

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA DNA ONARIM MEKANİZMALARININ ROLÜ

THE ROLE OF DNA REPAIR MECHANISMS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Melis Şen, Ulaş Ay, Erdem Tüzün, Cem İsmail Küçükali

Sinirbilim Anabilim Dalı, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi,
İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar : Cem İsmail Küçükali

Yazışma adresi : Sinirbilim Anabilim Dalı,

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,

İstanbul Üniversitesi Vakıf Gureba Cad.

Çapa, Fatih 34390, İstanbul/Türkiye

E-mail adres : cemsmile@gmail.com

ÖZET

DNA stabil yapıda olmasına rağmen, endojen ve ekzojen kaynaklı ajanlar tarafından hasara uğrama olasılığı yüksek bir moleküldür. Eğer oluşan DNA hasarı onarılmazsa; hücrede apoptoz, yaşlanma gibi olumsuz durumlar oluşur ve DNA'da genomik mutasyonlar meydana gelebilir. Bu yüzden organizmalar kendilerine uygun birtakım DNA onarım mekanizmaları geliştirmiştir. Bu onarım mekanizmaları canlılığın bütünlüğü ve devamlılığı için oldukça önemlidir.

DNA hasarları, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol alır. Nöronlarda postmitotik hücreler olması nedeni ile daha çok baz kaybı mutasyonları ve DNA zincir kırıkları mutasyonları görülürken; mevcut oksijenin %20'sini kullanan beyinde ise oksidatif strese dayalı DNA hasarları oluşur. Ayrıca nörodejeneratif hastalığın varlığı DNA onarım mekanizmalarının işleyişini değiştirir.

Bu derlemede DNA onarım mekanizmaları gözden geçirilecek ve Huntington Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalığı, Friedreich Ataksisi, Ataksi Telanjiektazi, Hereditör Spastik Parapleji Hastalıklarında DNA onarım mekanizmalarının rolünden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: DNA onarımı mekanizmaları, nörodejeneratif hastalıklar, oksidatif stres, Huntington Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalığı, Friedreich Ataksisi, Ataksi Telanjiektazi, Hereditör Spastik Parapleji.

ABSTRACT

Although DNA is stable, it is a molecule likely to be damaged by endogenous and exogenous sources. If the resulting DNA damage is not repaired, adverse events may occur in the cell such as apoptosis and aging, and genomic mutations in DNA. Therefore, organisms have developed a number of DNA repair mechanisms that are appropriate for them. These repair mechanisms are very important for the integrity and continuity of life.

DNA damage plays a role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. As neurons are post-mitotic cells, mutations in base loss mutations and DNA chain breaks are more common, whereas the brain uses 20% of the available oxygen, DNA damage occurs due to oxidative stress. Also the presence of neurodegenerative disease changes the functioning of DNA repair mechanisms.

This review will discuss DNA repair mechanisms and the role of DNA repair mechanisms in Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Friedreich's Ataxia, Ataxia Telangiectasia and Hereditary Spastic Paraplegia.

Key Words: *DNA repair mechanisms, neurodegenerative diseases, oxidative stress, Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Friedreich's Ataxia, Ataxia Telangiectasia, Hereditary Spastic Paraplegia.*

GİRİŞ

DNA'nın doğal olarak kendiliğinden hidrolitik bozulma veya endojen ve ekzojen ajanlara bağlı olarak dengesiz bir yapısı vardır. Normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak üretilen reaktif oksijen türleri (ROS)'nin genotoksik özelliği bulunmaktadır ve bunun sonucunda DNA'ya zarar veren çeşitli oksidatif DNA lezyonları üretebilmektedir (2; 3; 20).

Endojen ve ekzojen kaynaklı hasarlarda, hasarın yoğunluğuna göre hücrelerde yaşlanma, apoptoz, kanser, gen ifadesinin değişmesi gibi olaylar meydana gelir. Bu yüzden hücreler genomik bütünlüğünü korumak amacıyla çeşitli onarım mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bunlar doğrudan ve doğrudan olmayan onarım mekanizmaları olarak iki ana gruba ayrılır (18). Doğrudan olmayan onarım; proof-reading ile onarım, kesip çıkarma ile onarım (baz kesip çıkarma ve nükleotid kesip çıkarma), çift zincir kırıklarının onarımı (homolog rekombinasyon ve homolog olmayan rekombinasyon ile onarım), yanlış eşleme onarımı ve SOS onarımı şeklinde sıralanırken; doğrudan onarım ise; fotoreaktivasyon ile onarım, O6-MGMT ile onarım, basit tek zincir kırıklarının onarımı şeklinde sıralanabilir (1; 16; 17; 18).

Nörodejenerasyon hastalıklarının ortak patogenezinde oksidatif hasar, beyin yaşlanması, nöronların dejenerasyonu sıklıkla yer alır. Nörodejeneratif hastalığı olan hastaların beyin bölgelerinden çıkarılan nükleer ve mitokondriyal DNA'larda artmış oksidatif DNA hasarı tespit edilmiştir. Gen mutasyonuna dayalı nörodejeneratif hastalıklarda kesip çıkarma, çift zincir kırıklarının onarımı en yaygın olarak mutant proteinin etkinliğini azaltmaya yöneliktir (20). Ancak bu fonksiyon her zaman gerçekleştirilemez, çünkü mutant proteinlerin ekspresyonu, çoğu zaman DNA onarım mekanizmalarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Aşağıda bahsedilecek her bir nörodejeneratif hastalık grubunda DNA onarımının rolü ve etkinliği farklı olmakla birlikte temel hedef, hücrenin ölümcül özelliğini azaltmaktır.

1. DNA ONARIM MEKANİZMALARI

1.1. Doğrudan Olmayan Onarım

1.1.1. Proof-Reading Onarım

DNA Polimerazlar hücrelerde DNA oluşturan enzimlerdir. E. coli sayesinde bir dizi DNA polimeraz enziminin üç boyutlu yapısı aydınlatılmıştır. Bu yapılar içerisinde DNA Polimeraz I'in Klenow parçası polimeraz etkinliğine ek olarak 3' β ' yönünde ekzonükleaz aktiviteye sahip bir alan içerir. Bu alan uyumsuz nükleotidleri 3' ucundan hidroliz yoluyla çıkarır. Yani DNA polimerazlar, DNA replikasyonu sırasında ekledikleri her bir tabandaki çalışmalarını kontrol edebilir. Bu işlem proof-reading (düzeltme okuması) olarak adlandırılır. Bu işlem sayesinde polimeraz, yanlış eşleştirilmiş nükleotid eklendiğini tespit ederse o nükleotidi çıkarır ve düzeltir (1).

