

DNA 이중나선파손의 수복 과정과 이와 연관된 두경부암 발생 유전자

오정환* · 이덕원** · 류동목**

*경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

**경희대학교 동서신의학병원 치의학전문대학원부속병원 구강악안면외과

Abstract

PATHWAYS AND GENES OF DNA DOUBLE-STRAND BREAK REPAIR ASSOCIATED WITH HEAD AND NECK CANCER

Jung-Hwan Oh*, Deok-Won Lee**, Dong-Mok Ryu**

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyung-Hee University

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental Hospital, East-West Neo Medical Center, Kyung-Hee University

DNA double-strand breaks (DSBs) occur commonly in the all living and in cycling cells. They constitute one of the most severe form of DNA damage, because they affect both strand of DNA. DSBs result in cell death or a genetic alterations including deletion, loss of heterozygosity, translocation, and chromosome loss. DSBs arise from endogenous sources like metabolic products and reactive oxygen, and also exogenous factors like ionizing radiation. Defective DNA DSBs can lead to toxicity and large scale sequence rearrangement that can cause cancer and promote premature aging. There are two major pathways for their repair: homologous recombination(HR) and non-homologous end-joining(NHEJ). The HR pathway is a known "error-free" repair mechanism, in which a homologous sister chromatid serves as a template. NHEJ, on the other hand, is a "error-prone" pathway, in which the two termini of the broken DNA molecule are used to form compatible ends that are directly ligated.

This review aims to provide a fundamental understanding of how HR and NHEJ pathways operate, cause genome instability, and what kind of genes during the pathways are associated with head and neck cancer.

Key words

DNA double-strand breaks(DSBs), Homologous recombination(HR), Non-homologous end-joining(NHEJ), Cancer.

I. 서론

유전 정보의 보전은 이중나선파손 (double-strand breaks, DSBs)과 같은 DNA 손상을 어떻게 정확하게 수복할 수 있는 지에 달려있다. 하나의 DSB로 유전자 정보를 포함한 1억 개 이상의 염기쌍이 소실될 수 있으며, 비정상적인 DSBs의 수복은 세포의 사멸 또는 유전자의 결손, 전위, 이형접합체의 소실, 그리고 유전체 상실 등과 같은 유전자 변형을 초래하고 부정확하게 복구된 DSBs는 세포의 사멸, 변형, 암발생 등의 원인이 될 수 있다.

DSBs는 두 개의 DNA 사슬 모두에 영향을 미치는 가장 심하고 위험한 형태의 DNA 손상인데, 내인성으로 세포호

흡에 의하여 발생하는 반응성 산소부산물, 유사분열 과정 중의 물리적 스트레스, 외인성으로 이온화된 방사선 노출, 화학약품, 자외선, 항암치료제 등에 의하여 발생할 수 있으며, 뉴클레아제에 의한 V(D)J 재조합, class-switch 재조합, 감수분열 등과 같은 유전체 재조합 과정에서도 발생할 수 있다¹⁾.

DSBs 수복에는 상동 재조합 (homologous recombination, HR)과 비상동 말단결합 (non-homologous end-joining, NHEJ) 두 가지의 경로가 있다. HR과 NHEJ의 큰 차이점은 수복과정에 모형으로 사용되는 상동 염기서열의 길이차이이다. HR에는 자매염색분체(sister chromatid)나 100bp 이상의 상동 염기서열이 사용되는 반면, NHEJ에는 1-6개의 작은 상동 염기서열 (microhomology)가 사용된다²⁾. 따라서 HR은 NHEJ에 비하여 정확한 염기 서열을 수복할 수 있는 "error-free pathway"로 알려져 있는 반면, NHEJ는 작은 미세상동성이 사용되어 유전자가 잠재적으로 원형과 다른 염기 서열로도 수복되는 경향이 있어 "error-prone pathway"라고도 한다. HR은 주로 박테리아와 이스트의 주

이 덕 원

우편번호 134-727 서울시 강동구 상일동 149번지
경희대학교 동서신의학병원 치의학전문대학원부속병원 구강악안면외과
Dong-Mok Ryu
Dept. of OMFS, Dental Hospital, East-West Neo Medical Center, Kyung-Hee University
149 Sangil-Dong, Gangdong-Gu, Seoul, 134-727, Korea
Tel: 82-2-440-7500 Fax: 82-2-440-7549
E-mail: verycutebear@hanmail.net

된 수복과정이고 NHEJ는 포유류의 체세포의 주된 수복과정이다.

