

Türk Popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi

Determination of Genotype Distribution and Allele Frequencies of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) Polymorphisms in Turkish Population

✉ Esmâ Söylemez¹, ✉ Eren Özcağlı², ✉ Gülden Zehra Omurtag³

¹Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: *XRCC1* geni, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, ultraviyole ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan baz kesip çıkarma (eksizyon) onarımı ve DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteinleri kodlar. *XRCC3* geni kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyona karşı kromozomal bütünlük ve hücre direncini sağlayan çift zincir kırıkları, çapraz bağları ve homolog rekombinasyonda önemli bir rol oynamakta ve bu nedenle genomun stabilitesi için kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel frekanslarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Bunun için aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlıklı 260 gönüllüden alınan kan örnekleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi için 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln ve 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipine sahip olduğu, Türk popülasyonunda Arg alel frekansının %64,6, Gln alel frekansının ise %35,4 olduğu tespit edilmiştir. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için ise 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipine sahip olduğu, Türk toplumunda Thr ve Met alel frekanslarının sırasıyla %57,7 ve %42,3 olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi, sağlıklı Türk popülasyonunda yapılan örneklem büyüklüğü açısından en kapsamlı çalışmadır, ayrıca bu çalışma *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin sağlıklı Türk popülasyonunda dağılımının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu sonuçlar klinikte bireye özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini, çeşitli maruziyetlerde ve hastalıklarda Türk popülasyonunun vereceği cevabın değerlendirilerek riskli bireylerin belirlenmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC3* (Thr241Met), Polimorfizm, Türk Popülasyonu

Abstract

Objectives: *XRCC1* gene encodes proteins which take part in base excision repair resulting from base exchanges made by free oxygen radicals, ionizing radiation, ultraviolet and alkylating mutagens and in repair of DNA single-strand breaks. *XRCC3* gene plays an important role in double strand breaks, crosslinks and homologous recombination which ensure chromosomal integrity and cell resistance against chemical agents and ionizing radiation, and is therefore critical for the stability of the genome. The purpose is to determine genotype type and allele frequencies of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) polymorphisms in Turkish population.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Esmâ Söylemez

Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 544 642 22 48 E-posta: soylemezema@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6309-7546

Geliş Tarihi/Received: 06.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

Materials and Methods: In this study, the polymorphism of *XRCC1* (Arg399Gln) and *XRCC3* (Thr241Met) was investigated using the polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method in the Turkish population. For this, blood samples were used from 260 healthy volunteers with no consanguinity.

Results: According to the results of our study, for the *XRCC1* (Arg399Gln) polymorphism, 104 (40%) individuals had Arg/Arg, 128 (49.2%) individuals had Arg/Gln and 28 (10.8%) individuals had Gln/Gln genotype; in the Turkish population, the frequency of Arg allele was determined as 64.6% and the allele frequency was to be 35.4%. For the *XRCC3* (Thr241Met) polymorphism, 89 (34.2%) individuals had Thr/Thr, 122 (46.9%) individuals had Thr/Met, 49 (18.9%) individuals had Met/Met genotype; and in Turkish population, Thr and Met allele frequencies were found to be 57.7% and 42.3%, respectively.

Conclusion: Our study is the most comprehensive study about *XRCC1* (Arg399Gln) polymorphism in terms of sample size of healthy Turkish population, and this is the first study to evaluate the distribution of *XRCC3* (Thr241Met) polymorphism in the healthy Turkish population. These results will enable the development of individual-specific treatment approaches in the clinic, and the identification of risky individuals by evaluating the response of the Turkish population in various exposures and diseases.

Key Words: *XRCC1* (Arg399Gln), *XRCC3* (Thr241Met), Polymorphism, Turkish Population

Giriş

Genom, hücrenin düzenli metabolik süreçleri ve çevresel faktörler tarafından sürekli olarak saldırıya uğrar ve hasar görür. Onarılamayan DNA hasarı, genom instabilitesine, DNA lezyonlarına, apoptoza, yaşlanmaya veya çeşitli hastalıklara neden olur. Bunun yanı sıra düzensiz hücre büyümesine ve kansere yol açabilir. Bu sebeple DNA onarım enzimleri genomun bütünlüğünü korunması açısından önemli bir rol oynar. DNA onarım genlerini kodlayan pek çok enzim veya protein polimorfik özellik taşımaktadır. Son yıllarda DNA onarım genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) taranması ve tanımlanması kanser oluşumu ve gelişiminde genetik yatkınlığı ve de bireyler arası farklılıkları karakterize etmek için temel yaklaşım olmuştur (1,2).

