

RNA Hasarı ve Patolojik Durumlarla İlişkisi

RNA Damage and its Relationship with Pathological Conditions

^{ib} Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE^{a,b}, ^{ib} Anıl YİRÜN^{a,c}, ^{ib} Aylin BALCI^a, ^{ib} Pınar ERKEKOĞLU^a

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Burdur, TÜRKİYE

^cÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Hücrede makromoleküllerin özellikle de nükleik asitler, lipid, protein ve karbohidratların, başta oksidatif stres olmak üzere birçok farklı mekanizmayla hasara uğrayabildiği bilinmektedir. Son yıllarda DNA'nın yanı sıra RNA'nın da oksidatif hasara maruz kaldığı tespit edilmiş ve bu durum RNA oksidasyonunun moleküler ve hüresel düzeylerde etki mekanizmasının aydınlatılması ihtiyacını doğurmuştur. RNA hasarları, başta ultraviyole (UV) maruziyeti olmak üzere birçok farklı etmen nedeni ile gelişebilir. RNA'da günümüzde en çok tespit edilen oksidatif hasar 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Ancak sadece guaninin değil, farklı bazların da hasar görmesi ve buna bağlı RNA hasarının gelişmesi de mümkündür. En sık saptanan diğer hasarlı baz ürünleri ise 8-hidroksiadenin, 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamido-guanin, 4,6-diamino-5-formamidoadenin ve sitozin glikoldür. Okside olan RNA bazlarının, dejeneratif hastalıkların patogenezi ile ilişkisi üzerine kanıtlar her geçen gün artmaktadır. RNA oksidasyonunun, özellikle nörodejeneratif hastalıkların patolojik ilerleyişinde erken dönemde etkili bir durum olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz, spinal kord yaralanmaları, epilepsi, Lewy cisimcikli demans, miyopatiler, birçok farklı kanser, prion hastalıkları, subakut sklerozan panensefalit, kseroderma pigmentozum ve ateroskleroz RNA oksidasyonu ile ilişkilendirilmiş hastalıklardan bazılarıdır. DNA'nın maruz kaldığı oksidatif hasar üzerine çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen RNA hasarı üzerine çalışmalar sınırlıdır. Bu derlemede RNA hasarı, RNA hasarına yol açan etkenler, RNA hasarıyla ilişkili hastalıklar, RNA onarım mekanizmaları ve RNA hasarının toksikolojik önemi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT It is known that cellular macromolecules, particularly nucleic acids, lipids, proteins and carbohydrates can be damaged by several different mechanisms, including oxidative stress. In recent years, it has been found that RNA has been exposed to oxidative damage as well as DNA and this has led to the need to elucidate the mechanism of action of RNA oxidation at molecular and cellular levels. RNA damage can arise from different factors, especially by ultraviolet (UV) exposure. However, not only guanine but other bases can be damaged and RNA damage due to these damages can also develop. The mostly encountered oxidative damage of RNA is 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) today. Other damaged base products include 8-hydroxyadenine, 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamido-guanine, 4,6-diamino-5-formamidoadenine and cytosine glycol. Evidence on the association of oxidized RNA with the pathogenesis of degenerative diseases is increasing day by day. There are numerous studies showing that RNA oxidation is an early stage situation in the pathological progression of neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinal cord injuries, epilepsy, Lewy body dementia, myopathies, different types of cancer, prion diseases, subacute sclerosing panencephalitis, xeroderma pigmentosum and atherosclerosis are some of the diseases associated with RNA oxidation. Although there are numerous studies on oxidative damage to DNA, studies on RNA damage are limited. In this review, it is aimed to give information about RNA damage, factors causing RNA damage, RNA damage related diseases, RNA repair mechanisms and toxicological importance of RNA damage.

