

DNA HASARI VE ONARIMI

26.

BÖLÜM

Sedef Hande AKTAŞ¹

GİRİŞ

Bu bölümde DNA hasarının detaylı tanımı, DNA hasarını oluşturan etkenler, vücudumuzda her gün binlercesi meydana gelen bu hasarın neden bazı hücreleri sadece yaşlandırırken bazı hücreleri kanserleşmeye götürdüğü, DNA hasarının onarımı, kemoterapi ve radyoterapide DNA onarımı ve DNA onarımı temelinde kanser tedavi yaklaşımlarının neler olduğu ile ilgili sorulara cevap bulacaksınız.

DNA HASARI

DNA hasarı karsinogenez sürecinin en başında yer alan, doğal seçilim süreci ile mutasyon ve epimutasyonlara yol açan temel sorundur. Bu hasar, zaman içerisinde hücrelerde birikmekte ve kanser hücrelerinin oluşumuna yol açmaktadır. Bir diğer ifade ile kanser direkt olarak sağlıklı hücrelerden oluşmamakta, zaman içerisinde hasarın birikimi nedeni ile ortaya çıkmaktadır. DNA hasarı, replike olan, proliferatif hücreler (örneğin kolonun iç astarını oluşturan hücreler ve kanı oluşturan hematopoietik hücreler gibi) ve farklılaşmış, bölünmeyen (örneğin beyinde bulunan nöronlar ve kastaki miyositler gibi) tüm hücrelerde oluşabilmektedir. Bu hasarın birikimi bölünmeyen hücrelerde çoğunlukla senesens ve yaşlanmaya neden olurken bölünen hücrelerde daha sık olarak kanserleşme meydana getirebilmektedir (1, 2). Bölünen hücrelerin bölünme sürecinde gerçekleştirdiği replikasyon ve hücre bölünme süreçlerinin karmaşıklığı göz önüne alındığında kanserleşmenin daha

ziyade bölünen hücrelerde gerçekleşmesi çok da şaşırtıcı değildir.

DNA hasarı ekzojen yada endojen süreçler sonucunda gerçekleşebilmektedir. Endojen hasarlar temelde her gün hücrede gerçekleşen on binlerce metabolik reaksiyon sonucunda oluşan reaktif moleküller veya hücresel ortamdaki hidrolitik reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır (1). Öte yandan DNA hasarına yol açan pek çok ekzojen etken olmakla birlikte burada hücreyi karsinogenez sürecine sokan DNA hasarı etkenlerinden bahsedilecektir. Örneğin sigara, akciğer kanseri ile direkt ilişkisi bilinen önemli bir ekzojen etkidir (1,2). Aşağıda DNA hasarını oluşturan etkenler, etki mekanizmaları ve oluşturdıkları DNA hasarı detaylı bir şekilde incelenmiştir.

DNA HASARI OLUŞTURAN ETKENLER

Endojen Etkenler

Metabolik reaksiyonlar başta olmak üzere replikasyon hataları, DNA hasarına neden olabilen önemli etkenler arasındadır.

Metabolik reaksiyonlar temelinde bakıldığında; enerji üretmek için oksijen kullanan canlılar olmamız aslında oksijen redüksiyonu sonucu açığa çıkan reaktif oksidantların (temelde süperoksit ($\cdot O_2^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$) vb.) oluşumunu sağlayarak bizi riske sokmaktadır. Bunun sebebi kuşkusuz bu reaktif oksidan bileşenlerinin kendilerine elektron bulmak için DNA, protein, karbonhidrat gibi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalı shaktas@ogu.edu.tr, sedefhande@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-1091-6974

hücreleri muhtemelen hayatta kalmak için kalan DNA onarım yollarına daha bağımlı olacaktır. Bu yaklaşım ile BRCA1 veya BRCA2 eksikliği olan tümörlere karşı poli (ADP-riboz) polimeraz [PARP] inhibitörleri kullanılmaktadır (1, 36).

SONUÇ

Gerek endojen gerekse eksojen birçok etkene karşı her gün binlerce reaksiyon gerçekleştiren vücudumuzu bir biyoreaktöre benzetmek hiçte yanlış olmaz. Bu durumun bir sonucu olarak genetik hücrelere aktarımla neslimizin devamlılığını sağlayan, somatik hücrelere aktarımla hücre devamlılığı sağlayan DNA birtakım lezyonlara maruz kalmaktadır. Bu lezyonlar çoğu zaman DNA onarım mekanizmalarımız ile bertaraf edilmektedir. Ancak lezyonların basit ya da karmaşık oluşuna göre, onarım mekanizmalarımızın bütünselliğine göre oluşan cevaplar farklılık sergilemektedir. Esasen bu durum belki de karsinogenezdeki ve karsinogenez oluşup bireyler kemoterapi/radyoterapi gibi tedavi yöntemleriyle tedavi edildikten sonra oluşan iyileşme/iyileşmeme olgusunun altında yatan önemli bir etkidir. Oluşan bu lezyonların mutasyon oluşturma durumları, oluşan mutasyonun genlerde yarattığı etkiler, hücrelerimizde gerçekleşen reaksiyonlar ve onarım mekanizmalarımızla yakından ilişkilidir. Genlerde oluşan mutasyonların şüphesiz önemi büyüktür ancak epimutasyonların önemi gözardı edildiğinde kanseri oluşturan büyük resim görülemeyebilir.

