

# Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser

## [Nucleotide Excision Repair and Cancer]

<sup>1</sup>Gülnihal Kulaksız,

<sup>2</sup>Aziz Sancar

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, 06100 Sıhhiye-Ankara/TÜRKİYE

<sup>2</sup>North Carolina University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry and Biophysics, 27599 Chapel Hill-North Carolina/A.B.D.

### Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD,  
06100 Sıhhiye-Ankara/TÜRKİYE.  
Tel: +903123245885  
E-mail: gnihalk@hacettepe.edu.tr

### ÖZET

Genomik DNA'da çevresel etmenlerle veya kendiliğinden oluşan DNA hasarları ya çeşitli DNA onarım mekanizmaları ile onarılır veya hücrenin programlı ölümüne neden olur. Canlı organizmalarda direkt DNA onarımı, nükleotid ve baz eksizyon onarımı, rekombinasyonel onarım gibi çeşitli DNA onarım mekanizmaları tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar arasında nükleotid eksizyon onarımı bilinen en genel ve etkili onarım mekanizmasıdır. Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının yeterince işlev görememesi yaşlanma, kanser oluşumu, çeşitli kalıtsal ve nörodegeneratif bozukluklar ile sonuçlanır. Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının bozuk olduğu genetik geçişli nadir görülen üç sendrom tanımlanmıştır: Kseroderma pigmentosum, Cockayne sendromu, trikotiyodistrofi. Bunlardan kseroderma pigmentozumda deri ve iç organ kanserleri sıklığında artış, bazı olgularda nörolojik bulgular görülmesi dikkat çekicidir. Kanserin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu sendromlar önemlidir. Klinik araştırmalarda sağlıklı kişilerde nükleotid eksizyon onarımı kapasitesindeki çeşitliliklerin çeşitli kanser türlerine yatkınlıkta etkili olduğu düşünülmektedir. Artmış DNA onarımının ayrıca cerrahi olmayan kanser tedavilerinde tedaviye direnç gelişiminde önemli bir faktör olabileceği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** DNA onarımı, Eksizyon onarımı, Kanser, Kseroderma pigmentozum, Cockayne sendromu, Trikotiyodistrofi.

### ABSTRACT

Environmental or endogenous DNA damages of genomic DNA are either repaired by DNA repair mechanisms or lead apoptosis in living organisms. There are different DNA repair mechanisms such as direct DNA repair, nucleotide and base excision repair, recombinational repair. The most general and efficient repair mechanism known in living organisms is nucleotide excision repair pathway. Defects in nucleotide excision repair results in aging, carcinogenesis, various genetic and neurodegenerative disorders. Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy are three rare hereditary disorders with nucleotide excision repair deficiency. Xeroderma pigmentosum is characterized with increased frequency of skin and internal organ cancers and in some case neurological abnormalities. These syndromes are very important to understand the molecular mechanisms of cancer and to design new therapeutic strategies. In normal population, interindividual variations in nucleotide excision repair capacity might be correlated with cancer proneness. Increased DNA repair capacity is also implicated in resistance of non-surgical cancer treatments.

**Key Words:** DNA damage, Excision repair, Cancer, Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, Trichothiodystrophy

**Kısaltmalar:** NER; Nükleotid Eksizyon Onarımı [Nucleotide Excision Repair], TCR; Transkripsiyon kenetlenmiş onarımı [Transcription Coupled Repair], UV; Ultraviyole, XPA-G; Kseroderma pigmentozum grup A-G, RPA ve RPC; Replikasyon proteini A ve C, TFIIH; Transkripsiyon faktörü IIIH, ERCC1; "Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, complementation group I", UV-DDB; Ultraviyole ışığın neden olduğu DNA hasarına yüksek afinite ile bağlanan heterodimerik yapıdaki bir protein [Ultra Violet - Damaged DNA Binding protein], UV-DDB1, p27; UV-DDB'nin büyük alt birimi, UV-DDB2, XPE; UV-DDB'nin küçük alt birimi, kseroderma pigmentozum grup E proteini, PCNA; Prolifere hücre nükleer antijen [Proliferating Cell Nuclear Antigen], CSA-CSB; Cockayne sendromu A-B, TTD; Trikotiyodistrofi

Kayıt tarihi: 9 Temmuz 2007, Kabul tarihi: 23 Temmuz 2007  
[Received: 9 July 2007, Accepted 23 July 2007]

# 1. GİRİŞ

İnsan genomik DNA'sının bütünlüğü çevresel faktörlerin etkisiyle sürekli olarak tehdit altındadır. DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücreyel olaylar sırasında da endojen olarak DNA'nın yapısında değişiklikler oluşabilir [1,2]. Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır [3]. DNA hasarı hücrede, ya hasarla başa çıkabilecek, veya -bunu gerçekleştiremiyorsa- programlı hücre ölümünü sağlayacak bir çok hücreyel olayı tetikler.

Hücrede DNA hasarına karşı dört önemli yanıt oluşur:

1. Hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması [DNA onarımı],
2. DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi, bu şekilde hasarlı genetik materyalin tamirine imkan sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi,
3. Hücredeki gen transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi [transkripsiyonel cevap], ve
4. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi [programlı hücre ölümü, apoptoz][2]. Bu yanıtlardan herhangi birinin işlev görmemesi hücre düzeyinde genomik kararsızlıkla, organizma düzeyinde ise genetik hastalıklar, kanser veya yaşlanma ile sonuçlanır [2,4].

Hücre içinde: a.]direkt DNA onarımı mekanizması, b.]nükleotid eksizyon [kesip - çıkarma]ve baz eksizyon [kesip - çıkarma]onarım mekanizmaları, c.]çift zincir kırık onarım mekanizması ve rekombinasyonel onarım d.]çapraz bağların onarım mekanizması, e.]yanlış eşleşim onarım mekanizması gibi çeşitli DNA onarım mekanizmaları bulunmaktadır [1,2,5]. Bunlar arasında "Nükleotid Eksizyon Onarım [nucleotide excision repair, NER, kısaca eksizyon onarımı]mekanizması" ultraviyole [UV]ışığın neden olduğu deri kanserinden sorumlu DNA hasarlarının onarımını sağlayan en önemli mekanizmadır [4-8]. Bunların dışında sigara içenlerde akciğer kanserine yol açan benzo[a]piren guaninin oluşturduğu DNA hasarları, polisiklik karsinojenler, karaciğer kanserine neden olduğu belirtilen asetilaminofluoren guaninin oluşturduğu DNA hasarları, kanser tedavisinde kullanılan bazı ajanların oluşturduğu DNA hasarları da bu mekanizma ile onarılmaktadır [4,8-11]. Eksizyon onarım mekanizmasının aynı zamanda okside edici ve alkilleyici ajanlarla oluşan küçük baz lezyonlarının tamirinde, baz eksizyon onarım mekanizmasının yeterli olmadığı hallerde de etkili olduğu belirlenmiştir [9-12](Tablo 1).

