

A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1

The use of PARP inhibitors in the prophylaxis and treatment of breast cancer in BRCA1 deficient

Tirzah Braz Petta Lajus¹

¹ PhD; Liga Norte-Riograndense contra o Câncer – Departamento de Pesquisa Translacional.

Resumo

A enzima poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) representa um novo alvo importante na terapia-alvo do câncer. PARP-1 é essencial para o reparo de quebras no DNA via o reparo por excisão de base. Inibidores da PARP-1 têm mostrado um aumento nos efeitos citotóxicos das radiações ionizantes e das terapias quimioterápicas com os agentes de metilação e topoisomerase I. Neste momento, existem pelo menos cinco inibidores de PARP sendo testados em ensaios clínicos. Este artigo apresenta uma visão global dessa ferramenta na área de oncologia molecular e debate a real importância dessa descoberta no tratamento do câncer.

Palavras-chave: câncer de mama - Gene BRCA1 - Triplo-negativo - Inibidores de PARP.

Abstract

The enzyme poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) represents an important new target in cancer therapy target. PARP-1 is essential for the repair of breaks in DNA via the base excision repair. PARP-1 inhibitors have shown an increase in cytotoxic effects of ionizing radiation and chemotherapy therapies with agents of methylation and topoisomerase I. There are currently at least five PARP inhibitors being tested in clinical trials. This article presents an overview of this tool in molecular oncology and debate the real significance of this discovery in cancer treatment.

Keywords: breast cancer - BRCA1 Gene - Triple-negative - inhibitors of PARP.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o principal câncer que atinge a população feminina no mundo. Um levantamento do Instituto Nacional de Câncer (2009) mostra que só em 2009 foram quase 50.000 novos casos em todo o Brasil. No Brasil, a incidência desse câncer é bem heterogênea, de acordo com a região do País. O que vem sendo observado em diversos estudos epidemiológicos é que o câncer de mama detectado hoje não ocorre, majoritariamente, em mulheres pós-menopausa, e sim em mulheres jovens abaixo de 35 anos. Essa incidência elevada e precoce do câncer de mama é preocupante e provavelmente se deve aos maus hábitos da população do século 21 em conjunto com o caráter genético.

O câncer de mama pode ser hereditário ou esporádico, esse último representando cerca de 80% de todos os casos de câncer de mama. Os genes BRCA1 e BRCA2 (*Breast Cancer 1* ou *2*) estão implicados na formação do câncer de mama hereditário (MIKI et al., 1994; WOOSTER et al., 1995). Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes supressores tumorais e codificam proteínas que estão envolvidas no reparo de quebras da molécula do DNA. Mutações encontradas nos genes BRCA1 e (ou)

BRCA2 são conhecidas como a causa mais frequente da predisposição aos cânceres hereditários de mama e de ovário. Dessa forma, indivíduos que herdaram mutação nesses genes apresentam maior chance de desenvolvimento de neoplasias, porque necessitam de menor número de alterações somáticas para transformação celular neoplásica. Como esses indivíduos já possuem mutação germinativa em um dos alelos do gene, uma mutação ocorrida no outro alelo selvagem inativa a proteína e, por isso, esses indivíduos podem desenvolver o câncer. A segunda mutação, ocorrida de maneira espontânea, está relacionada a mecanismos de erro espontâneos de regulação da expressão genômica, mas também devido à exposição elevada a agentes cancerígenos.

Embora menos que 20% de todos os casos de câncer de mama manifestem características hereditárias, estima-se que até 90% dos casos hereditários são relacionados a mutações no gene BRCA1 (DE GRÈVE et al., 2008). Existem diversos estudos no mundo sobre a frequência de mutações no gene BRCA1 e seu relacionamento com o desenvolvimento do câncer de mama. Por exemplo, no Canadá, 0,1-0,8% da população é portadora de uma mutação germinal do gene BRCA1 (RISCH et al., 2006). Nos Estados Unidos, 13,2% das mulheres da população geral vão desenvolver câncer de mama, e 36 a 85% da população são portadoras de