1.1.2. Kesip çıkarma ile onarım

1.1.2.1. Baz kesip çıkarma onarımı

Kendiliğinden hidrolitik bozulma veya endojen ve ekzojen ajanlar nedeni ile DNA'nın doğal olarak dengesiz bir yapısı vardır. Bunlara ek olarak yüksek seviyede reaktif hidroksil radikali, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak üretilirler. Ancak ROS'un genotoksik özelliği bulunmaktadır ve bunun sonucundan DNA'ya zarar veren çeşitli oksidatif DNA lezyonları üretebilmektedir (2; 3).

Bu tip DNA lezyonları çoğalma ve kopyalanmayı bloke ederek hücreye mutajenik ve/veya sitotoksik güçlükler çıkartmaktadır. Bu güçlükleri ortadan kaldırmak ve genom stabilitesini yeniden sağlamakla görevli onarım mekanizması baz kesip çıkarma onarımıdır (base excision repair=BER) (4).

BER, DNA modifikasyonlarının spesifik formlarını geniş bir çerçeveye tanıyan, çıkarıcı ve yerine koyan, DNA hasarının en yaygın biçimlerini düzeltmekten sorumlu ve evrimsel olarak korunan bir DNA onarım mekanizmasıdır (5; 6).

BER yolağı birbirini takip eden beş adımda gerçekleşmektedir:

- i) Uygun olmayan baz kısmının tanımlanması ve kesip çıkarılması
- ii) Ortaya çıkan abazik bölgeye bitişik DNA omurgasının kesilmesi
- iii) 3'-hidroksil grubu ve bir 5'-fosfat parçası üretmek için DNA tamirinin son işlenmesi
- iv) Eksik nükleotid(ler)in yerine konması için tamir sentezi ve
- v) Kalan çentiğin kapanması için DNA ligasyonu (4).

Bu işlemler sonucunda diziyeye yanlış eklenen baz çıkarılmış, yerine doğru baz konulmuş ve DNA onarımı tamamlanmış olur.

1.1.2.2. Nükleotid kesip çıkarma onarımı

Ultraviyole (UV) ışınları (özellikle güneş ışığının UV bileşeniyle üretilen silobutan pirimidin dimerleri ve 6-4 fotoprodüktörler gibi pirimidin dimerleri) ve ROS DNA'da heliksi bozan lezyonlar oluşturabilir. Bu tür lezyonların giderilmesinden sorumlu olan mekanizma nükleotid kesip çıkarma onarımıdır (nucleotide excision repair=NER). NER, DNA'dan sarmal bozucu lezyonları tanıyan ve çıkaran çok yönlü ve geniş hacimli bir tamir yoludur (4; 7).

NER, DNA lezyonu alanındaki onarım proteinlerinin ardışık bir şekilde birleştirilmesiyle gerçekleşir. Mekanik olarak BER'e benzer ancak NER yolağı daha karmaşıktır ve çok adımlı bir kesme-düzeltilme işlemini gerçekleştirmek için yaklaşık otuz farklı protein kullanır (7).

NER yolağının işleyişi beş adımda özetlenebilir:

- i) Hasarlı baz lezyonunun tanınması,
- ii) DNA'nın lezyon çevresinde lokal olarak çözülmesi,
- iii) Oligonükleotid fragmentini içeren tek sarmallı bir lezyonun kesilmesine yol açan baz hasar alanının 3' ve 5' tarafındaki DNA ipliğinin çift yönlü kesilmesi,
- iv) Nükleotid boşluğunu doldurmak için DNA sentezinin onarılması ve
- v) Kovalent bütünlüğü geri yükleyerek oluşan çentiğin kapatılması için DNA ligasyonu (4).

Bu yolaktaki kusurların aşırı güneş hassasiyeti ile ortaya çıkan çeşitli genetik hastalıklara, kansere, gelişimsel gecikmeye, immünolojik bozukluklara, nörodejenerasyona ve erken yaşlanmaya kadar varan geniş bir hastalık grubuna neden olması sebebiyle NER'in düzgün çalışması biyolojik açıdan çok önemlidir (8; 9).

1.1.3. Çift Zincir Kırıklarının Onarımı

Çift zincir kırıkları (double-strand break=DSB), DNA hasarlarından en tehlikeli biyolojik olaylardan birisidir ve tek bir düzeltilmemiş çift zincir kırığı hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Onarımın olmaması ya da yanlış onarım sonucunda kanser, kromozomal anomaliler ya da diğer genetik bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu sebeple DSBlerin onarımı genom istikrarının sağlanması ve hücre sağkalımı açısından oldukça önemlidir. Memelilerde DSBlerin onarımı homolog ve homolog olmayan uç birleştirme süreçleri ile gerçekleştirilmektedir (10; 11).

1.1.3.1. Homolog rekombinasyon

Homolog rekombinasyon (HR), DNA replikasyonunda DSBlerin hatasız bir şekilde tamir edilmesini sağlar. Bu işlemi şablon olarak birbirine yakın diğer kardeş kromatiti kullanarak yapar. Çoğalan hücrelerde bir kardeş kromatit bulunması durumunda bu işlem hücre döngüsünün geç S ile G2/M fazında HR'nin kısıtlanmasıyla gerçekleşir. Ayrıca HR, mayoz I'de replikasyon çatallarının korunması, telomerlerin bakımı ve kromozom ayrımının korunması için de gereklidir. HR, embriyonik sinir sistemi gelişiminin erken çoğalma aşamasındaki baskın DSB onarım yolu olarak bilinir (4; 12).

1.1.3.2. Homolog olmayan uç birleştirme

Homolog olmayan uç birleştirme (non-homologous end-joining=NHEJ), çift zincir kırık uçları modifiye ederek birbirine bağlar. Bu tamir sistemi ile hasarlanmamış DNA kalıbına ihtiyaç duyulmaksızın hataya meyilli olarak, birkaç nükleotid kaybı ile DNA onarımı gerçekleşir. NHEJ hücre döngüsü boyunca çalışır ve farklılaşmış hücreleri onarabilir; ancak en aktif olduğu evre G1 fazıdır. Olgun sinir sistemi büyük oranda post-mitotik hücrelerden oluştuğundan, NHEJ, doğum sonrası oluşan DSBlerin onarımı için ana yoldur (4; 13).