저자들은 문헌고찰을 통해 이중나선파손 수복의 두 가지 핵심적인 경로인 HR과 NHEJ의 기전을 알아보고 어떻게 유전체 불안정을 야기하는지, 그리고 수복경로에 관여하는 어떤 유전자들이 어떻게 두경부암 발생에 영향을 미치는지에 대한 이해를 넓히고자 하였다.

II. 상동 재조합(homologous recombination, HR)

HR은 DSBs의 수복과정의 중요한 부분 중 하나로 파손 부위의 수복을 위한 모형으로 자매염색분체, 상동염색체, 또는 같거나 다른 염색체에 존재하는 반복서열이 사용된다. 이러한 상동 염기서열을 모형으로 하는 수복은 파손되거나 결손된 DNA 서열의 정보를 정확하게 수복할 수 있다. 모형이 원래의 염기서열과 완벽하게 같을 경우 수복된 염기서열도 100% 동일하겠지만, 만약 수복중합효소가 복제중합효소보다 더 오류 경향이 있다면 손상부위 수복 후 점돌연변이가 생길 가능성도 있다³⁾. 자매염색분체가 사용된 경우를 제외하고 완벽하게 동일하지 않은 모형이 사용된 경우, HR에 의하여 이형접합체의 소실을 초래하여 비파손(공여부) 좌위에서 파손부(수여부)로 유전 정보가 전달되는 유전자 개조가 발생할 수도 있다⁴⁾.

HR 수복 경로는 손상되거나 불일치하는 DNA 말단을 제거하고 짧은 단일가닥 DNA (single stranded DNA, ssDNA)를 노출시키는 DSB의 5' to 3' 말단 처리과정으로 시작되는데, 이 과정은 효모의 경우에는 Mre11/Rad50/ Nbs1 (MRN) 복합체, Exo 1에 의하여 조절된다. RPA가 3' ssDNA 말단에 결합하고, 이것은 RAD 52와 두 개의 RAD51 이성체인 RAD55, RAD57에 의하여 조절되는 반응에 의하여 후에 RAD51로 대체된다. RAD51 핵단백질 필라멘트(nucleoprotein filament)는 상동 염기서열을 찾고 찾은 사슬로 침투하는데, 이 과정은 RAD54에 의해 촉진된다. 핵단백질 필라멘트가 자매염색분체로 침투하여 소위 D-loop라고 불리는 이형중복 DNA를 형성한다. 사슬 침투 후에 손상부위의 유전자 정보를 회복시키는 DNA 합성이 일어난다. D-loop의 다른 편으로는 X자 형태의 구조물이 생기는데 이를 "Holliday 접합"이라 하고, 이것은 이형중복 그리고 동형중복 사이의 경계를 형성한다. 몇몇 단백질이 Holliday 접합에 결합하여 이 교차부위의 이동방향을 조절할 수 있는데 이를 "가지이동(branch migration)"이라고 한다. 만약 결합이 복제와 동일한 방향으로 움직인다면 새로운 사슬이 합성된다.

Srs2 헬리카아제는 ssDNA로부터 RAD51을 분리하여 침투한 사슬과 상보적인 공여사슬이 정상적인 염기쌍을 형성하고 DNA 중합효소에 의해 사슬이 연장되도록 한다. 연장된 사슬은 분리되고 반대편의 비침투 사슬에 결합된다. 마지막으로 틱새 부위가 제거되고 리가아제에 의하여 빈

틈이 채워지면 과정이 끝나게 된다 (Fig. 1).