X-ışını onarım çapraz tamamlayıcı (*XRCC*) gen ailesi, farklı kanser türlerinde en çok çalışılan aday genlerden biridir ve baz eksizyon onarımı (BER), çift zincir kırıkları (DSB), homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme, gibi hasarların onarılmasından sorumludur. Bu sebeple *XRCC* genlerinin doğru işlevişi çeşitli kanser tipleri ve maruziyetler için önemlidir (3,4).

DNA onarım genlerinden olan X-ışını onarım çapraz tamamlayıcı grup 1 (*XRCC1*) gen ailesi, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, UV ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan BER ve DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteini kodlar. *XRCC1*, kromozom 19q13.2'de lokalize olan 17 ekzondan oluşup yaklaşık 31.9 kb uzunluğunda ve 633 amino asitlik bir proteini kodlayan gendir. Bu protein BER ve tek zincir kırıklarının onarımında etken bir rolü bulunmaktadır (1,5,6). *XRCC1* proteini fiziksel olarak ligaz III ve poli (ADP-riboz) polimeraz ile ilişkiye girerek, tek zincir kırıkları ve BER'de ve sisplatin-teşvikli hasarlarda (DSB'leri içeren) homolog olmayan uç doldurma yoluyla DNA

katım ürünlerinin çıkarılmasında rol oynar. *XRCC1*'e 300'den fazla tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinen ve sıklıkla çalışılan kodon 194 "Arjinin/Triptofan (Arg/Trp)", kodon 280 "Arjinin/Histidin (Arg/His)" ve kodon 399 "Arjinin/Glutamin (Arg/Gln)" polimorfizmleridir (6,7).

XRCC1 Arg399Gln, *XRCC1* geni ekson 10, kodon 399'da 28152. pozisyonda Guanin_Adenin G→A dönüşümünün sonucu oluşan ve protein yapısında arjinin glutamin (Arg→Gln) aminoasit değişimine neden olan bir polimorfizmdir. Arg399Gln polimorfizminde, poly-ADP-ribozpolimeraz bağlanma bölgesindeki baz değişiminden dolayı, genin kodladığı proteinde fonksiyonel değişime uğramaktadır. Bu değişimler korunan protein bölgelerinde BER kapasitesini değiştirebilir, DNA hasarını artırabilir (8).

XRCC3 geni kromozom 14q32.3 bölgesinde lokalize olan yaklaşık 17 kb uzunluğunda 346 amino asitli bir proteini kodlayan gendir. Rad51 protein ailesinin bir üyesi olan *XRCC3* geni kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyona karşı, kromozomal bütünlük ve hücre direncini sağlayan, DSB, çapraz bağları ve HR'de önemli bir rol oynamakta ve bu nedenle genomun stabilitesi için kritik bir önem taşımaktadır. *XRCC3* geninde pek çok tek nükleotid polimorfizmi vardır. Ancak en önemli ve sıklıkla çalışılan polimorfizmi 7. ekzonda meydana gelen Thr241Met polimorfizmidir. Bu polimorfizm 241. kodonda sitozinin timine değişmesi sonucu, treonin amino asidinin yerini metiyoninin almasıyla gerçekleşir (2,7,9).

Literatürde *XRCC1* ve *XRCC3* gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar ve kanser riskinin, mesleki maruziyetler ve DNA hasarının, çevresel toksikantlara maruziyetin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (8,10-12).

