



Vpliv genetske variabilnosti v poteh homologne rekombinacije na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk

Genetic variability of homologous recombination repair genes and radiotherapy outcome in breast cancer patients

Franja Dugar,¹ Katja Goričar,² Vita Dolžan,² Tanja Marinko^{1,3}

Izvleček

Rak dojk je heterogena bolezen, ki jo lahko zdravimo kirurško, s sistemsko terapijo in z obsevanjem. Dopolnilno obsevanje bolnic z rakom dojk pomembno vpliva na preživetje, a povzroča tudi neželene učinke zdravljenja. V obsevalno polje namreč ne moremo zajeti zgolj tumorskih celic, temveč zajamemo tudi celice zdravih tkiv. Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem so pri bolnikih z enako shemo zdravljenja različni, eden od vzrokov za ta pojav pa je tudi genetska variabilnost. Obsevanje povzroča napake na DNK tumorskih celic in vodi v celično smrt tumorskih celic. Najnevarnejša poškodba DNK, ki nastane ob izpostavitvi sevanju, je dvojni prelom. Popravi se lahko s homologno rekombinacijo. Kadar je zaradi spremenjenega genskega zapisa za proteine, ki sodelujejo v poteh popravljanja DNK, spremenjeno izražanje gena ali delovanje proteina, se to lahko kaže v različni stopnji uspešnega popravljanja napak DNK, slednje pa v različnem odgovoru na zdravljenje.

V prispevku je podrobneje opisana povezava med polimorfizmi v genih, ki sodelujejo v poteh homologne rekombinacije: *RAD51* rs1801320 ter rs1801321 in *XRCC3* rs861539 ter rs1799794, in odgovorom na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk.

Abstract

Breast cancer is a heterogeneous disease that can be treated by surgery, systemic therapy, and radiotherapy. Adjuvant breast cancer radiotherapy has important implications for patient survival but also causes adverse events. During radiation, not only cancer cells are irradiated, but also normal cells of surrounding tissues. The degree of adverse events after radiotherapy varies among patients with the same treatment scheme, which could be a result of genetic variability.

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Tanja Marinko, e: tmarinko@onko-i.si

Ključne besede: obsevanje; rak dojk; neželeni učinki; popravljanje DNK; polimorfizem

Key words: radiotherapy; breast cancer; adverse events; DNA repair; polymorphism

Prispelo / Received: 31. 5. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 13. 12. 2022

Citirajte kot/Cite as: Dugar F, Goričar K, Dolžan V, Marinko T. Vpliv genetske variabilnosti v poteh homologne rekombinacije na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk. Zdrav Vestn. 2023;92(3–4):182–90. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3370>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Radiation causes both tumour cell DNA damage and tumour cell death. The double-strand break is the most harmful type of DNA damage following radiation, which can be repaired by homologous recombination. Genetic variability of genes encoding DNA repair proteins can affect their expression and function, which could furthermore impact the degree of successful DNA repair and consequently also radiotherapy outcome.

This article describes the association between polymorphisms in genes involved in homologous recombination repair, such as *RAD51* rs1801320, rs1801321 and *XRCC3* rs861539, rs1799794, and radiotherapy outcome in breast cancer patients.

1 Uvod

Rak dojk je heterogena bolezen s širokom naborom morfoloških značilnosti in kliničnih slik. Njegova prevalenca se viša zaradi višje incidence in boljšega ter zgodnejšega diagnosticiranja, ki vodi tudi v boljši končni izid (1). Rak dojk zdravimo z različnimi načini: kirurško, s sistemskim zdravljenjem in z obsevanjem (2). Bolniki se na enako shemo zdravljenja odzivajo z različno stopnjo izraženosti neželenih učinkov, zato postaja preučevanje razvoja neželenih učinkov zdravljenja vse bolj aktualno raziskovalno področje onkologije, še posebej v času personalizirane medicine. Med obsevanjem prihaja na celični ravni do poškodb DNK, ki se lahko popravijo z mehanizmi popravljanja DNK.

Kadar so poti popravljalnih mehanizmov DNK spremenjene, prihaja do kopičenja poškodb DNK in do genomske nestabilnosti. V poteh popravljanja DNK sodelujejo različni proteini, katerih spremenjeno izražanje lahko vodi tudi v povečano tveganje za razvoj različnih oblik raka. Genetske spremembe v genih *BRCA1/2* predstavljajo 20- do 25-odstotni delež med dednimi vzroki za pojav raka dojk, zato sta gena dobro raziskana ter sta vključena v redno testiranje v sklopu odkrivanja družinske ogroženosti za raka dojk (3). Ob tem pa te spremembe predstavljajo le vrh ledene gore možnih vzrokov za napake v popravljalnih mehanizmih DNK, ki lahko vplivajo na tveganje za razvoj raka. Preostalih 75–80 % genetskih dejavnikov je vključenih v poligenski model, ki temelji na sočasnem vplivu nizko penetrantnih genov, kot so geni *RAD51*, *XRCC3* in *NBN* (3).

Mehanizmi popravljanja DNK lahko vplivajo tudi na odgovor na zdravljenje in pojav neželenih učinkov. Prispevek se podrobneje posveča dvema genomoma, ki skupaj z *BRCA1/2* sodelujeta v poteh homologne rekombinacije: *RAD51* in *XRCC3*.

2 Zdravljenje raka dojk z obsevanjem

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je poleg kirurških posegov in sistemske terapije eden od treh osnovnih vrst zdravljenja raka. Gre za lokalno vrsto

zdravljenja, pri kateri se uporablja ionizirajoče sevanje (4). Uporablja se lahko kot samostojna oblika zdravljenja ali pa v kombinaciji z ostalimi oblikami terapije. Glede na vir sevanja delimo zdravljenje z obsevanjem na teleradioterapijo, pri kateri se vir sevanja nahaja zunaj bolnikovega telesa, ter brahiradioterapijo, kjer se vir sevanja nahaja na površini bolnikovega telesa ali pa se vstavi v bolnikovo telo (4). Namen radioterapije je ozdravitev bolnika, če gre za razsejano bolezen, pa lajšanje znakov in simptomov bolezni (4).

