

Rola polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w obrębie genów mechanizmów naprawy DNA przez rekombinację RAD51, XRCC2, XRCC3 i XRCC4 w patogenezie raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym

The role of single nucleotide polymorphism (SNP) of DNA repair gene by recombination RAD51, XRCC2, XRCC3 and XRCC4 in postmenopausal breast cancer women

Anna Sobczuk¹, Beata Smolarz², Hanna Romanowicz-Makowska², Tomasz Pertyński¹

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

²Laboratorium Genetyki Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 228-232

Streszczenie

Uszkodzenia DNA człowieka mogą być skutkiem ekspozycji na różnorodne substancje występujące w środowisku zewnętrznym lub wewnątrz komórki. Najwięcej uszkodzeń powstaje w procesach endogennych, przede wszystkim jako konsekwencje błędów w replikacji DNA. W czasie średniego życia człowieka ma miejsce ok. 10^{17} podziałów komórkowych, z których każdy wymaga wprowadzenia we właściwe miejsce 6×10^9 nukleotydów. W ciągu całego życia dochodzi zatem do 6×10^{26} okazji do powstania błędu, mogącego dać początek mutacjom, wynikających jedynie z procesu replikacji. Źródłem uszkodzeń może być także szereg innych procesów endogennych, jak również wiele czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych w środowisku zewnętrznym. Częste zmiany DNA mogłyby mieć śmiertelne konsekwencje dla organizmu, gdyby nie były kontrolowane przez systemy naprawy DNA.

Słowa kluczowe: rak piersi, polimorfizm genowy, naprawa DNA

Summary

Damages in human DNA can be induced by exposure to a variety of substances occurring in external environment or inside the cell. The greatest source of damages is from endogenous processes, notably spontaneous errors in DNA replication. During an average human lifetime 10^{17} cell division can be estimated to take place and each of them requires the incorporation of 6×10^9 nucleotides. In an average lifetime there are 6×10^{26} occasions, following only from the replication, to make an error, which can give rise to a mutation. Many other endogenous processes as well as a variety of physical factors, chemical substances and biological elements in the external environment can be a source of DNA lesions. The high frequency of alteration in DNA would have lethal consequences for organism if not checked by the DNA-repair systems.

Key words: breast cancer, gene polymorphism, DNA repair

Wstęp

Nowotwory złośliwe sutka są najczęstszymi nowotworami u kobiet. W Polsce notuje się prawie 10 tys. nowych przypadków zachorowań rocznie. Oznacza to, że każdego roku na raka piersi zachoruje 30 kobiet na

100 tys. [1]. Umieralność na raka piersi rośnie w tempie 1,6% rocznie, ponieważ wykrywany jest on zbyt późno. Tylko w 20% przypadków chorobę rozpoznaje się we wczesnym stadium zaawansowania, gdy szanse na wyliczenie są bardzo duże. Wśród wszystkich nieleczonych kobiet z rakiem gruczołu piersiowego 10 lat przeży-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Anna Sobczuk**, Laboratorium Genetyki Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

wa 5%. Dla leczonej pacjentki szansa przeżycia następnym 5 lub 10 lat bez postępu lub wznowienia procesu chorobowego jest uzależniona od stopnia zaawansowania schorzenia przy rozpoczęciu leczenia. Średni wskaźnik 10-letnich przeżyć dla wszystkich stopni zaawansowania wynosi ok. 40% [1]. Postęp osiągnięty w badaniach nad rakiem piersi jest nadal niewielki w stosunku do skali problemu, jaki on stanowi. Dotąd nie sprecyzowano konkretnego czynnika przyczynowego powstawania i rozwoju tego nowotworu.

Istotną rolę w zapoczątkowaniu rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego odgrywa wiele czynników, ważne miejsce wśród nich zajmują czynniki genetyczne [2]. Jest mało prawdopodobne, aby analiza zaburzeń jakiegokolwiek jednego genu pozwoliła na wyjaśnienie wszystkich ważnych cech biologicznych nowotworu u człowieka. Złośliwy fenotyp jest prawdopodobnie odzwierciedleniem współdziałania produktów wielu genów i z ich obecności lub braku można domyślać się cech biologicznych guza.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że uszkodzenia DNA są bardzo istotne w patogenezie raka piersi [3–6].