HR경로에는 synthesis-dependent strand annealing pathway (SDSA), 전형적인 이중Holliday 접합모델, 그리고 single-strand annealing (SSA) 세 가지가 있다. SDSA는 위에서 서술한 바와 같이 일반적인 형태의 HR과정으로 하나의 Holliday 접합이 형성되는 반면, 이중 Holliday 접합 모델은 감수분열 과정 중 DSB와 동시에 발생하는 유전자 개조와 교차를 설명할 수 있는 기전으로 두 개의 DNA 말단이 상동 DNA 주형에 침투하여 두 개의 접합을 형성한다. SSA는 두 개의 인접된 반복서열이 존재하는 경우 두 개의 3' 말단이 단순하게 배열되고 FEN1 유사 뉴클레아제에 의하여 남은 부분이 제거되고 연결된다. 이 과정에는 Holliday 접합이 형성되지 않는다(Fig. 2). 인간의 SSA과정에는 Rad50, Mre11, Nbs1 등이 관여한다⁵⁾. 인간 염색체에는 Alu 요소와 같은 반복 서열들이 많이 존재하지만 반복서열들의 다양성과 반복서열의 불일치로 인하여 이 기전의 효율성은 떨어진다.

유방암 관련 유전자 2 (Breast cancer associated gene 2, BRCA2)는 ssDNA에 부착되어 HR과정에서 핵심적인 역할을 하는 핵단백질 필라멘트를 형성하는 RAD51과 직접적으로 결합하여 RAD51의 활성을 제어한다. BRCA2-RAD51 복합체가 인산화에 의하여 활성화되면 핵단백질 필라멘트가 형성되고 탈인산화에 의해서 역방향의 반응이 일어난다⁶⁾.

DNA손상 후 일부 이내에 손상부위 주변 수천 개의 염기서열까지 히스톤 H2A-X의 인산화에 의해 표시되어 치유인자들의 접근을 용이하게 한다⁷⁾. BRCA1은 손상 초기에 H2A-X의 인산화부위에 이주하여 MRE11/RAD50/Nbs1 (MRN) 단백질 복합체와 상호작용을 한다. MRE11은 DSB 말단을 절단하는 핵산분해효소 활성을 제어하는 기능을 하는데, BRCA1은 MRE11의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다⁸⁾. BRCA1의 기능상실인 방사선과 유전자 손상을 일으키는 화학물질에 대한 감수성을 증가시킨다. BRCA1 결핍세포에서는 HR과 SSA과정의 결손을 보이지만, NHEJ는 영향을 받지 않는다. 고등진핵세포에서 RAD51, BRCA1, BRCA2등의 중요한 HR 단백질의 상실은 세포 또는 태아에 치명적인 영향을 미친다.

III. 비상동 말단 결합 (Non-Homologous End-Joining, NHEJ)

NHEJ를 통한 DSBs의 수복경로는 손상된 DNA를 제거하는 핵산분해효소, 수복과정에 역할을 하는 중합효소, 그리고 phosphodiester 구조를 회복시켜주는 리가아제 등 세 가지의 효소가 필요하다.

DNA PKcs가 DSB DNA 말단에 결합하면, Artemis: DNA-dependant protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) 복합체가 5'와 3' 엔도뉴클레아제로 활성화된다. 중합효소 뮤

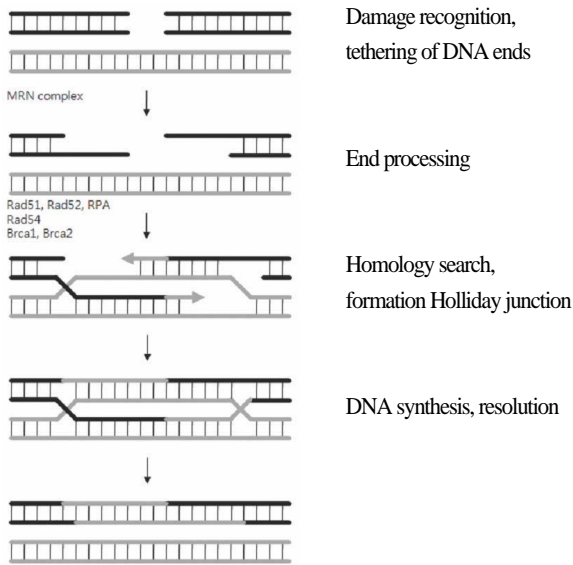


Fig. 1. Pathway of homologous recombination (HR). : DNA ends are first processed in order to create single strand overhangs, mediated by the MRN complex. Rad51, Rad52, RPA, BRCA1, BRCA2 associate with these overhangs. Template guided DNA synthesis and resolution of the two strands complete repair of the DSB.