Pri nemetastatskem raku dojk je namen obsevanja ozdravitev. Obsevanje s takim namenom imenujemo radikalno obsevanje. Ker se velika večina bolnic najprej zdravi s kirurškim posegom, radikalno obsevanje izvedemo po operaciji, zato ga imenujemo dopolnilno obsevanje. Po ohranitveni operaciji večinoma obsevamo vse bolnice, v primeru odstranitve celotne dojke, a tudi če je bil odstranjen tumor, večji od 5 cm, in/ali so prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah, pa tudi te bolnice (4). Namen dopolnilnega obsevanja je uničiti morebitne še prisotne tumorske celice v operirani dojki oziroma prsni steni ter s tem zmanjšati tveganje za lokalno ponovitev bolezni in izboljšati preživetje zdravljenih bolnic.

Pri zdravljenju z obsevanjem se lahko uporabljajo različne obsevalne tehnike. Tridimenzionalna konformalna radioterapija (3D CRT, *angl.* three-dimensional conformal radiation therapy) je standardna tehnika obsevanja, ki v nasprotju s starejšo metodo dvodimenzionalne radioterapije (2D CRT, *angl.* two-dimensional conformal radiation therapy) omogoča natančno določitev obsevalnega odmerka, namenjenega tarčnemu tkivu, in zmanjšanje obsevalnega odmerka v okolnih zdravih tkivih. V praksi je nemogoče, da bi v obsevalno polje zajeli zgolj tumorske celice, zato so v obsevalnem polju tudi zdrava tkiva, za katera pa v moderni radioterapiji obstajajo zelo natančne omejitve glede zgornjega dopustnega odmerka. Zato je doseganje ustreznega razmerja med terapevtskim učinkom obsevanja in neželenimi učinki obsevanja poseben izziv.

Tarča obsevanja na celični ravni je DNK rakavih celic. Obsevanje vpliva na njihovo strukturo neposredno preko povzročanja dvojnih prelomov in indukcije celične smrti. Tumorske celice se hitreje delijo in imajo v primerjavi z normalnimi celicami manj učinkovite mehanizme popravljanja DNK. Zato so na obsevanje bolj občutljive. Povezave med občutljivostjo celic na obsevanje in odgovorom na zdravljenje je radiobiologija dobro opredelila in veljajo tako za zdrava kot za tumorska tkiva (5).

Neželeni učinki obsevanja se lahko razvijejo tudi po terapevtskih odmerkih obsevanja, čeprav se pri načrtovanju obsevanja za zdrava tkiva dosledno upoštevajo omejitve odmerkov. Neželene učinke delimo na zgodnje in pozne. Zgodnji se pojavijo med obsevanjem ali nekaj tednov po njem ter prizadenejo tkivo z visoko hitrostjo obnavljanja, na primer povrhnjico kože (6). Pozni neželeni učinki obsevanja se pri obsevanih bolnicah z rakom dojk pojavijo na koži v obliki hiperpigmentacij, telangi-ektazij, fibroze kože in podkožja. Po dopolnilnem obsevanju, ki sledi kirurški izpraznitvi pazduhe ali biopsiji varovalne bezgavke, se lahko pojavi limfedem priležnega zgornjega uda (7,8). Pozni neželeni učinki se lahko pojavijo tudi na pljučih in srcu, a redko. K temu so prispevale moderne tehnike obsevanja, s katerimi lahko zelo dobro omejimo prejeti odmerek sevanja na zdrava tkiva (9,10). Stopnjo izraženosti neželenih učinkov se ne glede na tip ali kombinacijo zdravljenja ocenjuje po ocenjevalni lestvici CTCAE (skupna terminološka merila za neželene učinke, *angl.* common terminology criteria for adverse events), ki je združena iz ocenjevalne lestvice za akutne neželene učinke CTC (skupna merila toksičnosti, *angl.* common toxicity criteria) in lestvice za neželene učinke LENT/SOMA (pozni učinki v normalnih tkivih/subjektivni, objektivni, vodeni in analitični, *angl.* late effects in normal tissues/subjective, objective, management and analytic) (11). Verjetnost za razvoj neželenih učinkov raste z naraščajočim skupnim prejetim sevalnim odmerkom (12), poleg odmerka sevanja in prostornine obsevanega tkiva pa je izraženost neželenih učinkov obsevanja odvisna še od starosti bolnice, sočasnega sistemskega zdravljenja in pridruženih bolezni (13-17). Različen odziv na zdravljenje z obsevanjem lahko pripišemo tudi genetski variabilnosti, še posebej vplivu mehanizmov popravljanja poškodb DNK (18).