Recebido em 08 de junho de 2010; revisado em 23 de novembro de 2010.
Correspondência / Correspondence: Tirzah Braz Petta Lajus. Avenida Miguel Castro, 1355. Natal-RN -Brasil. Tel.: (84) 4009-5569. mail: pesquisaclinica.tirzah@liga.org.br

uma mutação germinal no gene BRCA1 (MALONE et al., 1998). Normalmente, a mutação no gene BRCA1 não está limitada a um determinado grupo étnico, mas existe uma exceção, as mulheres judias Asquenazes, portadoras de mutações BRCA1, as quais apresentam um elevado risco de 5% a desenvolver câncer de mama (LEVY-LAHAD et al., 1997). No Brasil, faltam estudos caracterizando o percentual da população portadora de mutações no gene BRCA1. Na literatura, são encontrados poucos relatos e, em geral, estão limitados a estados das regiões Sul e Sudeste do Brasil, como Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul (COSTA et al., 2008; GOMES et al., 2007; PALMERO et al., 2007; DUFLOTH, 2005; SANTOS et al., 2004; LOURENÇO et al., 2004; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J., 2001).

Para identificar a presença de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, testes genéticos são necessários. Há alguns anos se fala em Aconselhamento Genético, um serviço que tem por objetivo fornecer informações detalhadas sobre determinada condição que é ou pode ser genética, com o intuito de prevenir ou detectar doenças de caráter genético de maneira precoce. Uma vez o risco detectado, uma equipe multidisciplinar decide o tratamento a ser aplicado no paciente, caso por caso. No caso do câncer de mama, existe a possibilidade de cirurgias profiláticas de grande impacto para o paciente, como a mastectomia (retirada da mama uni ou bilateral), ou a ooforectomia (retirada do ovário uni ou bilateral). A ooforectomia profilática reduz em até 50% a incidência do câncer de mama e mais de 95% do câncer de ovário, quando realizada na pré-menopausa. Esses atos cirúrgicos são traumatizantes para o paciente e, por esse motivo, a equipe necessita de profissionais diversificados e altamente qualificados. É importante ressaltar que a decisão final sempre caberá ao paciente, podendo o médico somente expor as possibilidades. Atualmente, todos os grandes centros de pesquisa e desenvolvimento tecnológico internacionais preconizam a realização do Aconselhamento Genético como parte obrigatória da investigação de anormalidades dos genes BRCA1 e BRCA2, relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama hereditário. No Brasil, esse serviço ainda é escasso e está limitado à população das regiões Sul e Sudeste.

ESPECIFICIDADE NO TRATAMENTO DE PORTADORES DE MUTAÇÕES BRCA1 E BRCA2

Além de serem portadores de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, mais de 90% dos pacientes portadores dessas mutações são caracterizados como “triplo-negativo”, ou seja, são deficientes em três receptores celulares: receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2). O triplo negativo é um tumor especialmente difícil de tratar, e esses pacientes não podem se beneficiar de tratamentos

endócrinos nem de remédios antitumorais adequados a seu perfil genético e, por isso, costumam sofrer recaídas adiantadas e ter poucas possibilidades de sobrevivência. A prevenção primária dessa neoplasia ainda não é totalmente possível devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Essa característica prova a heterogenia que existe entre o câncer de mama esporádico e o hereditário. Devido a essa heterogenia, hoje se discute a existência de tratamentos distintos para esses cânceres.

Atualmente o grande desafio da terapia anticancerígena é a especificidade de célula ou tecido, ou seja, fazer com que o tratamento atinja especificamente as células cancerígenas. Agentes que causam danos ao DNA têm um papel importante nos tratamentos anticancerígenos não-cirúrgicos. Para combater os danos no DNA e, assim, permitir o bom funcionamento celular e a replicação, as células desenvolveram diversos mecanismos para detectar e reparar as lesões em seu genoma. O reparo do DNA é um processo crítico para garantir a formação de proteínas íntegras no momento certo e na quantidade certa. A balança entre o dano no DNA e o reparo é que determina o sucesso da terapia. Uma elevada capacidade de reparo de DNA em células tumorais pode levar à resistência e limitar a eficácia desses agentes. Por isso, o estudo do reparo do DNA se tornou um aspecto muito importante na terapia anticâncer.