Zmiany DNA powstające w wyniku oddziaływania czynników uszkadzających oraz błędów replikacji mogą mieć dla komórki poważne konsekwencje. By możliwe było jej przetrwanie, konieczne jest istnienie systemów naprawy DNA usuwających uszkodzenia i zmniejszających częstość mutacji. Systemy te wykazują dużą specyficzność substratową i specjalizację. Należą do nich: szlak naprawy przez bezpośrednią rewersję uszkodzenia, wycinanie zasad azotowych, wycinanie nukleotydów, naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych, naprawa przez rekombinację. W usuwaniu uszkodzeń DNA zaangażowanych jest przynajmniej 130 białek [7]. Zmiany w kodujących je genach mogą prowadzić do zwiększenia ogólnej częstości mutacji, rozwoju nowotworów i innych poważnych chorób, w tym dziedzicznych.

Postęp osiągnięty w badaniach nad rakiem piersi jest nadal niewielki w stosunku do skali problemu, jaki on stanowi. Organizmy żywe charakteryzują się wysokim stopniem zmienności genetycznej, odgrywającej kluczową rolę w procesie ewolucji. Jej głównymi źródłami są mutacje (genowe, chromosomowe i genomowe) oraz rekombinacja. Punktowe modyfikacje sekwencji nukleotydów powstałe w wyniku utrwalenia różnorodnych uszkodzeń DNA stanowią pierwotną przyczynę zmienności genetycznej, umożliwiającą powstawanie nowych alleli genów.

Mutacje w genach kodujących białka mają szczególne znaczenie, jeśli powodują zmianę kodowanego aminokwasu na inny (mutacje zmiany sensu) lub kodon stopu (mutacje nonsensowne). Często punktowa modyfikacja genu prowadzi do powstania wariantów gorzej dostosowanych lub nawet letalnych. Mutacja zmiany sensu może nie powodować zaburzeń aktywności białka, jeśli zmieniony aminokwas nie odbiega swy-

mi właściwościami znacząco od poprzedniego, a jeśli nie nastąpiła ona w miejscu o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania cząsteczki białka (np. centrum aktywnym), może nawet być korzystna. Powstające w ten sposób nowe warianty mogą się rozprzestrzenić w populacji, a jeśli co najmniej jeden z nich osiągnie częstość powyżej 1%, wówczas gen ma charakter polimorficzny.

Populacja ludzka cechuje się polimorfizmem wielu *loci* genowych, w tym genów kodujących białka związane z procesami o kluczowym znaczeniu dla przeżycia komórki. Różne warianty genów przyczyniają się do występowania obserwowanej zmienności fenotypowej, m.in. pod względem reakcji na określone leki, wrażliwości na substancje mutagenne i zdolności naprawy DNA. U osób mających niektóre warianty polimorficzne istnieje większe ryzyko rozwoju nowotworów w przypadku ekspozycji na substancje toksyczne niż u osób z bardziej dostosowanymi allelami.

Obniżona zdolność naprawy DNA może być również powodowana występowaniem określonych wariantów polimorficznych białek uczestniczących w szlakach naprawy DNA. Zwykle polimorficzne wersje cechują się aktywnością zbliżoną do typu *dzikiego*, jednak w przypadku występowania takich wariantów w wielu *loci* i ekspozycji na czynniki uszkadzające, ryzyko rozwoju choroby nowotworowej może być większe, co potwierdzają dane epidemiologiczne. Spośród genów związanych ze szlakami naprawy DNA liczne występują jako warianty polimorficzne, niektóre mają nawet po kilka miejsc podstawień aminokwasowych.