Eksizyon Onarım Mekanizmasında DNA'daki hasarlı bazın oligonükleotid parçaları olarak çıkartılıp bu bölgenin doğru bazlarla doldurulması ve oluşan çentiğin ligasyonla kapatılması ana prensiptir [2,11]. Onarım basamakları bütün türlerde aynı olmakla birlikte onarımda işlev gören proteinler ve sayıları türlere göre farklılık göstermektedir [7,13,14].

**Table 1.** İnsanda nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının substratları [Kaynak 9 ve 10'dan Türkçeleştirilerek ve değiştirilerek alınmıştır].

Nükleotid Eksizyon Onarım Mekanizmasının Substratları	
Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının ana substratları	Pirimidin pirimidon [6-4]ışın ürünleri <sup>1</sup>
	Siklobutan-timin dimerleri <sup>1</sup>
	2-Asetilaminofluoren <sup>1</sup>
	Benzo[a]piren diol epoksit <sup>1</sup>
	Sisplatin 1-2-d[GpG] <sup>1</sup>
	Psoralen tek eklentisi <sup>1</sup>
Psoralen zincirler arası çapraz bağları <sup>1</sup>	
Nükleotid eksizyon onarım mekanizması ile onarılan diğer DNA hasarları	8-oksoguanin <sup>2</sup>
	Timin glikol <sup>2</sup>
	Üre artığı <sup>2</sup>
	O6-Metil guanin <sup>2</sup>
	N6-Metil adenin <sup>2</sup>
	A:G <sup>3</sup>
G:G <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>Belirtilen DNA hasarları sınırlı da olsa yanlış eşleşim onarım mekanizması ile, <sup>2</sup>büyük olmayan eklentiler baz eksizyon onarım mekanizması ile, O6-Metil guanin ve N6-Metil adenin ayrıca alkil transferaz sistemi ile, <sup>3</sup>yanlış eşleşmiş baz çiftleri ise yanlış eşleşim onarım mekanizması ile de tamir edilmektedir.

## 2. İNSANDA NÜKLEOTİD EKSIZYON ONARIM MEKANİZMASI

Eksizyon onarım mekanizması genel olarak; a]Hasarın tanınması, b]çift yönlü kesme [dual insizyon], c]hasarı içeren oligonükleotid parçanın kesip çıkartılarak [eksizyon]uzaklaştırılması, d]tamir bölgesinde oluşan boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulması, ve e]oluşan çentiğin ligasyonu ile DNA çift zincirinin bütünlüğünün tamamlanması basamaklarından oluşmaktadır [11]. Bu basamaklar arasında hasarın tanınması basamağı en önemli basamağı oluşturmaktadır.

İnsan NER mekanizmasında hasarın tanınması ve hasar bölgesinin yaklaşık 24-32 nükleotid içeren oligonükleotid parçası olarak çıkarılması altı onarım faktörü [eksizyon nükleaz]ile sağlanır.

Bu proteinler kseroderma pigmentozum grup A [XPA]proteini, replikasyon proteini A [RPA], kseroderma pigmentozum grup C [XPC]proteini, transkripsiyon faktörü IIIH [TFIIH], kseroderma pigmentozum grup G proteini [XPG], kseroderma pigmentozum grup F proteini ["Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, complementation group 1" [ERCC1]proteini ile kompleks halde][XPF.ERCC1]olarak tanımlanmıştır [Tablo 2][2,11]. Kseroderma pigmentozum grup A, RPA ve genellikle TFIIH ile kompleks halde bulunan XPC proteinleri hasarlı DNA'nın tanınması basamağında işlev görmektedir [2,11]. Bazı araştırmacılar tarafından 'ultraviyole ışığın neden olduğu DNA hasarına yüksek

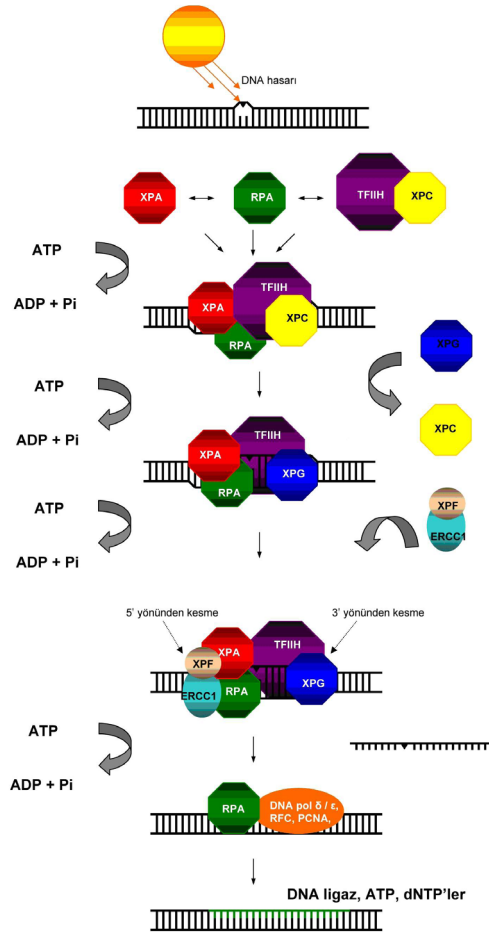
**Table 2.** Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasından sorumlu altı onarım faktörünün özellikleri ve görevleri [11,26]