1.1.4. Yanlış eşleşme onarımı

Yanlış eşleşme onarımı (mismatch repair=MMR), DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında ortaya çıkan baz-baz uyumsuzluklarını ve ekleme-silme döngülerini ortadan kaldıran ve E.coli'den insanlara kadar oldukça korunan bir onarım mekanizmasıdır (7; 14). MMR sistemi replikasyon polimerazlarının düzeltme faaliyetlerinden kaçan yanlış yerleştirilmiş bazların replikasyon sonrası onarımında önemli bir rol oynamaktadır (7).

Kanonik insan MMR yolu MutS ve MutL olarak adlandırılan iki büyük protein kompleksi tarafından yürütülür. MutS uyuşmazlığın tanımlanmasından sorumlu iken MutL hatanın giderilmesini sağlar. Bu işlem üç aşamada gerçekleşir:

- i) Yanlış eşleşen bazların tanınması
- ii) Hata içeren zincirin parçalanması
- iii) Boşluğun DNA ligaz I tarafından doldurulması (7).

MMR'nin başarısızlığı mutagenез oranını ve genetik istikrarsızlığı büyük ölçüde artırıp kanserle ilişkilendirilmesidir. Ancak insan MMR sisteminin halen birçok yönü belirsizdir ve derinlemesine tartışılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (15).

1.1.5. SOS onarımı

SOS onarımı UV'ye maruz kalmanın neden olduğu hücrel stres tepkisini tanımlamak için kullanılmıştır. Bu onarımda LexA represör proteininin düzenlediği 40'tan fazla gen SOS regülasyonunun bir parçası olarak DNA hasarına yanıt olarak indüklenir. DNA'daki hasar tam olarak onarılamıyorsa ya da diğer onarım mekanizmaları işe yaramıyorsa SOS yanıtı oluşur. DNA onarım genleri ile LexA'nın erken indüksiyonu hasar onarıldıktan sonra SOS genlerinin hızla bastırılmasını sağlayan bir düzenleme mekanizması da içerir. Bu onarımda diğer onarımlardan farklı olarak DNA'da ligasyonu gerektirecek bir boşluk oluşturulmaz ve hataya rağmen DNA polimerazın replikasyon işlemine devam etmesi sağlanır (16).

1.2. Doğrudan Onarım

1.2.1. Fotoreaktivasyon ile Onarım

UV ışığı nedeniyle yan yana bulunan timin bazlarının birbiriyle dimer bağı yapmasıyla oluşan DNA hasarının onarımında kullanılan bir DNA onarım mekanizmasıdır. Temel olarak ışık spektrumundaki mavi ışığa maruz bırakıldığında bu hasarın düzeldiği gözlemlenmiştir (17). Fotoliz enzimi ile siklobütan timin dimerleri arasındaki kovalent bağ kırılarak DNA hasarı onarılır. Fotoreaktivasyon onarım sistemi insan dahil pek çok ökaryotik türde bulunmadığı için evrensel bir onarım sistemi olarak kabul edilmez (18).

1.2.2. O6-MGMT ile Onarım

DNA'daki nükleotitlere alkilleyici ajanların bağlanmasıyla DNA'nın yapısı ve işlevi bozulur. Bu alkilleyici ajanlarda ikisi olan metilasyon ve kloroetilasyon ajanlarının kimyasal bir reaksiyon ile DNA'daki oksijen atomlarına bağlanırlar. Bu bağlanma nükleotitin pek çok pozisyonunda gerçekleşmekle birlikte en mutajenik lezyona sebep olan pozisyon, guanin bazının O6 pozisyonudur. Alkilleyici ajanların guanin bazının O6 pozisyonuna bağlanmasıyla oluşan O6-MeG eklentisi eğer tamir edilmezse hücrenin ilk replikasyonu sonucunda alkillenmiş guanin bazının karşısına tamamlayıcı baz olarak timin geçmesine neden olur. Bu hasarı onarmak için MGMT (O6-metilguanin-DNA-metiltransferaz) enzimine ihtiyaç vardır. Hücrede MGMT geni bulunur ve tüm hücre tiplerinde eksprese edilir. MGMT, alkil eklentilerini kendi üzerindeki sistein aminoasidine transfer ederek mutajenik etkiyi ortadan kaldırır. Alkillelenen MGMT geri dönüşümsüz inaktive olur, ubiquitinlenir ve proteozomal degradasyona uğrar (18).

1.2.3. Basit Tek Zincir Kırıklarının Ligasyonu

X ışınının ve peroksitlerin etkisiyle DNA'nın fosfodiester bağının kırıldığı basit kırıklar tek bir enzimle onarılır. Bu onarımda görevli olan enzim DNA ligazdır. DNA ligaz enerji gerektiren reaksiyon ile fosfodiester bağının kırıldığı nick bölgelerini onarır ve 5' fosfat grubu ile 3' OH grubu arasındaki fosfodiester bağını tekrar yapar (19).

2. DNA ONARIM MEKANİZMALARININ ÖNEMİ

Organizmalar, çeşitli nedenlerle oluşan DNA hasarının birçok formunu etkisizleştiren bazı onarım sistemleri geliştirmiştir. Hücreler genomik bütünlüklerini korumak amacıyla karmaşık onarım mekanizmalarına sahiptir ve bu onarım mekanizmaları kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla canlıların yaşamının devamlılığını sağlar. DNA onarım sistemlerinin insanlar için en önemli rolü ise genetik hastalıklara ve kansere yol açan genetik hasara karşı koyma potansiyelidir (18).

3. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR İLE DNA ONARIM MEKANİZMALARININ İLİŞKİSİ

DNA hasarı birkaç kimyasal reaktif tür ve fiziksel ajan tarafından indüklenebilir veya DNA'daki kimyasal bağların iç kararsızlığı ile kendiliğinden oluşabilir. Normal fizyolojik koşullarda bile DNA sürekli hasar görür. Meydana gelen hasar onarım ile dengeli bir haldedir; bir hasar meydana geldiğinde hücre döngüsü durabilir, apoptoz veya genom mutasyonu olabilir. Nöronal hücrelerde ise DNA hasarının çoğu nöronal hücreler kısmen farklılaşmış hücreler olduğu için baz eksizyon tamiri (BER) yolu ile onarılır ve bu hücrelerde replikasyon ile onarım mümkün değildir.

Nöronal hücrelerde hasara neden olan etmenler iki kategoriye ayrılır: endojen ve ekzojen. Ekzojen ve çevresel oksidasyon kaynakları organizmanın, kozmik UV'ye maruz kalması gibi, iyonize radyasyona spesifik olarak maruz kalması ile ilgilidir. Endojen kaynak ise elektron taşıma sistemi, O₂ metabolizmasındaki bozuklukların sonucu olarak reaktif oksijen/azot türlerinin (ROS / RNS) üretimidir. Beyin vücut kütlelerinin %5'inden daha azını oluşturmasına rağmen bazal oksijenin %20'sini kullandığından meydana gelen oksidatif hasar büyük önem taşımaktadır (20).

1.3. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı (HD) otozomal dominant geçişli genetik paterni gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır (21). Hastalıkla ilgili olan Huntingtin geni 1993 yılında keşfedilmiştir ve mutant formunda sitozin, adenin ve guanin (CAG) anormal trinükleotit tekrarları görülmüştür. Anormal CAG tekrarları, Huntingtin proteininde alışılmadık derecede uzun bir N-terminal poliglütamin

zincirinin ortaya çıkmasına neden olur. Patojenik CAG tekrarlarının sayısı, hastalığın ciddiyeti ve başlangıç yaşıyla ilişkilidir (22). HD mutasyonu, esas olarak merkezi sinir sistemi ile ilişkili semptomları içeren ayrıca periferik dokularda da semptomları görülen heterojen, ilerleyici bir klinik tablo gösterir. HD'nin en yaygın görülen klinik belirtisi, istemsiz ve düzensiz dans benzeri bir koreadır. Ancak HD mutasyonunun etkileri, hastalık ilerledikçe motor yeteneği kaybının ötesine geçer ve hastalarda kişilik değişiklikleri, depresyon, bilişsel bozukluk, kilo kaybı ve biyoenerjetik defisitler gözlemlenir (21).

ROS aracılığı ile nükleer genomda meydana gelen oksidatif hasar, hastalığın seyirinde önemli rol oynar. Oksidatif DNA hasarı DNA onarım mekanizmaları ile düzeltilir.

Baz kesip-çıkarma ile DNA onarımı, oksidatif lezyonlarda en çok kullanılan onarım mekanizmasıdır ve somatik CAG tekrar ekspansiyonunda rol oynar. Kovtun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BER'yi başlatan enzim olan 7,8-dihidro-8-oksoguanin-DNA glikozilazı (OGG1) eksik R6/1 farelerinin, somatik CAG tekrar ekspansiyonları gecikmiş veya bastırılmış olduğu gösterilmiştir. Ekspansiyon OGG1'e bağlı tamir işlemi yoluyla oksitlenmiş bazların uzaklaştırılması sırasında oluşur. OGG1 dışında BER'e katılan diğer enzimler, HD'de CAG instabilitesi sürecini modüle eder. Flap eksizyonu ve BER sırasında flap çıkarıl-masından sorumlu enzim olan Flap endonukleaz 1 (FEN1) ve DNA polimeraz beta (POLB) CAG tekrarlayan ekspansiyonları fare hücre özütlelerinde modüle eder ve CAG saç tokası ilmeklerini bloke eder. Buna ek olarak, CAG tekrarları, FEN1'e bağlı bir biçimde engellenir (21).

Hatalı eşleşme onarımı da CAG tekrarları ile ilişkilidir. Kovtun ve arkadaşlarının R6/1 transjenik fareler üzerinde yaptıkları çalışmada MMRde görevli olan Msh2 proteininin yokluğu hem somatik hem de germ hat hücrelerinde in vivo CAG instabilitesini önlediği tespit edilmiştir. Bu bilgi ışığında CAG uzunluğu için Msh2'nin rolü olduğu gösterilmiştir. Wheeler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Msh2 eksikliği bulunan HdhQ111 knock-in farelerinin striatumunda tam uzunluk-taki mutant huntingtin proteininin kümelenmesinde gecikme gösterilmiştir (21).

Mutant huntingtin proteininin ekspresyonu genomik DNA'da çift zincir kırıklarına neden olur. Homolog olmayan rekombinasyonda görevli Ku70 proteininin mutant huntingtin proteini ile doğrudan etkileşimi, DNA'daki çift zincir kırıklarındaki artışa neden olur. Bu durum çift zincir kırıklarının onarım mekanizmalarını olumsuz yönde etkiler. Bu sonuçlar, nükleer DNA onarım mekanizmalarının HD'de CAG tekrarlarının instabilitesi sürecine dahil olduğunu göstermektedir. Nükleer DNA onarım mekanizmaları huntingtin mutasyonu ve mutant huntingtin proteininin toksik etkilerinde görevli olduğu ve bu süreçlerde oksidatif stresin de anahtar rolü olduğu düşünülmektedir (21).

1.4. Alzheimer Hastalığı

Bir demans tipi olan Alzheimer hastalığı (AD); yaşa bağlı olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) bazı bölgelerinde nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel ve kognitif işlevlerde azalma, çeşitli davranışsal ve nöropsikiyatrik sorunlarla karakterize olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (23). AD hastalığının histolojik özelliği anormal işleme ve intrasellüler tau proteinlerinin neden olduğu oligomerize amiloid- β prekürsör proteininin (A β PP) hücre dışı birikimidir. AD patogenezinde yer aldığı düşünülen diğer mekanizmalar ise; mitokondriyal disfonksiyon, anormal kalsiyum regülasyonu, nöronal hücrelerin kaybı, mitokondriyal disfonksiyon, anormal kalsiyum regülasyonu ve nöroinflamasyon olarak sıralanabilir (24).

