่ไม่แบ่งตัว และใน G1 ของเซลล์ที่แบ่งตัว (dividing cell) โดย NHEJ แตกต่างจาก HR ที่มีกระบวนการที่ซับซ้อนน้อยกว่า เมื่อพบปลายของดีเอ็นเอที่ขาดทั้งสองข้าง โปรตีนในกระบวนการ NHEJ เช่น Ku และ DNA-PK จะจับที่ปลายสายของดีเอ็นเอและเชื่อมต่อโดย LigaseIV และ XRCC4 การเชื่อมต่อของสายดีเอ็นเอดังกล่าวไม่มีการตรวจสอบว่าปลายของสายที่นำมาต่อเป็นสายเดียวกันหรือไม่จึงมีโอกาสที่สายของดีเอ็นเอจากโครโมโซมหนึ่งจะถูกนำมาต่อกับอีกโครโมโซมหนึ่งได้

ในเซลล์มะเร็งหลายๆ ชนิดหากสามารถยับยั้งการทำงานของกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอในเซลล์เหล่านั้นได้จะทำให้เซลล์มะเร็งเกิดความเสียหายจำนวนมากเกินกว่าที่เซลล์จะมีชีวิตต่อไปได้และตายไปในที่สุด การค้นพบยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะโดยตรงต่อกลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอทำให้การรักษา

โรคมะเร็งได้ผลดียิ่งขึ้นและลดผลข้างเคียงที่เกิดกับเซลล์ปกติได้ ในปัจจุบันมียาที่อยู่ใน clinical trial หลายตัวสำหรับรักษาโรคมะเร็งเต้านมและรังไข่ เช่น กลุ่ม PARPi (Olaparib, Velaparib, etc) ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการ HR และอีกหลายตัวที่อยู่ในขั้นตอนการทดลอง เช่น DNA-PK inhibitor ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการ NHEJ เป็นต้น<sup>(15)</sup>

## ความสำคัญของการซ่อมแซมดีเอ็นเอกับการรักษาโรคมะเร็ง

เซลล์ที่มีการแบ่งตัวของดีเอ็นเอที่มากผิดปกติและมีการเปลี่ยนแปลงของการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เช่น มีการแสดงออกหรือการกลายพันธุ์ของยีนซ่อมแซมดีเอ็นเอที่มากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาของเซลล์กลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด ดังกระบวนการต่างๆ ที่กล่าวในข้างต้น ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ๆ ที่เรียกว่าการรักษาเฉพาะจุด หรือ ยารักษาแบบตรงจุด (targeted therapy) ขึ้น ซึ่งหนึ่งในยากลุ่มนี้คือ ยาที่ยับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ยาในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาขึ้นอย่างมากในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่มยับยั้ง Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARPi)

เมื่อ 50 ปีที่แล้ว ได้มีการค้นพบ PARP-1 และ PARP-2 ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ในนิวเคลียสทำหน้าที่ในการซ่อมแซมสายพันธุกรรมสายเดี่ยว (single-strand break repair) PARP-1 จะถูกกระตุ้นด้วยการที่มีการทำลายของสายพันธุกรรมดีเอ็นเอ<sup>(16)</sup> และจากการค้นพบนี้เองนำมาซึ่งการพัฒนายากลุ่มยับยั้ง PARPi ขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง จากการศึกษาในระดับเซลล์พบว่า PARPi เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือยาด้านมะเร็งกลุ่ม DNA-methylating เช่น ยา Temozolomide และยากลุ่มต้าน Topoisomerase I นั้นสามารถทำให้ฤทธิ์การทำลายและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งดีขึ้น<sup>(17,18)</sup> ทำให้ในปัจจุบันนี้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical studies) ต่างๆ เกิดขึ้นมากมายทั้งการใช้ PARPi ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือใช้ PARPi เพียงตัวเดียวในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 มีรายงาน

จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการใช้ยา PARPi ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม DNA methylating และ Topoisomerase I นั้นพบว่าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาค่อนข้างมาก<sup>(19,20)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า PARPi นั้นทำให้ประสิทธิภาพการฉายแสงรังสีในการฆ่าเซลล์มะเร็งดีขึ้น หรือที่เรียกว่าเป็น radiosensitization นั้นเอง<sup>(21)</sup> มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่หนึ่งพบว่าการใช้ยา Veliparib ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่สมองที่ต้องได้รับการฉายแสงรังสีที่สมอง พบว่าการให้ยา Veliparib ร่วมกับการฉายแสงรังสีที่สมองนั้น ผู้ป่วยสามารถรับยาได้ดี และมีอัตราการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 37.5 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดและร้อยละ 52.9 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม<sup>(22)</sup>

ยา Olaparib และยา Veliparib เป็นยากลุ่ม PARPi ซึ่งมีการศึกษามากที่สุดโดยออกฤทธิ์ในกระบวนการ HR ดังกล่าวข้างต้น<sup>(21)</sup> การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สำคัญและน่าสนใจมากคือ การศึกษาทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่หนึ่งพบว่า ยา Olaparib มีฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง โดยมีผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษา 12 ราย ใน 19 ราย (ร้อยละ 63)<sup>(7)</sup> การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่สองในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมและโรคมะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* พบว่าการรักษาด้วยยา Olaparib นั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยมีการเพิ่มอัตราการตอบสนอง (overall response rate) สูงถึงร้อยละ 41 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม<sup>(23)</sup> และร้อยละ 33<sup>(24)</sup> ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ ทำให้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่สามตามมา [SOLO-1 (NCT01844986) และ SOLO-2 (NCT01874353)] ซึ่งขณะนี้การศึกษายังคงดำเนินอยู่ยังมียาในกลุ่ม PARPi อยู่ในระหว่างการพัฒนา และในการศึกษาวิจัยทางคลินิกอยู่อีก 8 ชนิด ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ผิดปกติ ทั้งที่มีและไม่มีมีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มมะเร็งรังไข่ที่เป็น high grade (high grade serous ovarian cancer: HGSOC) และกลุ่มมะเร็งเต้านมที่ไม่มี receptor (triple-negative breast cancer: TNBC) ดังแสดงในตารางที่ 1



## ข้อจำกัดและการดื้อยาของกลุ่ม PARP inhibitor

ถึงแม้ว่าจะมีข้อมูลในการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะแรกๆ แสดงว่ายากลุ่ม PARPi มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่กล่าวข้างต้น แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้ก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้ยาเกิดขึ้น อาทิเช่น ยากลุ่มนี้ไม่มีตัวชี้บ่งทางชีววิทยา (predictive biomarker) ที่จะบอกว่าผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองหรือดื้อต่อยา มีการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของ PARP และการขาดหรือลดลงของ CDK12 อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ทางชีววิทยาที่บ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อยากลุ่ม PARPi ได้<sup>(25)</sup>

การดื้อยาในกลุ่ม PARPi ก็เป็นปัญหาสำคัญที่เริ่มพบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ซึ่งในขณะนี้คิดว่าเกิดจากมีการกลายพันธุ์อื่นๆ (secondary mutation) เกิดขึ้นซึ่งทำให้มีการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่ถูกทำลายโดยยากลุ่ม PARPi นอกจากนี้ การลดลงของการแสดงออกของยีน *53BP1* (loss of *53BP1*)<sup>(26)</sup> และการเพิ่มขึ้นของโปรตีน P-glycoprotein efflux pumps ก็เป็นกลไกการดื้อยาที่สำคัญที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย โครงการวิจัยโดย Dr. Grotsky พบว่า การกระตุ้นเอนไซม์ protease cathepsin L ทำให้มี *53BP1* ลดลงในเซลล์มะเร็งเต้านม<sup>(27)</sup> การค้นพบอันนี้ทำให้เกิดแนวความคิดการรักษา

ใหม่ๆ เพื่อที่จะรักษาการดื้อยาของกลุ่ม PARPi ที่เกิดจากการลดลงของการแสดงออกของยีน *53BP1* ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ได้