O desenvolvimento de terapias específicas para pacientes portadores de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 já é uma realidade. As terapias desenvolvidas são baseadas em agentes capazes de provocar quebras dupla fita no DNA, que serão reparadas pela via de recombinação homóloga, via na qual as proteínas BRCA1 e BRCA2 participam (MOYNAHAN et al., 1999).

PARP1 (POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE-1)

PARP-1 é a mais abundante das proteínas da superfamília PARP constituída por 18 proteínas. PARP-1 é uma proteína nuclear importante na detecção de lesões presentes na fita do DNA e, assim, em manter a integridade do genoma. PARP-1 catalisa a transferência intracelular de unidades de ADP-ribose a partir da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) para as proteínas nucleares, levando à formação de polímeros ADP-ribose. Esse é um processo-chave no reparo dos danos no DNA causados por agentes quimioterápicos e também por radiação, e, portanto, a PARP-1 contribui para a resistência que frequentemente se desenvolve depois da terapia anticâncer (PENNING et al., 2009).

Ou seja, PARP-1 atua nas vias de reparo de quebra simples fita do DNA via o reparo por excisão de base (BOULTON; KYLE; DURKACZ, 1999). PARP-1 é uma enzima multifuncional altamente conservada, e sua atividade catalítica estimula até 500 vezes sua capacidade de se ligar ao DNA através da modificação por ADPribosila-

ção. Quando há danos no DNA, PARP-1 é rapidamente recrutada e ADPribosilada; em seguida, essa proteína ADPribosila outras proteínas que regulam a estrutura da cromatina e o metabolismo celular. Dentre essas proteínas, podemos citar as histonas, as proteínas HMG, topoisomerase I e II, DNA helicases, proteínas envolvidas no reparo de quebras simples e no reparo por excisão de base (SCHREIBER et al., 2006). Além do seu envolvimento no reparo de quebras simples fita do DNA, há estudos que demonstram a implicação de PARP na via de reparo por recombinação homóloga, devido ao fato de as células deficientes em PARP-1 possuírem uma alta taxa de troca de cromátides homólogas e formação espontânea de foci da proteína protagonista dessa via, Rad51 (SCHULTZ et al., 2003).

TERAPIAS QUE UTILIZAM INIBIDORES DE PARP

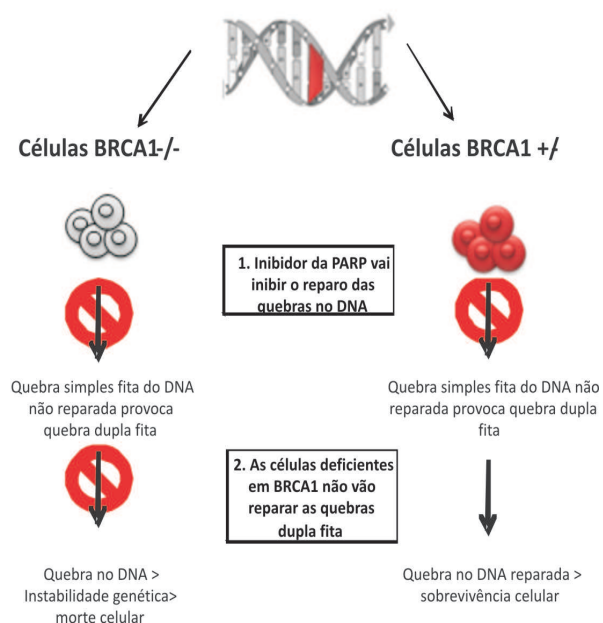
Há 20 anos, o primeiro inibidor de PARP-1 foi identificado, o 3-amino-benzamida (3-AB), através da observação de que os grupos nicotinamida e 5-methyl-nicotinamida competem com o NAD⁺, substrato de PARP (PURNELL; WHISH, 1980). O 3-AB inibe a atividade proteica em até 96%, embora isso requeira altas concentrações que chegam a ser tóxicas para células.

Num ensaio pré-clínico, inibidores de PARP-1 demonstraram aumentar os efeitos citotóxicos da irradiação ionizante e de agentes quimioterapêuticos (CALABRESE et al., 2004).