Onarım Faktörleri	Özellikleri ve Görevi
Kseroderma pigmentozum grup A proteini	Çinko parmak motifi bulundurur. DNA'ya bağlanma ve hasarın tanınmasında işlev görür.
Replikasyon proteini A	DNA'ya bağlanma ve hasarın tanınmasında, ayrıca replikasyonda işlev görür.
Kseroderma pigmentozum grup C proteini	DNA'ya bağlanma ve hasarın tanınmasında ve moleküler arabulucu olarak işlev görür. Yalnızca genel genom onarımında rol oynar. UV-eksizyon tamir proteini [RAD23]insan homologu B [hHR23B]proteini ile kompleks oluşturur.
Transkripsiyon faktörü IIIH	Altı alt birimden oluşmaktadır. XPB ve XPD alt birimleri helikaz aktivitesine sahiptir. Çift zincir DNA'nın çözünmesinde, nükleotid eksizyon onarımı sırasında kinetik olarak yanlışları düzeltici olarak işlev görür. DNA bağımlı helikaz ve genel transkripsiyon faktörü olarak çalışır.
Kseroderma pigmentozum grup G proteini	Endonükleaz yapısındadır, 3' yönünden keser.
Kseroderma pigmentozum grup F proteini	"Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, complementation group 1" [ERCC1] ile kompleks yapar. Endonükleaz yapısındadır, 5' yönünden keser. Ayrıca rekombinasyonda da rol oynar.

afinite ile bağlanan heterodimerik yapıdaki bir protein [UV-DDB, Ultra Violet - Damaged DNA Binding protein]' [15,16]ve / veya alt birimlerinin hasarın tanınması aşamasında önemli işlevi olabileceği öne sürülmüştür [15-18]. Heterodimer yapı büyük [UV-DDB1, p127]ve küçük [UV-DDB2, p48, XPE]iki alt birime sahiptir [16]. UV-DDB'nin küçük alt biriminin UV ışığın neden olduğu DNA hasarına çok yüksek afinite ile bağlandığı ancak in vitro olarak UV-DDB heterodimerinin ve alt birimlerinin NER mekanizmasında hasarın tanınmasında ve kesilip çıkartılması aşamasında anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [19,20].

Onarım faktörleri normalde hasarlı olan veya olmayan DNA'ya bağlanma özelliği göstermektedir. Bu nedenle eksizyon onarım mekanizmasının hasarı hissedip tanıyarak hasarlı olan DNA'da onarım gerçekleştirirken, hasarlı olan / olmayan DNA ayrımını da yapabilmesi gereklidir [21]. Kseroderma pigmentozum grup A, RPA ve genellikle TFIIH ile kompleks halde bulunan XPC proteinleri DNA hasarı bölgesine rasgele sırayla bağlanarak hasar olduğu düşünülen bölgede dördü bir kapalı

kompleks oluştururlar. Bu dört proteinin bağlanması ile oluşan kapalı kompleks, o bölgede DNA hasarı bulunmuyorsa TFIIH'nin alt üniteleri olan helikaz özelliğe sahip kseroderma pigmentozum grup B [XPB]ve D [XPD]proteinler yardımıyla DNA'dan ayrılır. DNA, hasar içeriyorsa bu durumda ATP hidrolizi ile XPB ve XPD çift zincir DNA'daki hasar içeren bölgedeki yaklaşık 20-25 nükleotidlik kısmı çözerek burada bir tamir kabarcığı oluşturur. XPC proteininin bölgeden ayrılmasıyla XPG proteini tamir kompleksine katılır, XPF. ERCC1 proteinlerinin de bu komplekse eklenmesiyle ilk olarak hasarın 3' yönündeki  $6. \pm 3$ . fosfodiester bağından XPG, daha sonra da 5' yönündeki  $12. \pm 5$ . fosfodiester bağından XPF.ERCC1 proteinleri kesme işlemini gerçekleştirir. Oluşan 24-32 nükleotidlik oligomer bu şekilde iki yönlü kesilerek bölgeden ayrılırken, oluşan boşluk tamir sentezi proteinleri olan replikasyon proteini C [RPC]/ proliferasyon hücre nükleer antijen [PCNA]ve DNA polimeraz  $\epsilon / \delta$  tarafından doldurulur. Son olarak DNA ligaz 1 ile ligasyon gerçekleşir [Şekil 1][2,11].



**Şekil 1.** İnsanda eksizyon onarım mekanizması basamakları

Eksizyon onarım mekanizması, transkribe olan DNA'da daha hızlı çalışır. Buna "transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizması [Transcription - Coupled Repair, TCR]" denir [1,8,9]. Bu yolla, transkribe olan DNA,

transkribe olmayan DNA'ya göre daha hızlı tamir edilmektedir [22]. Transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizmasında hasarın tanınması hariç diğer basamakların aynı olduğu belirtilmektedir [11]. Hasarlı DNA bölgesinde RNA polimeraz II'nin ilerlemesi durur. Transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizması XPC proteini hariç diğer onarım faktörleri [23], Cockayne sendromu grup A ve B [CSA, CSB]proteinlerinin [24-26]varlığını gerektirmektedir. CSA ve CSB proteinlerinin transkripsiyonu onarım mekanizmasına nasıl kenetlediği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizmasının, hasarın daha hızlı tamirini sağladığı, böylece hasar nedeniyle durmuş transkripsiyonun hücre için öldürücü etkisinden hücreyi koruduğu düşünülmektedir. Lezyonun daha hızlı onarılması, transkripsiyonun durmasına bağlı zararlı etkileri en aza indirmektedir [27].

### **3. NÜKLEOTİD EKSIZYON ONARIM MEKANİZMASI BOZUKLUĞUYLA SEYREDEN GENETİK GEÇİŞLİ SENDROMLAR**

Nükleotid eksizyon onarım mekanizmalarının genom bütünlüğünü koruyucu ve hayatın devamlılığını sağlayan işlevleri, nükleotid eksizyon onarım proteinlerinden herhangi birini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan, nadir görülen, otozomal resesif geçişli üç sendromla anlaşılabilir. Bu sendromlar, kseroderma pigmentozum [XP], Cockayne sendromu [CS], trikotiyodistrofi [TTD]olarak isimlendirilmişlerdir. Eksizyon onarım bozukluğuyla seyreden bu üç sendrom hücre füzyon çalışmalarına göre farklı alt gruplara ayrılmıştır. Buna göre XP için sekiz komplemantasyon grubu [XP-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G, -V]tanımlanmıştır. Bunlardan 7 tanesi nükleotid eksizyon onarım mekanizmasında bozuklukla seyrederken [XPA-G], birinde [XP-V]replikasyon sonrası onarımda işlev gören DNA polimeraz eta enzimi bozukluğu olduğu bulunmuştur [8,28]. Cockayne sendromu için iki [CS-A, CS-B]ve TTD içinse üç [TTD-A, XP-B, XP-D]komplemantasyon grubu tanımlanmaktadır. Bu gruplardan her biri adı geçen proteini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan sendromları ifade etmektedirler. XPB, XPD ve XPG mutasyonları genetik olarak XP ve CS sendromlarıyla çakışma göstermektedir [4,27].

