

DNA Onarım Geni X-Ray Repair Cross-Complementing'in Arg194Trp ve Arg399Gln Polimorfizmleri

*Arg194Trp AND Arg399Gln POLYMORPHISMS OF THE DNA REPAIR GENE
X-RAY REPAIR CROSS-COMPLEMENTING*

Dr. Nurten ERDAL,^a Dr. M. Emin ERDAL,^b Dr. Kaan SAVAŞOĞLU,^b Tuba GÖKDOĞAN^b

^aBiyofizik AD, ^bTıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Amaç: X-ray repair cross-complementing (XRCC1); DNA onarım genlerinden biri olup genom bütünlüğünün devamlılığında; kanser ve kalıtsal genetik hastalıkları oluşturan mutasyonlardan korunmada önemli rolü olan bir genidir. Serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, ultraviyole ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan, DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteinleri kodlayan XRCC1 genindeki fonksiyonel polimorfizm, DNA tamir kapasitesinin değişmesine neden olarak kanser için bir risk oluşturması açısından önemlidir.

Gereç ve Yöntemler: XRCC1 genindeki kodon 194 Arjinin→Triptofan (Arg→Trp) ve kodon 399 Arjinin→Glutamin (Arg→Gln) değişimine bağlı tanımlanan bu fonksiyonel polimorfizmler, akrabalık ilişkisi olmayan 75 sağlıklı Türk bireyde Polimer Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: XRCC1 geni 194. kodonundaki Arg ve Trp alellerinin frekansı sırası ile 0.94, 0.06; XRCC1 geni 399. kodonundaki Arg ve Gln alellerinin frekansı ise sırası ile 0.65, 0.35 olarak saptandı.

Sonuç: Bu sonuçlar farklı toplumlardan elde edilmiş sonuçlarla karşılaştırıldı. XRCC1 geni Arg194Trp fonksiyonel polimorfizmi bakımından; Amerika (beyaz), Kolombiya orijinli bireylerle yakın-benzer gen frekanslarına; Tayvan, Amerika (siyah) ve Çin orijinli bireylerden farklı gen frekanslarına sahip olduğu gözlenmiştir. XRCC1 geni Arg399Gln fonksiyonel polimorfizmi bakımından ise İtalya, Finlandiya, Amerika (beyaz), Kolombiya, Kafkas orijinli bireylerle yakın-benzer gen frekanslarına; Tayvan, Amerika (siyah), Kolombiya, Kafkas, Afrika-Amerika, Asya ve Çin orijinli bireylerden farklı gen frekanslarına sahip olduğu gözlenmiştir. Çeşitli toplumlarda yapılan hasta (kanser), kontrol çalışmalarında riskli alel, toplum ve kanser tiplerine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle bizim toplumda da çeşitli kanser türlerinde çalışmalar yapılarak XRCC1 geni için riskli alel belirlenmesi, kanser riski açısından gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gen, polimorfizm, XRCC1 protein

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:573-578

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2004

XV. Ulusal Biyofizik Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.
Denizli, 8-12 Ekim 2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nurten ERDAL
Mersin Üniversitesi Yenişehir Kampüsü
Tıp Fakültesi Biyofizik AD,
33169 MERSİN
nerdal@mersin.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24

Abstract

Objective: X-ray repair cross-complementing (XRCC1) is one of the genes responsible for the DNA repair mechanism. It plays an important role in the protection of the integrity of the genome and in the development of mutations in hereditary genetic disease and cancer. The XRCC1 gene codes proteins which play a role in the repair of DNA strand breaks caused by active oxygen, ionization and alkylating agents. Functional polymorphism of the XRCC1 gene is a contributing factor for changes in the DNA repair mechanism, which is a risk factor for cancer.

Material and Methods: Codon 194 (Arg→Trp) and codon 399 (Arg→Gln) are functional polymorphisms in the XRCC1 gene. These polymorphisms were determined by Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) in unrelated 75 healthy persons. These results were compared with other related investigation results.