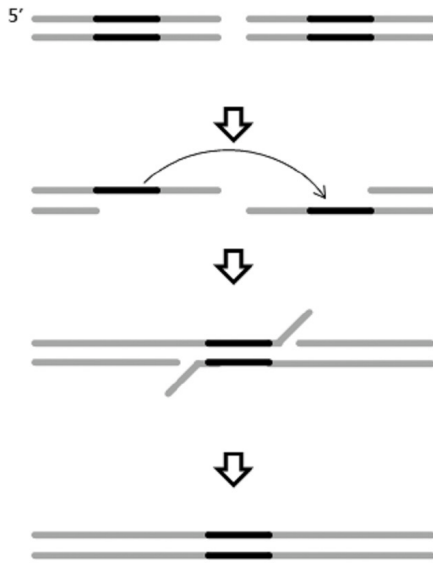


Fig. 2. Scheme of single-strand annealing (SSA) for HR. : Darkened regions indicate stretches of homologous sequence.

와 람다는 NHEJ의 중합효소로 알려져 있다. XLF, XRCC4, 그리고 DNA 리가아제 IV는 NHEJ의 합성효소로 작용한다.

DSBs가 발생하면 MRE11/RAD50/NBS1 (MRN) 복합체의 작용으로 양측의 손상된 절단 부위가 준비되면 일련의 NHEJ과정이 시작되는데, 먼저 절단된 양측 말단에 Ku70/Ku80 두 개의 Ku 이종 복합체가 각각 결합하게 된다. DNA-Ku 복합체는 DNA-PKcs를 손상 말단 부위로 모으는

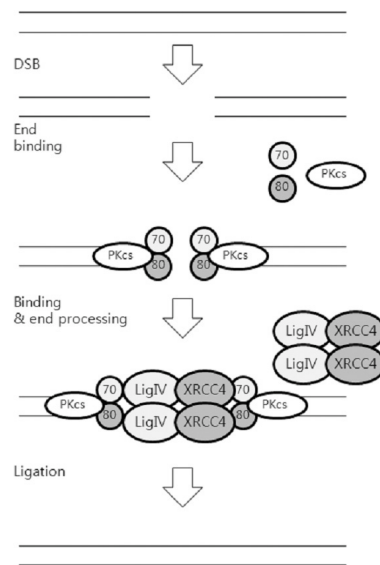


Fig. 3. Repair of a DNA double-strand break by non-homologous end joining (NHEJ). : The Ku 70/80 heterodimer associates with the two ends of the broken DNA molecule. This DNA-Ku scaffold attracts DNA-PKcs, which protects the DNA termini against degradation and premature ligation. DNA-PK attracts the ligase IV complex (ligase IV, XRCC4 and XLF), which together seal the DNA ends.

역할을 한다. 이 키나아제는 양측 DNA말단을 서로 인접시키는 DNA-PK 홀로효소를 형성한다. 일단 손상 말단부위에 부착되면 DNA-PK는 활성화되고 자신과 RPA, WRN, 그리고 Artemis를 인산화시킨다. Ku와 DNA-PKcs의 상호작용은 Ku80 카르복시 말단에 의하여 매개되는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

Ku 복합체에 부착되는 DNA-PK는 DNA 리가아제 IV를 강화시키는 XRCC4 단백질을 인산화시키고, 절단부위는 리가아제 IV/XRCC4 복합체의 작용으로 수복된다^{9,10,11)}(Fig. 3). 최근에 NHEJ에 중요한 역할을 하는 두 개의 인자가 발견되었는데 하나는 Cernunnos이고¹²⁾ 다른 하나는 XRCC4-like factor (XLF)이다¹³⁾. XLF/Cernunnos 인자는 DSB 수복과 V(D)J 재조합 결핍을 보이는 세포계 (2BN)에서 발견되었는데 XLF/Cernunnos가 2BN세포의 결손시 세포를 수복하는 기능을 하고, 이것은 NHEJ 수복과정에 이 복합체가 역할을 하는 것을 의미한다. XLF/Cernunnos 인자는 리가아제 IV/XRCC4 복합체와 상호작용을 하는데, XLF/Cernunnos는 리가아제 IV/XRCC4 복합체의 합성 효율성을 촉진하고 조절하는 역할을 한다¹³⁾.