Yüksek seviyedeki DNA kırıkları, çift zincir onarım mekanizmasında görevli olan proteinlerinin azalması ve nükleotid kesip-çıkarma ile onarım mekanizmasının aktivitesinde bir düşüş dahil olmak üzere DNA onarım mekanizmalarının dereglasyonu AD olgularında rapor edilmiştir. AD'nin karakteristik bir diğer özelliği ise hastalığın erken belirtilerinden biri olarak kabul edilen oksitlenmiş DNA bazlarının birikimidir. AD olgularının periferik dokuları incelendiğinde artmış ROS miktarı ile ilişkili indüklenen DNA hasarı tespit edilmiştir. Birçok çalışma ile, AD dokusunda DNA onarım genlerinde gen ekspresyonu değişiklikleri gösterilmiştir. Örneğin; 8-okso G'nin eksizyonundan sorumlu bir enzim olan OGG1 aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada, AD vakalarında 8-okso G'nin onarım kapasitesinde bozulma olduğunu

düşündüren dört farklı beyin bölgesinde enzimatik aktivitede azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prekürsör dNTP havuzlarındaki oksitlenmiş DNA temelli süreçlerde önemli rol oynayan bir enzim olan MTH1'in AD'li beyinlerin hipokampuslarında kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığı bulunmuştur. Sporadik AD vakalarının beyin dokusunda yer alan BER mekanizması bozulmuştur ve BER mekanizmasında görevli olan Pol β ve APE1 enzimlerinin aktivitesi azalmıştır (24).

Sonuç olarak AD vakalarının patogenezinde yer alan ROS ürünlerinin neden olduğu oksidatif stres, DNA'ya zarar verir. Hastalığın beyin ve diğer dokularda yaptığı olumsuz etki nedeniyle BER mekanizmasının aktivitesi azalır ve hasara uğrayan DNA'nın onarımı tam olarak gerçekleştirilemez.

1.5. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PD), MSS'de görülen substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların seçici nöron kaybı ile karakterize olan yaşa bağlı ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşamını sürdüren nöronlarda ise Lewy Cisimciği (LC) olarak isimlendirilen sitoplazma içi inklüzyonlar hastalığın önemli belirteçleridir. LC içinde oksidatif strese bağlı olarak hasarlı mitokondri, mitofaji bozuklukları tespit edilmiştir ve bu tespitler hastalık patogenezinde önemlidir (25).

NER'in yeni tespit edilmiş olan ve oksidatif DNA hasarının onarımına katıldığını gösteren bulgular, fizyolojik olarak oksitlenmiş hücre içi çevre ve pro-oksidan hareketlere karşı belirgin hassasiyetleri açısından özellikle dopaminerjik sistem (DA) nöronları için ilginç olabilir. NER'in DA sisteme olan ilgisi, çift zincir içindeki oksidatif modifikasyonları değiştirme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır.

PD hastalarındaki dermal fibroblastların yetersiz nükleotid eksizyon onarımı (NER) gösterdiği ve Ercc1 mutant farelerinin az miktarda salgılanan NER mekanizması, azalmış striatal dopaminerjik innervasyonla, artmış fosfo-sinüklein seviyeleri ile ve mitokondriyal solunumdaki kusurlarla tipik PD'ye benzeyen patolojik süreçlerin meydana geldiği tespit edilmiştir. NER eksikliği olan farelerin prototipik PD toksini MPTP'ye karşı daha yüksek hassasiyet gösterdiği ve verimsiz DNA

onarımının PD için bir risk faktörü olabileceğini gösterilmiştir. Bu yüzden NER mekanizmasının oksidatif stres ve PD gelişimini engelleyecek spesifik genlerin olduğu varsayılmaktadır (26).

1.6 ALS Hastalığı

Lou Gehring veya Charcot hastalığı olarak da bilinen Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığı; ilk kez 1869'da Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından, merkezi sinir sisteminde (MSS) gri ve beyaz cevherleri tutan ilerleyici motor nöron hastalığı olarak tanımlanmıştır. ALS, sıklıkla erişkin başlangıçlı olup, motor korteks-teki üst motor nöronlarla, spinal kordu, beyin kökü ve kas liflerine bağlayan alt motor nöronların ilerleyici dejenerasyonu sonucu kaslarda denervasyon ve atrofiye neden olmaktadır. Birçok ALS olgusu sALS olup sadece %5-10 u genetik bağlantılı ailesel ALS (fALS)'dir (27).

fALS ile ilişkilendirilen ve tipik olarak dominant olan en az 16 major gen vardır. fALS olgularının %20'sinde SOD1, %4-5'inde TARDP ve FUS, %30'dan fazlasında C9ORF7 ve kalanlarında alsin, SETX, ANG, OPTN ve henüz tanımlanmamış gen mutasyonları görülmektedir.

fALS ile ilişkili olan fused in sarcoma (FUS) proteini, iki tane RNA bağlanma bölgesine ve bir tane terminal nükleer lokalizasyon sinyaline sahip bir çekirdek proteindir. Ancak FUS mutasyonu ile ilişkili ALS olgularında FUS proteininin agregatları sitoplazmada bulunur. Ayrıca FUS histonlarla etkileşimde olduğu için DNA onarımında da rol oynamaktadır (28).

Baechtold ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışma, FUS - / - farelerindeki genetik instabilite ve artmış DNA hasar fenotipi, FUS'un DNA hasarına tepki ve onarım mekanizmalarında görev aldığını göstermiştir. Bu çalışma sonucunda aslında FUS proteini homolog rekombinasyonda önemli bir adım olan D-döngülerinin oluşumunda yer aldığı ve normalde kromozom eşleştirmesi, DNA onarımı ve telomerlerde ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Yabani tip FUS, DNA çift zincir kırılmalarında ATM (ataksi telenjipektazi mutasyona uğramış) tarafından fosforile edilebilir. Ayrıca FUS'un homolog rekombinasyonda önemli bir adım olan homolog DNA eşleştirmesini teşvik ettiği gösterilmiştir. Glisince zengin domain FUS-

CHOP proteininde tutulduğu için FUS'un N-terminal domainin DNA onarım mekanizmasında diğer proteinler ile etkileşerek DNA onarımında görev aldığını göstermektedir. Ayrıca FUS'un DNA hasarına yanıtta çoklu rol oynadığı tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının FUS'un hem U2OS hücrelerinde hem de birincil nöronlarda homolog rekombinasyon ve homolog olmayan rekombinasyon ile çift zincir kırıklarının onarımını nasıl etkilediğini belirlemek için, siRNA ile FUS geni susturulmuştur. FUS etkisinin kaybı çift zincirli DNA onarımındaki süreçleri aksattığı gösterilmiştir. Hasarlı kromatinin FUS'u alması etkili bir DNA hasarına yanıt için gereklidir. Rulten ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, DNA hasar bölgelerine FUS'un translokasyonu poli (ADP-riboz) polimeraz1'e (PARP1) ve kromatin yeniden modelleme faktörü HDAC1'e bağımlı olduğunu gösterir. FUS'un DNA onarımındaki kabiliyeti, tek zincirli, düşük kopya sayılı noncoding RNA transkriptleri ile olan alosterik etkileşimlere bağlıdır (29).