Results: Frequencies of Arg and Trp alleles of codon 194 were shown to be 0.94 and 0.06, respectively. However, frequencies of Arg and Gln alleles of codon 399 were 0.65 and 0.35.

Conclusion: With regard to Arg194Trp functional polymorphisms of the XRCC1 gene, our results of allele frequencies are similar to those found in related investigations in American (caucasian) and Colombian populations, but different from others in Taiwanese, American (African-American) and Chinese populations. The other XRCC1 gene polymorphism examined, Arg399Gln, manifested frequencies similar to those found in investigations in Italian, American (caucasian), Finnish and Colombian populations; however, our results are different from those involving Taiwanese, American (African-American), Colombian, Asian and Chinese populations. The alleles at risk appear to vary in different populations and according to cancer type. Therefore, it is very important to determine those alleles exhibiting a heightened cancer risk in our population.

Key Words: Genes, polymorphism, XRCC1 protein

DNA onarım genleri; genom bütünlüğünün devamlılığı, kanser ve kalıtsal genetik hastalıkları oluşturan mutasyonlardan korunmada önemli rolü olan genlerdir. Bu genlerin kodladığı proteinler veya enzimler genetik olarak polimorfiktir. Bu genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler; oluşan proteinlerin yüksek ya da

düşük aktivite göstermesi sonucu DNA onarım kapasitesinin değişmesine, dolayısıyla kişilerin çeşitli kanser tiplerine yakalanma riskini arttırmasına ya da azaltmasına neden olmaktadır.¹ DNA onarım proteinlerindeki genotip farklılıklar; kanser etiyojisi, riski ve tedavisine verilen yanıtta farklılık göstermesi açısından, sağlıklı ve kanserli hastaların genotiplerinin belirlenmesi son derece önemlidir.

Tanımlanan DNA onarım genlerinden “The Xeroderma Pigmentosum Complementation Group D (XPD)”, “The Xeroderma Pigmentosum Complementation Group F (XPF)”, “X-ray Repair Cross Complementing 1 (XRCC1)” ve X-ray Repair Cross Complementing 3 (XRCC3)” en çok çalışılan genler olup, bu genlerin polimorfizmleri ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkileri araştırılmıştır.^{2,3} XRCC1 geni, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, UV ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteinleri kodlar. Onarım mekanizması ile ilişkili olan bu proteinler; COOH⁻ ucuyla DNA ligaz III enzimi, NH₂⁺ ucuyla DNA polimeraz β enzimi ile kompleks oluşturur. XRCC1 proteininin DNA ligaz III ve polimeraz β ile ilişkisinden dolayı hatalı bazın kesilip çıkartılması ile ilgili mekanizmada etkili olduğu düşünülmektedir.⁴

XRCC1 gen ürünü 19q13.2-13.3’de lokalize olan gen bölgesi tarafından kodlanır.⁵ XRCC1 geni 17 eksondan oluşup yaklaşık 31.9 kb uzunluğundadır.⁶ XRCC1 geninde kodon 194 “Arjinin/Triptofan (Arg/Trp)”, kodon 280 “Arjinin/Histidin (Arg/His)” ve kodon 399 “Arjinin/Glutamin (Arg/Gln)”de tespit edilen üç tip polimorfizm vardır.⁷ XRCC1 geni ekson 6, kodon 194’de 26304. pozisyonda Sitozin→Timin (C→T) değişiminin neden olduğu polimorfizm protein yapısında Arg→Trp aminoasit değişimine neden olmaktadır.^{8,9} Arg194Trp polimorfizmi, XRCC1’in hidrofobik bölgesinde baz değişimine neden olmaktadır.⁴ XRCC1 geni ekson 9, kodon 280 (Arg/His) polimorfizmde; protein yapısında Arg→His aminoasit değişimine neden olmaktadır. XRCC1 geni ekson 10, kodon 399’da 28152.