Skuteczność naprawy DNA zależy od indywidualnej aktywności wielu białek, należących do wyspecjalizowanych systemów. Zmiany w strukturze pierwszorzędowej mogą z kolei wpływać na ich właściwości i efektywność usuwania uszkodzeń DNA. Zmniejszona zdolność naprawy często stanowi podłoże do rozwoju chorób nowotworowych, zestaw alleli genów kodujących białka naprawcze może więc w dużym stopniu określać indywidualne zdolności usuwania uszkodzeń DNA i podatność na rozwój niektórych schorzeń. Istotne jest więc poznanie wariantów polimorficznych genów związanych z naprawą DNA, ich rozkładu w populacji oraz przeprowadzenie odpowiednich badań epidemiologicznych.

Naprawa przez rekombinację

Naprawa przez rekombinację umożliwia usuwanie szeregu poważnych uszkodzeń DNA, przede wszystkim pęknięć dwuniciowych. Pęknięcia te mogą powodować utratę części chromosomów oraz translokację materiału genetycznego między nimi. Ponadto są one silnymi induktorami programowanej śmierci komórki [8].

U eukariontów istnieją dwa główne szlaki naprawy pęknięć dwuniciowych: rekombinacja homologiczna

(*homologous recombination* – HR) oraz rekombinacja niehomologiczna (*non-homologous end-joining* – NHEJ), ponadto wyróżnić można jeszcze system łączący cechy HR i NHEJ – dopasowanie pojedynczych nici DNA (*single-strand annealing* – SSA). Zwykle w danej grupie systematycznej przeważa jeden ze szlaków, np. u drożdży głównym systemem naprawy pęknięć dwuniciowych jest rekombinacja homologiczna, natomiast u ssaków dominuje rekombinacja niehomologiczna [9].

Rodzaj naprawy u ssaków zależy również od fazy cyklu komórkowego – w fazach G0, G1 i wczesnej S przeważa NHEJ, natomiast w późnej S i G2 zachodzi głównie HR, prawdopodobnie ze względu na dostępność wówczas nieuszkodzonej siostrzanej chromatydy [10].

Rekombinacja homologiczna

Szlak naprawy przez rekombinację homologiczną umożliwia usunięcie uszkodzenia, jednocześnie zapewniając dużą wierność odtwarzania pierwotnej sekwencji zmodyfikowanego DNA. Jako matryca w naprawie uszkodzonego chromosomu wykorzystywana jest cząsteczka DNA cechująca się homologią sekwencyjną, zwykle stanowi ją nieuszkodzony homolog tego chromosomu [11].

Najważniejszym białkiem biorącym udział w naprawie przez rekombinację homologiczną jest RAD51, stanowiący główny składnik kompleksu rekombinacyjnego z białkami pomocniczymi z jednoniciowym fragmentem powstałym na końcu uszkodzonej cząsteczki DNA, tworząc kompleks presynaptyczny, po czym rozpoznaje homologiczną sekwencję w obrębie nieuszkodzonej cząsteczki. Powstanie kompleksu rekombinacyjnego ułatwiają białka pomocnicze, będące paralogami RAD51, w tym RAD51B, C, D, XRCC2 i XRCC3 [12, 13].

Gen *RAD51* jest zlokalizowany na chromosomie 15 (15q15.1), zajmuje 36,99 kpz.

RAD51, białko o masie cząsteczkowej 37 kDa składające się z 339 reszt aminokwasowych [14], odgrywa kluczową rolę w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA przez HR oraz w rekombinacji DNA w trakcie mitozy i mejozy. Białko to stanowi główny komponent kompleksu rekombinacyjnego RAD51/RAD52/RPA. Uczestniczy ono w poszukiwaniu regionów homologii między niciami, tworzeniu kompleksu presynaptycznego (w którego skład wchodzi nici mające ulec wymianie oraz białka związane z rekombinacją) oraz trójniciowego kompleksu synaptycznego. RAD51 promuje wymianę nici (w kierunku 3' → 5' w stosunku do nici tworzącej kompleks presynaptyczny), w trakcie której powstaje heteroduplex i pętla D. Dotychczas nie stwierdzono istnienia wielu wariantów polimorficznych genu *RAD51*, a ze znanych większość znajduje się w intronach, natomiast obecne w eksonach nie są związane z podstawieniami aminokwasowymi. W obrębie tego genu stwierdzono istnienie dwóch miejsc polimorficznych

w regionie 5' niepodlegającym translacji: G135C oraz G172T [15].