1.7. Hereditör Spastik Parapleji Hastalığı

Hereditör spastik parapleji (HSP), kortikospinal yolların uzunluğuna bağlı distal aksonal dejenerasyonu ile karakterize (30), klinik ve genetik olarak heterojenlik gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır (30; 31). Bu hastalık grubunda genellikle alt ekstremitelerde giderek artan zaaf, spastisite, yürüme güçlüğü gözlemlenir. Hastalığın genetik paterni genellikle otozomal dominant olmakla beraber, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım da görülebilir. Özellikle akraba evliliklerinin olduğu toplumlarda otozomal çekinik genetik geçiş oldukça sık görülmektedir (31). Yapılan genetik çalışmalarla 72 spastik hastalığı lokusu ve 55 spastik parapleji geni (SPG) tespit edilmiştir. Ayrıca spastik yürüme hastalığı ile ilgili henüz sınıflandırılmamış maternal kalıtımla kalıtılan genler rapor edilmiştir. Hastalığın patogenezinde membran ve aksonal transport, endoplazmik retikulum membran modellenmesi ve şekillendirilmesi, mitokondriyal fonksiyon, DNA tamiri, otofaji ve lipid metabolizması ve miyelinsasyon süreçlerinde anormallikler gibi birçok hücrel süreçler yer almaktadır (30).

AP5Z1 hem nükleer hem de sitoplazmik lokalizasyonda bulunduğu kabul edilen bir helikaz

enzimidir. DNA'nın çift zincirli kırık onarımı için gerekli olan homolog rekombinasyonu oluşturan dört proteinle etkileşime girer. Bu etkileşimin iki ortağı spastik parapleji proteinleri olan spataksin ve spastizindir. DNA hasarına bağlı olarak ATM (ataksi telenjiektazi mutasyona uğratılmış) veya ATR (ATM ve Rad3 ile ilişkili) protein kinazları tarafından spataksin fosforile edilir (30).

1.8. Ataksi Telenjiektazi

Ataksi-telenjiektazi (A-T); genetik açıdan otozomal resesif geçiş paternine sahip, ilerleyici serebellar ataksi, okülökutanöz telenjiektaziler ve immün yetmezlik ve iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ile karakterize olan çoklu sistemi etkileyen bir hastalıktır (32). Ataksi-telenjiektazi hastalığı Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) geninin nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları sonucu olarak oluşur. ATM geninden eksprese edilen ATM kinaz enzimi çok sayıda substratı fosforile eden ve hücre döngüsündeki G2 evresini düzenleyen bir dimerdir. ATM kinaz enzimi sadece çekirdekte değil, çoğalmayan nöronlarda ve Purkinje liflerinin sitoplazmalarında da bulunmaktadır. ATM, deoksitidin kinazı fosforile ettiğinde dNTP havuzlarını korumak için kinaz substrat özgülüğünü deoksitidine doğru değiştirir. Böylece, hücreler DNA'nın çift zincir kırıklar hasarı oluşumuna neden olacak ajanlarla karşılaştığında ATM ribonükleotit redüktazın upregülasyonunu ve dNTP dengesinin sürdürülmesiyle mitokondriyal stabiliteye katkıda bulunabilir (33).

Ayrıca DNA hasar yanıtının (DDR) birkaç anahtar oyuncusunun inaktivasyonu, Ataksi Telenjiektazi hastalığı (A-T) gibi DNA onarım bozuklukları ve birçok nörodejeneratif hastalıkların nedenini oluşturur. ATM enzimi, DDR'nin fosforilasyon kaskadında kritik rolü olan bir kinazdır. ATM, özellikle DNA hasar sinyalinin başlamasını düzenleyen büyük protein komplekslerinin olduğu yere giderek hasarlı DNA bölgesinde görev alan proteinlerden biridir. Bu protein komplekslerinden biri olan MRN kompleksi DNA çift zincir kırıklarının onarımında görev alır ve ATM'nin ilave proteinleri fosforile eden CHK2 gibi enzimlerle etkileşime girmesi sonrasında DNA hasar sinyalini iletir.

A-T hastalarının dejenere olmuş serebellumunda önemli ölçüde DNA çift zincir kırık hasarının bi-

rikimi vardır ve bu kırıklar, rastgele olmayan bir biçimde meydana gelmiştir.

Sonuç olarak ATM enzimi DNA onarımında son derece kritik role sahiptir. Ancak ATM enziminin mutasyona uğraması ile oluşan A-T vakalarında, DNA hasar yanıtının optimal düzeyde olmadığı ancak alternatif mekanizmaların etkinleştirilmesi ile hasar görmüş DNA'nın onarılmasını sağlayarak ölümcüllüğü önlenabilir (34).