Bu çalışma ile çeşitli hastalık, kanser, mesleki maruziyet ve çevresel toksikoloji çalışmalarıyla ilişkilendiren *XRCC1* (Arg399Gln) ile *XRCC3* (Thr241Met) gen polimorfizminin sağlıklı Türk popülasyonundaki dağılımını göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlıklı 260 gönüllü bireyin EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ile gerçekleştirildi. Numuneler çalışılmadan önce -20 °C'de saklandı. Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (10840098-604.01.01-E.34201). Bireylerden örnekler Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak ve kişilerden "bilgilendirilmiş onam" formu alınarak toplandı.

Moleküler Analiz

DNA izolasyonu için MagNA Pure LC DNA Isolation Kit 1 kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinde *XRCC1* Arg399Gln (rs25487) ve *XRCC3* Thr241Met (rs18067) genotiplenmeleri için ilk önce tek nükleotid değişimi içeren DNA fragmenti polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çoğaltıldı. PCR işlemi 10 µL PCR 5X Master mix, 5 µL Nükleaz Free H₂O ve 1'er µL F- R primer çifti eklenip 100 ng DNA ile 20 µL hacimde hazırlandı ve TECHNE TC 512 Thermal Cycle cihazı ile gerçekleştirildi. Hedeflenen DNA bölgesinin her biri 2³⁵ defa çoğaltıldı. *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi için F 5'-TCTCCCTGGTCTCCAACCT-3' ve R 5'-AGTAGTCTGCTGGCTCTGG-3' primerleri kullanıldı. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için ise F 5' GGTCGAGTGACAGTCCAAAC ve R 5' AAGACCCTCAGCCGTTGCA *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genotiplenmesi için PCR şartları, başlangıç denatürasyonu 94 °C'de 10 dakika, denatürasyon 94 °C'de 1 dakika, bağlanma 60 °C'de 1 dakika, uzama 72 °C'de 1 dakika, son uzama 72 °C 5 dakika 35 döngüde PCR işlemleri tamamlandı. PCR sonucunda *XRCC1* geni için 403bp'lik, *XRCC3* geni için ise 456 bp'lik PCR ürünleri elde edildi. PCR sonucu amplifiye edilen polimorfik gen bölgeleri bu bölgelere spesifik restriksiyon endonükleazlar ile muamele edilen tek nükleotid polimorfizmleri "kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi (RFLP)" yöntemiyle belirlendi.

XRCC1 (Arg399Gln) PCR ürünlerinde 25487. bazdaki G→A polimorfizmini belirlemek amacıyla MspI enzimi; *XRCC3* (Thr241Met) PCR ürünlerinde 18067. bazdaki C→T polimorfizmini belirlemek için de NlaIII enzimi kullanıldı. Böylece RFLP yöntemi ile Arg399Gln ve Thr241Met değişimleri belirlenmiştir.

XRCC1 (Arg399Gln) gen bölgesi için kesim koşulları, 15 µL Nükleaz Free H₂O, 2 µL 10X Buffer, 0.25 µL MspI, 10 µL PCR ile her bir örnek için toplam hacim 27,25 µL'dir. *XRCC3* (Thr241Met) gen bölgesi için kesim koşulları, 10 µL Nükleaz Free H₂O, 2 µL NEB4 Buffer, 0,2 µL BSA, 0,5 µL Nla III, 10 µL PCR ürünü olmak üzere toplam hacim her bir örnek için 22,7 µL'dir. Enzim kesimleri için 37 °C'de bir gece inkübe edildi. *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genotiplenmesi için çoğaltılan PCR ürünlerinin restriksiyon enzimleri ile kesilmesiyle elde edilen ürünler 6X yükleme boyası ile (8 µL kesim ürünü 1 µL boya ile karıştırıldı) %2'lik jelle yüklendi ve elektroforeze tabi tutuldu. Sonuçlar UV ışığında, jel görüntüleme sistemi ile değerlendirildi.

XRCC1 (Arg399Gln) için, 403 bp'lik amplifikasyon ürününün MspI enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları, Gln/Gln genotip için 403 bp; Arg/Gln genotip için 133 bp, 270 bp, 403 bp; Arg/Arg genotip için ise 133 bp, 270 bp'dir.

XRCC3 (Thr241Met) için 456 bp'lik amplifikasyon ürününün NlaIII enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları, Thr/Met genotip için 105 bp, 141 bp, 210 bp, 315 bp; Thr/Thr genotip için 141 bp, 315 bp; Met/Met genotip için ise 105 bp, 141 bp, 210 bp'dir.