Ponieważ RAD51 uczestniczy w naprawie DNA, a ponadto oddziałuje z białkami BRCA, których mutacje są często spotykane w raku piersi, polimorfizm G135C może być powiązany z większym ryzykiem rozwoju tego nowotworu. Stwierdzono, że wariant C może zwiększać ryzyko rozwoju tego raka u nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 [15], nie stwierdzono natomiast jego wpływu na zachorowalność u kobiet bez tych mutacji [16]. Polimorfizm G135C może powodować zmianę sposobu składania mRNA, co z kolei wpływa na funkcjonowanie białka bądź efektywność translacji [15].

W populacji kobiet polskich stwierdzono związek pomiędzy polimorfizmem powtórzeń dwunukleotydomów genu *RAD51* a rakiem piersi. Genotyp CA₁₇ w obszarze 13q12-13 może być czynnikiem ryzyka procesu transformacji nowotworowej w piersi [17].

Paralog białka RAD51 koduje gen *XRCC2* (*X-ray repair cross-complementing group 2*) [18]. *XRCC2* zlokalizowany jest na chromosomie 7 (7q36.1), zajmuje 29,68 kpz. W obrębie genu *XRCC2* stwierdzono obecność dwóch miejsc polimorficznych związanych z podstawieniem aminokwasowym: w eksonie 2 – Ala16Ser i w 3 – Arg188His oraz dwóch w regionach niepodlegających translacji: 5' G-4234C oraz 3' G-41796A [19]. Dotychczas przeprowadzono badania epidemiologiczne polimorfizmu Arg188His. Zgodnie z ich rezultatami, rzadszy wariant 188His (o częstości 0,05 w populacji amerykańskiej) może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, zależność ta jest szczególnie wyraźna w przypadkach choroby u osób młodych, u których nowotwór ten występował także u innych członków rodziny [19]. Ponadto stwierdzono, że podstawienie Arg → His może mieć wpływ na aktywność tego białka [20].

Innym genem, który podobnie jak *XRCC2* koduje białko będące paralogiem RAD51, uczestniczące w rekombinacji homologicznej prawdopodobnie poprzez ułatwianie powstawania kompleksów nukleoproteinowych RAD51 i ich stabilizację, jest gen *XRCC3* (*X-ray repair cross-complementing group 3*). Jest on zlokalizowany na chromosomie 14 (14q32.3) i zajmuje 17,85 kpz [21].

Gen *XRCC3* ma trzy znane miejsca polimorficzne: w regionie 5' 4541 A → G, w pozycji 17 893 A → G oraz w eksonie 7, związane z podstawieniem aminokwasowym Thr241Met [19]. Wariant 241Met występuje w grupach kontrolnych badań epidemiologicznych z częstością 0,23–0,38 [22]. Stwierdzono, że zwiększa on ryzyko zachorowania na nowotwór pęcherza moczowego oraz czerniaka, nie zaobserwowano natomiast takiej zależności dla raka płuc [22].

Dane literaturowe na świecie wskazują na brak związku pomiędzy polimorfizmami genów *XRCC2* i *XRCC3* a rakiem piersi [23]. Wiadomo, że na inaktywację *RAD51*, *RAD52*, *RAD54*, *BRCA1*, *BRCA2* może wpływać utrata heterozygotyczności (LOH) w loci 15q15.1, 12p13, 1p32, 17q21

i 13q12-13 [24], co może prowadzić do rozwoju nowotworu. Utrata heterozygotyczności w genach *RAD51*, *52* i *54* oraz *BRCA1/2* może być związana ze złymi prognozami dla chorych [24]. W populacji kobiet w Polsce chorych na ten nowotwór nie stwierdzono utraty heterozygotyczności w regionie 8q12-q24.1 obejmującym gen *RAD54B* [25]. Natomiast niestabilność mikrosatelitarna w genach *RAD54/54B* może być związana z procesem nowotworzenia w gruczole piersiowym u tych kobiet [26]. W tabeli I przedstawiono niektóre geny biorące udział w procesie naprawy przez rekombinację.

