

Kök Hücrelerde DNA Hasarı ve Onarımı

Ceyda DURMAZ¹, Esra ŞEN²

Öz

Kök hücreler, organizmanın yaşamı boyunca kendi kendine çoğalma yeteneğine sahip olan, doğru koşullar altında veya doğru sinyaller verildiğinde organizmayı oluşturan birçok farklı hücre tipine dönüşebilen hücrelerdir. Kök hücreler fizyolojik doku homeostazının sağlanmasında büyük önem taşımaktadır. Kök hücrelerdeki sayısal veya fonksiyonel bozukluklar embriyonik letalite, gelişimsel anomaliler, yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozukluklar ve onkogeneze dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik olaylarla ilişkilendirilmektedir. Endojen veya ekzojen faktörler kök hücrelerin canlılık ve fonksiyonuna yönelik tehditler oluşturmaktadır. İntraselüler ve ekstraselüler streslerin sebep olduğu hücresel değişiklikler DNA hasarlarına yol açmaktadır. DNA hasarlarını onaran tamir mekanizmaları hücrenin genomik kararlılığının sürdürülmesinde etkilidir. DNA hasarlarının onarılamaması ve kök hücre bütünlüğünün bozulması sonucunda hücre apoptozu ve hücresel yaşlanma meydana gelmektedir. Hücre, genomik bütünlüğünü korumak, oluşan DNA hasarının zararlı sonuçlarını azaltmak ve DNA üzerinde meydana gelen hasar onarımını gerçekleştirebilmek için hücre siklusu kontrol noktaları ve hücre ölüm yolları gibi mekanizmalara sahiptir. Bunlara ek olarak, antioksidanlar ve farmakolojik ilaçlar da organizmada oluşan hasar ve stresin giderilmesinde rol oynayan hücre içi tamir mekanizmalarına destek vererek oluşan hücresel hasarların boyutunun azalmasında etkili olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kök Hücre, DNA hasarı, DNA hasarı onarımı

DNA Damage and Repair In Stem Cells

Abstract

Stem cells are cells that are capable of self-replication indefinitely throughout the life of the organism, which can transform into many different cell types that make up the organism under the right conditions or when given the right signals. Stem cells have a great importance in ensuring physiological tissue homeostasis. Numerical or functional disorders in various stem cells are associated with pathophysiological events, including embryonic lethality, developmental anomalies, aging-related degenerative disorders, and oncogenesis. Endogenous or exogenous factors pose threats to the viability and function of stem cells. DNA damage occurs as a result of changes caused by intracellular and extracellular stresses. Repair mechanisms that repair these damage points have an effect on maintaining genomic stability. Cell apoptosis and cellular senescence occur as a result of not repairing DNA damages and deterioration of stem cell integrity. The cell has mechanisms such as cell cycle checkpoints and cell death pathways in

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ceydadurmaz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3588-1798

² İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, esrasen2@aydin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3739-3384

Yazışma Adresi: Esra Şen, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye. Tel: 4441428 E-posta: esrasen2@aydin.edu.tr ORCID: 0000-0002-3739-3384

Geliş Tarihi: 01 Nisan 2021- Kabul Tarihi: 20 Nisan 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v05i1003

order to maintain its genomic integrity, reduce the harmful consequences of DNA damage, and perform damage repair on DNA. In addition to intracellular repair systems that are involved in repairing damage and stress in the organism, antioxidants and pharmacological drugs used endogenously can also be effective in reducing the size of damage.

Key Words: Stem cells, DNA damage, DNA damage repair

Giriş

Kök hücreler, ökaryotik organizmalarda fizyolojik doku homeostazının sağlanması için önemlidir. Kök hücrelerdeki sayısal veya fonksiyonel bozukluklar, embriyonik letalite, gelişimsel anomaliler, yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozukluklar ve onkogeneze dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik olaylarla ilişkilendirilmiştir (1). Çoğu neoplazm, onkogenezi yönlendiren ve tümör ilerlemesini destekleyen bir kanser kök hücresi popülasyonu içermektedir (2). Kök hücreler farklılaşırken kendini yenilemektedirler (3). On yıl öncesine kadar, kök hücrelerin diğer hücre türlerine farklılaşma yeteneklerini kaybedeceği düşünülmekteydi. Ancak, tamamen farklılaşmış hücreler bile, belirli bir uyarın ile kök hücrelere farklılaşabilmektedirler. Böyle bir plastisite, fizyolojik doku onarımını desteklemenin yanı sıra indüklenabilir pluripotent kök hücrelerin üretilmesine izin vermektedir. Endojen veya ekzojen faktörler kök hücrelerin canlılık ve fonksiyonuna yönelik tehditler oluşturmaktadır (4). Bu faktörler kök hücrelerde DNA hasarı meydana getirmektedir. DNA hasarı, doku ve organizma homeostazı için yıkıcı sonuçlara sebep olmaktadır (5).