pozisyonda Guanin→Adenin (G→A) dönüşümünün neden olduğu bir başka polimorfizm ise, protein yapısında Arg→Gln aminoasit değişimine neden olmaktadır. Arg399Gln polimorfizminde, poly-ADP-riboz polimeraz (PARP) bağlanma bölgesindeki baz değişiminden dolayı, genin kodladığı proteinde fonksiyonel değişime uğramaktadır.^{4,10,11}

XRCC1 gen polimorfizmleri ile ilgili, insanlarda kanser oluşumunu indüklemeye rolüne ait bir çok hasta (baş, boyun, kolon, mide, özefagus, akciğer, mesane, meme ve deri kanserleri) ve kontrol çalışmaları yapılmıştır.^{5,8-10} Smith ve ark., 194Trp alelini taşıyan bireylerin meme kanserine yakalanma risklerinin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.¹² Hu ve ark., XRCC1 194Arg ve 399Gln alellerinin farinks kanserleri ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, 399Gln aleli aile hikayesi ile bağlantılı olarak akciğer kanseri ile ilişki bulmuşlardır.⁴ Duell ve ark., 399Gln alelini taşıyan bireylerin sigara içme ile pankreas kanserine yakalanma riski arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰

Yapılan birçok hasta, kontrol çalışmasında XRCC1 399Gln riskli bir alel olduğunu göstermiş olmasına rağmen, bazı araştırmalarda böyle bir ilişkinin olmadığı ileri sürülmektedir.^{10,13} DNA onarım kapasitesinin değişmesine neden olan XRCC1 genindeki bu fonksiyonel polimorfizmlerin bilinmesi kanser etiyojisi, riski ve tedavisine verilen yanıtta önemli olmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada XRCC1 gen polimorfizmlerinin toplumumuzdaki sağlıklı kişilerdeki genotip sıklıkları ve alel frekansları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada; fiziksel rahatsızlığı olmayan, aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlık çalışanlarından gönüllü olan 75 bireyin, uygun bilgilendirme işleminden sonra alınan 10 mL EDTA’lı kanları kullanıldı. DNA, tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi.¹⁴

Moleküler analiz

XRCC1 genindeki kodon 194 ve kodon 399 polimorfizmleri; Polimer Zincir Reaksiyonu

“Polymerase Chain Reaction Polymorphism (PCR)” ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi “Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)” yöntemleriyle belirlendi.

XRCC1 genindeki Arg194Trp polimorfizminin tespiti için, F 5'-GCCCCGTCCCAGGTA-3' ve R 5'-AGCCCCAAGACCTTTTCACT-3' primerleri, XRCC1 Arg399Gln polimorfizmi için de F 5'-TCTCCCTTGGTCTCCAACCT-3' ve R 5'-AGTAGTCTGCTGGCTCTGG-3' primerleri kullanıldı.^{4,7} PCR işlemi; 20-100 ng DNA, 100 µM dNTPs, 20 pmol primer, 1.5 mM MgCl₂, (NH₄)SO₄'lı 1 x PCR buffer (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve 1 Unite Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas) içerecek şekilde distile su ile 25 µL hacminde gerçekleştirildi. PCR işlemi bir Thermal Cycler (Techne progene, Cambridge, UK) cihazı ile yapıldı. PCR şartları: 95°C'de 3 dk. ilk denatürasyondan sonra, 35 siklus; 95°C'de 45 sn. denatürasyon, 56°C'de 45 sn. primer bağlanma (annealing) ve 72°C'de 1.5 dk. sentez (extension), en son 1 siklus 72°C'de 7 dk. son sentez işlemleriyle gerçekleştirildi.