IV. 세포주기와 DNA 수복경로

세포분열은 G1, S, G2, M기 중의 세포주기 체크포인트에 의하여 제어되는데, 이것이 활성화되면 정상적인 세포분열이 증진된다. DNA 복제개시 (G1/S 체크포인트), 복제진

행 (intra-S 체크포인트), 유사분열로 이행 (G2/M 체크포인트)을 방해하는 몇몇 체크포인트의 작용으로 정확한 유전체 복제를 할 수 있도록 한다. p-53 단백질은 중요한 체크포인트 단백질로 대상유전자의 전사과정 조절하는 것으로 알려져 있는데, p-53 결핍 세포는 DNA 손상에 대한 반응으로 세포주기가 정지되거나 세포가 사멸된다.

세포주기의 정지는 DNA 손상부위가 수복되도록 충분한 시간을 제공하는데, 손상이 발생하는 순간 phosphatidylinositol 3-kinase-like kinase (PIKK) 집단이 작용한다. 인간세포에는 ataxia telangiectasia mutated (ATM)과 ataxia telangiectasia related (ATR) 등 최소한 두 개의 PIKK 신호 키나아제의 활성화로 중요한 세포주기 조절 인자인 p-53, Chk1와 Chk2의 인산화와 활성화가 일어나고, rCdk2/Cyclin E와 Cdk2/Cyclin B1에 의하여 교대로 각각 G1과 G2 시기 세포주기의 정지가 촉진된다⁹⁾.

유사분열주기는 손상수복방법이 결정되는 중요한 요소이다. 진행세포에서 세포주기가 G1에서 S/G2로 갈수록 NHEJ에서 HR이 우세한 수복방법으로 전환된다. NHEJ는 세포주기의 모든 단계에서 DSBs의 중요한 수복과정이지만, 특히 G0 그리고 G1단계의 중요한 수복과정이다¹⁴⁾. HR 경로에 의한 DNA 수복은 유사분열주기의 S/G2기 동안 우세한 방법인데, S기에서 RAD51과 RAD52가 증가하고, 이 시기에 정확한 수복을 위해 선호되는 자매염색분체를 이용할 수 있기 때문이다¹⁵⁾.

DSBs 발생 초기에 어떤 인자들이 손상부위 말단에 결합하느냐가 HR 또는 NHEJ의 경로 선택에 중요한 요소가 된다. DSBs가 발생하면 HR인자들에 비하여 Ku70/80 이중복합체가 빨리 절단부위에 결합하여 HR을 방해하는 것으로 알려졌다¹⁶⁾.

Cyclin-dependent kinases (CDKs)은 세포주기의 진행에 중요한 역할을 하는데, 각 시기별 세포주기는 다른 CDK 복합체들의 특징적인 활동성에 의하여 조절되고, NHEJ 또는 HR에 관여하는 요소들도 CDKs에 의하여 활성화되거나 억제된다. *Saccharomyces cerevisiae*에서 Cdc28 (DDK1) 키나아제는 S기로 이행되는 "Start"라고 불리우는 G1기의 특정시기에 활성화되어 손상부위의 말단의 절단과정에 관여한다. HR은 ssDNA 절단이 CDK1의 억제에 의하여 방해되거나 CDK1이 불활성화된 초기 G1기에서 차단된다¹⁷⁾.

V. 두경부암과 연관된 DNA 수복 유전자와 단백질

HR은 NHEJ에 비하여 DNA 결손부의 양측 말단에 정확한 염기서열을 수복할 수 있는 "error-free pathway"라고 알려져 있지만, 수복과정에 관여하는 단백질의 결손은 암 발생의 원인이 될 수 있다. NHEJ 결핍은 손상된 DNA의 수복 과정에서 변이를 일으킬 수 있다. DSBs부위에서 손상된 핵산이 상실될 경우 유전자 결손이 발생하며, 일치하지 않는 핵산으로 수복된 경우에는 유전자 전위가 발생한다. 또한

이러한 결핍은 염색체의 불안정성을 야기하여 종양이 발생할 수 있다¹⁴⁾.