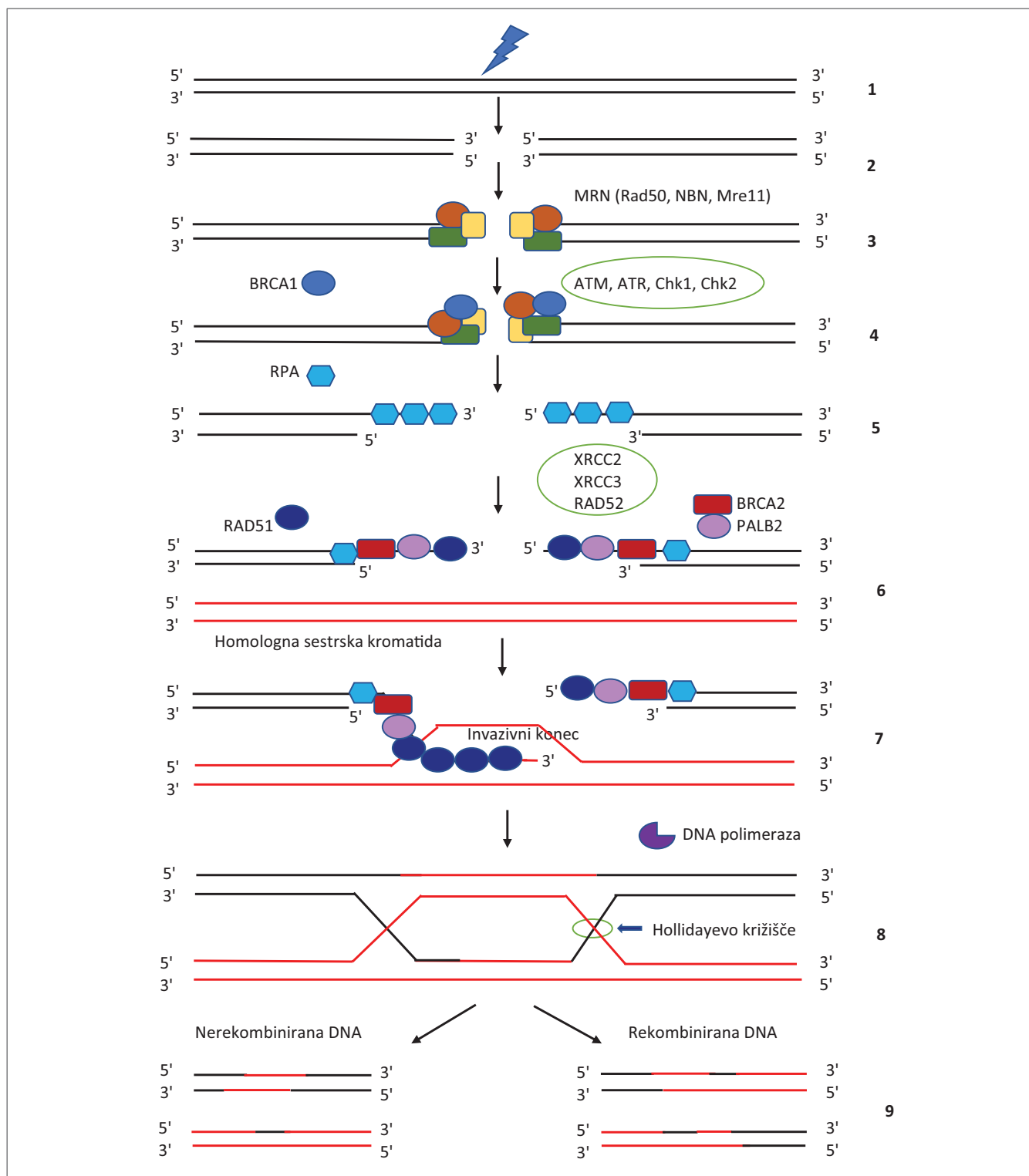
3 Mehanizmi popravljanja DNK in proces homologne rekombinacije

Strukturo DNK lahko poškodujejo različni

dejavniki, med katere spadajo metabolni procesi, proces podvajanja DNK in izpostavljenost karcinogenim snovem, citotoksičnim zdravilom ter ionizirajočemu sevanju. Za uspešno ohranjanje genomske stabilnosti so se razvili različni mehanizmi, ki popravljajo napake na DNK. Pri tem sodelujejo številni encimi, ki poškodbe DNK popravijo glede na vrsto poškodbe DNK. Dvojni prelom velja za najnevarnejšo napako DNK, ki se lahko popravi na dva načina: s homologno rekombinacijo (HR, *angl.* homologous recombination) ali z nehomolognim zlepljanjem koncev (NHEJ, *angl.* non-homologous end joining) (19).

Homologna rekombinacija je večstopenjski proces popravljanja napak DNK, tudi dvojnih prelomov. Zagotavlja popolno obnovo DNK, pri kateri ne pride do izgube nukleotidov (20). Proces HR je poenostavljeno prikazan na [Sliki 1](#).

Proces popravljanja s HR se začne s kompleksom MRN, ki se veže na končne dele dvojnih prelomov DNK. Sestavljajo ga proteini NBN, MRE11 ter RAD50, ki sprožijo aktiviranje verige kinaz Chk1, Chk2, ATM ter ATR (20). Kinaze aktivirajo protein BRCA1, ki ima v procesu popravljanja dvojnih prelomov dve nalogi: neposredno sodeluje pri resekciji koncev DNK na mestu prelomov in prispeva k nastanku invazivnega konca. Resekcija koncev DNK poteka v smeri 5' → 3', pri čemer se razkrijejo prosti konci 3' enoverižne DNK. Da ne bi enoverižne konce DNK razgradili drugi proteini v celici, se na proste konce 3' DNK vežejo replikacijski proteini A (RPA), ki tvorijo nukleoproteinski filament. Med procesom se proteini RPA zamenjajo s proteino- ma PALB2 in BRCA2, dodatno pa se na nukleoproteinski filament s pomočjo proteinov XRCC2, XRCC3 in RAD52 veže še rekombinaza RAD51 (20). Novonastala, s proteini ovita in raztegnjena enoverižna veriga DNK se imenuje invazivni konec. Invazivni konec aktivno poišče homologno sestrsko kromatido, na kateri se nahaja zaporedje, ki je homologno invazivnemu koncu. Na tem mestu se veriga DNK v dvoverižni molekuli odvijte in tvori enoverižno »D-zanko«, ki služi kot replikacijska vilica za popravljanje poškodovane DNK. S polimerazo DNK se na »D-zanki« resintetizira nova DNK, ki nastane preko križne strukture, imenovane Hollidayevo križišče. Protein resolvaza cepi to mesto bodisi longitudinalno ali transverzalno; pri longitudinalnem cepljenju nastane rekombinirana DNK, pri transverzalnem cepljenju pa nerekombinirana DNK. Končni rezultat opisane poti je popolnoma popravljen dvojni prelom DNK (20).