Anahtar Kelimeler: RNA hasarı; oksidatif stres; nörodejeneratif hastalıklar; alzheimer hastalığı; parkinson hastalığı; RNA onarım mekanizmaları

Keywords: RNA damage; oxidative stress; neurodegenerative diseases; alzheimer's disease; parkinson's disease; RNA repair mechanisms

DNA'da oluşan oksidatif hasar üzerine çok sayıda araştırma vardır ve bu hasarın kronik dejeneratif hastalıkların gelişiminde güçlü bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak RNA hasarı, sağlık alanındaki araştırmalarda az incelenen bir alandır.¹ Hem ekzo-

jen ajanlar hem de endojen maddeler hüresel DNA, RNA, protein ve lipidlere zarar verebilir. Bu maddelerin nükleik asitlerin kimyasal modifikasyonuna veya çapraz bağlanmasına neden olduğu *in vitro* deneylerle açıklanmıştır. RNA için modifikasyon teo-

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 11 Nov 2019 **Accepted:** 08 Jan 2020 **Available online:** 13 Jan 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



rik olarak, mRNA'ların transkripsiyon ve translasyonunda baz-eşleşme etkileşimleri üzerine etki göstermek veya ribozomda RNA-aracılıklı kataliz için gerekli ribozomal RNA (rRNA)'nın kimyasal ve yapısal özelliklerini değiştirmek gibi çeşitli yollarla hem mRNA'ların hem de kodlamayan RNA (ncRNA)'ların işlevini etkilemektedir.² Kodlamayan RNA'ların sadece yapısal ve katalitik fonksiyonlara sahip olmadığı, aynı zamanda gen ekspresyonunun zamanlamasını ve hızını düzenlemede kritik bir rol oynadığı da bilinmektedir. Başta santral sinir sistemi olmak üzere organizmada tanımlanan ncRNA'ların çeşitliliği ile ilgili sistemin kompleksliği arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Ayrıca ncRNA'ların düzenleyici işlevi ve biyogenez arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir.³⁻⁵

RNA İLE LABORATUVAR ORTAMINDA ÇALIŞMA

Laboratuvarda çalışırken RNA'nın degrade olmadığından emin olmak için büyük bir özen göstermek gerekmektedir. RNaz enzimleri yaygındır, bu yüzden RNaz enzimlerini denatüre etmek için laboratuvar bankoları güçlü bazlarla yıkanır ve çözeltirler RNasin veya dietilpirokarbonat (DEPC) gibi reaktiflerle muamele edilir. RNA'nın kendi başına hidrolize uğraması için zayıf bazlar çözeltilerden uzak tutulur. DNA ile çalışılırken ise daha az endişe söz konusudur. DNA'da hasar oluşturabilen veya DNA'yı yıkan enzimlerin cam malzemelerde veya laboratuvar bankolarında bulunması daha az olasıdır. Ayrıca DNA, RNA'ya göre çok daha geniş bir pH aralığında sta-

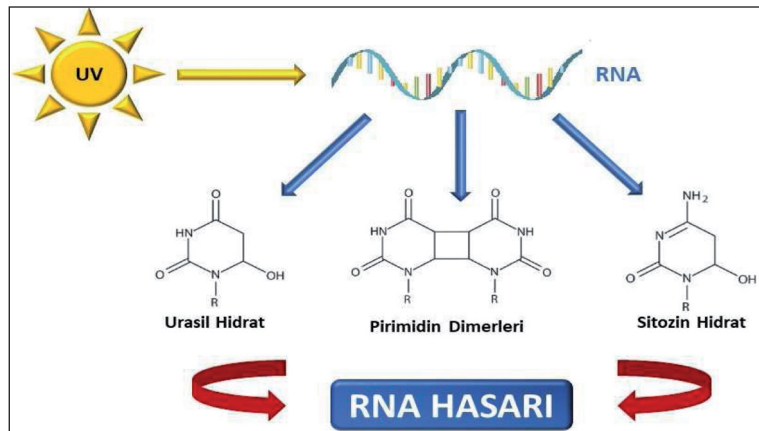
bildir. Bu farklılıkların çoğu RNA'nın hidrolizini çok daha kolay bir hâle getiren 2'-hidroksil (2'-OH) grubunun bir sonucudur.⁶