Bulgular

XRCC1 geni ekson 10, kodon 399'da Guanin-Adenin G→A dönüşümünün sonucu oluşan ve protein yapısında arjinin glutamin (Arg→Gln) amino asit değişimine bağlı olarak belirlenen genotip sonucu 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln, 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipinde olduğu saptanmıştır. Araştırılan Türk toplumunda Arg alel frekansı %64,6 Gln alel frekansı ise %35,4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca *XRCC1* (Arg399Gln) genotipinin Hardy Weinberg eşitliğinde olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=0,63$) (Tablo 1).

XRCC1 (Arg399Gln) 403 bp'lik PCR ürünü MspI enzimi 5'...C↓CGG ...3' ve 3'...GGC↑C...5' bölgelerinden tanıyarak keser. Sonuçlar jel görüntüleme cihazında UV ışık altında fotoğraflanarak değerlendirilmiştir (Şekil 1).

XRCC3 geni 7. ekzonda meydana gelen Thr241Met polimorfizmi 241. kodonda sitozinin timine değişmesi sonucu, treonin amino asidinin yerini metioninin almasıyla gerçekleşen

Tablo 1: Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) genine ait genotiplerin dağılımı ve allel frekansları

<i>XRCC1</i> (Arg399Gln) Polimorfizm	Genotip frekansı (n=260)		Alleller	Allel frekansı (n=520)	
	N	%		N	%
Arg/Arg (Homozigot tipik)	104	40	Arg	336	64,6
Arg/Gln (Heterozigot)	128	49,2	Gln	184	35,4
Gln/Gln (Homozigot atipik)	28	10,8			
Total	260	100		520	100

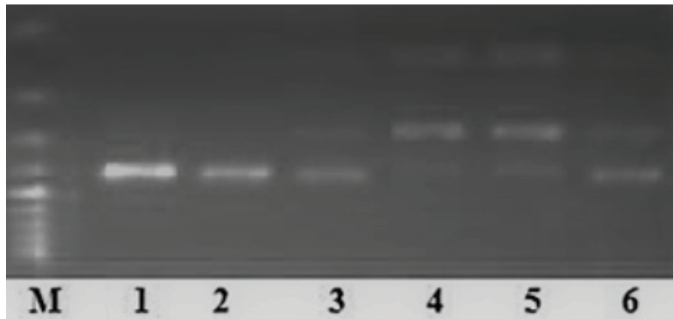
genotip sonucu 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Araştırılan Türk toplumunda Thr alel frekansı %57,7 Met alel frekansı ise %42,3 olarak hesaplanmıştır. Çalışılan popülasyonda *XRCC3* (Thr241Met) genotipinin Hardy Weinberg eşitliğinde olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=0,31$) (Tablo 2).

XRCC3 Thr241Met 456bp'lik PCR ürününü NlaIII enzimi 5'...CATG↓ ...3' ve 3'...↑GTAC...5' bölgelerinden tanıyarak keser. Sonuçlar jel görüntüleme cihazında UV ışık altında fotoğraflanarak değerlendirilmiştir (Şekil 2).

Tartışma

DNA hasarları, UV, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel ajanlar veya DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında, hücre metabolizmasının yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar tarafından oluşmaktadır.

DNA onarım mekanizmaları DNA hasarının onarımında DNA bütünlüğünün korunmasında kritik bir role sahiptir. DNA onarım yollarındaki hataların ve yetersizliklerin apoptoz, yaşlanma, çeşitli hastalıkların ve kanserlerin gelişmesine yakınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Etnik ve bölgesel farklılıklar gösteren polimorfizmler insan biyokimyasını anlamada oldukça önemlidir. Genetik polimorfizmin çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra kansere yakınlığın, ilaç tedavilerine verilen cevabın,