Embriyonik Kök Hücrelerde DNA Hasarı

Embriyonik kök hücreler, gelişimde önemli bir role sahip olan pluripotent hücreler olup farklı hücre soylarını oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. Embriyonik kök hücreler, benzersiz

bir deneysel model oluşturmanın yanı sıra, rejeneratif tıpta potansiyel bir terapötik araç olarak da önem arz ederler (6). Embriyonik kök hücreler, DNA hasarlarının belirlenmesi ve onarılmasını sağlayan tamir mekanizmalarına sahiptirler (7). Embriyonik kök hücreler, DNA onarım mekanizmasının çok sayıda bileşenini yüksek oranda ifade etmesi nedeniyle, çeşitli DNA hasarlarını farklılaşmış hücrelerden çok daha verimli bir şekilde onarabilme yeteneğine sahiptirler (8,9). Embriyonik kök hücreler DNA hasarı giderilemediğinde, düzenlenmiş hücre ölümüne girerek ya da pluripotensini kaybederek genetik hasarların yayılmasını önlemektedir. Embriyonik kök hücreler, DNA hasar yanıtı ile ilişkili düzenlenmiş hücre ölümünü uyarmak için, apoptoz regülatörü olan BCL-2 ilişkili X (BAX) proteinini yapısal olarak aktif bir şekilde golgi aygıtında bulundurmakta ve hızlı bir şekilde mitokondriye translokasyonunu gerçekleştirmektedirler (10). p53, NANOG (Nanog homeobox) ve POU5F1 (POU sınıf 5 homeobox 1, aynı zamanda OCT3/4 olarak da bilinir) gibi transkripsiyon faktörlerini baskılayıp, farklılaşma ile ilişkili genleri aktive ederek pluripotensiyi kaybını desteklerler (11,12). p53, hasarın boyutuna bağlı olarak DNA onarımını destekleme ya da düzenlenmiş hücre ölümünü başlatma kapasitesini yansıtmaktadır. Bu nedenle embriyonik kök hücreler, endojen genotoksinleri tamponlayarak oluşan hasarları doğru bir şekilde onarmakta, hasar onarımı tamamlandığında hücre siklusunu durdurmakta ve mutasyonların

stabilizasyonunu etkili bir şekilde önlemektedirler (13).

Yetişkin Kök Hücrelerde DNA Hasarı

Yetişkin kök hücreler, doku homeostazı ve yara onarımına katkıda bulunan multipotent hücrelerdir. Yetişkin kök hücreler, hücre siklusunun G0 fazında (sessiz faz=dinlenme hali) uzun süre kalabilir ya da buldukları mikroçevresel şartlara bağlı olarak mutasyon biriktirmeye eğilimli hale gelebilirler (13).

Hematopoetik Kök Hücrelerde DNA Hasarı

Hematopoetik kök hücreler, miyeloid ya da lenfoid progenitörleri oluşturmak üzere asimetric bölünme gerçekleştirerek yaşam boyunca hematopoezi korumaktadırlar. Hematopoetik kök hücreler, aktif ve inaktif (rezerv) hücrelerden oluşmaktadırlar. Aktif hücreler hematopoezi desteklerken, inaktif hücreler hematopoetik kök hücre havuzunun korunmasını sağlamaktadırlar (14). Hematopoetik kök hücreler, replikasyon stresi ve mikroçevresel genotoksinler dahil olmak üzere endojen ve ekzojen kaynaklar tarafından oluşan DNA hasarı sonucunda mutasyona uğramaktadırlar (15). DNA onarım basamaklarında meydana gelen hatalar, hücre siklusundaki düzensizlikler, replikasyon stresi ve reaktif oksijen türlerinin artışı hematopoetik kök hücrelerin yaşlanmasına sebep olmaktadır (16). Endojen aldehytler ve telomer kısalması, hematopoetik kök hücre havuzunda DNA hasarına yol açan esas faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda, inflamasyonun hematopoetik kök hücrelerde genotoksik etkilere yol açtığı ve farelerde lökomogenez üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (13,17,18). Hematopoetik kök hücreler, hipoksik bir ortamda bulunduğundan reaktif oksijen türlerinin üretimi azalmaktadır