## สรุปการซ่อมแซมดีเอ็นเอกับการรักษาโรคมะเร็ง

กล่าวโดยสรุปคือ กลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดมะเร็ง การทำให้กลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอผิดปกติโดยยากลุ่ม PARPi ทำให้การตอบสนองของโรคมะเร็งต่อการรักษาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีดีขึ้นและฆ่าทำลายเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของ *BRCA1* และ *BRCA2* หรือในกลุ่มโรคมะเร็งเต้านมกลุ่ม TNBC ในปัจจุบันการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกทั้งที่เป็นการใช้ยากลุ่ม PARPi อย่างเดียวหรือร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงรังสีนั้นได้ดำเนินการศึกษาอยู่มากมายดังที่ได้กล่าวไปแล้ว การศึกษาถึงค่าบ่งชี้ทางชีววิทยาต่อการตอบสนองหรือการดื้อยา รวมถึงกลไกการดื้อยาของยากลุ่มนี้ และยากลุ่มใหม่ๆ ที่จะนำมาใช้ร่วมกันในกลุ่มที่มีการดื้อยาเกิดขึ้น เป็นสิ่งที่น่าสนใจและอยู่ในระหว่างการศึกษานักวิทยาศาสตร์และแพทย์ด้านมะเร็งวิทยา

ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม PARP inhibitor และการศึกษาวิจัยทางคลินิกในปัจจุบันที่กำลังดำเนินการอยู่

PARPi	Route	Phase	Clinical Trial Number	Single agent or Combination	Disease
<b>Rucaparib (AG014699)</b>	Oral	I/II	NCT01482715	Rucaparib	- Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, Peritoneal Cancer BRCA with mutation and platinum-sensitive relapsed ovarian cancer
		II (ARIEL2)	NCT01891344		- Platinum-Sensitive, Relapsed High-Grade Ovarian Cancer, Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, Peritoneal Cancer
		II	NCT02042378		- Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation
		III (ARIEL3)	NCT01968213		- Switch Maintenance After Platinum in Relapsed High Grade Serous and Endometrioid Ovarian Cancer
<b>Olaparib (KU59435) (AZD2281)</b>	Oral	I	NCT01858168	Olaparib+Temozolomide	- Recurrent/Metastatic Ewing's Sarcoma Following Failure of Prior Chemotherapy
		I	NCT01623349	Olaparib+BKM120	- Recurrent Triple Negative Breast Cancer or Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer
		I	NCT01445418	Olaparib+Carboplatin	- BRCA1/2 Familial Breast and Ovarian Cancer and Sporadic Triple Negative Breast and Ovarian Cancer
		I	NCT01562210	Olaparib+radiotherapy+ Cisplatin	- Patients Treated With Radiotherapy With or Without Daily Dose Cisplatin for Locally Advanced NSCLC
		I	NCT01894256	Olaparib	- Advanced Solid Tumours and Normal Renal Function or Renal Impairment
		I	NCT01894243	Olaparib	- Advanced Solid Tumours and Normal Hepatic Function or Mild or Moderate Hepatic Impairment
		I	NCT01460888	Olaparib+radiotherapy	- Esophageal cancer who are unsuitable for platinum containing chemotherapy



ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม PARP inhibitor และการศึกษาวัยทางคลินิกในปัจจุบันที่กำลังดำเนินการอยู่ (ต่อ)

