

BÖLÜM 18

Radyasyon Maruziyetinde Dna ve Kromozom Hasarları-Onarım Mekanizmaları



Özlem AYNACI¹

GİRİŞ

Radyasyon, ortamdaki enerjinin elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar halinde aktarımıdır (1). Parçacık ve elektromanyetik radyasyonlar maddede iyonlaşmaya neden olup olmamalarına göre ikiye ayrılırlar. Elektromanyetik radyasyonlarda X-ışınları, gama ışınları ve kozmik ışınlar ve yüksek kinetik enerjiye sahip parçacık tipi radyasyonlar iyonlaştırıcı tipte radyasyonlardır. İyonlaştırıcı radyasyonun sahip olduğu kinetik enerjiye bağlı olarak canlılar üzerinde zararlı etkileri olmasına rağmen tıp alanında X ve γ ışınları hastalıkların tanı ve tedavide sıklıkla kullanılmaktadır.

Canlıların en küçük yapısal ve fonksiyonel bileşeni olan hücreler hem kendi içinde hem de başka hücreler ile sürekli iletişim içinde bulunarak yaşamsal faaliyetleri sağlıklı bir şekilde sürdürürler. Hücre içinde fizyolojik ve patolojik olaylar çeşitli sinyal ileti yolları ve bu yollarla görev alan çeşitli moleküller tarafından gerçekleşir (2).

Radyasyon maruziyetinde, özellikle düşük doz iyonlaştırıcı ışınlamadan sonra genotoksik etkile-

rine karşı hücrenin ortaya çıkardığı biyolojik bir savunma mekanizması oluşur. Bununla ilişkili moleküler mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir. Hücreler iyonlaştırıcı radyasyon gibi bir strese maruz kalırsa, DNA'ya zarar veren ajanların zararlı etkilerinin hafifletilebilecek şekilde adapte olurlar. Uyarlanabilir yanıtın ortaya çıkması için, uyarıyı hücrenin algılama sistemleri tarafından tanınması ve bazı salınacak birçok efektör ile moleküllerin radyasyon saldırısının neden olduğu potansiyel zararı hafifletmesi gereken uzun süreli bir yanıtla dönüştürülmelidir. Son zamanlarda, bu konu ile çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır (3). Bu yazıda bahsedilecek olan çok çeşitli hücrenin radyasyon yanıt ağlarının aktivasyonu için kanıtlar toplanmıştır.

Bununla ilgili olarak bazı temel konulardan bahsedilecek yazıya başlanacaktır. Bir hücre popülasyonunun radyasyon maruziyeti sonrası zaman ölçeğinde birbirini takip eden üç aşamadan bahsedilir. Bu aşamalar sırası ile fiziksel, kimyasal ve biyolojik aşama olarak belirtilmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., oaynaci@ktu.edu.tr



nan 28 genomik kararsızlık (Microsatellite instability- MSI) lokusu bu hastalarda analiz edilmiştir. Kontrol grubu Münih'ten olan ve radyasyon öyküsü olmayan 20 spontan tiroid tümöründen oluşan kontrol grubunda ise belirlenen MSI lokuslarında herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (43).

Genomik kararsızlıkla ilişkilendirilen mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan basit dizi tekrarlarıdır. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyon esnasında insersiyon ya da delesyonlarla oluşan hatalar normal hücrelerde tamir sistemleri (Mismatch Repair-MMR) ile tanınarak onarım veya apoptozla yönlendirilmektedir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde oluşan hatalar normal hücrelerde tamir sistemleri (Mismatch Repair-MMR) tarafından tanınarak, hücre onarım veya apoptozla yönlendirilir (44). MMR genlerinde mutasyon varlığında ilgili proteinlerde işlev kaybı sonucu hücrede mutasyon birikimiyle sonuçlanan MSI oluşmaktadır. MSI ilk kez 1993 yılında sporadik ve ailesel kolon kanserinde saptanmış olup herediter kolorektal kanserlerin %90'ında ve endometrial kanserlerin %75'inde MSI gözlenir (45).