1.9 Friedreich Ataksisi

Hereditör ataksilerin içinde en sık görülen nöromusküler bir hastalık olan Friedreich ataksisi, genetik olarak otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte sporadik olgulara da rastlanmaktadır. MSS'de medulla spinalis ve serebellumdaki dejenerasyon ile özellikle alt ekstremitelerde belirgin güçsüzlük, atrofi, duysal nöropati ve piramidal düzeyde patolojik refleks bulguları ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık frataksin adı verilen gendeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (35). Frataksin proteini hem prokaryotlarda hem de memelilerde demir sülfür kümesi (ISC) sentez düzenleyicisidir ve DNA hasar onarımı için önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle, endojen olarak üretilen oksidatif DNA baz hasarının giderilmesinin, frataksin ekspresyonuna kuvvetle bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Frataksinin, yaygın olarak ISC biyogenezi için bir mitokondriyal demir şaperonu olduğu bilinmektedir. FRDA hastalarında görülen malign rahatsızlıklar, geçici olarak, intronik GAA üçlü tekrarlarına dayanan DNA'nın B formunda olmayan yapılarının (tripleksler veya yapışkan DNA) oluşumuna atfedilmesine rağmen, model sistemlerce bu veri desteklenememiştir. Dolayısıyla, mevcut gözlemler değişmiş ve artık; DNA yapısı ve/veya üçlü tekrar oluşumu yerine, değiştirilmiş frataksin protein seviyelerinin doğrudan bir sonucu olarak düşünülmelidir. DNA-onarım kapasitesinde artış, ISC'den bağımsız tamir ile ilgili değildir. Daha önce, memeli hücrelerinde yapılan oksidatif pürin modifikasyonlarının onarımı büyük ölçüde bakteri Fpg proteininin ökaryotik fonksiyonel homologu olan tamir glikozaz OGG1'in aktivitesine bağlı olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, OGG1, bir ISC proteini değil-

dir ve dolayısıyla onun aktivitesinin frataksine bağımlı olması beklenmemektedir. Sonuç olarak tüm bu bulgular, frataksin aşırı ifade eden hücrelerde artmış DNA onarım kapasitesinin ISC'den bağımsız tamir mekanizmasına ilgili olmayıp, bunun yerine ISC içeren DNA onarım enzimine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (36).

1.10. Kseroderma Pigmentosum (Kseroderma Pigmentozum)

Kseroderma Pigmentosum (XP) otozomal resesif geçişli ender görülen bir hastalıktır. Güneş ışınlarına karşı aşırı duyarlılık gösteren XP hastalarının güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerinde deri kanseri gelişme riski yüksektir. Ayrıca XP hastalarında iştmede bozukluk, anormal konuşma, ataksi, periferik nöropati, yürüme ve konuşma güçlüğü gibi nörolojik anomaliler de görülmektedir (37; 38). XP hastalığında tanımlanan 7 komplementasyon grubundan (XPA-XPG) her biri DNA onarım mekanizması olan NER mekanizmasının farklı basamaklarında dejenerasyona neden olmaktadır. NER mekanizmasının bir çeşidi olan global genom tamir mekanizmasının ilk basamağında yer alan hasarın tanınması işleminde görevli XPC proteindir. Bu proteini eksprese eden XPC genindeki mutasyon, global genom tamir mekanizmasını hasara uğratar. Farklı hastaların XPD geni üzerindeki mutasyon çalışmalarında bazı mutasyonların sadece tamir mekanizmasını etkilediği, bazı mutasyonların ise hem tamir hem de transkripsiyon mekanizmalarını etkilediği gösterilmiştir (38).

2. SONUÇ

Canlılarda DNA hasarı, endojen ya da ekzojen genotoksik ajanlar tarafından oluşturulmaktadır ve canlılığın devamı için bu hasarların onarılması gerekir. Bunun için organizmalarca geliştirilen hasarın çeşidine ve yoğunluğuna bağlı olarak değişen oldukça karmaşık süreçli onarım mekanizmaları vardır (18).

HD'de nükleer DNA onarım mekanizmalarının CAG tekrarlarının instabilitesi sürecine dahil olduğunu göstermektedir. Nükleer DNA onarım mekanizmaları huntingtin mutasyonu ve mutant huntingtin proteininin toksik etkilerinde görevli olduğu ve bu süreçlerde oksidatif stresin de anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca

HD'ye neden olan mutant huntingtin proteininin ekspresyonu genomik DNA'da çift zincir kırıklarına neden olur. Homolog olmayan rekombinasyonda görevli Ku70 proteininin mutant huntingtin proteini ile doğrudan etkileşimi, DNA'daki çift zincir kırıklarındaki artışa neden olur. Genomik DNA ile HD arasındaki ilişki hakkında yeterince veri olmasına rağmen mitokondri DNA'sı ile ilgili yeterli bir bilgi yoktur. Bu yüzden konu elde edilecek yeni bilgilere açıktır (21).

AD vakalarının patogeneğinde yer alan ROS ürünlerinin neden olduğu oksidatif stres, DNA'ya zarar verir. Hastalığın beyin ve diğer dokularda yaptığı olumsuz etki nedeniyle BER mekanizmasının aktivitesi azalır ve hasara uğrayan DNA'nın onarımı tam olarak gerçekleştirilemez (24).

Nöronların post mitotik özelliklerinden dolayı oluşan baz değişimlerinin onarımında görevli NER'in, PD patogeneğinde yer alan dopamin sisteme olan ilgisi, çift zincir içindeki oksidatif değişiklikleri etkileyebilme fonksiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca NER mekanizmasında oksidatif stres ve PD gelişimini engelleyecek spesifik genlerin olduğu varsayılmaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalarla bu genlerin varlığı tespit edilebilir (26).

fALS ile ilişkili olan fused in sarcoma (FUS) proteini çekirdekte yerleşmiştir ve iki adet RNA bağlanma bölgesine ve bir adet terminal nükleer lokalizasyon sinyaline sahiptir. Ayrıca FUS histonlarla etkileşimde olduğu için DNA onarımında da rol oynamaktadır (28).

Hereditör spastik parapleji ilgili olarak; bir helikaz enzimi olan AP5Z1 hem çekirdeğe hem de sitoplazmaya lokalizedir. DSB onarımında bir yolak olan homolog rekombinasyonu oluşturan dört proteinle etkileşime girer. Bu etkileşimin iki ortağı spastik parapleji proteinleri olan spataksin ve spastizindir. DNA hasarına bağlı olarak ATM (ataksi telenjektazi mutasyona uğratılmış) veya ATR (ATM ve Rad3 ile ilişkili) protein kinazları tarafından spataksin fosforile edilir ve böylece onarımın başlatılması sağlanır (30).

Ataksi Telenjektazi ise DNA onarımında son derece kritik role sahip olan ATM enziminin mutasyona uğraması ile meydana gelir. Dolayısıyla DNA onarım yolları bu mutasyon durumundan olumsuz etkilenir. Ancak alternatif meka-

nizmaların etkin hale gelmesiyle ile hasar görmüş DNA'nın onarılmasını sağlayarak hücrelerin ölümcüllüğü önenebilir (34).