Bu sendromlardan üçünde de UV ışığa hassasiyet ortak klinik bulgu olmakla birlikte, XP'de CS ve TTD'den farklı olarak deri [normal bireylere göre 1000 kat daha fazla]ve iç organ [normal bireylere göre 10-20 kat daha fazla]kanseri sıklığında belirgin bir artışın da görülmesi dikkat çekicidir. Kseroderma pigmentozumlu bireylerde hem deri hem de iç organ kanseri sıklığının arttığı saptanması kanser gelişmesinde NER mekanizmasının öneminin anlaşılması ve kanser araştırmaları için model oluşturması yönünden önemlidir [4, 27]. Kansere yakınlığın bu üç sendrom içinde neden yalnızca XP'de olduğuyla ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır: 1.]Genel genom tamir mekanizmasındaki bozuklukların kansere yakınlık oluşmasından sorumlu

esas mekanizma olduğu düşünülmektedir. Kseroderma pigmentozum ve CS arasındaki ana moleküler farklılık CS'lu bireylerin yalnızca TCR mekanizmalarının bozukluk bulunmasıdır. Kseroderma pigmentozum grup C proteini TCR'da işlev görmeyip yalnızca genel genom tamirinde işlev görmektedir ve XPC hastalarında genel genom tamiri bozuk, TCR ise normaldir [8]. Bu hastalarda kanser sıklığının normal bireylerden yüksek bulunması, CS'de ise kanser sıklığında artış gözlenmemesi genel genom tamirinden sorumlu eksizyon onarımının kansere yakınlık oluşturuyorken TCR'daki bozuklukların böyle bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir [27]. 2.]Aktif olarak transkripsiyonu olan genlerde hasarlı DNA bölgesinde transkripsiyonun ilerlemesi durmaktadır. Transkripsiyonun durması hücre için öldürücü olabilir [27]. Transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizması bozuk hücre hatlarında UV ışığa maruziyet sonrası transkripsiyonun ilerlemesi durmuş [29]ve apoptoz hızı artmıştır [30]. Transkripsiyona kenetlenmiş onarım mekanizması bozuk hücre hatlarında DNA hasarını takiben -hasara bağlı mutajenik etkiler henüz oluşmadan- bu hücrelerin apoptoza uğraması da organizmayı tümör gelişiminden koruyor olabilir [31]. 3.]Cockayne sendromu ve TTD'de 6-4 ışın ürünlerinin tamir edilebilmesinin kanser gelişiminden koruyucu özelliği olabileceği düşünülmektedir [32]. Kseroderma pigmentozum hücreleri UV ışığının neden olduğu önemli iki DNA hasarı olan siklobütan pirimidin dimerleri [CPD]ve 6-4 ışın ürünlerini onarmazlar [27,32]. Oysa ki CS hücreleri [32]ve TTD hücreleri -XPD geni mutant olan bazı hücreler dışında- [33]ise 6-4 ışın ürünlerini normal olarak onarabilirken, siklobütan pirimidin dimerlerini onarmakta yetersizdir. Bu da 6-4 ışın ürünlerinin onarılabilmesinin CS ve TTD'de kanser gelişiminden koruyucu olabileceğini düşündürmektedir [32]. 4.]Oksidatif stresin ve antioksidan kapasitenin de kansere yakınlıkla seyreden farklı klinik tablodan sorumlu olabileceği öne sürülmektedir [34]. XP ve CS/TTD hücrelerindeki bu ve bunun gibi farklılıklar gelecekte daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Kanserin moleküler mekanizmaların anlaşılmasında XP başta olmak üzere, CS ve TTD gibi NER mekanizması bozukluğuyla seyreden sendromlar önemli kaynak oluşturmaktadır.

### **3.1. Kseroderma pigmentozum**

Kseroderma pigmentozum grup A-G genlerindeki mutasyonlar NER mekanizmasında bozuklukla seyreden otozomal resesif geçişli "kseroderma pigmentozum" sendromuna neden olmaktadır. XP'de genetik heterojenite yanında klinik olarak da heterojenite gözlenmektedir. Heterozigotlar genellikle asemptomatiktir. Homozigotlarda ise semptom ve bulguların derecesi değişken olmakla birlikte güneş ışığına karşı artmış hassasiyet, ciltte güneş ışığına maruz kalan bölgelerde ve gözlerde ilerleyici dejeneratif değişiklikler gözlenmektedir [4,8,27,35,36]. Bu klinik bulgular UV ışığın oluşturduğu DNA hasarının onarılamaması ve UV ışığın oluşturduğu

mutajenik etkilere hassasiyetin artmasına bağlıdır [36]. Oluşan dejeneratif değişiklikler ise genellikle kanserle sonuçlanır [4,8,27,35,36]. Parşömen kağıdı benzeri cilt [kseroderma]ve çillerin varlığı [pigmentozum]XP için karakteristiktir. XP'lu hastalarda ciltte güneş gören bölgelerde çiller, pigmentasyon artışı, telenjektaziler, atrofik bulgular, aktinik keratoz, keratoakantom, anjiom ve fibrom gibi iyi huylu lezyonlara çok sık rastlanmaktadır. Bu hastalarda deri kanserleri sıklığı normal popülasyona göre 1000 kattan daha fazla gözlenmektedir. Ayrıca iç organ kanserleri sıklığında da 10-20 kat artış olduğu rapor edilmektedir [4].