XRCC1 geni kodon 194'deki Arg→Trp polimorfik bölgesini tanımlamak için yapılan RFLP işleminde; 10 µL PCR ürünü, 10 U Pvu II (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ile 37°C'de 16 saat bekletildi. Kodon 399'daki Arg→Gln polimorfik bölgesini tanımlamak için de 10 µL PCR ürünü, 10 U Msp I (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ile 37°C'de 16 saat kesim işlemi yapıldı. Elde edilen PCR-RFLP ürünleri; 0.5 µg/mL ethidium bromide içeren %2.5'lik agarose jelde 120 Volta elektroforez işleminden sonra jel görüntüleme sistemiyle (Vilber Lourmat) belirlendi. Ayrıca elde edilen fragmentlerin boyları 100 bp'lik DNA markırı (100 bp DNA Ladder, MBI Fermentas) kullanılarak değerlendirildi. Buna göre XRCC1 Arg194Trp polimorfizmine ait genotipler: 490 bp'lik fragmentler Arg/Arg; 490 bp, 294 bp ve 196 bp'lik fragmentler Arg/Trp ve 294 bp ve 196 bp'lik fragmentler Trp/Trp olarak belirlendi. XRCC1 Arg399Gln polimorfizmine ait genotipler: 269 bp ve 133 bp'lik fragmentler Arg/Arg; 402 bp, 269 bp ve 133 bp'lik fragmentler

Arg/Gln; 402 bp'lik fragmentler ise Gln/Gln olarak belirlendi.⁶

İstatistiksel değerlendirme

Her bir genotipin görülme sıklığı yüzde değer olarak hesaplandı. Her bir alele ait alel frekansları bulunarak çalışılan toplumun denge kontrolü Hardy-Weinberg ve χ^2 testleri ile belirlendi.

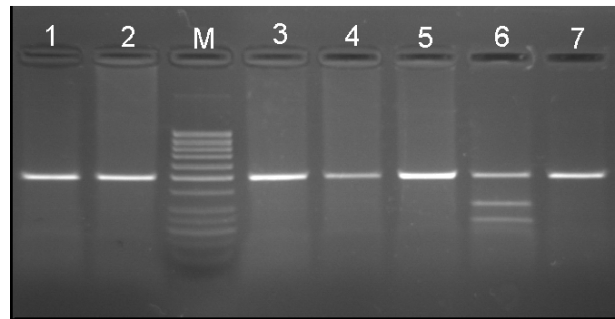
Bulgular

XRCC1 geninin ekson 6 kodon 194'deki C→T değişimi, Arg→Trp değişimine bağlı olarak belirlenen Arg ve Trp alellerinin oluşturduğu genotipleme sonucu; 66 (%88) bireyin Arg/Arg, 9 (%12.0) bireyin Arg/Trp, 0 (%0) bireyin Trp/Trp genotipinde olduğu saptandı. Araştırılan toplumda Arg alel frekansı 0.94, Trp alel frekansı ise 0.06 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Bazı bireylere ait XRCC1 geni Arg194Trp fonksiyonel polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. XRCC1 194 genine ait genotiplerin dağılımı ve alel frekansları.

Genotipler	Gözlenen frekanslar (%)	χ^2 SD= 2	p	Aleller	Alel frekansı
Arg/Arg	66 (88.0)	0.31	> 0.05	Arg	0.94
Arg/Trp	9 (12.0)			Trp	0.06
Trp/Trp	0 (00.0)				
Toplam	75 (100.0)				



Şekil 1. XRCC1 geni Arg194Trp polimorfizmine ait genotip örnekleri. M; DNA 100 bp marker (DNA Ladder MBI, Fermentas); 1,2,3,4,5 ve 7 numaralı örnekler: Arg/Arg genotipinde, 6 numaralı örnek: Arg/Trp genotipindeki bireyler.

Tablo 2. XRCC1 399 genine ait genotiplerin dağılımı ve alel frekansları.