Friedreich Ataksisinde ise hastalıkla ilişkili genin ekspresyonu ile oluşan frataksin proteininin aşırı ifade edilen hücrelerde DNA onarım kapasitesini arttırır. Frataksin proteininde meydana gelen mutasyon DNA onarım tepkimelerinin olumsuz yönde etkiler (36).

- 1) XP hastalığı ile ilişkili olduğu bilinen 7 adet XP genlerinde (XPA-XPG) her biri DNA onarım mekanizması olan NER mekanizmasında görevlidir ve bu genlerin her birinin mutasyonu farklı basamaklarında dejenerasyona neden olmaktadır (37; 38).

Sonuç olarak her bir nörodejeneratif hastalık grubunun DNA onarım mekanizmaları ile olan ilişkisi farklıdır. DNA onarım mekanizmaları kimi hastalık gruplarında hücrenin ölümcül etkisini önlemek için alternatif yollar bulurken, kimi hastalık gruplarında ise doğrudan etkilenecek hücre ölümlerine neden olmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Berg JM, Tymoczko, JL, Stryer L. DNA polymerases require a template and primer. In *Biochemistry (5th ed., section 27.2.4)*. New York, NY: W. H. Freeman, 2002.
2. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res* 2004; 567, 1-61.
3. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993; 362, 709-715.
4. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Progress in Neurobiology* 2011; 94: 166-200.
5. Hoeijmakers, JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374.
6. Krokan, HE, Nilsen H., Skorpen F, Otterlei M, Slupphaug G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *FEBS Lett* 2000; 476, 73-77.
7. Mathews LA et al. (eds.), *DNA Repair of Cancer Stem Cells*, DOI 10.1007/978-94-007-4590-2_2, Springer Science+Business Media Dordrecht 2013.
8. Cleaver JE, Lam ET, Revet I. Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and-molecular basis of heterogeneity. *Nat Rev Genet* 2009; 10(11):756-768.
9. Vermeulen W, de Boer J, Citterio E et al. Mammalian nucleotide excision repair and syndromes. *Biochem Soc Trans* 1997; 25(1): 309-315.
10. van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2001; 2(3): 196-206.
11. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001; 27(3): 247-254.
12. Orii, KE, Lee Y, Kondo N, McKinnon PJ. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103, 10017-10022.
13. Iyama T, Wilson DM. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair* 2013; 12(8): 620-636.
14. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008; 129, 391-407.
15. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18, 85-98.
16. Schlacher K, Goodman MF. Lessons from 50 years of SOS DNA-damage-induced mutagenesis. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2007; 8, 587-594.
17. Klug WS, Cumming MR, Spencer CA. *Genetik Kavramlar*, Ankara 2011: 377-382.
18. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. DNA onarım mekanizmaları. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 4(3): 169-177.
19. Friedberg EC, *DNA Repair and Mutagenesis*. 1995, ASM pr. Washington, DC, A short review on the implications of base exci-

- on repair pathway for neurons: relevance to neurodegenerative diseases.
20. Mantha AK, Sarkar B, Tell G. Mitochondrion. 2014 May;16:38-49. doi: 10.1016 / j.mito.2013.10.007. Epub 2013 Nov 9.
 21. Ayala-Pea S. Role of oxidative dna damage in mitochondrial dysfunction and Huntington's disease pathogenesis. Free Radic Biol Med 2013; 62: 102-110.
 22. Huntington's; Disease; Collaborative; Research; Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is unstable on Huntington's Disease chromosomes. Cell 1993; 72: 971-983.
 23. Özkaş D, Öztürk Y, Can Ö. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer Hastalığı. SDÜ Tıp Fak Der 2011; 18: 35-42.
 24. Leandro GS, Sykora P, Bohr VA. The Impact of Base Excision DNA Repair in Age- Related Neurodegenerative Diseases. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2015; 776: 31-39.
 25. Youle R. J., Narendra D. P., Mechanisms of mitophagy. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2011; 12: 9-14.
 26. Sepe S, Milanese C, Gabriels S, Blandini F, Hoeijmakers JHJ, Mastroberardino PG. Inefficient DNA Repair Is an Aging-Related Modifier of Parkinson's Disease. Cell Reports 2016; 15: 1-10.
 27. Özmen ÜS, Özarda Y. Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalığında Biyobelirteçler Türk Klinik Biyokimya Derg 2014; 12(3): 137-146.
 28. Fıncioğulları M, Yavuz B, Koç F. Ö. Boynuz Tutulumuyla Giden Hastalıklar. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2016; 25(4): 269-303.
 29. Shang Y, Huang EJ. Mechanisms of FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. Brain Research 2016; 1647: 65-78.
 30. Giudice TL, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. Experimental Neurology, 2014; 261: 518539.
 31. Özeş B, Battaloğlu E. Hereditör spastik paraparezi: genetikten patogeneze. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi 2011; 4 (2): 93-102.
 32. Uysalol M, Eker N, İncioğlu A, Paslı E. Ataksi Telenjipektazi: Olgu Sunumu. Bakırköy Tıp Dergisi 2007; 3: 73-77.
 33. Fasullo M, Endres L. Nucleotide Salvage Deficiencies, DNA Damage and Neurodegeneration. Int J Mol Sci 2015; 16: 9431-9449.
 34. Marinoglou K. the role of the dna damage response Kinase Ataxia telangiectasia Mutated in neuroprotection. YALE Journal of Biology and Medicine 2012; 85: 469-480.
 35. Toprak GÇ, Kaplan A, Göksu H, Kahramanoğlu M, Erhan ÖL. Friedreich Ataksisinde Anestezi. Fırat Tıp Dergisi 2008; 13: 207-209.
 36. Thierbach R, Drewes G, Fusser M, Voigt A, Kuhlow D, Blume U, Schulz T, Reiche C, Glatt H, Epe B, Steinberg P, Pistow M. The Friedreich's ataxia protein frataxin modulates DNA base excision repair in prokaryotes and mammals. Biochem J 2010; 432: 165-172.
 37. Kılıç SŞ. Kseroderma Pigmentosum. Güncel Pediatri 2004; 2: 137-139.
 38. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. Head and Neck Pathol 2016; 10: 139-144.