Ultraviyole ışığın gözün ön bölgesinden emilip arka bölgesine ulaşmaması nedeniyle XP'a bağlı bulgular gözde ön kısımda saptanmaktadır. Gözlerde konjunktivit, keratit, göz kapaklarında atrofi ve ilerleyen dönemlerde de bu bölgelerin neoplazmaları sık olarak gözlenmektedir [4,27].

Hastaların yaklaşık % 18'inde nörolojik anormalliklerin görüldüğü belirtilmektedir. Mikrosefali, primer nöronal dejenerasyon, mental gelişimde gecikme, motor aktivitelere bozukluk, hipo / arefleksi, ilerleyici sensörinöral sağırılık XP'da görülen nörolojik bozukluklar arasında sayılabilir. İlerleyici mental kayıp, seksüel gelişimde kayıp, cücelik [dwarfizm]de XP'de klinik olarak gözlenebilir. XP-F gibi nükleotid eksizyon onarımında daha az kayıp olan alt gruplarda nörolojik anomalilerin de daha az görüldüğü bildirilmektedir [4,8,27,35].

XP-A, XP-B, XP-D ve XP-G grubundaki hastalarda nükleotid eksizyon onarım mekanizmasındaki bozukluk oldukça ciddi seyretmektedir. XP-C ve XP-E'li hastalarda TCR mekanizması normaldir [4,8,27,35]. Bu hastalarda UV ışığına hassasiyet diğer komplemantasyon gruplarına göre daha azdır ve nörolojik anomalilere de rastlanmamaktadır. XP-E'li hastaların UV ışığına hassasiyetlerinin az olmasına ve cilt bulgularının oldukça hafif seyretmesine rağmen hastalarda cilt kanserleri sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir [16].

### 3.2. Cockayne sendromu

Cockayne sendromu grup A ve B genlerinden herhangi birindeki mutasyonlar TCR mekanizmasında bozuklukla seyreden otozomal resesif geçişli "Cockayne sendromu [CS]"na neden olmaktadır. CS erken yaşlanma sendromları arasında kabul edilmektedir. Fotosensitivite, buna bağlı olarak gelişen cilt ve göz bulguları XP'da olduğu gibi CS'da da görülmektedir. Bireylerde XP'dan farklı olarak kserozis gözlenmeyebilir. Bu hastalarda UV ışığına karşı hassasiyet görülmesine rağmen cilt kanserleri sıklığında artış gözlenmemektedir. Kaşektik cücelik, kuş benzeri dar bir yüz şekli gibi fizik özellikler belirgindir. Ayrıca mikrosefali, işitme kaybı, kas tonusunda azalma, bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar, psikomotor gelişimde gecikme, primer demiyelinizasyon önemli nörolojik patolojiler olarak dikkat çekmektedir [4,27].

### 3.3. Trikotiyodistrofi

Nükleotid eksizyon onarım bozukluğuyla seyreden üçüncü otozomal çekinik geçişli sendrom trikotiyodistrofidir. Fotosensitivite ve eritem TTD'de de gözlenebilir. Bununla birlikte kısa-kırılğan saçlar, iktiyozis, kırılğan tırnak yapısı en önemli fenotipik göstergelerdir. Erken yaşlanma belirtileri CS'da olduğu gibi TTD'de de gözlenmektedir. Saçlardaki sülfür içeriğinin azalması veya yok olmasının saç bulgularına neden olduğu belirtilmektedir. Trikotiyodistrofide ektoderm ve nöroendodermden köken alan organlarda anomaliler de görülmektedir. Mental gerilik, spastisite, hiperrefleksi, tremor ve ataksi gibi CS'dakine benzer kayıpların yanı sıra fertilitede azalma, kısa boy, iskelet anomalileri ve nöron miyelin yapısında bozukluklar TTD'de gözlenen diğer bulgulardır [4,27,33].

Trikotiyodistrofiye TFIIH kompleksine ait Trikotiyodistrofi-A [TFB5]geni, XPB ve XPD genlerindeki mutasyonların neden olduğu bulunmuştur [27,37].

## 4. NÜKLEOTİD EKSIZYON ONARIMI GENLERİNDE MUTASYON OLUŞTURULMUŞ FARE MODELLERİ

Totipotent kök hücrelerinde NER genlerinin mutasyonları oluşturularak NER mekanizması bozuk deneysel hayvan modellerinin oluşturulması nükleotid eksizyon onarımının karsinogenez, nörodejenerasyon, fotoimmünoloji ve yaşlanma ile ilgili işlevlerinin belirlenmesinde önemli ipuçları vermektedir. Ayrıca bu modeller klinik çalışmalar için tanı, tedavi ve bu patolojilerin önlenmesinde yönlendirici olmak açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca, eksizyon onarım mekanizmasından sorumlu gen[ler]i mutant olan hayvan modelleri, bu genlerin neden olduğu yeni patolojilerin tanınmasına da olanak sağlayabilmektedir [27].

İlk olarak tanımlanmış hayvan modelleri *Ercc1* geninde mutasyon oluşturulmuş farelerdir [38]. *ERCC1* geninde mutasyonun bulunduğu bir onarım bozukluğu patolojisinin insanda karşılığı tanımlanmamıştır [27,35]. *Ercc1* mutant fareler genellikle oldukça küçük doğmakta, perinatal veya erken dönemde dönemde ölmekte, hayatta kalabilenlerde ise erken yaşlanmanın varlığını gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Bu klinik tablonun düzeltilmeyen endojen DNA lezyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Model farelerde doğum sonrası görülen ölümlerin nedeni muhtemelen artan nükleer anöploidinin neden olduğu karaciğer ve böbrek işlev bozukluklarıdır. Beyin, böbrek ve karaciğerde p53 seviyelerinin de yüksek olduğu bulunmuştur. Biyokimyasal olarak *Ercc1* mutant farelerde NER mekanizmasının bozuk olduğu, UV ışığa ve kimyasal genotoksinlere karşı duyarlılığın arttığı gösterilmiştir [38,39]. *Ercc1* mutant farelerin oluşturduğu klinik tablo insanda XP'un oluşturduğu klinik tabloya benzememektedir. Bunun da *Ercc1*'in NER dışında rekombinasyon onarımındaki işlevlerinden de kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür [27].