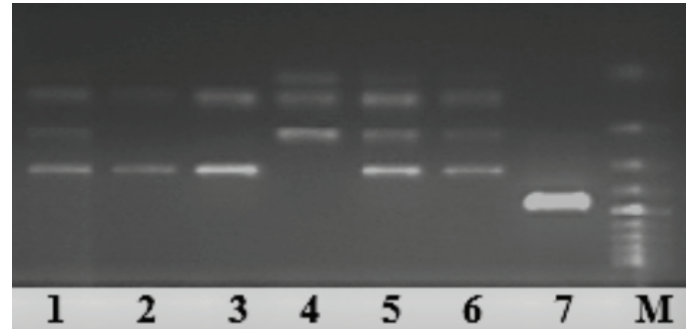
Şekil 1: *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmi ve PCR-RFLP ile kesim ürünlerinin agarozjelde görüntülenmesi. Dört yüz üç bp'lik amplifikasyon ürününün MspI enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları (M=100 bp Ladder; 1=403 bp'lik PCR ürünü; 2=Gln/Gln)

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi

mesleki ve çevresel maruziyetler ile oluşan sağlık risklerinin sadece popülasyonlar arasında değil bireyler arasında dahi farklılaşmasının altında yatan asıl neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızın sonucunda, *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminin araştırıldığı grupta 104 (%40) bireyin Arg/Arg, 128 (%49,2) bireyin Arg/Gln, 28 (%10,8) bireyin Gln/Gln genotipinde olduğu saptanmış, Türk toplumunda Arg ve Gln alel frekanslarının sırasıyla %64,6 ve %35,4 olduğu tespit edilmiştir. *XRCC3* Thr241Met polimorfizminin araştırıldığı grupta ise 89 (%34,2) bireyin Thr/Thr, 122 (%46,9) bireyin Thr/Met, 49 (%18,9) bireyin Met/Met genotipinde olduğu saptanmış, Türk toplumunda Thr ve Met alel frekanslarının sırasıyla %57,7 ve %42,3 olduğu tespit edilmiştir.

Erdal ve ark.'nın (14) sağlıklı Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizmini araştırdığı benzer bir çalışmada (n=75) Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla 37, 56, 6.7. Kocabaş ve Karahalil (15) 2006 yılında sağlıklı Türk popülasyonunda yaptığı çalışmada ise (n=166) Arg/Arg, Gln/Gln ve Met/Met genotipler, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla 37.3, 45.2, 17.5 olup bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Gln/Gln genotip dağılımı Arg/Arg ve Arg/Gln genotip dağılımlarına kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Her iki çalışmadan elde edilen allel frekansları da bizim çalışmamız sonuçları ile uyumludur. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda da örneklem büyüklüğü bizim çalışmamıza kıyasla küçüktür.



Şekil 2: *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi ve PCR-RFLP ile kesim ürünlerinin agarozjelde görüntülenmesi. Dört yüz elli altı bp'lik amplifikasyon ürününün NlaIII enzimi ile kesim sonucunda oluşan oligonükleotid uzunlukları. (M=100 bp Ladder; 7=456 bp'lik PCR ürünü; 1,5)

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu - restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi

Tablo 2: Türk popülasyonunda *XRCC3* (Thr241Met) genine ait genotiplerin dağılımı ve allel frekansları

<i>XRCC3</i> (Thr241Met) Polimorfizm	Genotip frekansı (n=260)		$\chi^2=0,31$ $p<0,01$	Alleller	Allel frekansı (n=520)	
	N	%			N	%
Thr/Thr	89	34,2		Thr	300	57,7
Thr/Met	122	46,9		Met	220	42,3
Met/Met (Varyant)	49	18,9				
Total	260	100			520	100

XRCC1 (Arg399Gln) geni, Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln genotip dağılımları sırasıyla İspanya 40.7,43.9,15.4 (16); İtalya 44,50,6 (2); Portekiz 34.7,50.3,15 (17); Çin 39.7, 51.8, 8.5 (18) ile Türk toplumuna yakın benzer gen frekansları görülürken; Malezya 53.7, 38.2, 8.1 (1), Finlandiya, 49,42,9 (19), Brezilya 59, 42.0, 8.4 (20), Amerika (Siyah) 69, 28, 3 Amerika (Beyaz) 38, 49,13 (21) ile Türk toplumuyla farklı gen frekansları görülmüştür. Arg ve Gln allelleri incelendiğinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir.