Genotipler	Gözlenen frekanslar (%)	χ^2 SD= 2	p	Aleller	Alel frekansı
Arg/Arg	28 (37.3)	4.15	> 0.05	Arg	0.65
Arg/Gln	42 (56.0)			Gln	0.35
Gln/Gln	5 (6.7)				
Toplam	75 (100.0)				

XRCC1 geninin ekson 10, kodon 399'daki G→A değişimi Arg→Gln aminoasit değişimine bağlı olarak belirlenen Arg ve Gln alellinin oluşturduğu genotip sonucu 28 (%37.3) bireyin Arg/Arg, 42 (%56) bireyin Arg/Gln, 5 (%6.7) bireyin Gln/Gln genotipinde olduğu saptandı. Araştırılan toplumda Arg alel frekansı 0.65, Gln alel frekansı ise 0.35 olarak hesaplandı (Tablo 2).

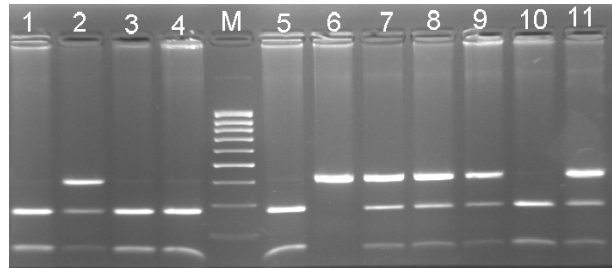
Bazı bireylere ait XRCC1 geni Arg399Gln fonksiyonel polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

İncelenen toplumun XRCC1 Arg194Trp ve XRCC1 Arg399Gln gen polimorfizmlerine ait genotiplerin Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür (Tablo 1, 2).

Tartışma

XRCC1 kodon 194 geninin fonksiyonel polimorfizminde Arg ve Trp alellerinden oluşan Arg/Arg, Arg/Trp, Trp/Trp genotipleri ile XRCC1 kodon 399 geninin fonksiyonel polimorfizminde ise Arg ve Gln alellerinden oluşan Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln genotipleri tanımlanmıştır.¹⁴⁻¹⁶

Bu gendeki fonksiyonel polimorfizmler, DNA onarım kapasitesinin değişmesine neden olarak kanser için bir risk oluşturabilmektedir. Fakat, bu alellerin hangisinin DNA onarımında daha fonksiyonel olduğu henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada, XRCC1 genine ait iki polimorfizm sağlıklı bireylerde çalışıldı. XRCC1

**Şekil 2.** XRCC1 geni Arg399Gln polimorfizmine ait genotip örnekleri.

M; DNA 100 bp marker (DNA Ladder MBI, Fermentas); 1, 3, 4, 5 ve 10 numaralı örnekler: Arg/Arg genotipinde, 2, 7, 8, 9 ve 11 numaralı örnekler: Arg/Gln genotipinde, 6 numaralı örnek: Gln/Gln genotipindeki bireyler.

Tablo 3. Farklı toplumlarda kontrol ve hasta gruplarına ait XRCC1 Geni Arg194Trp polimorfizmi genotip dağılımı ve alel frekansları.

Toplum	Genotipler	Aleller		Kaynak			
		Arg/Arg	Arg/Trp		Trp/Trp	Arg	Trp
Amerika	Siyah	%91	%9	%0	%95	%5	7
	Beyaz	%89	%11	%0.5	%94	%96	
Tayvan	Kontrol	%56	%35	%8	%83	%27	
Amerika	Deri kanseri	%88.8	%10.8	%0.5	%94.1	%5.9	8
	Kontrol	%85.6	%14.4	%0	%92.8	%7.2	
Amerika	Akciğer kanseri				%96	%4	9
	Kontrol				%95	%5	
Amerikan (Beyaz)	Mesane kanseri	%88	%12	%0	%94	%6	5
	Kontrol	%83	%17	%0	%91.5	%8.5	
Amerikan (Siyah)	Mesane kanseri	%95	%5	%0	%97.5	%2.5	15
	Kontrol	%77	%23	%0	%88.5	%11.5	
Kolombiya	Prostat kanseri	%88	%12	%0	%94	%6	15
	Kontrol	%84	%15	%1	%91.5	%8.5	
Çin	Akciğer kanseri	%46.6	%42.7	%10.7	%67.9	%32.1	17
	Kontrol	%55.9	%39.5	%4.9	%75.4	%24.6	
Bu çalışma sonuçları		%88.0	%12.0	%0.0	%94	%6	