ULTRAVİOLE IŞINLARININ RNA ÜZERİNE ETKİSİ

Ultraviyole (UV) ışınları, DNA üzerinde fotokimyasal modifikasyon, çapraz bağlama ve oksidatif hasar gibi farklı mekanizmalarla çeşitli zararlara neden olabilir. UV ışınları, etkilerini esas olarak nükleik asitlerin nükleobaz kısmında gösterdikleri için RNA üzerinde de hasara neden olabilecekleri düşünülmektedir.^{7,8} RNA'da UV maruziyeti ile oluşabilecek foto-ürünleri tespit etmek için yapılan deneylerde, izole edilmiş RNA önce UV'ye maruz bırakılmış, enzimatik olarak hidrolize edilmiş, daha sonra modifiye edilmiş nükleotidler ve dimerler gibi foto-ürünleri çözmek için kromatografiyle ayrılmıştır. Bu teknikle, sentetik poli(U) ve poli(C) RNA'ların *in vitro* ışınlanmasının siklobutan piriimidin dimerleri, üridin hidrat ve sitidin hidrat oluşumunu uyardığı gözlenmiştir.² UV ışınlarının RNA üzerindeki etkileri Şekil 1'de görülmektedir.

ALKİLASYON, KLORİNASYON VE NİTRASYON HASARLARI

Metilasyon ajanları gibi alkilasyon ajanları DNA, RNA ve hücrel makromoleküllere alkil grupları transfer ederek etki göstermektedir. Endojen metilasyon kaynakları hâlâ araştırılmakta olup, metil halojenürleri, aminlerin nitrozasyonu sonucu oluşan



ŞEKİL 1: UV ışınlarının RNA üzerindeki etkileri.

bileşikler ve S-adenosilmetionin bunlar arasındadır. Bu ajanlar, ribonükleazların nükleofilik N ve O atomları ve fosfat omurgasının O atomu üzerinden nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına girerler.^{9,10} Tek iplikli nükleik asitler metilasyona karşı daha savunmasız olduğundan, birçok RNA bu hasara karşı DNA'dan daha hassas olabilir. rRNA moleküllerinin sentezi öncelikle bir prekürsör RNA (pre-rRNA) molekülünün oluşumuyla başlar. Bu pre-rRNA sentezinin ardından, önce belli nükleotidlerdeki bazlar kimyasal değişimlere uğrar. Bunun ardından pre-rRNA bölünerek, 3 farklı rRNA türünü meydana getirir. Bu işlemlere snoRNP'ler [küçük nükleolar ribonükleolar tanecikler (small nükleolar ribonucleolar particles)] aracılık eder. snoRNP'lerin maya rRNA'sında normal şartlarda metillenmemesi gereken alanların metilasyonuna yönlendirilmek üzere deneysel olarak yeniden yapılandırılması, hücre büyümesinde bozukluğa ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olabilir.¹⁰ Alkilasyon rastgele meydana geldiğinde, zararlı etki kaynaklarından birisi olarak baz eşleşme etkileşimlerinin engellenmesi söylenebilir. Örneğin metilasyon translasyondaki tRNA-rRNA ve mRNA-tRNA etkileşimlerini etkileyebilir ve teorik olarak siRNA ve miRNA fonksiyonu gibi baz eşleşmesine dayanan diğer RNA işlevlerine müdahale edebilir. Ek olarak, baz eşleşme etkileşimlerinin kaybı, yapılandırılmış RNA'ların yanlış katlanmasına neden olabilir. tRNA'ların amino açılasyonunda olduğu gibi RNA bazlarının protein tanınması da metilasyon ile inhibe edilebilir.¹¹ Fagositik hücreler, hipokloröz asit, nitrik oksit ve peroksinitrat dâhil olmak üzere bir dizi radikal türünü enfeksiyonlarla savaşmak için üretir ve birçok hücre tipi bir sinyal molekülü olarak nitrik oksit kullanır. Bununla birlikte bu radikal türler, RNA dâhil biyolojik moleküllerin klorinasyonuna, nitrasyonuna ve oksidasyonuna yol açabilir.¹²