Slika 1: Potek homologne rekombinacije. Povzeto po O'Connor, 2015 (20) in Rass et al., 2012 (59).

Dvojni prelom DNK zazna kompleks MRN, ki sproži aktiviranje verige kinaz, slednje pa aktivirajo protein BRCA1. Ta sodeluje pri resekciji koncev DNK. Ob tem se razkrijejo prosti konci 3' enoverižne DNK, na katere se vežejo proteini RPA, ki tvorijo nukleoproteinski filament. Med procesom se proteini RPA zamenjajo s PALB2 in BRCA2, dodatno pa se ob pomoči dodatnih proteinov veže še rekombinaza RAD51. Nastane s proteini ovita, raztegnjena enoverižna DNK, ki se imenuje invazivni konec. Ta na homogni sestrski kromatidi poišče zaporedje, homologno invazivnemu koncu, kjer se iz dvoverižne DNK tvori enoverižna »D-zanka«. Polimeraza DNK na mestu »D-zanke« resintetizira novo DNK, ki nastane preko križne strukture, imenovane Hollidayjevo križišče. To mesto cepi protein resolvaza, pri čemer nastane bodisi rekombinirana ali nerekombinirana DNK.

4 Povezava genetskih sprememb v ključnih genih popravljanja s homologno rekombinacijo z odgovorom na obsevanje

V genih za proteine, ki sodelujejo v mehanizmih popravljanja DNK, so pogosto prisotne genetske spremembe. Najpogostejše spremembe DNK so polimorfizmi posameznega nukleotida (*angl.* single nucleotide polymorphism, SNP). Opredeljeni so kot genetske spremembe, ki se v populaciji pojavljajo v vsaj 1 %. Polimorfizmi posameznih nukleotidov v genih, ki kodirajo encime popravljanja mehanizmov DNK, lahko povzročijo spremembe v izražanju genov ali aktivnosti teh encimov, kar vodi v različno učinkovito popravljanje poškodb DNK (19). Kadar se napake na DNK ne uspejo popraviti pred naslednjo celično delitvijo, to lahko privede do genomske nestabilnosti celice. To lahko vpliva na dovzetnost za razvoj raka, prav tako pa lahko vpliva na odgovor na zdravljenje.

4.1 RAD51

RAD51 se nahaja na kromosomu 15q15.1. Spada v superdružino genov *recA/RAD51*, natančneje v poddružino *RAD α* . Gen je sestavljen iz 10 eksonov in kodira 339 aminokislin dolg protein *RAD51*. Protein spada med ATPaze in je eden glavnih dejavnikov pri popravljanju DNK s HR (21).

V dosednji literaturi vloga *RAD51* pri odgovoru na zdravljenje z obsevanjem, predvsem pri pojavu neželenih učinkov obsevanja, še ni popolnoma pojasnjena. Kadar imajo tumorske celice bolj aktivirano pot popravljalnih mehanizmov, popravljajo napake z večjo učinkovitostjo in so na obsevanje manj občutljive (22). Za pravilno delovanje proteina *RAD51* v celici je ključnega pomena uravnoteženo izražanje gena *RAD51* (23). Pričakovali bi, da povečano izražanje gena *RAD51* in zato višja koncentracija proteina *RAD51* vodita v učinkovitejše popravljanje napak DNK, vendar po drugi strani lahko prispevata k nekontroliranim procesom homologne rekombinacije in vodita v genomsko nestabilnost (24). Celice, ki so genomsko nestabilne in genetsko bolj raznolike, pa so odpornejše na učinke obsevanja (25).

Na potek homologne rekombinacije lahko vpliva tudi interakcija med proteinom *RAD51* in proteini *BRCA*. *RAD51* se mora za uspešno nadaljevanje mehanizma vezati na enoverižno DNK, kar mu omogoča interakcija s proteinom *BRCA2* (26). Tumorske celice, ki imajo zmanjšano funkcijo *BRCA2*, imajo manj učinkovite mehanizme popravljanja DNK (27). Za uspešno

popravljanje DNK je torej potrebno usklajeno delovanje *RAD51* in *BRCA2*. Pomanjkanje proteina *BRCA1* prav tako vodi v kopičenje poškodb DNK (28). Povišano izražanje *RAD51* bi bilo lahko odgovor na pomanjkljivo delovanje *BRCA1*, vendar so v tumorskih celicah našli porušeno razmerje med *BRCA1* in *RAD51* v prid *RAD51*, zaradi česar se domneva, da tudi pretirano izražanje *RAD51* vodi v kopičenje poškodb DNK (23).

Glede na pomembno vlogo pri popravljanju DNK so *RAD51* preučevali tudi kot možno tarčo zdravljenja. Uporaba protismiselnih nukleotidov, ki lahko zmanjšajo izražanje *RAD51*, je izboljšala odgovor tumorskih celic na radiokemoterapijo (29). Prav tako je analiza arhivskih tkivnih vzorcev pokazala korelacijo med visoko koncentracijo miRNA-155, nizko izraženostjo *RAD51* in izboljšanim celokupnim preživetjem bolnic s trojno negativnim rakom dojke (30).

Povišano izražanje gena *RAD51* pa se morda ne pojavi le kot odgovor na poškodbo DNK, kot to ugotavljajo nekateri avtorji (31), ampak je lahko tudi posledica drugih mehanizmov. V raziskavi, v kateri so fibroblastnim celicam dodali humani gen *RAD51*, so kljub odsotnosti poškodb DNK ugotovili povečano aktivnost homologne rekombinacije preko povišane stopnje fokusov *RAD51* (32). Do povišane koncentracije proteina *RAD51* lahko pride tudi zaradi zmanjšane delovanja mehanizmov, ki zavirajo izražanje *RAD51* (23). Nekatere raziskave ugotavljajo, da bi lahko bilo delovanje proteina *RAD51* uravnavano tudi na ravni proteina, saj so v tumorskih celicah ugotovili nesorazmerno večjo količino mRNA gena *RAD51* v primerjavi s količino končnega produkta, torej proteina *RAD51* (33). Ugotovitve posameznih raziskav se torej razlikujejo in nakazujejo, da je izražanje gena *RAD51* lahko uravnavano na več ravneh.