NHEJ 결핍 백서는 DNA 손상을 야기하는 물질에 민감성의 증가, 염색체 불안정성, 면역결핍, 흉선 임파종 등이 발생할 수 있다¹⁸⁾. 심각한 NHEJ 결핍 백서는 thymoma에서 pro-B 세포 임파종이나 육종으로 이행되기도 한다¹⁹⁾. 이런 결과들을 종합해 볼 때 DNA-PK 복합체를 형성하는 DNA-PKcs, Ku70, Ku80 등이 종양억제유전자의 중요한 부분으로 여겨진다.

X-ray Repair Cross-Complementing group 2 (XRCC2)

XRCC2/RAD51B/RAD51C/RAD51D와 XRCC3/RAD51C 복합체는 RAD51 핵단백질을 형성하여 HR 과정을 촉진하는 역할을 한다. 이들 유전자의 다형성은 DNA손상 수복과정에 영향을 미쳐 암발생의 원인이 된다. XRCC2의 다형성은 비교적 드물지만 Arg¹⁸⁸ His 아미노산으로 대체되어 교차결합 시약으로 처리 후 세포의 생존능력에 민감한 변화를 야기할 수 있다. Benhmou (2004)등²⁰⁾은 121명의 구강/인후암, 129명의 후두암 환자와 172명의 건강한 대조군의 연구에서 XRCC2 Arg¹⁸⁸ His환자에서 인후암의 위험성이 크게 증가하는 것을 관찰하였다.

XRCC3

XRCC3는 구조적으로 Rad51과 관련이 있으며, HR에 관여하고 Rad51의 조합과 안정에 필수적이다. XRCC3 결핍 세포는 방사선 손상 후 Rad51 집중부위를 형성할 수 없고 자외선과 같은 DNA 손상인자에 감수성이 증가한다²¹⁾. XRCC3 유전자의 exon7부위 18067에서 C→T로 치환되는 다형성은 아미노산의 변화 (Thr21Met)를 초래한다²²⁾. XRCC3 C18067T 다형성은 흑색종과 방광암과 관련된 것으로 알려져 있다. Shen (2002)등²³⁾은 두경부 편평상피세포암으로 진단된 367명의 환자와 354명의 비이환 대조군을 XRCC3 18067CC, XRCC3 18067CT, XRCC18067TT로 유전자형 연구를 통하여 XRCC3 18067TT 유전자형에서 두경부 편평상피세포암의 발생 위험이 증가함을 보고하였다.

XRCC4

NHEJ에 중요한 역할을 하며 DSBs를 수복하고 XR-1 CHO 세포계에서 일시적으로 유도된 기질의 V(D)J 재조합을 지원하는 역할을 한다. XRCC4 단백질은 Ku70/Ku80과 상호작용을 하는데, Ku70과 Ku80 사이에서 가교 역할을 한다. 유전자표적 변이 백서모델에서 XRCC4 유전자 불활성화는 림프형성 결손과 신생 신경세포의 광범위한 세포사멸을 야기하는 신경형성의 결손을 나타낸다²⁴⁾.

Chiu (2007) 등²⁵⁾은 XRCC4 G-1394T, 인트론 3, 인트론 7의 다형성과 구강암과의 연관성 연구에서 XRCC4 인트론 3 부위에서 이형접합형 결손/삽입을 가진 환자가 삽입/삽입 환자보다 1.57배 높은 구강암 발생률을 보이는 것을 관

찰하였다. 특히, 흡연 환자군에서 XRCC3 인트론 3 결손 유전자형은 삽입 유전자형에 비하여 2.57배 높은 구강암 발생을 보고하였다.