*Xpa*<sup>-/-</sup> [*knock out*]farelerin gelişimi XP-A bireylerden farklılık göstermektedir. Bu farelerin gelişimi normaldir ve insanlar için beklenenin aksine nörodejenerasyon gözlenmemektedir [27]. *Xpa* geni mutant farelerde gözlerde ve ciltte UV ışığa duyarlılık artışı, UV ışığı ve DMBA [7,12 dimetil 1,2-benz[a] antrasen]'in indüklediği cilt kanserlerinin gözlenme sıklığı artmıştır [40]. Hepatosellüler adenom daha sık olmak üzere spontan karaciğer tümörlerinin gelişiminin arttığı saptanmıştır [41].

*Xpc*<sup>-/-</sup> farelerde XP-C insanlarda olduğu gibi fizik gelişim normaldir ve *Xpa*<sup>-/-</sup> farelerdekine benzer bir fenotip gözlenmektedir. UV ışığa karşı hassasiyet ve deri kanserlerinde artış bu farelerde de gözlenmektedir [42]. Ayrıca spontan ve prekanseröz akciğer tümörlerinin de gelişebildiği bildirilmiştir [43].

*Xpe*<sup>-/-</sup> farelerde UV ışığa maruziyet sonrası deri kanserlerine yatkınlığın arttığı, daha da ilgi çekici olarak farelerde spontan olarak çok çeşitli malignensilerin gelişebildiği gözlenmiştir. Bu nedenle XPE proteininin tümör baskılayıcı işlevi olduğu belirtilmektedir [44].

Bugün bir çok NER geni için deneysel hayvan modelleri oluşturulmuştur. Fare modellerinde dikkati çeken önemli bir nokta *Xpa*, *Xpc* ve *Xpe* mutant fare modellerinde insandakiyle benzer şekilde UV ışığa maruz kalan cilt bölgelerinde cilt kanseri gelişiminin arttığıdır [41,42,44]. *Xpd*<sup>TTD</sup>, *Csa*<sup>-/-</sup>, *Csb*<sup>-/-</sup> farelerde ise insandaki eşdeğer sendromlarından farklı olarak kansere yatkınlık gözlenmektedir. Bu farelerde daha uzun süre ve daha şiddetli UV ışığa maruziyet olduğunda deri kanseri gelişmektedir. İnsan ve fare CS ve TTD'leri arasındaki bu farklılık CPD'lerin insan fibroblastlarında genel NER ile daha etkin bir şekilde onarılması olabilir. Araştırmacılara göre insanlarda genel NER mekanizması muhtemelen TCR'daki bozukluğu farelerden farklı olarak daha iyi kompanse edebilmekte, bunun sonucu da TTD ve CS hastalarda kansere yatkınlık olmamaktadır [45].

## 5. SAĞLIKLI BIREYLERDE KANSERE YATKINLIK – NER İLİŞKİSİ

Nadir görülen genetik geçişli NER bozukluğuyla seyreden sendromlar DNA onarım bozuklukları ile kanser arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır. Bu da DNA onarım kapasitesinde sağlıklı bireylerdeki varyasyonların kansere yatkınlıkta belirleyici olup olmayacağı sorusunu akla getirmektedir. Kseroderma pigmentozumlu hastaların akrabalarında NER kapasitesinde azalma ve deri kanserlerinde 16 kat artış olması bu teoriyi desteklemektedir [46]. DNA onarım kapasitesinde azalma ile meme, akciğer, cilt, karaciğer, baş-boyun gibi pek çok kanser türlerine yatkınlık arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda da gösterilmiştir [47]. Nükleotid eksizyon onarım kapasitesinin melanomlarda % 19 [48], baş-boyun kanserlerinde % 31 [49], meme kanserlerinde % 36 [50] akciğer kanserlerinde ise % 25 [51], prostat kanserlerinde ise % 25 oranında [52] azaldığı saptanmıştır.

İnsanlarda NER kapasitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri onarım genlerindeki polimorfizmlerdir. Çeşitli kanser türlerine yatkınlık riskinin saptanması ve kanser tedavisinde yeni hedeflerin belirlenebilmesi için DNA onarım kapasitesini etkileyen gen polimorfizmlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Kanser riski-gen polimorfizmi ilişkisinde en çok araştırılan genlerden biri XPD genidir. Kseroderma pigmentozum grup D Lys751Gln bireylerde NER kapasitesi daha düşük bulunmuş [53], cilt melanomları [53,54], bazal hücreli kanser [54], akciğer kanserleri [55,56], ağız içinde prekanseröz lezyonları [57] olan bireylerde Lys751Gln polimorfizmi sıklığının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. XPD' ye ait Asp312Asn varyantı da üzerinde sık durulan diğer bir polimorfizmdir [58]. Yapılan çalışmalarda bazı gen polimorfizmlerinin de kanserden koruyucu olduğu belirtilmektedir. XPA G23G polimorfizminin akciğer kanserinden koruyucu olabileceği belirtilmektedir [55]. Eksizyon onarım genlerine ait çok sayıda gen polimorfizmleri ve klinik sonuçları bu gün araştırılmaktadır [58]. İleriki yıllarda bireylerin risk profillerinin çıkarılarak kanserden korunma ve uygun tedavilerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

## 6. KANSER TEDAVİLERİ VE NER

DNA hasarı onarım mekanizmaları kanser oluşumu dışında kanser tedavilerinin etkinliğinde de önem taşımaktadır. Cerrahi olmayan tedavi yöntemleri DNA hasarı oluşturarak hücreyi apoptoza götürmektedirler. DNA hasarı ve DNA onarımı arasındaki denge bu tedavilerin etkinliğini belirleyici faktörlerdendir. DNA onarım mekanizmalarının etkinliğinde artış olmasının kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapiye direnç gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir [59]. Platinum grubu ilaçların oluşturduğu DNA hasarları daha çok NER ile onarılmaktadır. Bu da NER ile bu ilaç grubunun tedavi etkinliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli kanser türlerinde eksizyon onarım proteinlerinden XPA [60], XPD [61] ve ERCC1'in [62] mRNA ekspresyonları ile sisplatin duyarlılığı arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Akciğer adenokanser hücre hatlarında antisens RNA ile XPA protein sentezi engellendiğinde NER kapasitesinin azaldığı ve sisplatin duyarlılığın arttığı saptanmıştır [63]. Testiküler germ hücre tümörlerinde XPA'nın [64], lösemilerde XPG'nin [65] ilaç direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Sisplatin tedavisine dirençli küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ERCC1 mRNA'sının çok miktarda üretimi olduğu, hayatta kalma süresi ve ERCC1'in çok miktarda üretimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda ERCC1 seviyelerinin platinum tedavisine direncin saptanmasında önemli bir belirteç olabileceği düşünülmekte [66], bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Sisplatin tedavisine dirençli akciğer kanserli hasta örneklerinde ERCC1 dışında XPA, XPD mRNA seviyelerinin de arttığı saptanmıştır [67]. Artmış ERCC1 mRNA seviyelerinin over [68] ve özofagus [69] kanserle-