XRCC3 (Thr241Met) geninin bizim toplumumuzdaki genotip dağılımı, İspanya toplumunun genotip dağılımına daha yakın olduğu görülmekle birlikte diğer toplumlardan farklı genotip dağılımına sahip olduğu görülmüştür. *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi Thr/Thr, Thr/Met, Met/Met genotip dağılımı sırasıyla İspanya'da, 41,45.2,13.8 (16), Brezilya, 57.6, 29.7,12.7 (20), İtalya, 55,38,7 (2), Portekiz 52.2, 32.5,15.3 (17), Çin, 88.1, 11.9, 0 (18), Tayland, 85.4,14.0,0.6 (7). Bu sonuçlar oldukça önemli bir farklılık olduğunu göstermiştir. Çalışmamız Türk popülasyonunda *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin dağılımını değerlendiren ilk çalışmadır.

Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleriyle ilgili pek çok hastalık, kanser türü ve maruziyet çalışmaları yapılmıştır. Diyabetik nefropati ve diabetes mellitus tip 2, meme kanseri, mide kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom, Parkinson, kolorektal kanser, romatoid artrit, endometrial karsinom, astım hastaları), çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi, katarakt, beyin tümörü, gibi hastalıklarda bu polimorfizmin ilişkisi araştırılmıştır (5,22-34). Bunun yanı sıra arseniğe maruz kalan işçiler ve organik çözücülere maruz kalan işçiler ile *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Organik çözücülere maruz kalan Gln/Gln ve Met/Met genotiplere sahip işçilerde DNA hasarın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (35). Arseniğe maruz kalan bireyler de ise Gln/Gln ve Met/Met genotiplerin yanı sıra heterezigot Arg/Gln ve Thr/Met genotipine sahip bireylerin de DNA hasarı Arg/Arg ve Thr/Thr genotipine sahip bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (11).

Türk popülasyonunda yapılan pek çok çalışmada *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminde Gln/Gln genotipi ve Gln allelinin hastalık riskini artırdığı ve Arg/Arg genotipi ile Arg allelinin koruyucu etkisi olduğunu gösterilmiştir (22,29,30,36).

XRCC3 (Thr241Met) polimorfizminde ise Met/Met genotipi ile Met allelinin hastalıklarda risk olabileceği Thr allelinin koruyucu özelliği ortaya konmuştur (24,28,30).

Türk popülasyonunda meme kanseri ile *XRCC1* (Arg399Gln) polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ise Gln/Gln genotipinin ve Gln allelinin koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (23).

XRCC3 (Thr241Met) polimorfizminde ise literatürün aksine Türk kadınlarında endometriozis ile Thr/Thr genotipi ile ilişkili bulunmuş Met allelinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (37).

Diğer taraftan yapılan pek çok çalışmada (mide kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarında, beyin tümörü, astım, katarakt) *XRCC1* (Arg399Gln) ya da *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri ile bu hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (5,26,31,33,34). *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmleri ile ilgili farmakogenetik analizlerin önemini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (38-40).

Günümüzde kişiye özgü tedavi yaklaşımları her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. SNP analizinin özellikle kanser hastalarına uygulanan kemoterapi ya da radyoterapinin etkinliğini ve toksisitesini kontrol altına almada, bireye özgü dozun belirlenmesinde ve bu sayede kişisel tedavi şemasının oluşturulmasında özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. İlaç metabolizması ile DNA onarım mekanizmaları arasındaki ilişkinin anlaşılması sayesinde uygulanacak olan bireyselleştirilmiş tedavi ile daha etkin bir tedavi uygulanacak ve daha az advers olayın meydana gelmesi sağlanacaktır. Bu sayede akılcı ve daha ekonomik tedavi alternatifleri sağlamak mümkün hale gelecektir. Bu sonuçlar kişiye özel tedavi yaklaşımının klinikte uygulanması açısından yol gösterici niteliktedir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda DNA onarımında rol alan proteinleri kodlayan genlerden *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizminin Türk popülasyondaki genotip dağılımı ve bu genlerin allel frekansları tespit edilmiş, diğer toplumlara karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın verileri, Türk popülasyonunda *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) polimorfizmi için bir başlangıç noktası olarak kabul edilmelidir. Bu polimorfizmlerin çeşitli mesleki/çevresel maruziyetlerde veya hastalıklarda etkisinin belirlenmesinde ve riskli bireylerin tanımlanmasında sağlıklı bireylerde yapılan bu kapsamlı çalışmanın verileri dikkate alınmalıdır. Toplumumuzda çeşitli maruziyet, hastalık, kanser, ilaç tedavi çalışmaları ile *XRCC1* (Arg399Gln) ve *XRCC3* (Thr241Met) genleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve bu genlerin klinikteki etkisini ortaya koymak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (10840098-604.01.01-E.34201).