Ku70

Ku70 단백질은 Ku80과 함께 손상된 DNA 말단에 결합하여 DNA-PKcs를 손상 말단부위로 유인하는 NHEJ 과정의 핵심요소로 전반적인 유전체 안정성 유지에 중요하다. Bau (2008)등²⁶⁾은 318명의 구강암 환자와 318명의 건강한 대조군을 대상으로 Ku70 프로모터 T-991C (rs5751129), 프로모터 G-57C (rs2267437), 프로모터 A-31 (rs 12770), intron 3 (rs132774)의 다형성과 구강암과의 연관성을 연구하여 Ku70 프로모터 T-991C 다형성이 구강암과 밀접한 상관관계가 있으며, 최소 한 개의 C 대립형질 (T/C 또는 C/C)을 가진 사람이 T/T 유전자형을 가진 사람보다 2.15배 높은 구강암 발병률을 나타냈다.

BRCA1/BRCA2

BRCA1과 BRCA2는 HR 과정에 의한 DSBs의 수복 과정에 관여하는 단백질을 암호화한다. 이 과정에서 RAD51이 중요한 역할을 하는데 BRC2는 RAD51에 직접적으로 작용하지만, BRCA1은 직접 또는 간접적으로 또는 BRCA2와 상호작용을 하여 RAD51에 영향을 미쳐 HR 과정에 중요한 핵 단백질 필라멘트를 형성한다. BRCA2-RAD51 복합체는 ATM 또는 ATR과 같은 DNA 손상 신호 키나아제에 의해 인산화 과정을 통해 활성화되고 HR 과정 후반에 탈인산화에 의하여 RAD51이 BRCA2 결합으로부터 분리된다⁶⁾.

BRCA1 또는 BRCA2의 변이는 HR 과정의 결손을 가져와 유방암, 자궁암의 주요 원인으로 알려져 있으며^{6,27)}, Vora (2003)등²⁸⁾은 백반증 환자의 61%, 39%에서 BRCA1의 +1, +2의 염색강도를 나타냈으며, 설암 환자의 33%, 1%에서 +1, +2의 염색강도를 보여 백반증과 설암 환자에서 모두에서 BRCA1의 분비가 증가한다고 보고하였다.

p53

종양억제 유전자인 p53은 포유동물 세포의 DNA 손상 인지와 유전정보의 보존에 중요한 역할을 한다. p53은 DNA의 이중나선 또는 단일나선에 결합할 수 있으며 3' → 5' 엑소뉴클레아제 활성도에 관여하고, 직, 간접적으로 NHEJ 과정을 조절한다. DSBs가 발생되면 p53이 활성화되어 세포주기 정지, DNA수복, 세포사멸 등이 유도된다. p53을 화학적 억제제로 처리한 백서 섬유아세포에서 NHEJ의 활동성이 떨어진다는 연구결과는 p53이 DSBs 수복 과정에 중요한 요소임을 증명하는 것이다²⁹⁾. Vora (2006) 등³⁰⁾은 79%의 백반증 환자에서 핵내 p53이 증가되고, 19%의 설암 환자에서 세포핵 내의 p53이 증가함을 발견하고, p53이 증가된 백반증 환자는 설암으로 발전될 가능성이 높다고 하였다. 또

한 p53 codon 72 Arg/Pro 다형성은 흡연과 관련된 암, 구강암 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다³¹⁾.