Tablo 4. Farklı toplumlarda kontrol ve hasta gruplarına ait XRCC1 Geni Arg399Gln polimorfizmi genotip dağılımı ve alel frekansları.

Toplum		Genotipler			Aleller		Kaynak
		Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg	Gln	
Amerika (Beyaz)	Kontrol	%38	%49	%13	%62.5	%37.5	7
Amerika (Siyah)	Kontrol	%69	%28	%3	%83	%17	
Tayvan	Kontrol	%53	%43	%4	%74.5	%25.5	
Amerika	Deri kanseri	%46.3	%37.9	%15.8	%75.3	%34.7	8
	Kontrol	%42.7	%46.5	%10.8	%75.9	%34.1	
Amerika	Akciğer kanseri				%65	%35	9
	Kontrol				%65	%35	
Finlandiya	Akciğer kanseri	%48	%44	%8	%70	%30	13
	Kontrol	%49	%42	%9	%70	%30	
Amerika (Beyaz)	Mesane kanseri	%40	%50	%10	%65	%35	5
	Kontrol	%40	%47	%13	%63.5	%36.5	
Amerikan (Siyah)	Mesane kanseri	%47	%53	%0	%73.5	%26.5	
	Kontrol	%69	%31	%0	%84.5	%15.5	15
Kolombiya	Prostat kanseri	%49	%39	%12	%68.5	%31.5	
	Kontrol	%42	%43	%15	%63.5	%36.5	
Kafkas	Pankreas kanseri	%44	%42	%14	%65	%35	16
	Kontrol	%48	%40	%12	%68	%32	
Afrika-Amerika	Pankreas kanseri	%62	%38	%0	%81	%19	
	Kontrol	%69	%31	%0	%85	%15	17
Asya	Pankreas kanseri	%65	%23	%12	%76	%24	
	Kontrol	%57	%33	%10	%74	%26	
Çin	Akciğer kanseri	%53.4	%41.7	%4.9	%74.2	%25.8	17
	Kontrol	%52.5	%41.7	%4.9	%74.2	%25.8	
İtalya	Kontrol	%43.6	%45.3	%11.1	%66	%34	18
Bu çalışma sonuçları		%37.3	%56.0	%6.7	%65	%35	

Arg194Trp polimorfizminde Arg alel frekansı 0.94, Trp alel frekansı 0.06, XRCC1 Arg399Gln polimorfizminde ise, Arg alel frekansı 0.65, Gln alel frekansı 0.35 olarak hesaplandı. Diğer ülkelerdeki bu gene ait hasta ve sağlıklı kişilere ait genotipler ve alel frekansları Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3'te Arg ve Trp alelleri dikkate alınarak incelendiğinde; bizim toplumumuz, XRCC1 Arg194Trp geni fonksiyonel polimorfizmi bakımından; Amerika (beyaz), Kolombiya orijinli bireylerle yakın-benzer gen frekanslarına; Tayvan, Amerika (siyah) ve Çin orijinli bireylerden farklı gen frekanslarına sahip olduğu gözlenmiştir.¹⁶⁻¹⁸

Tablo 4'te Arg ve Gln alelleri dikkate alınarak incelendiğinde; bizim toplumumuz, XRCC1 Arg399Gln geni fonksiyonel polimorfizmi bakımından; İtalya, Finlandiya, Amerika (beyaz), Kolombiya, Kafkas orijinli bireylerle yakın-benzer gen frekanslarına; Tayvan, Amerika (siyah),