Rekombinacja niehomologiczna

Szlak naprawy DNA przez rekombinację niehomologiczną umożliwia połączenie pękniętych nici, nie wymagając istnienia homologii między nimi, system ten cechuje się więc małą wiernością odtwarzania sekwencji wyjściowej. Pomimo tego może on stanowić główny szlak naprawy pęknięć dwuniciowych w komórkach ssaków [27]. Białkiem, które uczestniczy w rekombinacji niehomologicznej, jest XRCC4. Jego funkcje nie zostały jeszcze bliżej określone, jednakże wiadomo, że oddziałuje ono z ligazą IV i białkiem Ku [28].

Tab. I. Geny naprawy DNA przez rekombinację

Rekombinacja homologiczna		
RAD51	homologiczne parowanie	15q15.1
RAD51L1 (RAD51B)		14q24.1
RAD51C		17q23.2
RAD51L3		17q12
DMC1		22q13.1
XRCC2		7q36.1
XRCC3		14q32.33
RAD52	dotatkowy czynnik biorący udział w rekombinacji	12p13.33
RAD54L	dotatkowy czynnik biorący udział w rekombinacji	1p34.1
RAD54B	dotatkowy czynnik biorący udział w rekombinacji	8q22.1
BRCA1	dotatkowy czynnik transkrypcyjny i rekombinacyjny, ligaza E3 ubikwityny	17q21.31
BRCA2 (FANCD1)	kooperacja z RAD51, niezbędny czynnik	13q13.1
SHFM1 (DSS1)	związany z BRCA2	7q21.3
RAD50	ATP-aza w kompleksie z MRE11A i NBS1	5q23.3
MRE11A	egzonukleaza 3'	11q21
NBS1	zmutowany w zespole Nijmegen	8q21.3
MUS81	strukturalno-specyficzna nukleaza DNA	11q13.1
EME1 (MMS4L)	strukturalno-specyficzna nukleaza DNA	17q21.33
EME2	strukturalno-specyficzna nukleaza DNA	16p13.3
Niehomologiczne scalanie końców DNA		
G22P1 (Ku70)	wiąże zakończenie nici DNA	22q13.2
XRCC5 (Ku80)	wiąże zakończenie nici DNA	2q35
PRKDC	katalityczna podjednostka DNA-zależnej kinazy białkowej	8q11.21
LIG4 ligaza	mutacje w tym genie powodują zespół LIG4	13q33.3
XRCC4	czynnik dotatkowy ligazy	5q14.2
DCLRE1C	nukleaza	10p13