ve glikolize dayalı düşük bir metabolik aktivite göstermektedirler (13). Bunun yanı sıra hematopoetik kök hücreler, Forkhead box O (FOXO) sinyal yolağını ve otofajiyi etkinleştirerek oksidatif stresi sınırlamaktadırlar. p53 ise, hasar onarımının yanı sıra düzenlenmiş hücre ölümü veya hücre yaşlanma yoluyla genetik hasar biriktiren hematopoetik kök hücreleri kontrol etmektedir (19,20).

Non-Hematopoetik Kök Hücrelerde DNA Hasarı

Non-hematopoetik yetişkin kök hücrelerin genotoksik strese duyarlılığı, hücrelerin proliferasyon hızına ve rejenerasyon kapasitesine bağlıdır. Bağırsak epiteli gibi dokular endojen ve ekzojen faktörlerin neden olduğu DNA hasarına karşı oldukça hassastır. İnaktif yetişkin kök hücreler, doku homeostazı için gerekli olan ve DNA'ya zarar veren maddelere karşı direnç göstermektedirler (21). Saç folikülü kök hücreleri düzenlenmiş hücre ölümünü önlemek amacıyla DNA çift zincir kırıklarına yanıt olarak NHEJ (Non-homologous end joining) tamir mekanizmasını hızlıca başlatmakta ve sitoprotektif bir protein olan BCL-2'yi up-regüle etmektedir (22). Benzer şekilde, iskelet kası kök hücreleri, DNA bağımlı protein kinaz katalitik alt birimi aracılığıyla radyasyonun neden olduğu DNA çift zincir kırıklarını doğru bir şekilde tamir etmektedir. İnaktif yetişkin kök hücreler genellikle genotoksinlere karşı dirençlidir ve yüksek iyileşme potansiyeline sahiptirler (23,24).

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerde DNA Hasarı

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler, klinik müdahalelerin geliştirilmesi için umut vaat edici sonuçları olan yeniden

programlama yöntemi ile elde edilen hücrelerdir. Yeniden programlama yönteminde etkili olan faktörlerinin eksprese edilmesi, DNA replikasyonunu indüklerken, oksidatif stres oluşmasına sebep olur. Oksidatif stres oluşumu, Chk1'in (Checkpoint kinase 1) up-regülasyonunun dışında, nükleosit veya antioksidan takviyesi ile de önlenmektedir (25). İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerdeki replikasyon stresi, anormal karyotiplerin oluşmasıyla artmaktadır. DNA tamir mekanizmalarındaki hatalar ve hatalı DNA onarımı indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde genetik kararsızlığın oluşmasına neden olmaktadır (26,27). Genetik kararsızlığın oluşmaması için, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin klinik uygulamasından önce DNA tamir mekanizmalarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. p53 aktivasyonu, hücre siklus arrestini, düzenlenmiş hücre ölümünü ya da hücrel yaşlanmayı indükleyerek hücrenin yeniden programlanmasında işlev görmektedir. p53 aktivasyonunun, indüklenmiş pluripotent kök hücre oluşumunu, genetik kararsızlığı ve tümörijenik potansiyeli arttırdığı gösterilmiştir. Somatik hücrelerin yeniden programlanması sürecinde, DNA onarım aktivitesi ile p53 aktivasyonu arasındaki bir denge bulunmaktadır (28). İndüklenmiş pluripotent kök hücreler, baz eksizyonunun onarımı, nükleotid eksizyon onarımı, hatalı DNA eşleşmesinin onarımı gibi çok sayıda DNA tamir mekanizmalarına sahip olduklarından DNA zincir kırıklarını verimli bir şekilde tamir edebilmektedir. Bunun yanı sıra, anaerobik glikoliz yoluyla enerji üreterek ve güçlü antioksidan yanıtlar oluşturarak reaktif oksijen türleri seviyelerini sınırlandırabilmektedir (29). Sonuç olarak, indüklenmiş pluripotent kök

hücreler embriyonik kök hücrelere benzer şekilde DNA hasarını onarmakta veya kontrol etmektedir (13).