No ano de 2005, dois grupos publicaram uma descoberta para o tratamento de células deficientes nos genes de propensão ao câncer de mama e de ovário. Eles mostraram que as células deficientes em BRCA1 e BRCA2 são até 1.000 vezes mais sensíveis do que as células-controle (que contêm o gene selvagem) ao inibidor de PARP (BRYANT et al., 2005; FARMER et al., 2005). Esse resultado sugeria que inibidores da proteína PARP-1 atacam especificamente células deficientes em recombinação homóloga dependente de BRCA1 e BRCA2. Ou seja, a inibição da PARP-1 causaria uma persistência da lesão, e isso seria prejudicial para as células, pois as quebras simples fita do DNA, quando persistentes, podem tornar-se quebra dupla fita após replicação, ou mesmo provocar o colapso da forquilha de replicação (SAFFHILL; OCKEY, 1985; SCHULTZ et al., 2003). Com isso, as células cancerígenas, que já são deficientes em recombinação homóloga dependente de BRCA1, não poderão reparar as quebras presentes no genoma; por outro lado, as células proficientes em recombinação homóloga poderão reparar essas lesões e serão, então, viáveis (Figura 1).

Essa ação conjunta de dois genes na morte celular pode ser explicada pelo fenômeno de letalidade sintética, que ocorre entre dois genes, e quando a perda de uma função de um gene (ou PARP ou BRCA) é compatível com a viabilidade celular, mas a perda de ambos (PARP e BRCA) é letal (HARTWELL, 1997).

Figura 1 - Esquema ilustrativo da ação dos inibidores de PARP-1 no DNA dos tumores.



A inibição de PARP amplifica os efeitos das drogas como temozolomida, inibindo o reparo por excisão de base, uma rota importante para o reparo de algumas das lesões causadas por metilação do DNA. Outras terapias combinadas também têm sido propostas, como inibidores de PARP juntamente com inibidores de topoisomerase I ou radioterapia, e ensaios clínicos estão testando combinações de inibidores de PARP com topotecano, irinotecan, dacarbazine, carboplatina ou radioterapia mais temozolomida (PLUMMER; CALVERT, 2007).

Resultados de estudos pré-clínicos e de fase I sugerem que os inibidores de PARP-1 podem ser utilizados não só como sensibilizadores da quimioterapia ou da radioterapia, mas como agentes únicos capazes de matar seletivamente câncer com defeito no reparo do DNA. Por atingir seletivamente as células cancerosas através da sua deficiência em uma via de reparo específica, inibindo outra, representa um grande avanço no tratamento-alvo do câncer.

Atualmente, existem pelo menos 5 inibidores de PARP-1 sendo testados em fase clínica como droga anticâncer. As indústrias farmacêuticas Pfizer, a Astrazena/KUDOS, Genetech, Bipar e MGI Pharma desenvolveram compostos que estão sendo testados agora em fase II em pacientes com câncer de mama e ovário (QUADRO 1). Se esses testes forem positivos, essas moléculas poderão ser utilizadas no tratamento em pessoas que possuem mutação germinativa nos genes BRCA1 e (ou) BRCA2 (DREW; CALVERT, 2008).

| Nome da molécula (Companhia) | Monoterapia ou combinação com outras drogas | Fase Clínica | Referência |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| AZD -2281 (AstraZeneca) | Gemcitabine Carboplatina Topotecan Monoterapia | Fase I Fase I Fase I Fase II | www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/525925.aspx |
| AG014699 (Pfizer) | Temozolomide- Anticorpo Temozolomide | Fase I Fase II | www.eddn.org/clinicalTr_caResUK.html |
| INO -1001 (Inotek) | Temozolomide | Fase I | Www.inotekcorp.com/content/ino-1001.asp |
| BSI -201 (Bipar Sciences) | Monoterapia Gemcitabine- Carboplatina | Fase I Fase II | www.biparscience.com/BSI201.html |
| ABT -888 (Abbott Laboratories) | Temozolomide | Fase I | www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00526617 |

Quadro 1 - Inibidores de PARP que estão sendo testados por diferentes companhias farmacêuticas.

