

## Bölüm 12

# KANSER VE DNA TAMİR MEKANİZMALARI

Yeliz ARMAN KARAKAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

DNA hasarının onarımı, DNA'ya özgü hasar mekanizmalarını düzeltmek için belirli yolları kullanan karmaşık bir süreçtir<sup>1</sup>. Genom, DNA hasarına neden olan sayısız farklı etkene maruz kalır. Hasar kaynakları ekzojen veya endojen olabilir. Genetik materyaller, bu etkenlerin oluşturduğu hasarlara karşı korunmak amacıyla DNA onarım mekanizmalarına sahiptir. Hücre DNA hasarlarına karşı farklı metabolik yollar ile cevap verir. Bir memeli genomunda her gün yaklaşık olarak 104'ten daha fazla DNA hasarının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Hasarın yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak; hücre döngüsünün durdurulması, gen ifadesinin değişmesi, DNA tamirinin uyarılması, programlı hücre ölümü, kanser ya da yaşlanma gibi olaylar meydana gelebilmektedir<sup>2</sup>. DNA, uyumsuz bazlar, oksitlenmiş bazlarda basit metilasyon olayları, grup içi ve gruplar arası DNA çapraz bağları, DNA çift iplik kopmaları ve protein-DNA eklentileri dahil olmak üzere yapıda küçük değişiklikler içerir<sup>1</sup>.

Gen transkripsiyonunu bloke eden DNA hasarında, transkripsiyona bağlı DNA onarım yolları önemlidir<sup>3</sup>. DNA hasarı bir hücrenin yaşamında nispeten yaygın bir olaydır ve mutasyonlara, kansere, hücresel veya organizma ölümüne yol açabilir. DNA'ya verilen hasar, hücrenin hasarı ortadan kaldırmasını, hasarla baş etmesini, programlanmış bir hücre ölüm sürecini aktive etmesini, potansiyel mutasyonları olan hücreleri ortadan kaldırmasını sağlayan birkaç hücresel yanıtı indükler<sup>4</sup>.

Çoğu hücre DNA endojen ve ekzojen mutajenler tarafından düzenli olarak hasar görür. Apoptozda onarılmamış hasar oluşabilir veya düzensiz hücre büyümesi ile kansere yol açabilir. DNA onarım sistemleri, genomik bütünlüğün korunması

<sup>1</sup> Dr. Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, yelizkarakaya20@gmail.com