rinde de sisplatin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. DNA onarım inhibitörleri ile kanser tedavilerine duyarlılığının artırılması bu gün önemli bir çalışma alanıdır [70]. Bununla birlikte kanser tedavilerinde sisplatin direncinin tamamen NER artışından kaynaklandığının kesin olarak saptanması mümkün değildir. İleriki çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olacaktır.

Eksizyon onarımının bozukluğu en çok cilt kanserlerine yatkınlığı arttırmaktadır. Cilt bölgesinin kolay ulaşılabilir bir alan olmasının topikal tedaviye olanak sağlayabileceği düşünülmektedir. Gen ürünlerinin lipozomlar içinde bölgeye verilmesinin istenmeyen ve sistemik yan etkileri azaltılabileceği öne sürülmektedir. Bu gün deri kanseri ve kanser öncülü lezyonların bölgesel tedavisinde onarımda rol oynayan gen ve ürünlerinin etkinliği yoğun olarak araştırılmaktadır [71].

## 7. SONUÇ

Eksizyon onarımından sorumlu ilgili gen ve proteinlerle ilgili çalışmalar kanser oluşumu ve yaşlanma mekanizmalarının aydınlatılması, kansere yönelik etkili, yeni tedavi yaklaşımlarının bulunmasında büyük önem taşımaktadır. Çalışmalar eksizyon onarım mekanizması ve biyolojik önemini ortaya koymaktadır.

## Kaynaklar

- [1] Orren DK, Sancar A. [1987]New discoveries in the enzymology of DNA repair. *Cancer Rev* 7: 5-27.
- [2] Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of Mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. [2004] *Annu Rev Biochem*. 73: 39-85.
- [3] Friedberg EC. [1984]DNA Repair, s:1-2. Freeman WH and Company, New York.
- [4] de Baer J, Hoeijmakers JHJ. [2000]Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*. 21 [3]: 453-460.
- [5] Cooper GM [2000]The Cell, A Molecular Approach, s: 192-199, ASM press, Washington D.C.
- [6] Sancar A. [1984]Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 266 [23]: 1954-1956.
- [7] Huang JC, Svoboda DL, Reardon JT, Sancar A. [1992]Human nucleotide excision nuclease removes thymine dimers from DNA by incising the 22nd phosphodiester bond 5' and the 6th phosphodiester bond 3' to the photodimer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 3664-3668.
- [8] Friedberg EC, Walker GC, Siede W. [1995]DNA Repair and Mutagenesis. s: 24-25, ASM press, Washington DC.
- [9] Sancar A. [1996]DNA excision repair. *Annu Rev Biochem*. 65: 43-81.
- [10] Petit C, Sancar A. [1999]Nucleotide excision repair: From E. Coli to man. *Biochimie*. 81: 15-25.
- [11] Sancar A, Reardon JT. [2004]Nucleotide excision repair in E.Coli and Man. *Advances in Protein Chemistry*. 69: 43-71.
- [12] Reardon JT, Bessho T, Kung HC, Balton PH, Sancar A. [1997]In vitro repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system:possible explanation for neurodegeneration in xeroderma pigmentosum patients *Proc Nat Acad Sci USA*. 94: 9463-9468.
- [13] Sancar A, Rupp WD. [1983]A novel repair enzyme: Uvr ABC excision nuclease of *Escherichia Coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region *Cell*. 33: 249-260.
- [14] Ögrünç M, Becker DF, Ragsdale SW, Sancar A. [1998]Nucleotide excision repair: from E. Coli to man. *Biochimie*. 81: 15-25.
- [15] Reardon JT, Nichols AF, Keeney S, Smith CA, Taylor JS, Linn S, Sancar A. [1993]Comparative analysis of binding of human damaged DNA binding protein [XPE]and *Escherichia Coli* damage recognition protein [UvrA]to the major ultraviolet photoproducts: T[c,s]T, T[t,s]T, T[6-4T]T, and T[Dewar]T. *J Biol Chem*. 5, 268 [28]: 21301-21308.
- [16] Tang, J, Chu G. [2002]Xeroderma pigmentosum group E and UV-damaged DNA binding protein. *DNA Repair* 1: 601-616.
- [17] Tang JY, Hwang BJ, Ford JM, Hanawalt PC. [2000]Xeroderma pigmentosum p48 gene enhances global genomic repair and suppress UV-induced mutagenesis. *Mol Cell*. 5[4]: 737-744.
- [18] Wakasugi M, Kawashima A, Morioka H, Linn S, Sancar A ve ark. [2002]DDB accumulates at DNA damage sites immediately after UV irradiation and directly stimulates nucleotide excision repair. *J Biol Chem*. 277[3]: 1637-1640.
- [19] Kulaksız G, Reardon JT, Sancar A. [2005]. Xeroderma pigmentosum complementation group E protein [XPE/DDB2]: purification of various complexes of XPE and analyses of their damaged DNA binding and putative DNA repair properties. *Mol Cell Biol* 25 [22]: 9784-92.
- [20] Kulaksız G [Tez Danışmanları: Prof. Dr. Nazmi Özer, Prof. Dr. Aziz Sancar][2006]. Xeroderma Pigmentosum Grup E Proteinini ve Komplekslerinin Saflaştırılması ve Nükleotid Eksizyon Tamir Mekanizmasındaki İşlevlerinin Belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara.
- [21] Branum ME, Reardon JT, Sancar A. [2001]DNA repair excision nuclease attacks undamaged DNA. A potential source of spontaneous mutations. *J Biol Chem*. 276 [27]: 25421-25426.
- [22] Bohr VA, Smith CA, Okumoto DS, Hanawalt PC. [1985]DNA repair in an active gene: removal of pyrimidine dimers from the DHFR gene of CHO cells is much more efficient than in the genome overall. *Cell*, 40 [2]: 359-369.
- [23] Venema J, Mullenders LHF, Natarajan AT, van Zeeland AA, Mullenders LH. [1990]The residual repair capacity of xeroderma pigmentosum complementation group C fibroblasts is highly specific for transcriptionally active DNA. *Nucleic Acids Res*. 18: 443-448.
- [24] Friedberg EC [1996]Relationships between DNA repair and transcription. *Annu Rev Biochem*. 65: 15-42.
- [25] van Gool AJ, Citterio E, Rodemakers J, van Os R, Vermeulen W, Constantiu A, Egly JM, Bootsma D, Hoeijmakers JH. [1997]The Cockayne syndrome B protein, involved in transcription coupled DNA repair, resides in an RNA polymerase II-containing complex. *EMBO J*. 16 [19]: 5655-5665.
- [26] Hanawalt PC. [2002]Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. *Oncogene*. 21: 8949-8956.
- [27] de Boer J, Hoeijmakers JHJ, Cleaver JE ve Kraemer KH. [2001]The Metabolic Basis of Inherited Diseases. [Eds. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. ve Valler, D.]Vol: 3, 28, 690-692 Mc Graw Hill, New York.
- [28] Boyer JC, Kauffmann WK, Brylowsky BP, Cordeiro Stone M. [1990]Defective postreplication repair in xeroderma pigmentosum variant fibroblasts. *Cancer Res*. 50: 2593-2598.
- [29] Rockx DAP, Mason R, van Hoffen A, Barton MC, Citterio E, Bregman DB, van Zeeland AA, Vrieling H & Mullenders LHF. [2000]UV-induced inhibition of transcription involves repression of transcription initiation and phosphorylation of RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97: 10503-10508.