A molécula BSI-201, utilizada em combinação com a quimioterapia convencional, foi capaz de melhorar significativamente a sobrevida global e a sobrevida sem progressão da doença entre mulheres com câncer de mama de fenótipo triplo-negativo, em comparação com a quimioterapia isolada. De acordo com a pesquisadora Dra. Joyce O'Shaughnessy, do *Baylor Charles A. Sammons Cancer Center* de Dallas, os efeitos colaterais observados entre as pacientes que utilizaram a associação de BSI-201 e quimioterapia foram semelhantes aos observados nas pacientes tratadas apenas com quimioterapia. Ou seja, o BSI-201 não causou mais toxicidade que o tratamento convencional. Atualmente, o estudo NCT00540358 da BiPAR está testando o inibidor BSI-201 em 120 pacientes triplo-negativo.

Certamente existem outros tipos de tumor com defeito na recombinação homóloga que são candidatos para a terapêutica de inibição da PARP-1. Por exemplo, o BSI-201 também está sendo estudado em pacientes com melanomas, tumores uterinos e cerebrais.

PERSPECTIVAS

Existe também a ideia de usar os inibidores de PARP em terapias profiláticas. Essa ideia surgiu dos ensaios clínicos com o inibidor KU0059436/AZD2281 (AstraZeneca), que mostrou perfil de toxicidade muito baixo em células normais (YAP et al., 2007). Além disso, estudos em camundongos com deleção condicional de *BRCA2* sugerem que inibidores de PARP podem matar células deficientes *BRCA2 in vivo*, sem danos significativos ao tecido normal (HAY et al., 2005).

No entanto, essa abordagem deve ser tratada com muita cautela, pois PARP1 é, afinal, uma proteína de reparo do DNA, e sua inibição em camundongos

demonstrou uma predisposição à neoplasia mamária e tumorigênese (TONG et al., 2007). Considerando isso, os inibidores da PARP poderiam ser potencialmente administrados em baixas doses ou por um período limitado, no intuito de apenas atenuar os efeitos deletérios. Além do mais, uma preocupação com qualquer aplicação profilática é o potencial de resistência às drogas. Estudos que identificam os mecanismos de resistência aos inibidores de PARP sugerem que o uso prolongado, em baixas doses, indicado para em um regime profilático, pode ser um ambiente propício para a reversão de mutações BRCA (EDWARDS, 2008; SAKAI et al., 2008).

Além dos avanços conceituais na terapia-alvo representada pelos inibidores de PARP, também existem questões práticas que requerem maiores estudos. Por exemplo, ainda não está claro o quanto específicos os inibidores de PARP existentes são e se tais inibidores, que alvejam somente PARP-1, irão permitir uma maior seletividade de BRCA. Para isso, maiores estudos biológicos deverão ser realizados em modelos de células em cultura e animais, no intuito de elucidar os mecanismos celulares dos inibidores de PARP.

Finalmente, a grande utilidade dos inibidores de PARP é, certamente, sua ação como quimiossensibilizadores em combinação com agentes quimioterápicos, aumentando, assim, a especificidade no tratamento. Mas eles também podem ser eficazes como agente único em pacientes cujos tumores exibem um defeito na via de reparo do DNA por recombinação homóloga, mas nenhuma mutação BRCA.

Atualmente existem 13 estudos clínicos, somente nos Estados Unidos, que testam inibidores de PARP em monoterapia ou em terapia combinada com outros

tratamentos. Para acompanhar esses estudos, qualquer pessoa pode acessar o *site* <http://www.clinicaltrials.gov>. Nós esperamos que a utilização dessa poderosa ferramenta esteja disponível em breve.