Podsumowanie

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w poznaniu mechanizmów naprawy DNA. Dzięki możliwości szybkiego sekwencjonowania oraz analizy sekwencji DNA pochodzących od różnych organizmów stało się możliwe wykrycie i poznanie struktury oraz funkcji wielu białek systemu naprawy ssaków. Wiedza o tych procesach, ich regulacji oraz o różnych czynnikach wpływających na ich aktywność i wydajność pozwoli w przyszłości na skuteczniejsze zapobieganie wielu chorobom związanym z niedostateczną naprawą uszkodzeń DNA, prowadzącą w konsekwencji do mutacji, niestabilności genomu oraz chorób nowotworowych. Jednak mutacje związane z genami naprawy, zwłaszcza ich zwielokrotnienie w komórkach rakowych, przyczyniają się do nieskuteczności chemioterapii nowotworów. Pogłębienie wiedzy o funkcjonowaniu systemów naprawy DNA u człowieka może pozwolić na opracowanie nowych leków przeciwnowotworowych, a zwłaszcza inhibitorów enzymów naprawy odpowiedzialnych za oporność niektórych rodzajów nowotworów na leczenie.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U. Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w Polsce. Nowotwory 2007; 57 (suppl 1): 15-6.
- Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. J Clin Oncol 2005; 23: 1596-7.
- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1513-30.
- Kuschel B, Auranen A, McBride S, et al. Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. Hum Mol Genet 2002; 11: 1399-407.
- Nowacka-Zawisza M, Brys M, Romanowicz-Makowska H, et al. Dinucleotide repeat polymorphisms of RAD51, BRCA1, BRCA2 gene regions in breast cancer. Pathol Int 2008; 58: 275-81.
- Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Kulig A. Polymorphisms in XRCC1 and ERCC4/XPF DNA repair genes and associations with breast cancer risk in women. Pol Merk Lekarski 2007; 22: 200-3.
- Ronen A, Glickman BW. Human DNA repair genes. Environ Mol Mutagen 2001; 37: 241-83.
- Dikomey E, Dahm Daphi J, Brammer I, et al. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied in nine mammalian cell lines. Int J Radiat Biol 1998; 73: 269-78.
- Cromie GA, Connelly JC, Leach DR. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans. Mol Cell 2001; 8: 1163-74.
- Takata M, Sasaki MS, Sonoda E, et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. EMBO J 1998; 17: 5497-508.
- Sonoda E, Takata M, Yamashita YM, et al. Homologous DNA recombination in vertebrate cells. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 8388-94.
- Masson M, Niedergang C, Schreiber V, et al. XRCC1 is specifically associated with poly (ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. Mol Cell Biol 1998; 18: 3563-71.
- Wiese C, Collins DW, Alcala JS, et al. Interactions involving the Rad51 paralogs Rad51C and XRCC3 in human cells. Nucleic Acids Res 2002; 30: 1001-8.
- Shinohara A, Ogawa H, Matsuda Y, et al. Cloning of human, mouse and fission yeast recombination genes homologous to RAD51 and recA. Nature Genet 1993; 4: 239-43.
- Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, et al. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 955-60.
- Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, Kulig A. Analysis of RAD51 polymorphism and BRCA1 mutations in Polish women with breast cancer. Exp Oncol 2006; 28:156-9.
- Nowacka-Zawisza M, Borys M, Romanowicz-Makowska H, et al. Dinucleotide repeat polymorphisms of RAD51, BRCA1, BRCA2 gene regions in breast cancer. Pathol Int 2008; 58: 275-81.
- Johnson RD, Liu N, Jasin M. Mammalian XRCC2 promotes the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination. Nature 1999; 401: 397-9.
- Mohrenweiser HW, Xi T, Vázquez-Matías J, Jones IM. Identification of 127 amino acid substitution variants in screening 37 DNA repair genes in humans. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1054-64.
- Rafii S, O'Regan P, Xinarianos G, et al. A potential role for the XRCC2 R188H polymorphic site in DNA-damage repair and breast cancer. Hum Mol Genet 2002; 11: 1433-8.
- Tebbs RS, Zhao Y, Tucker JD, et al. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 6354-8.
- Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP, et al. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. Cancer Res 2000; 60: 5612-6.
- Brooks J, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Polymorphisms in RAD51, XRCC2, and XRCC3 are not related to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 1016-9.
- Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G, et al. Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer: pathological correlations. Br J Cancer 1999; 81: 503-9.
- Bryś M, Nowacka-Zawisza M, Romanowicz-Makowska H, et al. Loss of heterozygosity in the RAD54B region is not predictive for breast carcinoma. Pol J Pathol 2007; 58: 3-6.
- Romanowicz-Makowska H, Smolarz B. Analiza utraty heterozygotyczności i niestabilności mikrosatelitarnej genów RAD52, RAD54 i RAD54B oraz mutacji genu BRCA1 w raku piersi. Pol Merk Lek 2006; 126: 5-8.
- Jeggo PA, Tesmer J, Chen DJ. Genetic analysis of ionizing-radiation sensitive mutants of cultured mammalian cell lines. Mutat Res 1991; 254: 125-33.
- Frank KM, Gekiguchi JM, Seidl KJ, et al. Late embryonic lethality and impaired V (D) J recombination in mice lacking DNA ligase IV. Nature 1998; 396: 173-7.