**KAYNAKLAR**

1. Gavande NS, VanderVere-Carozza PS, Hinshaw HD, et al., DNA Repair Targeted Therapy: The Past or Future of Cancer Treatment? HHS Public Access Author Manuscript,” *International Journal of Molecular Sciences* 18, no. 2 (2017): 1–21
2. Ece Onur, Tuğrul B, Bozyiğit F., “DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları DNA Damage and Repair Mechanisms,” *Derleme Türk Klinik Biyokimya Derg* 7, no. 2 (2009): 61–70,
3. Nigel J. Savery, “The Molecular Mechanism of Transcription-Coupled DNA Repair,” *Trends in Microbiology* 15, no. 7 (2007): 326–33, <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.05.005>.
4. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, et al., “Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints,” *Annual Review of Biochemistry* 73, no. 1 (2004): 39–85
5. Cao C, Zhang YM, Wang R, et al., Excision repair cross complementation group 1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Jul;124(14):2203-8
6. 2013 John R.Giudicessi, BA.Michael J.Ackerman., “基因的改变NIH Public Access,” *Bone* 23, no. 1 (2008): 1–7, <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
7. Conchita Vens and Robert W. Sobol, “Targeting DNA Repair Pathways for Cancer Therapy,” *Cell Death Signaling in Cancer Biology and Treatment* 10, no. 7 (2013): 137–80, [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5847-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5847-0_6).
8. Gavande NS, VanderVere-Carozza PS, Hinshaw HD, et al., DNA repair targeted therapy: The past or future of cancer treatment? *Pharmacol Ther*. 2016 Apr;160:65-83. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.02.003. Epub 2016 Feb 16. Review.
9. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017 Jun;58(5):235-263. doi: 10.1002/em.22087. Epub 2017 May Review.
10. Kaina B, Izzotti A, Xu J, et al., Inherent and toxicant-provoked reduction in DNA repair capacity: A key mechanism for personalized risk assessment, cancer prevention and intervention, and response to therapy. *Int J Hyg Environ Health*. 2018Aug;221(7):993-1006.
11. Kurtoglu EL, Tekedereli İ, DNA Onarım Mekanizmaları, *Balikesir Saglik Bil Derg Cilt:4 Sayı:3 Aralık 2015*
12. Izumi T, Wiederhold LR, Roy G, et al., Mammalian DNA base excision repair proteins: their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology*. 2003 Nov 15;193(1-2):43-65.
13. Jagannathan I, Cole HA, Hayes JJ. Base excision repair in nucleosome substrates. *Chromosome Res*. 2006;14(1):27-37. Epub 2006 Mar 3. Review.
14. Satyaki PR, Gehring M. DNA methylation and imprinting in plants: machinery and mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017 Apr;52(2):163-175. doi:10.1080/10409238.2017.1279119 . Epub 2017 Jan 25.
15. Prasad A, Wallace SS, Pederson DS. Initiation of base excision repair of oxidative lesions in nucleosomes by the human, bifunctional DNA glycosylase NTH1. *Mol Cell Biol*. 2007 Dec;27(24):8442-53. Epub 2007 Oct 8.
16. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res*. 2003;531(1-2):231-51.
17. Izumi T, Wiederhold LR, Roy G, et. al., Mammalian DNA base excision repair proteins: their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology*. 2003 Nov 15;193(1-2):43-65.
18. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017 Jun;58(5):235-263. doi: 10.1002/em.22087.
19. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1914.
20. Iyama T, Wilson DM. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair*. 2013;12(8):620-36.
21. Lin Y, Dion V, Wilson JH. Transcription promotes contraction of CAG repeat tracts in human cells. *Nat Struct Mol Biol*. 2006; 13(2):179–180.

22. Hubert L Jr, Lin Y, Dion V, et al. Xpa deficiency reduces CAG trinucleotide repeat instability in neuronal tissues in a mouse model of SCA1. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(24):4822–4830.
23. Fagbemi AF, Orelli B, Scharer OD. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst).* 2011; 10(7):722–729.
24. Fousteri M, Vermeulen W, van Zeeland AA, et al. Cockayne syndrome A and B proteins differentially regulate recruitment of chromatin remodeling and repair factors to stalled RNA polymerase II in vivo. *Mol Cell.* 2006; 23(4):471–482.
25. Gavande NS, VanderVere-Carozza PS, Hinshaw HD, et al., DNA repair targeted therapy: The past or future of cancer treatment? *Pharmacol Ther.* 2016 Apr;160:65-83.
26. Bhagwat NR, Roginskaya VY, Acquafondata MB, et al., Immunodetection of DNA repair endonuclease ERCC1-XPF in human tissue. *Cancer Research.* 2009; 69:6831–6838.
27. Niedernhofer LJ, Bhagwat N, Wood RD. ERCC1 and non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:2538–2540.
28. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2011;94(2):166-200.
29. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res.* 2003;531(1-2):231-51
30. Zinovkina LA. Mechanisms of Mitochondrial DNA Repair in Mammals. *Biochemistry (Mosc).* 2018 Mar;83(3):233-249. Doi 10.1134/S0006297918030045. Review.
31. Kunkel TA. Evolving views of DNA replication (in) fidelity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2009; 74:91–101.
32. Friedberg, Errol C, GCW, et al. *DNA Repair and Mutagenesis.* 2. ASM Press; 2005. p. 1118
33. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5):335–346.
34. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(4):a012633.
35. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017 Jun;58(5):235-263. doi: 10.1002/em.22087. Epub 2017 May9. Review. PubMed PMID: 28485537; PubMed Central PMCID: PMC5474181.
36. Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem.* 2005; 74:681–710.
37. Sachadyn P. Conservation and diversity of MutS proteins. *Mutat Res.* 2010; 694(1–2):20–30.
38. Doherty R, Madhusudan S. DNA Repair Endonucleases: Physiological Roles and Potential as Drug Targets. *J Biomol Screen.* 2015 Aug;20(7):829-41. doi:10.1177/1087057115581581. Epub 2015 Apr 15. Review.