Eden od dejavnikov, ki lahko vplivajo na delovanje *RAD51*, je tudi genetska variabilnost. Med najpogostejše in najbolj preučevane polimorfizme gena *RAD51* spadata rs1801320 (c.-98G>C), ki ima frekvenco redkejšega alela v evropski populaciji približno 8 %, in rs1801321 (c.-61G>T), ki ima frekvenco redkejšega alela v evropski populaciji približno 40 % (34). Pri polimorfizmih rs1801320 in rs1801321 pride do zamenjave nukleotidov v 5'-regulacijskem področju, kar lahko vpliva na vezavo transkripcijskih faktorjev in izražanje gena *RAD51*. Pri polimorfizmu *RAD51* rs1801320 se gvanin zamenja s citozinom na mestu -98 pred start kodonom, pri *RAD51* rs1801321 pa se gvanin zamenja s timinom na mestu -61. Vpliv polimorfnihih alelov na delovanje in izražanje *RAD51* še ni popolnoma opredeljen. Nekateri avtorji poročajo o povečani aktivnosti promotorske regije in zaradi tega o povečanem izražanju gena (35),

drugi pa o zmanjšani aktivnosti promotorske regije in zmanjšanem izražanju gena (36).

Dosedanje raziskave o vlogi polimorfizmov *RAD51* so se osredinile predvsem na preučevanje vpliva polimorfizmov na tveganje za raka dojk. Nosilke polimorfnege alela rs1801321 so imele v eni od raziskav manjše tveganje za razvoj raka kot nosilke dveh normalnih alelov (37), v drugi raziskavi pa so opazili povišano tveganje za pojav raka dojk (24). Raziskav, ki bi preučevale vpliv genetske variabilnosti *RAD51* na odgovor na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk, pa je malo. V dosedanjih raziskavah polimorfizem rs1801320 ni vplival na akutne neželene učinke na koži ali na pojav pozno izražene fibroze podkožja pri bolnicah z rakom dojk (38,39). Po drugi strani pa je bil povezan z manjšo verjetnostjo lokalne ponovitve po obsevanju pri nosilkah dveh normalnih alelov rs1801320 (40). Pri drugih oblikah raka pa je bil polimorfizem *RAD51* rs1801320 povezan z akutnimi neželenimi učinki radiokemoterapije pri raku rektuma (41) ter radiacijskim pnevmonitisom in preživetjem pri pljučnem raku (42). Prav tako so se bolnice z rakom materničnega vratu, ki so bile nosilke polimorfnege alela rs1801321, boljše odzvale na zdravljenje z obsevanjem (43). Za natančnejšo opredelitev vloge genetske variabilnosti *RAD51* pri odgovoru na obsevanje so tako potrebne še nadaljnje raziskave.

4.2 XRCC3

Gen *XRCC3* se nahaja na kromosomu 14q32.33. Uvrščamo ga v poddružino genov *RAD51*, kamor se uvrščajo še ostali paralogi gena *RAD51*. Slednji nosijo zapis za proteine z *RAD51* podobnimi funkcijami in se od gena *RAD51* razlikujejo zgolj po posameznih zaporedjih (44). *XRCC3* omogoča vezavo in delovanje *RAD51*, vsi paralogi pa so pomembni za učinkovito popraviljanje poškodb DNK s HR.

Podobno kot gen *RAD51* tudi gen *XRCC3* večplastno vpliva na odgovor na zdravljenje z obsevanjem. V celicah ploščatoceličnega karcinoma požiralnika, ki so bile izpostavljene obsevanju, je bilo izražanje gena *XRCC3* povišano, celice z visoko izraženostjo gena *XRCC3* pa so bile odpornejše na radiokemoterapijo (45). Kadar so v isti raziskavi zavrli izražanje gena *XRCC3*, se je občutljivost celic na obsevanje povečala (45). Prav tako se je ob zmanjšanem izražanju gena *XRCC3* povečal delež nestabilnih telomer (45), celice s povečanim deležem nestabilnih telomer pa so občutljivejše na obsevanje (46). Manjša občutljivost celic z višjim izražanjem *XRCC3* na obsevanje bi tako lahko bila posledica učinkovitejših popraviljalnih poti HR ter uspešnejše stabilizacije

telomer (45).

Tudi v genu *XRCC3* je bilo opisanih več polimorfizmov. Najpogostejša in najbolj preučevana polimorfizma gena *XRCC3* sta rs861539 (p.Thr241Met), ki ima frekvenco redkejšega alela v evropski populaciji približno 38 %, in rs1799794 (c.-316A>G), ki ima frekvenco redkejšega alela v evropski populaciji približno 20 % (34). Pri polimorfizmu rs861539 pride do zamenjave citozina s timinom na mestu 722 in na ravni proteina do zamenjave treonina z metioninom na mestu 241. Sprememba se nahaja v funkcionalni domeni proteina, natančneje v ATP-vezavnem mestu, in vodi do spremenjenih interakcij *XRCC3* z ostalimi proteini, na primer z *RAD51* (47). Polimorfizem rs1799794 je posledica spremembe v 5'-regulacijskem področju gena *XRCC3*, kjer pride do zamenjave adenozina z gvaninom na mestu -316. Ob tem se ne spremeni zgradba končnega proteina, temveč ta zamenjava povzroči spremembo v vezavi transkripcijskega faktorja na ustrezno mesto na DNK (48), kar lahko vpliva na izražanje *XRCC3*.