Teknolojinin bilimsel getirileri ile bugün artık yalnızca genlerimizin kurbanı olmadığımızı, diyet, kronik stres gibi yaşam tarzımızı oluşturan etkenler ile genler üstü (epigenetik) bir mekanizmayı devreye sokabildiğimizi ve böylece bireyin kendisinin de genleri üzerinde söz sahibi olduğunu biliyoruz. Bu basit gibi görünen DNA hasarı ve onarımı konusunun derinliği görünenden fazladır ve ilerleyen zamanlarda üzerinde çok daha fazla konuşulacağı aşikardır.

KAYNAKÇA

- Bernstein C, Prasad AR, Nfonam V, Bernstein H. DNA damage, DNA repair and cancer. *New Research Directions in DNA Repair*. 2013 May 22:413-65.
- Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, Martin FL. Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*. 2018 Oct 19;46(5):1213-24.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of physiology*. 2003 Oct;552(2):335-44.
- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology and medicine*. 2000 Aug 1;29(3-4):222-30.
- Floyd RA, West M, Hensley K. Oxidative biochemical markers; clues to understanding aging in long-lived species. *Experimental gerontology*. 2001 Apr 1;36(4-6):619-40.
- Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *The Journal of clinical investigation*. 2003 Mar 1;111(5):583-93.
- Medeiros MH. DNA damage by endogenous and exogenous aldehydes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2019 Oct;30(10):2000-9.
- Pray L. DNA replication and causes of mutation. *Nature education*. 2008 Jan 1;1(1):214.
- https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf
- Rastogi RP, Kumar A, Tyagi MB, Sinha RP. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of nucleic acids*. 2010 Oct;2010.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>
- Brand M, Sommer M, Jermusek F, Fahl WE, Uder M. Reduction of X-ray-induced DNA damage in normal human cells treated with the PrC-210 radioprotector. *Biology open*. 2018 Oct 15;7(10).
- Goldman R, Shields PG. Food mutagens. *The Journal of nutrition*. 2003 Mar 1;133(3):965S-73S.
- Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer science*. 2004 Apr;95(4):290-9.
- Carvalho BD, SALES IM, Peron AP. Cytotoxic, genotoxic and mutagenic potential of UHT whole milk. *Food Science and Technology*. 2017 Apr;37(2):275-9.
- Winata P, William M, Keena V, Takahashi K, Cheng YY. DNA Methylation in Mammalian Cells. *Gene Expression and Regulation in Mammalian Cells: Transcription Toward the Establishment of Novel Therapeutics*. 2018 Feb 28:55.
- Poetsch AR. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020 Jan 1;18:207-19.
- De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis*. 2004 May 1;19(3):169-85.
- Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA damage as a source of genomic instability in cancer. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):644-56
- Ames BN, Shigenaga MK, Tory M, Hagen (1993). Oxidant, antioxidant and degenerative disease of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*;90:7915-22.
- Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, Starr TB. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicological sciences*. 2011 Mar 1;120(suppl_1):S130-45.

22. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, Ames BN. DNA oxidation matters: the HPLC–electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998 Jan 6;95(1):288-93.
23. Lindahl T. DNA repair enzymes acting on spontaneous lesions in DNA. In *DNA Repair Processes 1977* (pp. 225-240). Symposia Specialists Inc Miami, FL.
24. Tice RR, Setlow RB. DNA repair and replication in aging organisms and cells. *Handbook of the biology of aging/ editors, CE Finch, EL Schneider, with the assistance of associate editors, RC Adelman, GM Martin, EJ Masoro*. 1985.
25. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *nature*. 1993 Apr;362(6422):709-15. Nakamura J, Walker VE, Upton PB, Chiang SY, Kow YW, Swenberg JA. Highly sensitive apurinic/apyrimidinic site assay can detect spontaneous and chemically induced depurination under physiological conditions. *Cancer research*. 1998 Jan 15;58(2):222-5.
26. Haber JE. DNA recombination: the replication connection. *Trends in biochemical sciences*. 1999 Jul 1;24(7):271-5.
27. Vilenchik MM, Knudson AG. Endogenous DNA double-strand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Oct 28;100(22):12871-6.
28. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003 Jul;17(10):1195-214.
29. Goldman A, Shahidullah M, Goldman D, Khailova L, Watts G, Delamere N, Dvorak K. A novel mechanism of acid and bile acid-induced DNA damage involving Na⁺/H⁺ exchanger: implication for Barrett's oesophagus. *Gut*. 2010 Dec 1;59(12):1606-16.
30. Bedard LL, Massey TE. Aflatoxin B1-induced DNA damage and its repair. *Cancer letters*. 2006 Sep 28;241(2):174-83.
31. Ravoori S, Vadhanam MV, Davey DD, Srinivasan C, Nagarajan B, Gupta RC. Modulation of novel DNA adducts during human uterine cervix cancer progression. *International journal of oncology*. 2006 Dec 1;29(6):1437-43.
32. Carusillo A, Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells*. 2020 Jul;9(7):1665.
33. Baran Y. *Kanser Moleküler Biyolojisi, Kısayol Yayınları*, 2018. Bölüm 14.
34. Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Translational cancer research*. 2013 Jun;2(3):130.
35. Bernstein C, Bernstein H. Epigenetic Reduction of DNA Repair in Progression to Cancer. *Advances in DNA Repair*. 2015 Nov 18:171.
36. Kiwerska K, Szyfter K. DNA repair in cancer initiation, progression, and therapy—a double-edged sword. *Journal of applied genetics*. 2019 Nov 1;60(3-4):329-34.
37. Muresanu C, Somasundaram SG, Vissarionov SV, Torres Solis LF, Solís Herrera A, Kirkland CE, Aliev G. Updated Understanding of Cancer as a Metabolic and Telomere-Driven Disease, and Proposal for Complex Personalized Treatment, a Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(18):6521