REFERÊNCIAS

- BOULTON, S.; KYLE, S.; DURKACZ, B.W. Interactive effects of inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase and DNA-dependent protein kinase on cellular responses to DNA damage. *Carcinogenesis*, Oxford, v.20, p.199-203, 1999.
- BRYANT, H.E. et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. *Nature*, London, v.434, p.913-917, 2005.
- CALABRESE, C.R. et al. Anticancer chemosensitization and radiosensitization by the novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor AG14361. *J. Natl. Cancer Inst.*, Cary, v.96, p.56-67, 2004.
- COSTA, E.C. da et al. Founder effect of the BRCA1 5382insC mutation in Brazilian patients with hereditary breast ovary cancer syndrome. *Cancer Genet. Cytogenet.*, New York, v.184, n.1, p.62-66, July 2008.
- DE GRÈVE, J. et al. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Curr. Opin. Oncol.*, Philadelphia, v.20, p.605-613, 2008.
- DREW, Y.; CALVERT, H. The potential of PARP inhibitors in genetic breast and ovarian cancers. *Ann. NY Acad. Sci.*, New York, v.1138, p.136-145, Sept. 2008.
- DUFLOTH, R.M. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v.123, n.4, p.192-197, Jul. 2005.
- EDWARDS, S.L. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. *Nature*, London, v.451, p.1111-1115, 2008.
- FARMER, H. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, London, v.434, p.917-921, 2005.
- GOMES, M.C. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res. Treat.*, Dordrecht, v.103, n.3, p.349-353, July 2007.
- HARTWELL, L.H. Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. *Science*, Washington, DC, v.278, p.1064-1068, 1997.
- HAY, T. et al. Efficient deletion of normal Brca2-deficient intestinal epithelium by poly (ADP-ribose) polymerase inhibition models potential prophylactic therapy. *Cancer Res.*, Baltimore, v.65, p.10145-10148, 2005.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2009.
- KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J. Breast cancer mortality among Ashkenazi Jewish women in São Paulo and Porto Alegre, Brazil. *Breast Cancer Res.*, London, v.3, n.4, p.270-275, 2001.
- LEVY-LAHAD, E. et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v.60, n.5, p.1059-1067, May 1997.
- LOURENÇO, J.J. et al. BRCA1 mutations in Brazilian patients. *Genet. Mol. Biol.*, Ribeirão Preto, v.27, n.4, p.500-504, 2004.
- MALONE, K.E. et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA*, Chicago, v.279, n.12, p.922-929, Mar. 1998.
- MIKI, Y. et al. A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. *Science*, Washington, DC, v.2166, p.66-71, 1994.
- MOYNAHAN, M.E. et al. BRCA1 controls homology-directed DNA repair. *Mol. Cell.*, Cambridge, Mass, v.4, p.511-518, 1999.
- MOYNAHAN, M.E.; PIERCE, A.J.; JASIN, M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol. Cell.*, Cambridge, Mass, v.7, p.263-272, 2001.
- PALMERO, E.I. et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J. Genet. Couns.*, New York, v.16, n.3, p.363-371, June 2007.
- PENNING, T.D. et al. Discovery of the Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 2-[(R)-2-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) for the treatment of cancer. *J. Med. Chem.*, Washington, DC, v.52, n.2, p.514-523, Jan. 2009.
- PLUMMER, E.R.; CALVERT, H. Targeting poly (ADP-ribose) polymerase: a two-armed strategy for cancer therapy. *Clin. Cancer Res.*, Denville, v.13, p.6252-6256, 2007.
- PURNELL, M.R.; WHISH, W.J.D. Novel inhibitors of Poly(ADP-ribose) synthetase. *Biochem. J.*, London, v.185, p.775-777, 1980.
- RISCH, H.A. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J. Natl. Cancer Inst.*, Cary, v.98, n.23, p.1694-1706, Dec. 2006.
- SAFFHILL, R.; OCKEY, C.H. Strand breaks arising from the repair of the 5-bromodeoxyuridine-substituted template and methyl methanesulphonate-induced lesions can explain the formation of sister chromatid exchanges. *Chromosoma*, Wien, v.92, p.218-224, 1985.
- SAKAI, W. et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature*, London, v.451, p.1116-1120, 2008.
- SANTOS, S.C. et al. Loss of heterozygosity of the BRCA1 and FHIT genes in patients with sporadic breast cancer from Southern Brazil. *J. Clin. Pathol.*, London, v.57, n.4, p.374-377, Apr. 2004.
- SCHREIBER, V. et al. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, London, v.7, n.7, p.517-528, July 2006.
- SCHULTZ, N. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) has a controlling role in homologous recombination. *Nucleic Acids Res.*, Oxford, v.31, p.4959-4964, 2003.
- TONG, W.M. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in suppressing mammary tumourigenesis in mice. *Oncogene*, Basingstoke, v.26, p.3857-3867, 2007.
- WOOSTER, R. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, London, v.378, p.789-792, 1995.
- YAP, T.A. et al. First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in cancer patients (p), including BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.*, Alexandria, v.25, n.18S, p.3529, 2007. Suppl.