Hasta Onayı: Hastaların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Kan Örneklerinin Toplanması: E.S., Konsept: E.S., E.Ö., G.Z.O., Dizayn: E.S., E.Ö., G.Z.O., Veri Toplama veya İşleme: E.S., Analiz veya Yorumlama: E.S., E.Ö., G.Z.O., Literatür Tarama: E.S., E.Ö., G.Z.O., Yazan: E.S., E.Ö., G.Z.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Visuvanathan S, Chong PP, Yap YY, et al. Distribution and haplotype associations of XPD Lys751Gln, XRCC1 Arg280His and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms with Nasopharyngeal carcinoma in the Malaysian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:2747-2751.
2. Improta G, Sgambato A, Bianchino G, et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of lung and colorectal cancer: a case-control study in a Southern Italian population. *Anticancer Res*. 2008;28:2941-2846.
3. Thacker, Zdzienicka MZ. The mammalian XRCC genes: their roles in DNA repair and genetic stability. *DNA Repair (Amst)*. 2003;11;2:655-672.
4. Thacker J, Zdzienicka MZ. The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3:1081-1090.
5. Asgerov E, Şenol Ö, Güler A, et al. Distribution of nucleotide variants in the DNA sequence of ERCC1 and XRCC1 genes and the effect of phenotype in patients with gastric cancer. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30:517-523.
6. Zhao Y, Zhao E, Zhang J, et al. Comprehensive Evaluation of the Association between Polymorphisms in XRCC1, ERCC2, and XRCC3 and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hindawi Journal of Oncology*. 2019;8.
7. Kietthubthwe S, Sriplung H, Au WW, et al. Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209:21-29.
8. Sterpone S, Cozzi R. Influence of XRCC1 Genetic Polymorphisms on Ionizing Radiation-Induced DNA Damage and Repair. *J Nucleic Acids*. 2010;2010:780369.
9. Bastos HN, Antão MR, Silva SN, et al. Association of polymorphisms in genes of the homologous recombination DNA repair pathway and thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2009;19:1067-1075.
10. Celik R, Iplik ES, Kucukali CI, et al. Investigation of DNA repair genes in patients with obsessive-compulsive disorder. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:1269-1273.
11. Söylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, et al. Association of lymphocyte DNA damage with XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms in individuals exposed to arsenic. *Toxicol. Lett*. 2015;2:279-280.
12. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, et al. [Association of the nicotine and cigarette smoke toxicants metabolic (CHRNA3/5, CYP2A6, NQO1) and DNA repair genes (XRCC1, XRCC3, XPC, XPA) with chronic obstructive pulmonary disease]. *Mol Biol (Mosk)*. 2014;48:939-951.
13. Norjmaa B, Tulgaa K, Saitoh T. Base Excision Repair Pathway and Polymorphisms of XRCC1 Gene. *Journal of MPE Molecular Pathological Epidemiology*. 2016;1:1-4.
14. Erdal N, Erdal EM, Savaşoğlu K, et al. DNA Onarım Geni X-Ray Repair Cross-Complementing Arg194Trp ve Arg399Gln Polimorfizmleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2004;24:573-578.
15. Kocabaş NA, Karahalil B. XRCC1 Arg399Gln genetic polymorphism in a Turkish population. *Int J Toxicol*. 2006;25:419-422.
16. López-Cima MF, González-Arriaga P, García-Castro L, et al. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of northern Spain. *BMC Cancer*. 2007;7:162.
17. Costa S, Pinto D, Pereira D, et al. DNA repair polymorphisms might contribute differentially on familial and sporadic breast cancer susceptibility: a study on a Portuguese population. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103:209-217.