Povezava med polimorfizmom *XRCC3* rs861539 in večjim tveganjem za razvoj raka dojk je bila ugotovljena v več metaanalizah (49,50), nosilke polimorfnege alela *XRCC3* rs861539 pa so zboleval pri nižji starosti (51). Več raziskav je preučevalo tudi vlogo tega polimorfizma pri odgovoru na obsevanje pri različnih oblikah raka. Polimorfni alel *XRCC3* rs861539 je bil povezan z večjim tveganjem za pojav podkožne fibroze in telangi-ektazij po obsevanju raka dojk (52). V drugi raziskavi je bil polimorfizem *XRCC3* rs861539 povezan z večjim tveganjem za pojav eritema in akutnih neželenih učinkov na koži po obsevanju bolnic z rakom dojk (38,53). Tem rezultatom nasprotujejo ugotovitve raziskav, v katerih pri bolnicah po obsevanju raka dojk statistično pomembne povezave med polimorfizmi in neželenimi učinki, predvsem poznimi, niso ugotovili (39,54-56). Tudi metaanaliza, v kateri so vključili raziskave na različnih oblikah raka, je pokazala, da je *XRCC3* rs861539 povezan z večjim tveganjem za pojav akutnih neželenih učinkov, medtem ko povezava s poznimi neželenimi učinki ni bila statistično značilna (57). V metaanalizi so ugotavljali povečano tveganje za pojav akutnih neželenih učinkov na koži, mukozitisa ter postradiacijske fibroze pri bolnikih z rakom v območju glave in vratu, dojk, rakom prostate, mehurja, z drobnoceličnim karcinomom pljuč in ginekološkimi raki, ki so bili nosilci polimorfizma *XRCC3* rs861539 (57). Pri analizi neželenih učinkov glede na obsevano področje telesa je ta polimorfizem statistično pomembno vplival na nastanek stranskih učinkov v območju glave, vratu in dojk (57). Vloga polimorfizma *XRCC3* rs1799794 pa je nekoliko manj

raziskana. Polimorfizem je bil v metaanalizah povezan s povečanim tveganjem za razvoj raka na splošno, pa tudi s povečanim tveganjem za razvoj raka dojke (58). Po drugi strani je imel v metaanalizi polimorfizem rs1799794 zaščitno vlogo pri pojavu poznih neželenih učinkov ne glede na obsevano telesno regijo, tudi pri raku dojke, ni pa bil povezan z akutnimi neželenimi učinki (57). Rezultati raziskav torej kažejo, da bi genetska variabilnost *XRCC3* lahko igrala pomembno vlogo pri odgovoru na obsevanje.

5 Zaključek

Preživetje bolnic z rakom dojke se po zaslugi zgodnejšega odkrivanja in boljših možnosti zdravljenja izboljšuje. V ospredje pa prihajajo tudi pozni neželeni učinki zdravljenja. Genetska variabilnost *RAD51* in *XRCC3* bi lahko prispevala k pojavu neželenih učinkov obsevanja, vendar so na tem področju potrebne še nadaljnje raziskave na večjem številu bolnikov ter raziskave, ki bi natančneje opredelile funkcionalno vlogo pogostih

polimorfizmov, predvsem v genu *RAD51*. Spoznanja bi lahko prispevala k opredelitvi novih genetskih označevalcev, s katerimi bi lahko napovedali neželene učinke obsevanja ter prispevali k razvoju posamezniku prilagojenega zdravljenja. Ker se življenjska doba onkoloških bolnikov podaljšuje, lahko ustrezno prepoznavanje in preprečevanje neželenih učinkov onkološkega zdravljenja bistveno prispevata k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Avtorji se za pomoč pri financiranju zahvaljujemo Javni agenciji za raziskovalno dejavnost RS (ARRS J3-1753, J3-2527, P1-0170 in P3-0321).

Uredniški komentar

Članek je nastal na podlagi nagrajene študentske Prešernove raziskovalne naloge v letu 2020/2021.

Literatura

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. DOI: [10.1093/annonc/mdz173](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173) PMID: [31161190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161190/)
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-50. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8) PMID: [27865536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865536/)
- Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer*. 2002;86(1):76-83. DOI: [10.1038/sj.bjc.6600008](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600008) PMID: [11857015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857015/)
- Hočevar M, Strojjan P, ur. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. pp. 225-7.
- Pavlopoulou A, Bagos PG, Koutsandrea V, Georgakilas AG. Molecular determinants of radiosensitivity in normal and tumor tissue: A bioinformatic approach. *Cancer Lett*. 2017;403:37-47. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.023) PMID: [28619524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619524/)
- Dörr W. *Pathogenesis of normal tissue side effects*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2009.
- Petrovič O. *Zgodnja rehabilitacija bolnikov z rakom*. Rehabilitacija (Ljubljana). 2010;9(1):48-52.
- Rockson SG. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1937-44. DOI: [10.1056/NEJMc1803290](https://doi.org/10.1056/NEJMc1803290) PMID: [30428297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30428297/)
- Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):425-39. DOI: [10.5306/wjco.v5.i3.425](https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.425) PMID: [25114857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114857/)
- Harris EE. Breast Radiation and the Heart: Cardiac Toxicity and Cardiac Avoidance. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(6):492-6. DOI: [10.1016/j.clbc.2021.07.012](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.07.012) PMID: [34474986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474986/)
- National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Bethesda: National Cancer Institute; 2022 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- Holthusen H. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie*. 1936;57(254):51a.
- Fekrmandi F, Panzarella T, Dinniwel RE, Helou J, Levin W. Predictive factors for persistent and late radiation complications in breast cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(3):360-9. DOI: [10.1007/s12094-019-02133-8](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02133-8) PMID: [31123988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123988/)
- Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(1):143-50. DOI: [10.1007/s10549-006-9480-9](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9480-9) PMID: [17221151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221151/)
- Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G, Boda K, Thurzó L, Kahán Z. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1109-16. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2010.03.044](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.044) PMID: [21549513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549513/)
- Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Gajj Levrá N, Fersino S, Naccarato S, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer Radiother*. 2015;19(5):289-94. DOI: [10.1016/j.canrad.2015.02.013](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.02.013) PMID: [26206732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206732/)
- Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2017;24(1):52-62. DOI: [10.1007/s12282-016-0694-3](https://doi.org/10.1007/s12282-016-0694-3) PMID: [27025498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025498/)
- Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19):6284-8. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-08-0700](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0700) PMID: [18829510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829510/)
- Goričar K, Erčulj N, Zadel M, Dolžan V. Genetic polymorphisms in homologous recombination repair genes in healthy Slovenian population and their influence on DNA damage. *Radiol Oncol*. 2012;46(1):46-53. DOI: [10.2478/v10019-012-0001-7](https://doi.org/10.2478/v10019-012-0001-7) PMID: [22933979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933979/)

20. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 2015;60(4):547-60. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.10.040](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.040) PMID: 26590714
21. Chen F, Zhang H, Pu F. Association between a functional variant in RAD51 gene's 3' untranslated region and its mRNA expression in lymphoblastoid cell lines. *Springerplus*. 2016;5(1):1688. DOI: [10.1186/s40064-016-3339-2](https://doi.org/10.1186/s40064-016-3339-2) PMID: 27733989
22. Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):65-72. DOI: [10.1038/nrc1529](https://doi.org/10.1038/nrc1529) PMID: 15630416
23. Klein HL. The consequences of Rad51 overexpression for normal and tumor cells. *DNA Repair (Amst)*. 2008;7(5):686-93. DOI: [10.1016/j.dnarep.2007.12.008](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2007.12.008) PMID: 18243065
24. Al Zoubi MS, Zavaglia K, Mazanti C, Al Hamad M, Al Batayneh K, Aljabali AA, et al. Polymorphisms and mutations in GSTP1, RAD51, XRCC1 and XRCC3 genes in breast cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2017;32(3):e337-43. DOI: [10.5301/ijbm.5000258](https://doi.org/10.5301/ijbm.5000258) PMID: 28315507
25. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature*. 1997;386(6627):804-10. DOI: [10.1038/386804a0](https://doi.org/10.1038/386804a0) PMID: 9126738
26. Carreira A, Hilario J, Amitani I, Baskin RJ, Shivji MK, Venkitaraman AR, et al. The BRC repeats of BRCA2 modulate the DNA-binding selectivity of RAD51. *Cell*. 2009;136(6):1032-43. DOI: [10.1016/j.cell.2009.02.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.019) PMID: 19303847
27. Jensen RB. BRCA2: one small step for DNA repair, one giant protein purified. *Yale J Biol Med*. 2013;86(4):479-89. PMID: 24348212
28. Foray N, Randrianarison V, Marot D, Perricaudet M, Lenoir G, Feunteun J. Gamma-rays-induced death of human cells carrying mutations of BRCA1 or BRCA2. *Oncogene*. 1999;18(51):7334-42. DOI: [10.1038/sj.onc.1203165](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203165) PMID: 10602489
29. Henning W, Stürzbecher HW. Homologous recombination and cell cycle checkpoints: Rad51 in tumour progression and therapy resistance. *Toxicology*. 2003;193(1-2):91-109. DOI: [10.1016/S0300-483X\(03\)00291-9](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(03)00291-9) PMID: 14599770
30. Gasparini P, Lovat F, Fassan M, Casadei L, Cascione L, Jacob NK, et al. Protective role of miR-155 in breast cancer through RAD51 targeting impairs homologous recombination after irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(12):4536-41. DOI: [10.1073/pnas.1402604111](https://doi.org/10.1073/pnas.1402604111) PMID: 24616504
31. Raderschall E, Golub EI, Haaf T. Nuclear foci of mammalian recombination proteins are located at single-stranded DNA regions formed after DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(5):1921-6. DOI: [10.1073/pnas.96.5.1921](https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.1921) PMID: 10051570
32. Raderschall E, Bazarov A, Cao J, Lurz R, Smith A, Mann W, et al. Formation of higher-order nuclear Rad51 structures is functionally linked to p21 expression and protection from DNA damage-induced apoptosis. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 1):153-64. DOI: [10.1242/jcs.115.1.153](https://doi.org/10.1242/jcs.115.1.153) PMID: 11801733
33. Raderschall E, Stout K, Freier S, Suckow V, Schweiger S, Haaf T. Elevated levels of Rad51 recombination protein in tumor cells. *Cancer Res*. 2002;62(1):219-25. PMID: 11782381
34. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11. DOI: [10.1093/nar/29.1.308](https://doi.org/10.1093/nar/29.1.308) PMID: 11125122
35. Hasselbach L, Haase S, Fischer D, Kolberg HC, Stürzbecher HW. Characterisation of the promoter region of the human DNA-repair gene Rad51. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(6):589-98. PMID: 16398215
36. Zhou GW, Hu J, Peng XD, Li Q. RAD51 135G>C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):529-35. DOI: [10.1007/s10549-010-1031-8](https://doi.org/10.1007/s10549-010-1031-8) PMID: 20623332
37. Tulbah S, Alabdulkarim H, Alanazi M, Parine NR, Shaik J, Pathan AA, et al. Polymorphisms in RAD51 and their relation with breast cancer in Saudi females. *OncoTargets Ther*. 2016;9:269-77. PMID: 26834486
38. Falvo E, Strigari L, Citro G, Giordano C, Arcangeli S, Soriani A, et al. Dose and polymorphic genes xrcc1, xrcc3, gst play a role in the risk of articledevelopingerythema in breast cancer patients following single shot partial breast irradiation after conservative surgery. *BMC Cancer*. 2011;11(1):291. DOI: [10.1186/1471-2407-11-291](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-291) PMID: 21749698
39. Falvo E, Strigari L, Citro G, Giordano C, Boboc G, Fabretti F, et al. SNPs in DNA repair or oxidative stress genes and late subcutaneous fibrosis in patients following single shot partial breast irradiation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):7. DOI: [10.1186/1756-9966-31-7](https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-7) PMID: 22272830
40. Söderlund Leifler K, Askid A, Fornander T, Stenmark Askmalm M. The RAD51 135G>C polymorphism is related to the effect of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(5):797-804. DOI: [10.1007/s00432-014-1859-0](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1859-0) PMID: 25354554
41. Osti MF, Nicosia L, Agolli L, Gentile G, Falco T, Bracci S, et al. Potential Role of Single Nucleotide Polymorphisms of XRCC1, XRCC3, and RAD51 in Predicting Acute Toxicity in Rectal Cancer Patients Treated With Preoperative Radiochemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(6):535-42. DOI: [10.1097/COC.000000000000182](https://doi.org/10.1097/COC.000000000000182) PMID: 25811296
42. Yin M, Liao Z, Huang YJ, Liu Z, Yuan X, Gomez D, et al. Polymorphisms of homologous recombination genes and clinical outcomes of non-smallcell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *PLoS One*. 2011;6(5):e20055. DOI: [10.1371/journal.pone.0020055](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020055) PMID: 21647442
43. Nogueira A, Catarino R, Faustino I, Nogueira-Silva C, Figueiredo T, Lombo L, et al. Role of the RAD51 G172T polymorphism in the clinical outcome of cervical cancer patients under concomitant chemoradiotherapy. *Gene*. 2012;504(2):279-83. DOI: [10.1016/j.gene.2012.05.037](https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.05.037) PMID: 22634097
44. Vral A, Willems P, Claes K, Poppe B, Perletti G, Thierens H. Combined effect of polymorphisms in Rad51 and Xrcc3 on breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity. *Mol Med Rep*. 2011;4(5):901-12. PMID: 21725594
45. Cheng J, Liu W, Zeng X, Zhang B, Guo Y, Qiu M, et al. XRCC3 is a promising target to improve the radiotherapy effect of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2015;106(12):1678-86. DOI: [10.1111/cas.12820](https://doi.org/10.1111/cas.12820) PMID: 26383967
46. Pal J, Gold JS, Munshi NC, Shammas MA. Biology of telomeres: importance in etiology of esophageal cancer and as therapeutic target. *Transl Res*. 2013;162(6):364-70. DOI: [10.1016/j.trsl.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.09.003) PMID: 24090770
47. Goricar K, Dolzan V. Homologous Recombination Repair Polymorphisms, Cancer Susceptibility and Treatment Outcome. London: IntechOpen; 2015. DOI: [10.5772/59729](https://doi.org/10.5772/59729)
48. Sarwar R, Mahjabeen I, Bashir K, Saeed S, Kayani MA. Haplotype Based Analysis of XRCC3 Gene Polymorphisms in Thyroid Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(1):22-33. DOI: [10.1159/000477109](https://doi.org/10.1159/000477109) PMID: 28490032
49. Han S, Zhang HT, Wang Z, Xie Y, Tang R, Mao Y, et al. DNA repair gene XRCC3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 48 case-control studies. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(10):1136-44. DOI: [10.1038/sj.ejhg.5201681](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201681) PMID: 16791138
50. He XF, Wei W, Su J, Yang ZX, Liu Y, Zhang Y, et al. Association between the XRCC3 polymorphisms and breast cancer risk: meta-analysis based on case-control studies. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):5125-34. DOI: [10.1007/s11033-011-1308-y](https://doi.org/10.1007/s11033-011-1308-y) PMID: 22161248
51. Ali AM, AbdulKareem H, Al Anazi M, Reddy Parine N, Shaik JP, Alamri A, et al. Polymorphisms in DNA Repair Gene XRCC3 and Susceptibility to Breast Cancer in Saudi Females. *BioMed Res Int*. 2016;2016:8721052. DOI: [10.1155/2016/8721052](https://doi.org/10.1155/2016/8721052) PMID: 26881229
52. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Overgaard J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. *Radiother Oncol*. 2003;69(2):127-35. DOI: [10.1016/j.radonc.2003.09.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2003.09.010) PMID: 14643949