PARPi	Route	Phase	Clinical Trial Number	Single agent or Combination	Disease
Olaparib (KU59435) (AZD2281)	Oral	I	NCT01237067	Olaparib+Carboplatin	- Refractory or Recurrent Women Cancers
		I	NCT01390571	Olaparib+Temozolomide	- Relapsed Glioblastoma
		I	NCT01758731	Olaparib+cetuzimab+ Radiotherapy	- Advanced Head and Neck Cancer With Heavy Smoking History
		I	NCT02121990	Olaparib+Intraperitoneal (IP) Cisplatin+IV/IP Paclitaxel+IV Bevacizumab	- Newly Diagnosed Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer
	I/II	NCT01650376	Olaparib+Weekly Carboplatin and Paclitaxel	- Relapsed Ovarian Cancer Patients	
	I/II	NCT01513174	Olaparib+gefitinib	- EGFR mutation positive advanced NSCLC	
	I/II	NCT01116648	Olaparib+Cediranib	- Recurrent Papillary-Serous Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer or for Treatment of Recurrent TNBC	
	I/II	NCT01788332	Olaparib	- Maintenance therapy in Patients With Chemosensitive Advanced NSCLC	
	II	NCT01682772	Olaparib	- Advanced Castration Resistant Prostate Cancer	
	II (TOPARP)	NCT01972217	Olaparib+-Abiraterone	- Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel	
	II	NCT02000622	Olaparib vs. chemotherapy	- Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations	
	III (OlympiAD)	NCT02032823	Olaparib vs. placebo	- Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer	
	III (OlympiA)	NCT01874353	Olaparib vs. placebo	- Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy	
	III	NCT01844986	Olaparib vs. placebo	-BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy	
	III	NCT01924533	Olaparib+-Paclitaxel	- Asian Patients With Advanced Gastric Cancer	

ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม PARP inhibitor และการศึกษาวิจัยทางคลินิกในปัจจุบันที่กำลังดำเนินการอยู่ (ต่อ)

PARPi	Route	Phase	Clinical Trial Number	Single agent or Combination	Disease
Veliparib (ABT888)	Oral	I	NCT01618357	Veliparib+Radiotherapy	-Women With an Incomplete Response to Neo-Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer
		I	NCT01477489	Veliparib+Radiotherapy	- Inflammatory or Loco-regionally Recurrent Breast Cancer
		I	NCT02033551	Veliparib+-FOLFIRI or combination of Paclitaxel and Carboplatin	-Advanced Solid Tumors
		I	NCT01749397	Veliparib+ IP Floxuridine (FUDR)	- Metastatic Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal Cavity, or Fallopian Tube Cancer
		I	NCT01145430	Veliparib+ Pegylated Liposomal Doxorubicin	- Recurrent Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer or Metastatic Breast Cancer
		I	NCT01366144	Veliparib+Paclitaxel+ Carboplatin	- Patients With Hepatic or Renal Dysfunction and Solid Tumors
		I	NCT01264432	Veliparib+Radiation	- Advanced Solid Malignancies With Peritoneal Carcinomatosis, Epithelial Ovarian, Fallopian, or Primary Peritoneal Cancer
		I	NCT01281150	Veliparib+Weekly Paclitaxel and Carboplatin	- Advanced Solid Tumors
		I	NCT01251874	Veliparib+Carboplatin	- HER2 Negative Metastatic Breast Cancer
		I		Veliparib+Capecitabine+ Radiation	- Locally Advanced Rectal Cancer
		I	NCT01908478	Veliparib+Gemcitabine+ Radiation	- Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer
		I/II	NCT01642251	Cisplatin/Etoposide +- Veliparib	-Frontline Therapy for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer
		I/II	NCT01281852	Veliparib+Paclitaxel and Cisplatin	- Advanced, Persistent, or Recurrent Cervical Cancer
		I/II	NCT01351909	Cyclophosphamide+- Veliparib	-ER and/or PR-Positive and HER2/Neu-Negative Metastatic Breast Cancer.



ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม PARP inhibitor และการศึกษาวัยทางคลินิกในปัจจุบันที่กำลังดำเนินการอยู่ (ต่อ)