참고문헌

1. Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA: Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice. *Cell Res* 2008;18:134-147.
2. Helleday T, Lo J, van Gent DC, Engelward BP: DNA double-strand break repair; From mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA repair* 2007;6:923-935.
3. Strathern JN, Shafer BK, McGill CB: DNA synthesis errors associated with double-strand break repair. *Genetics* 1995;140:965-972.
4. Nickoloff JA: Recombination: mechanisms and roles in tumorigenesis 2nd ed. San Diego, Elsevier Science. 2002: 49-60.
5. Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, Kirchgessner CU, Gellert M, Bonner WM: A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr Biol* 2000;10:886-895.
6. Venkitaraman AR: Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:171-182.
7. Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH Ivanova VS, Bonner WM: DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem* 1998;273: 5858-5868.
8. Singleton BK, Torres-Arzayus MI, Pottinghaus ST, Tacciolo GE, Jeggo PA: The C terminus of Ku80 activates the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit. *Mol Cell Biol* 1999;19:3267-3277.
9. Khanna KK, Jackson SP: DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001;27:247-254.
10. Cann KL, Hicks GG: Regulation of the cellular DNA double-strand break response. *Biochem Cell Biol* 2007;85:663-674.
11. Weterings E, Chen DJ: The endless tale of none-homologous end-joining. *Cell Res* 2008;18:114-124.
12. Buck D, Malivert L, de Chasseval R, Barraud A, Fondaneche MC, Sanal O et al: Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell* 2006;124:287-299.
13. Ahnesorg P, Smith P, Jackson SP: XLP interacts with the XRCC4-DNA ligase IV complex to promote DNA nonhomologous end joining. *Cell* 2006;124:301-313.
14. Pfeiffer P, Goedecke W, Kuhfittig-Kulle S, Obe G: Pathways of DNA double-strand break repair and their impact on the prevention and formation of chromosomal aberration. *Cytogenet Genome Res* 2004;104:7-13.
15. Haber JE: DNA repair. Gatekeepers of recombination. *Nature* 1999;398:665,667.
16. Sonoda E, Hohegger H, Saberi A, Taniguchi Y, Takeda S: Differential usage of non-homologous end joining and homologous recombination in double strand break repair. *DNA repair* 2006;8:1021-1029.
17. Toone WM, Aerne BL, Morgan BA, Johnston LH: Getting started: regulating the initiation of DNA replication in yeast. *Annu Rev Microbiol* 1997;51:125-149.
18. Lim DS, Vogel H, Willerord DM, Sands AT, Platt KA, Hasty P: Analysis of ku80-mutant mice and cells with deficient levels of p53. *Mol Cell Biol* 2000;20:3772-3780.
19. Jhappan C, Morse HC, Fleischmann RD, Gottesman MM, Merlino G: A T-cell tumor suppressor encoded at the mouse scid locus. *Nat Genet* 1997;17:483-486.
20. Benhamou S, Tuimala J, Bouchardy C, Dayer P, Sarasin A, Hirvonen A: DNA repair gene XRCC2 and XRCC3 polymorphisms and susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. *Int J Cancer* 2004;112:901-904.

21. Masson JY, Stasiak AZ, Stasiak A, Benson FE, West SC: Complex formation by the human RAD51C and XRCC3 recombination repair proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8440-8446.
22. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H: Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998;58:604-608.
23. Shen H, Sturgis EM, Dahlstrom KR, Zheng Y, Spitz MR, Wei O: A variant of the DNA repair gene XRCC3 and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control analysis. *Int J Cancer* 2002;99:869-872.
24. Gao Y, Sun Y, Frank KM, Dikkes P, Fujiwara Y, Seidl KJ et al: A critical role for DNA end-joining proteins in both lymphogenesis and neurogenesis. *Cell* 1998;95:891-902.
25. Chiu CF, Tsai MH, Tseng HC, Wang CL, Wang CH, Wu CN et al: A novel single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with oral cancer susceptibility in Taiwanese patients. *Oral Oncol* 2007;in press.
26. Bau DT, Tseng HC, Wang CH, Bau DT, Tseng HC, Wang CH et al: Oral cancer and genetic polymorphism of DNA double strand break gene Ku70 in Taiwan. *Oral Oncol* 2008;in press.
27. Jasin M: Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene* 2002;21:8981-8993.
28. Vora HH, Shah NG, Patel DD, Trivedi TI, Choksi TJ: BRCA1 expression in leukoplakia and carcinoma of the tongue. *J Surg Oncol* 2003;83:232-240.
29. Lin Y, Waldman AS, Waldman: Suppression of high-fidelity double-strand break repair in mammalian chromosomes by pifithrin-alpha, a chemical inhibitor of p53. *DNA Repair* 2003;2:1-11.
30. Vora HH, Trivedi TI, Shukla SN, Shah NG, Goswami JV, Shah PM: p53 expression in leukoplakia and carcinoma of the tongue. *Int J Biol Markers* 2006;21:74-80.
31. Shen H, Zheng Y, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q: P53 codon 72 polymorphism and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer Lett* 2002;183:123-130.