18. Zhang Z, Wan J, Jin X, et al. Genetic polymorphisms in XRCC1, APE1, ADPRT, XRCC2, and XRCC3 and risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2614-2619.
19. 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 Lett*. 2003;191:171-178.
20. Dufloth RM, Costa S, Schmitt F, et al. DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. *Genet Mol Res*. 2005;4:771-782.
21. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, et al. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Res*. 1999;59:2557-2561.
22. Yesil-Devecioglu T, Dayan A, Demirtunc R, et al. Role of DNA repair genes XRCC3 and XRCC1 in predisposition to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66:90-98.
23. Özgöz A, Hekimler Öztürk K, Yükseltürk A, et al. Genetic Variations of DNA Repair Genes in Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2019;25:107-114.
24. Avci H, Ergen A, Bireller ES, et al. A Strong Relationship Between Oral Squamous Cell Carcinoma and DNA Repair Genes. *Biochem Genet*. 2017;55:378-386.
25. Mutlu P, Elçi MP, Yıldırım M, et al. Identification of XRCC1 Arg399Gln and XRCC3 Thr241Met Polymorphisms in a Turkish Population and Their Association with the Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31:332-338.
26. Mutlu P, Mutlu M, Yalcin S, et al. Detection of XRCC1 gene polymorphisms in Turkish head and neck squamous cell carcinoma patients: a comparative analysis with different populations. *J BUON*. 2015;20:540-547.
27. Aslan NS, Orhan G, Karahalil B. The impacts of prominent gene polymorphisms in DNA repair enzymes on Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2020;735:135203.
28. Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1295-1302.
29. Yosunkaya E, Karakurt F, Cetin E, et al. Rheumatoid arthritis risk associates with DNA repair gene XRCC1 Arg399Gln polymorphism in Turkish patients. *Rheumatol Int*. 2012;32:1265-1269.
30. Cincin ZB, Iyibozkurt AC, Kuran SB, et al. DNA repair gene variants in endometrial carcinoma. *Med Oncol*. 2012;29:2949-2954.
31. Batar B, Guven M, Onaran I, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and the risk of asthma in a Turkish population. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:349-354.
32. Batar B, Güven M, Barış S, et al. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33:759-763.
33. Unal M, Güven M, Batar B, et al. Polymorphisms of DNA repair genes XPD and XRCC1 and risk of cataract development. *Exp Eye Res*. 2007;85:328-334.
34. Cengiz SL, Acar H, Inan Z, et al. Deoxy-ribonucleic acid repair genes XRCC1 and XPD polymorphisms and brain tumor risk. *Neurosciences (Riyadh)*. 2008;13:227-232.
35. Bacaksız A, Kayaaltı Z, Tutkun E, et al. Polymorphisms of DNA Repair Genes and DNA Damage In Workers Exposed to Organic Solvents. *Toxicol Lett*. 2012;211:566.
36. Engin AB, Karahalil B, Karakaya AE, et al. Association between XRCC1 ARG399GLN and P53 ARG72PRO polymorphisms and the risk of gastric and colorectal cancer in Turkish population. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2011;62:207-214.
37. Attar R, Cacina C, Sozen S, et al. DNA repair genes in endometriosis. *Genet Mol Res*. 2010;9:629-636.

38. Dogan M, Karabulut HG, Tukun A, et al. Relationship between antimetabolite toxicity and pharmacogenetics in Turkish cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:1553-1556.
39. Yuan Z, Li J, Hu R, et al. Predictive assessment in pharmacogenetics of *XRCC1* gene on clinical outcomes of advanced lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep.* 2015;5:16482.
40. Jin ZY, Zhao XT, Zhang LN, et al. Effects of polymorphisms in the *XRCC1*, *XRCC3*, and *XPG* genes on clinical outcomes of platinum-based chemotherapy for treatment of non-small cell lung cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13:7617-7625.