Kolombiya, Kafkas, Afrika-Amerika, Asya ve Çin orijinli bireylerden farklı gen frekanslarına sahip olduğu gözlenmiştir.¹⁶⁻¹⁸

XRCC1 geni Arg194Trp polimorfizmi ile ilişkili Amerika (siyah-beyaz), Kolombiya ve Çin toplumlarında yapılan çalışmalarda; deri, akciğer, mesane, prostat kanserleri için Arg alelinin daha riskli olduğu, Çin toplumunda ve akciğer kanserinde Trp alelinin daha riskli olduğu Tablo 3'te görülmektedir.

XRCC1 geni Arg399Gln polimorfizmi ile ilişkili Amerika, Finlandiya, Kolombiya, Kafkas, Afrika-Amerika, Asya ve Çin toplumlarında yapılan çalışmalarla ilgili Tablo 4 incelendiğinde riskli alel toplum ve kanser tiplerine göre farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak; DNA onarılmasında rol alan proteinleri kodlayan XRCC1 genindeki fonksiyonel polimorfizmin genotip ve alel frekansları çeşitli toplumlarda farklılık gösterdiği gibi kanser riski

açısından kanser tipine göre de farklılık göstermektedir. Bu nedenle bizim toplumda da çeşitli kanser türlerinde çalışmalar yapılarak XRCC1 geni riskli alel belirlenmesi, bu alellere sahip bireylerin DNA hasarlarına neden olan iyonize radyasyon, UV ve alkilleyici mutajenlerden korunması yönünde bilgilendirilmesi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Hu JJ, Mohrenweiser HW, Bell DA, Leadon SA, Miller MS. Symposium overview: Genetic polymorphism in DNA repair and cancer risk. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002;185(1):64-73.
- Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998;58(4):604-8.
- Tomescu D, Kavanagh G, Ha T, Campbell H, Melton DW. Nucleotide excision repair gene XPD polymorphisms and genetic predisposition to melanoma. *Carcinogenesis* 2001;22(3):403-8.
- Hu JJ, Smith TR, Miller MS, Mohrenweiser HW, Golden A, Case LD. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity. *Carcinogenesis* 2001;22(6):917-22.
- Stern MC, Umbach DM, van Gils CH, Lunn RM, Taylor JA. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2001;10(2):125-31.
- Lamerdin JE, Montgomery MA, Stilwagen SA, et al. Genomik sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions. *Genomics* 1995;25(2):547-54.
- Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. XRCC1 polymorphism: Effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Research* 1999;59(11):2557-61.
- Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, et al. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* 1999;20(11):2125-9.
- Butkiewich D, Rusin M, Enewold L, Shields PG, Chorazy M, Harris CC. Genetic polymorphism in DNA repair genes and risk of lung cancer. *Carcinogenesis* 2001;22(4):593-7.
- Duell EJ, Wiencke JK, Cheng TJ, et al. Polymorphism in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis* 2000;21(5):965-71.
- Lei YC, Hwang SJ, Chang CC, et al. Effect on sister chromatid exchange frequency of polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 in smokers. *Mutation Research* 2002;519(1-2):93-101.
- Smith TR, Miller MS, Lohman K, et al. Polymorphism of XRCC1 and XRCC3 genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Letters* 2003;190(2):183-90.
- Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Letters* 2003;191(2):171-8.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
- Van Gils CH, Bostick RM, Stern MC, Taylor JA. Differences in base excision repair capacity may modulate the effect of dietary antioxidant intake on prostate cancer risk; an example of polymorphism in the XRCC1 gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1279-84.
- Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based study of the Arg399Gln polymorphism in XRCC1 and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Research* 2002;62(16):4630-6.
- Chen S, Tang D, Xue K, et al. DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2002;23(8):1321-5.
- Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and 32P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* 2001;22(9):1437-45.