Kök Hücrelerde DNA Hasarı Onarımı

DNA hasarı onarımı, hasarın spesifik formlarını tespit ve kontrol eden karmaşık bir moleküler sinyal ağını ifade etmektedir. Kontrol mekanizması, tolere edilemez hasarlara sahip hücrelerin onarımını veya inaktivasyonunu (düzenlenmiş hücre ölümü veya hücrel yaşlanma yoluyla) içermektedir (13).

• *Baz Eksizyon Onarımı:* DNA çift sarmalını önemli ölçüde bozmayan DNA hasarlarını ele almaktadır. Hasarlı baz, DNA polimeraz β (Pol β) ve DNA ligaz I veya DNA ligaz III ile onarımı başlatan APEX1 (apurinik/apirimidinik endodeoksiribonükleaz1) tarafından tanınan bir abazik bölge oluşturmak için eksize edilmektedir (30). Bu bölgeler, endonükleazlar ile kesilmekte, kesim sonrası oluşan tek sarmal zinciri kısa yamalı ya da uzun yamalı onarım yolları ile tamir edilmektedir. Kısa yamalı ve uzun yamalı onarım yollarından hangisinin aktif halde olacağı hücre siklusu tarafından belirlenmektedir. Kısa yamalı onarım yolağında poli (ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP-1) ya da PARP-2 kesim bölgelerine gelmekte, XRCC1 (X-ray repair cross-complementing protein 1) ve DNA polimeraz β (Pol β) proteinlerini onarım bölgelerine taşımakta ve oluşan boşluğa DNA ligaz III tarafından fosfodiester bağı ile bağlanarak onarım tamamlanmaktadır. Uzun yamalı onarım yolağında ise, PARP-1 veya PARP-2, XRCC1 ile PNK (polinükleotid kinaz) proteinleri onarım bölgesine gelmekte ve burada yer alan 5' fosfat ve 3' hidroksil gruplarına çevrilmektedir. DNA polimeraz δ/ϵ ve FEN1 (Flap endonükleaz-1) protein kompleksleri tarafından oluşan boşluklar

doldurulmakta, DNA ligaz III tarafından fosfodiester bağı ile bağlanarak onarım tamamlanmaktadır (31).

- *Nükleotid Eksizyon Onarımı:* Çift sarmalları bozan radikal eklentileri olmak üzere geniş bir DNA hasarını onarmaktadır. Heliks distorsiyonuna neden olan hasarların onarımında, hasarlı DNA üzerinde büyük eklentiler oluşturarak eksizyon nükleaz enzimi tarafından tamir edilmektedir (32-34). Onarım mekanizmasında temel olarak, hasarın tanınması ve hasarlı bölgeye bağlanması, 24-32 nükleotid uzunluğundaki oligomerlerin kesilip-çıkartılması, kesilen oligomerin salınması ile ortaya çıkan boşluğun sentez ile doldurulması ve ligasyon basamakları yer almaktadır (32,35,36).

- *Hatalı DNA Eşleşme Onarımı:* DNA replikasyonu sırasında DNA polimeraz enzimi tarafından eklenen hatalı nükleotidleri düzelten onarım mekanizmasıdır (35). MSH2/MSH6 (MutS homolog) heterodimerleri (MutS α olarak bilinir) veya MSH2/MSH3 heterodimerleri (MutS β olarak bilinir) tarafından tanınan temel uyumsuzlukları, insersiyon veya delesyonları düzeltmektedir (13). MutS 1 ve MutS 2 hatalı baz-baz değişimlerini onarırken, MSH2-MSH3 kompleksi ise 2-10 arasında hatalı baz-baz eşleşmelerini onarmaktadır (31). MLH1 (MutL homolog 1) ve PMS2 (Protein Mismatch repair System component) heterodimerleri hatalı eşleşme onarımı için gerekli olan diğer proteinler arasındaki etkileşimi düzenlemektedir. PCNA (proliferating cell nuclear antigen), EXO-1 (ekzonükleaz 1), DNA polimeraz, replikasyon faktörleri ve helikazları içermektedir (35).

DNA Çift Zincir Kırığı Onarımı: Genetik bütünlüğün kaybıyla sonuçlanan kromozomal kırıklar olarak bilinen DNA zincir kırıkları, başta iyonize radyasyon olmak üzere DNA'ya zarar veren fiziksel ve kimyasal ajanlar tarafından indüklenmektedir (35). Tamir edilmeyen zincir kırıkları **hücre ölümüne**, yanlış tamir edilen zincir kırıkları ise kromozom translokasyonuna ve kansere neden olabilmektedir (33,36,37). Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uç birleştirme mekanizmaları ile çift zincir kırıklarının tamiri yapılırken, tamir için seçilecek mekanizma hücre siklusuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (33,35).