- [30] Ljungman M, Zhang F [1996]Blockage of RNA polymerase as a possible trigger for UV-light induced apoptosis. *Oncogene*. 30: 823-831.
- [31] Berg RJ, Rebel H, van der Horst GT, van Kranen HJ, Mullenders LH, van Vloten WA, de Gruijl FR. [2000]Impact of global genome repair versus transcription-coupled repair on ultraviolet carcinogenesis in hairless mice. *Cancer Res*. 60 [11]: 2858-63.
- [32] Parris CN, Kraemer KH. [1993]Ultraviolet-induced mutations in Cockayne syndrome cells are primarily caused by cyclobutane dimer photoproducts while repair of other photoproducts is normal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90 [15]: 7260-4.
- [33] Itin P H, Sarasin A, Pittelkow M R. [2001]Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol*. 44: 891–920.
- [34] Quilliet X, Chevallier-Lapente O, Zeng L, Calvayrac R, Mezzina M, Sarasin A, Vuillaume M. [1997]Retroviral-mediated correction of DNA repair defect in xeroderma pigmentosum cells in associated with recovery of catalase activity. *Mutat Res*. 385: 235-242.
- [35] Nickoloff JA, Hoekstra MF. [1998]DNA Damage and Repair'de Nucleotide Excision Repair, Its relation to Human Disease [Derleyen Thompson LH]2. cilt, s:Kraemer KH, Patronas NJ, Shiffmann R, Brooks BP, Tamura D, Digiovanna JJ. [2007]Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome. A complex phenotype-genotype relationship. *Neuroscience*. 145: 1388-1396.
- [36] Kraemer KH. [1997]Sunlight and skin cancer: another link revealed. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94:11–4.
- [37] Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NG, Raams A, Argentini M, Van Der Spek MPJ, Botta E, Stefanini M, Egly JM, Aebersold R, Hoeijmakers JH, Vermeulen W. [2004]A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet*. 36: 714–719.
- [38] Mc Whir J, Selfridge J, Harrison DJ, Squires S, Melton DW. [1993]Mice with DNA repair gene [ERCC1]deficiency have elevated level of p53, liver nuclear abnormalities and die before weaning. *Nat Genet*. 5[3]: 207-208.
- [39] Weeda G, Donker I, de Wit J, Morreau H, Janssens R, Vissers CJ, Nigg A, van Steeg H, Bootsma D, Hoeijmakers JH. [1997]Disruption of mouse ERCC1 results in a novel repair syndrome with growth failure, nuclear abnormalities and senescence. *Curr Biol*. 7[6]: 427-439.
- [40] Nakane H, Takeuchi S, Yuba S, Saijo M, Nakatsu Y, Murai H, Nakatsuru Y, Ishikawa T, Hirota S, Kitamura Y, Kato Y, Tsunoda Y, Miyauchi H, Horio T, Tokunaga T, Matsunaga T, Nikaido O, Nishimune Y, Okada Y, Tanaka K. [1995]High incidence of ultraviolet-B-or chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum groupA gene. *Nature*. 377: 165–168.
- [41] de Vries A, van Oostrom CTh, Dortant PM, Beems RB, van Kreijl CB, Capel PJ, van Steeg H. [1997]Spontaneous liver tumors and benzo[a]pyrene-induced lymphomas in XPAdeficient mice. *Mol Carcinog*. 19: 46–53.
- [42] Sands AT, Abuin A, Sanchez A, Conti CJ, Bradley A [1995]High susceptibility to ultraviolet-induced carcinogenesis in mice lacking XPC. *Nature*. 377: 162–165.
- [43] Hollander MC, Philburn RT, Patterson AD, Velasco-Miguel S, Friedberg EC, Linnoila RI, Fornace Jr AR. [2005]Deletion of XPC leads to lung tumors in mice and is associated with early events in human lung carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102: 13200–13205.
- [44] Yoon, T., Chakraborty, A., Franks, R., Vali, T., Kiyokawa, H., Rachaudri, P., Tumor-prone phenotype of the DDB2-deficient mice, *Oncogene*. 24[3], 469-478, 2005.
- [45] Wijnhoven SW, Hoogervorst EM, de Waard H, van der Horst GT, van Steeg H. [2007]Tissue specific mutagenic and carcinogenic