PARPi	Route	Phase	Clinical Trial Number	Single agent or Combination	Disease
<b>Veliparib (ABT888)</b>	Oral	I/II	NCT01489865	Veliparib+mFOLFOX6	-Metastatic Pancreatic Cancer
		I/II	NCT01012817	Veliparib+Topotecan	-Solid Tumors, Relapsed or Refractory Ovarian Cancer, or Primary Peritoneal Cancer
	I/II	I/II	NCT01472783	Veliparib	- Relapsed Ovarian Cancer With BRCA Mutation (Veli-BRCA)
		I/II	NCT01690598	Veliparib+Topotecan	- Platinum-Resistant or Partially Platinum-Sensitive Relapse of Epithelial Ovarian Cancer With Negative or Unknown BRCA
	I/II	NCT01514201	Veliparib+Temozolomide +Radiation	-Younger Patients With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Gliomas	
	II	II	NCT01638546	Temozolomide+-Veliparib	- Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer
		II	NCT01818063	Chemotherapy+ Carboplatin+-Veliparib	- Addition of Carboplatin With and Without Veliparib to Standard Chemotherapy in the Neoadjuvant Treatment of TNBC
	II	NCT01506609	Veliparib+Paclitaxel/Carboplatin Vs. Veliparib+Temozolomide or placebo+Paclitaxel/Carboplatin	- BRCA1 and BRCA2 Mutation and Metastatic Breast Cancer	
	II	II	NCT01576172	Abiraterone+-Veliparib	- Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
		II	NCT01585805	Gemcitabine/Cisplatin +-Veliparib vs. Veliparib alone	- Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer
	II/III	NCT02152982	Temozolomide+-Veliparib	-Newly Diagnosed Glioblastoma With MGMT Promoter Hypermethylation	
	III	III	NCT02163694	Paclitaxel/Carboplatin+-Veliparib	- HER2-negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-associated Breast Cancer
		III	NCT02106546	Paclitaxel/Carboplatin+-Veliparib	- Previously Untreated Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
	III	NCT02032277	Veliparib+Carboplatin vs. Carboplatin+Chemotherapy vs. Chemotherapy	- Early Stage Triple Negative Breast Cancer	
<b>Niraparib (MK4827)</b>	Oral	I	NCT02044120	Niraparib+Temozolomide	-Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma
		III	NCT01847274	Niraparib vs. Placebo	-Maintenance Treatment Platinum Sensitive Ovarian Cancer

ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม PARP inhibitor และการศึกษารักษาทางคลินิกในปัจจุบันที่กำลังดำเนินการอยู่ (ต่อ)

PARPi	Route	Phase	Clinical Trial Number	Single agent or Combination	Disease
<b>Niraparib (MK4827)</b>	Oral	III	NCT01905592	Niraparib vs. Physician's choice chemotherapy	- Previously-treated, Her2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients
	IV	I	NCT00272415 (Terminated)	INO1001+Temozolomide	- Newly-Diagnosed or Recurrent Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma
<b>CEP9722</b>	Oral	I	NCT01345357 (Completed)	CEP9722+Gemcitabine+ Cisplatin	- Patients With Advanced Solid Tumors or Mantle Cell Lymphoma
			NCT00920595 (Completed)	CEP9722 alone or combination Temozolomide	- Advanced Solid Tumors
	I/II	I/II	NCT01311713 (Terminated)	CEP9722	-Advanced or Metastatic Solid Tumors
			NCT01989546	BMN673	-Advanced Solid Tumors and Deleterious BRCA Mutations
<b>BMN673</b>	Oral	I	NCT01286987	BMN673	-Advanced or Recurrent Solid Tumors
			NCT02116777	BMN673+Temozolomide	-Children With Refractory or Recurrent Malignancies
<b>E7016/E7449</b>	Oral	I/II	NCT02034916	BMN673	-BRCA Mutation in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer
			NCT01945775	BMN67 vs. Physician's choice Chemotherapy	-BRCA Mutation in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received No More Than 2 Prior Chemotherapy Regimens
			NCT01127178	E7016+Temozolomide	-Advanced Solid Tumors
			NCT01618136	E7449 alone	-Advanced Solid Tumors
				E7449+Temozolomide	
	E7449+Carboplatin/Paclitaxel				
	E7016+Temozolomide	II			-Wild Type BRAF Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma



## เอกสารอ้างอิง

1. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology* 2013;40:463-71.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
3. Kennedy RD, D'Andrea AD. DNA repair pathways in clinical practice: lessons from pediatric cancer susceptibility syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:3799-808.
4. Helleday T, Lo J, van Gent DC, Engelward BP. DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA repair* 2007;6:923-35.
5. Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2011;120(Suppl 1):130-45.
6. Caldecott KW. Single-strand break repair and genetic disease. *Nature reviews Genetics* 2008;9:619-31.
7. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *The New England journal of medicine* 2009;361:123-34.
8. Sertic S, Pizzi S, Lazzaro F, Plevani P, Muzi-Falconi M. NER and DDR: classical music with new instruments. *Cell cycle* 2012;11:668-74.
9. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *The Journal of investigative dermatology* 2012;132:785-96.
10. Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy. *Experimental cell research* 2014.
11. Baumann P, Benson FE, West SC. Human Rad51 protein promotes ATP-dependent homologous pairing and strand transfer reactions in vitro. *Cell* 1996;87:757-66.
12. Pierce AJ, Stark JM, Araujo FD, Moynahan ME, Berwick M, Jasin M. Double-strand breaks and tumorigenesis. *Trends in cell biology* 2001;11:S52-9.
13. Erkkö H, Xia B, Nikkila J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature* 2007;446:316-9.
14. Hartlerode AJ, Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *The Biochemical Journal* 2009;423:157-68.
15. Bunting SF, Nussenzweig A. End-joining, translocations and cancer. *Nature reviews Cancer* 2013;13:443-54.
16. Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochemical and biophysical research communications* 1963;11:39-43.
17. Jagtap P, Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. *Nature reviews Drug discovery* 2005;4:421-40.
18. Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nature reviews Cancer* 2010;10:293-301.
19. Khan OA, Gore M, Lorigan P, et al. A phase I study of the safety and tolerability of olaparib (AZD2281, KU0059436) and dacarbazine in patients with advanced solid tumours. *British journal of cancer* 2011;104:750-5.



20. Kummar S, Chen A, Ji J, et al. Phase I study of PARP inhibitor ABT-888 in combination with topotecan in adults with refractory solid tumors and lymphomas. *Cancer research* 2011;71:5626-34.
21. Banasik M, Komura H, Shimoyama M, Ueda K. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase. *The Journal of biological chemistry* 1992;267:1569-75.
22. Minesh P, Mehta WJC, Ding Wang, Fen Wang, Lawrence Kleinberg, Anthony M. Brade, et al. Phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of veliparib in combination with whole brain radiation therapy (WBRT) in patients (pts) with brain metastases. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2013).
23. Tutt A, Robson M, Garber JE, 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;376:235-44.
24. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-51.
25. Bajrami I, Frankum JR, Konde A, et al. Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity. *Cancer research* 2014;74:287-97.
26. Cao L, Xu X, Bunting SF, et al. A selective requirement for 53BP1 in the biological response to genomic instability induced by Brca1 deficiency. *Molecular cell* 2009;35:534-41.
27. Grotsky DA, Gonzalez-Suarez I, Novell A, et al. BRCA1 loss activates cathepsin L-mediated degradation of 53BP1 in breast cancer cells. *The Journal of cell biology* 2013;200:187-202.



Review Article/บทฟื้นฟูวิชาการ

## Next Generation of Cancer-treatment Targeting DNA Repair Pathway

Dejsuphong D<sup>1</sup>, M.D., Ph.D., Reungwetwattana T<sup>2</sup>, M.D., M.Sc

<sup>1</sup> Instructor, Program in Translational Medicine, Research Center,

<sup>1</sup> Instructor, Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, 270 Rama 6 Road, Ratchatewi, Bangkok, 10400, Thailand

### Abstract

Preservation of genomic information is important for species continuation. DNA repair mechanism is a major pathway responsible for correcting various type of DNA damage from single cellular organisms to complex multicellular organisms. Without DNA repair, mutation starts to accumulate in the genome and leads to genomic instability and cancer. In this article, we will review background of DNA damage repair, DNA repair deficiency in cancer cells and mechanism of targeting DNA repair pathway in cancer cells as a novel target for targeted cancer therapy.

**Key words:** Targeted therapy, DNA repair, PARP inhibitor, Cancer genetics

**Corresponding authors:** Dejsuphong D<sup>1</sup>, M.D., Ph.D., Reungwetwattana T<sup>2</sup>, M.D., M.Sc

<sup>1</sup> donniphat.dej@mahidol.ac.th Telephone number: +662-201-2613 Fax number: +662-201-1611

<sup>1</sup> thanyanan.reu@mahidol.ac.th Telephone number: +662-201-1671 Fax number: +662-643-5648