Sonuç

Kök hücrelerin kendini yenilemeleri, protoonkogenlerin ve tümör baskılayıcıların karşılıklı dengesi ile meydana gelir. Bu dengede ortaya çıkabilecek değişiklikler, hücre hasarına, anormal hücre bölünmelerine, hücre yaşlanmaya ve hücre ölümüne neden olur. Kök hücreler yaşam döngüsü içerisinde, kendini yenileme, bölünme özelliğinin yanı sıra farklılaşmamış yapısını da koruyabilmektedir. Kök hücrelerin bu özelliklerini sürdürmesinde genom bütünlüğünü bozan reaktif oksijen türlerinin yarattığı hasarın giderilmesinde görev alan DNA tamir mekanizmaları, endojen ve ekzojen antioksidanlar etkilidir. Bu ajanların hasarlı ve yaşlanan kök hücrelere terapötik etkiler sağladığı görülmektedir. Yapılan tüm araştırmalar ışığında, kök hücrelerin tamir ve tedavi mekanizmalarında etkili olacak endojen ve ekzojen yöntemlerin değerlendirilmesi ve kullanılan ajanların doz optimizasyonlarının yapılması ile daha etkin sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Goodell MA, Rando TA. Stem cells and healthy aging. *Science* 2015; 350(6265):1199-204. doi: 10.1126/science.aab3388.
2. Kreso A, Van Galen P, Pedley NM, et al. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer. *Nat Med* 2014; 20(1):29-36. doi: 10.1038/nm.3418.
3. Blanpain C, Simons BD. Unravelling stem cell dynamics by lineage tracing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(8):489-502. doi: 10.1038/nrm3625.
4. Blanpain C, Mohrin M, Sotiropoulou PA, et al. DNA-damage response in tissue-specific and cancer stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):16-29. doi: 10.1016/j.stem.2010.12.012.
5. Behrens A, Van Deursen JM, Rudolph KL, et al. Impact of genomic damage and ageing on stem cell function. *Nat Cell Biol* 2014; 16(3):201-7. doi: 10.1038/ncb2928.
6. Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(10):681-92. doi: 10.1038/nrd4738.
7. Kapinas K, Grandy R, Ghule P, et al. The abbreviated pluripotent cell cycle. *J Cell Physiol* 2013; 228(1):9-20. doi: 10.1002/jcp.24104.
8. Ahuja AK, Jodkowska K, Teloni F, et al. A short G1 phase imposes constitutive replication stress and fork remodelling in mouse embryonic stem cells. *Nat Commun* 2016; 7(1):1-11. doi: 10.1038/ncomms10660.
9. Maynard S, Swistowska AM, Lee JW, et al. Human embryonic stem cells have enhanced repair of multiple forms of DNA damage. *Stem Cells* 2008; 26(9):2266-74. doi: 10.1634/stemcells.2007-1041.
10. Liu S, Uppal H, Demaria M, et al. Simvastatin suppresses breast cancer cell proliferation induced by senescent cells. *Sci Rep* 2015; 14(5):17895. doi: 10.1038/srep17895.
11. Li M, He Y, Dubois W, et al. Distinct regulatory mechanisms and functions for p53-activated and p53-repressed DNA damage response genes in embryonic stem cells. *Mol Cell* 2012; 46(1):30-42. doi: 10.1016/j.molcel.2012.01.020.
12. Gonzales KAU, Liang H, Lim YS, et al. Deterministic restriction on pluripotent state dissolution by cell-cycle pathways. *Cell* 2015;162(3):564-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.001>.
13. Vitale I, Manic G, De Maria R, et al. DNA damage in stem cells. *Mol Cell* 2017;66(3):306-19. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.006.
14. Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* 2010;327(5965):542-5. doi: 10.1126/science.1180794.
15. Adams PD, Jasper H, Rudolph KL. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer. *Cell Stem Cell* 2015; 16(6):601-12. doi: 10.1016/j.stem.2015.05.002.
16. Kowalczyk MS, Tirosh I, Heckl D, et al. Single-cell RNA-seq reveals changes in cell cycle and differentiation programs upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome Res* 2015; 25(12):1860-72. doi: 10.1101/gr.192237.115.
17. Zambetti NA, Ping Z, Chen S, et al. Mesenchymal inflammation drives genotoxic stress in hematopoietic stem cells