SONUÇ

Radyasyona bağlı hücre hasarında en önemli hedef hücre çekirdeğindeki DNA molekülüdür. Hücrelerde DNA hasarını algılayan, yanıt veren ve onarmak için özel yollar geliştirilmiştir. Genom üzerinde radyasyonun etkilerinin doza, zamana ve hücrenin siklusundaki durumuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Radyasyonun DNA üzerinde oluşturabildiği yapısal hasarlar, DNA polimeraz aktivitesinde azalma, zar geçirgenliğindeki değişimler ve nükleozit/nükleotid sentezlerindeki hasarlar sonucunda hücrelerde sentez fonksiyon kaybı yaşanmaktadır. Hasarların çoğu DNA onarım sistemleri tarafından tamir edilirken doza, zamana ve hücrenin siklusundaki durumuna bağlı olarak hücre ölümü, kanser veya yaşlanma gibi süreçlerde oluşabilmektedir. Organizmalar genomik bütünlüğü korumak için 100'den fazla genin rol aldığı çeşitli

DNA onarım mekanizmalarına sahiptir. Tüm hasarlara farklı metabolik cevaplar veren hücreler ağır DNA hasarlarında apoptozu yollarını aktive edilerek hücre ölümüne neden olarak organizmayı korumuş olurlar. DNA tamir sistemini kodlayan genlerde mutasyon olduğunda yanlış eşleşme sonucunda hücrede DNA tamiri eksikliği gelişir ve kararsızlığa neden olan DNA dizileri (mikrosatellit) birikir. Kromozom materyali kopyalanmadan önce erken interfazda ışınlanırsa kromozomal; DNA materyali iki katına çıktıktan ve kromozomlar iki kromatinden oluştuğundan sonra geç interfazda ışınlanırsa, üretilen sapsmalara kromatit aberasyonları oluşmaktadır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- İyonizan radyasyon maruziyeti ile DNA'da baz hasarları, Tek sarmal ve çift sarmal kırıkları, DNA-protein çarpaz bağ oluşumu meydana gelebilmektedir.
- Çift sarmal kırıkları radyasyona bağlı oluşan en lethal radyasyon hasarıdır. Hücre siklusunun G1 fazında gerçekleşmesi sonucu NHEJ ile, S/ G2 fazında ise HR ile tamir edilir.
- Ring, disentrik kromozomlar ve anafaz köprüleri lethal kromozom aberasyonlarıdır.
- Uyarlanabilir tepki, düşük radyasyon dozunun, daha büyük radyasyon maruziyetine karşı daha dirençli hale getiren uyarlanabilir bir yanıtla sonuçlanmasıdır.
- Genetik materyalde kayıpla sonlanmayan birçok türden aberasyonlardan yapışmalar sonucunda hücre için öldürücü olan **disentrik kromozomlar, halka kromozomlar, anafaz köprüleri** anafaz safhasında görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cho YH, Kim SY, Woo HD, et al. Delayed numerical chromosome aberrations in human fibroblasts by low dose of radiation. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(12):15162-72.
2. What is life? A brief historical overview. Chem Biodivers. 2008;5(1):1-15.
3. Sasaki MS, Ejima Y, Tachibana A, Yamada T, Ishiza-