53. Mangoni M, Bisanzi S, Carozzi F, Sani C, Biti G, Livi L, et al. Association between genetic polymorphisms in the XRCC1, XRCC3, XPD, GSTM1, GSTT1, MSH2, MLH1, MSH3, and MGMT genes and radiosensitivity in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):52-8. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2010.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.023) PMID: 20708344
54. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, et al. TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):18-21. DOI: [10.1016/j.radonc.2004.12.012](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.012) PMID: 15878096
55. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(10):1680-6. DOI: [10.1038/sj.bjc.6605036](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605036) PMID: 19367277
56. Sterpone S, Cornetta T, Padua L, Mastellone V, Giammarino D, Testa A, et al. DNA repair capacity and acute radiotherapy adverse effects in Italian breast cancer patients. *Mutat Res*. 2010;684(1-2):43-8. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2009.11.009](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.11.009) PMID: 19962393
57. Song YZ, Han FJ, Liu M, Xia CC, Shi WY, Dong LH. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC3 and Radiation-Induced Adverse Effects on Normal Tissue: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130388. DOI: [10.1371/journal.pone.0130388](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130388) PMID: 26091483
58. Liu W, Ma S, Liang L, Kou Z, Zhang H, Yang J. The association between XRCC3 rs1799794 polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):117. DOI: [10.1186/s12920-021-00965-4](https://doi.org/10.1186/s12920-021-00965-4) PMID: 33931047
59. Rass E, Grabarz A, Bertrand P, Lopez BS. Réparation des cassures double-brin de l'ADN, un mécanisme peut en cacher un autre : la ligature d'extrémités non homologues alternative. *Cancer Radiother*. 2012;16(1):1-10. DOI: [10.1016/j.canrad.2011.05.004](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.05.004) PMID: 21737335