- and predicts disease evolution in human pre-leukemia. *Cell Stem Cell* 2016;19(5):613-27. doi: 10.1016/j.stem.2016.08.021.
18. Beerman I, Seita J, Inlay MA, et al. Quiescent hematopoietic stem cells accumulate DNA damage during aging that is repaired upon entry into cell cycle. *Cell Stem Cell* 2014;15(1):37-50. doi: 10.1016/j.stem.2014.04.016.
19. Wang J, Lu X, Sakk V, et al. Senescence and apoptosis block hematopoietic activation of quiescent hematopoietic stem cells with short telomeres. *Blood* 2014; 124(22):3237-40. doi: 10.1182/blood-2014-04-568055.
20. Mortensen M, Soilleux EJ, Djordjevic G, et al. The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance. *J Exp Med* 2011;208(3):455-67. doi: 10.1084/jem.20101145.
21. Mandal PK, Blanpain C, Rossi DJ. DNA damage response in adult stem cells: pathways and consequences. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(3):198-202. doi: 10.1038/nrm3060.
22. Chang CH, Zhang M, Rajapakshe K, et al. Mammary stem cells and tumor-initiating cells are more resistant to apoptosis and exhibit increased DNA repair activity in response to DNA damage. *Stem Cell Reports* 2015; 5(3):378-91. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.07.009.
23. Sotiropoulou PA, Candi A, Mascré G, et al. Bcl-2 and accelerated DNA repair mediates resistance of hair follicle bulge stem cells to DNA-damage-induced cell death. *Nat Cell Biol* 2010; 12(6):572-82. doi: 10.1038/ncb2059.
24. Ferdousi LV, Rocheteau P, Chayot R, et al. More efficient repair of DNA double-strand breaks in skeletal muscle stem cells compared to their committed progeny. *Stem Cell Res* 2014;13(3):492-507. doi: 10.1016/j.scr.2014.08.005.
25. Ji J, Sharma V, Qi S, et al. Antioxidant supplementation reduces genomic aberrations in human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014; 2(1):44-51. doi: 10.1016/j.stemcr.2013.11.004.
26. Felgentreff K, Du L, Weinacht KG, et al. Differential role of nonhomologous end joining factors in the generation, DNA damage response, and myeloid differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111(24):8889-94. doi: 10.1073/pnas.1323649111.
27. Lamm N, Ben-David U, Golan-Lev T, et al. Genomic instability in human pluripotent stem cells arises from replicative stress and chromosome condensation defects. *Cell Stem Cell* 2016; 18(2):253-61. doi: 10.1016/j.stem.2015.11.003.
28. Rivlin N, Koifman G, Rotter V. p53 orchestrates between normal differentiation and cancer. *Semin Cancer Biol* 2015; 32:10-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.12.006.
29. Dannenmann B, Lehle S, Hildebrand DG, et al. High glutathione and glutathione peroxidase-2 levels mediate cell-type-specific DNA damage protection in human induced pluripotent stem cells. *Stem cell reports* 2015; 4(5):886-98. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.04.004.
30. Krokan HE, Bjoras M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(4):a012583. doi: 10.1101/cshperspect.a012583.
31. Kavaklı H, Gül Ş, Berkel Ç, et al. Kanserde Dna Tamiri ve Tedavide Dna Tamir Yolakları. Ed: Yusuf Baran, Kanser Moleküler Biyolojisi.

1. basım. Kısayol matbaacılık; 2018. ss. 173-84.
32. Lee TH, Kang TH. DNA oxidation and excision repair pathways. *Int J Mol Sci* 2019; 20(23):6092. doi: 10.3390/ijms20236092.
33. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 2017; 58(5):235-63. doi: 10.1002/em.22087.
34. Limpose KL, Corbett AH, Doetsch PW. BERing the burden of damage: Pathway crosstalk and posttranslational modification of base excision repair proteins regulate DNA damage management. *DNA repair* 2017; 56:51-64. doi: 10.1016/j.dnarep.2017.06.007.
35. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. Dna Onarım Mekanizmaları. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2015; 4(3):169-77. DOI:10.5505/bsbd.2015.52523.
36. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(2):61-70. pdf_TKB_120.pdf (dergisi.org).
37. Stinglele J, Bellelli R, Boulton SJ. Mechanisms of DNA-protein crosslink repair. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(9):563-73. doi: 10.1038/nrm.2017.56.