- ki K, Shimizu T, Nomura T. DNA damage response pathway in radioadaptive response. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002 Jul 25;504(1-2):101-18).
4. Joiner M, Kogel A., 2009, *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Edward Arnold, London, 978-0-340-929-667.
 5. Ledingham K, Bolton P, Shikazano N, et al. Towards laser driven hadron cancer radiotherapy. *Applied Sciences*. 2014; 4:402-443.
 6. Tewari S, Khan K, Husain N, et al. Peripheral blood lymphocytes as in vitro model to evaluate genomic instability caused by low dose radiation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1773-1777.
 7. Nikitaki Z, Nikolov V, Mavragani IV, et al. Measurement of complex DNA damage induction and repair in human cellular systems after exposure to ionizing radiations of varying linear energy transfer (LET). *Free Radic Res*. 2016;50(1): 64-78.
 8. Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, et al. Complex DNA damage: A route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):91.
 9. Rastogi, R.P., Kumar, A., Tyagi, M.B. and Sinha, R.P., 2010. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of nucleic acids*, 2010).
 10. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009;7(2):61-70.
 11. Yeyin M. Radyasyonun biyolojik etkileri. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2015; 3: 139-143.
 12. Yokuş B. Çakır DÜ: *Kanser biyokimyası*. 2012;1(2):7-18.
 13. Manisalgil YA, Yurt A. İyonlaştırıcı radyasyonun hücrel ve moleküler düzeydeki etkileri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;20(2):50-53.
 14. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/25611/mod_resource/content/0/9.pdf.
 15. Iyama T, Wilson DM. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair*. 2013;12(8):620-366.
 16. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res*. 2003;531(1-2):231-251.
 17. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis*. 1995;16: 2885-92.
 18. de Boer J, Hoeijmakers J. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 453-460.
 19. Huang J, Luo JY, Tan HZ. Associations of MGMT promoter hypermethylation with squamous intraepithelial lesion and cervical carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):1-23.
 20. Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms Current Genomics. 2009;10(4):250-258.
 21. Robertson AB, Klungland A, Rognes T, et al. Base excision repair: the long and short of it. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(6):981-993.
 22. Frosina G, Fortini P, Rossi O, et al. Two pathways for base excision repair in mammalian cells, *J Biol Chem*. 1996 Apr 19;271(16):9573-9578.
 23. Debeleş Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon, DNA Hasarı, Onarım Mekanizmaları, ve Kansere İlişkisi. *J Fac Pharm* 2006; 35 (2); 149-170.
 24. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2011;94(2):166-200.
 25. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1914.
 26. Therapeutic Targeting of the DNA Mismatch Repair Pathway. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5107-5113.
 27. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008;18(1):85-98.
 28. Haber JE., Partners and pathways repairing a double-strand break, *Trends Genet*. 2000;16(6):259-264.
 29. Christmann M, Tomicic MT, Roos WP et al. Mechanisms of human DNA repair: an update, *Toxicology*, 2003 Nov 15;193(1-2):3-34.
 30. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res*. 2003;531(1-2):231-251.
 31. Iyama T, Wilson DM. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair*. 2013;12(8):620-636.
 32. Brandsma I, Gent DC. Pathway choice in DNA double-strand break repair: observations of a balancing act. *Genome Integrity*. 2012;3(1):9.
 33. Sui J, Zhang S, Chen BPC. DNA-dependent protein kinase in telomere maintenance and protection. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2020;2(2):1-14.
 34. Tello Cajiao JJ, Carante MP, Bernal Rodriguez MA, et al. Proximity effects in chromosome aberration induction: Dependence on radiation quality, cell type and dose. *DNA Repair (Amst)*. 2018;64: 45-52.
 35. Gisselson D, Petterson L, Höglund M. Chromosomal breakage-fusion-bridge events cause genetic intratumor heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(10):62.
 36. Mitchel REJ. The dose window for radiation-induced protective-adaptive responses. *Dose-Response*. 2010;8(2):192-208.
 37. Mitchel REJ, Jackson JS, McCann RA, et al. The adaptive response modifies latency for radiation-induced myeloid leukemia in CBA/H mice. *Radiation Research*. 1999; 152:273-279.
 38. Hart T, Miethe TD. Exploring bystander presence and intervention in nonfatal violent victimization. Vi-



- olence and Victims. 2008;23(5):637-651.
39. Shao C, Furusawa Y, Kobayashi Y, et al. Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study. *Faseb J* 2003;17(11):1422-1427.
 30. Marcu L. Cellular bystander effects and radiation hormesis. *Analele Universitatii din Oradea, Fascicula Biologie*. 2009;16: 66-70.
 41. Mothersill C, Seymour CB. Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal human keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium. *Radiat Res* 1998;149(3):256-262.
 42. Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB, et al. The controversial abscopal effect. *Cancer Treat Rev* 2005;31(3):159-172.
 43. Richter HE, Lohrer HD, Hieber L, Kellerer AM, Lengfelder E, Bauchinger M. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in radiation-associated thyroid carcinomas of Belarussian children and adults. *Carcinogenesis*. 1999 Dec 1;20(12):2247-52?
 44. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Response*. 2008;18(1):85-98.
 45. Guiu XM, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):111-123.