RNA'DA OKSİDATİF HASAR

Organizmada çoğu durumda reaktif oksijen bileşikler (ROS) üretimi metabolik reaksiyonlara bağlıdır ve aerobik enerji oluşturma sürecinin bir parçasıdır. İnsan hücrelerinde ROS'un ana kaynağı mitokondridir. Düşük düzeylerde ROS, hücre bölünmesi, hayatta kalma, hücre sinyalizasyonu, inflamasyon ile bağışıklık fonksiyonları, otofaji ve stres yanıtında

önemli rol oynar. Bununla birlikte, oksidan ajanlara maruz kalmanın neden olduğu redoks dengesizliği, biyolojik sistemin ROS'u detoksifiye etme veya bunlardan kaynaklanan herhangi bir hasarı tamir etme yeteneğini değiştirir.¹³ RNA hasarı, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksitten oluşan hidroksil radikali ($HO\cdot$) nedeni ile oluşabilir. Bu reaksiyonların oluşumu Şekil 2'de görülmektedir. ROS'un serbest nükleobazlar, nükleozidler, nükleotidler veya oligonükleotidler ile reaksiyonu, nükleik asitlerde çeşitli farklı modifikasyonlar oluşturabilir. Oksidatif stres sonucu DNA'da çok sayıda oksidatif baz hasar ürünü oluşur.^{14,15} DNA'daki bazlardan guaninin, en düşük standart indirgenme potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle DNA'daki oksidatif hasar, en sık guanine meydana gelir. En sık saptanan hasarlı baz ürünleri; 8-hidroksiguanin, 8-hidroksiadenin, 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidoguanin, 4,6-diamino-5-formamidoadenin ve sitozin glikoldür.² Hidroksil radikali ($HO\cdot$), RNA'ya da zarar verir ve RNA'da şimdiye kadar karakterize edilen tek okside baz ürünü 8-hidroksiguanozin'dir.¹⁶ Bu olay RNA ve DNA'da ortak oksidatif modifikasyonların gerçekleşebileceğini göstermektedir. 8-hidroksiguanozin oluşumu guaninin HO ile reaksiyonu ve ardından oksidasyonu veya guaninin singlet oksijen ile reaksiyonu ve ardından redüksiyonu ile gerçekleşir. Bu oksidatif modifikasyon sonrasında RNA'daki 8-hidroksiguanozin, adenin yerine sitozini tercih ederek eşleşir, genetik bilgi değişebilir ve transkripsiyon düzeyinde mutasyonlar üretebilir.² ROS'un RNA üzerinde neden olabileceği diğer modifikasyonlar, riboz değişiklikleri, baz eksizyonu ve iplik kopması olarak sıralanabilir. Oksidatif hasar, RNA yapısını ve işlevini değiştire-

Fenton Reaksiyonu



Haber-Weiss Reaksiyonu



ŞEKİL 2: Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları.

bilir ve RNA ile diğer hücrel moleküller arasındaki etkileşime müdahale edebilir. Ayrıca mRNA'nın oksidasyonu, translasyon verimliliğine negatif yönde etki eder, anormal protein üretimine ve ribozom disfonksiyonuna neden olur.¹⁷ rRNA'lar, tRNA'lar ve snRNA'lar gibi kodlamayan RNA'lar, 3 saatten daha fazla yarı ömre sahiptir. İki farklı çalışmada, RNA'da 8-hidroksiguanozinin yarı ömrünün yaklaşık 12,5 saat olduğu bildirilmiştir.^{18,19}

OKSİDATİF HASARA KARŞI RNA DUYARLILIĞININ ALTINDAKİ NEDENLER

Hücrel RNA, teorik olarak farklı nedenlerle DNA'dan daha fazla oksidatif hasara eğilimli olabilir. Örneğin memeli hücreleri, ağırlıkla DNA'ninkinden 4,4 kat daha yüksek RNA düzeylerine sahiptir. Ayrıca RNA'nın bazıları hidrojen bağı ile korunmaz, dolayısıyla da ROS'un RNA bazlarında hasar oluşturma potansiyeli daha yüksektir. RNA, intrasölüler ROS'un büyük bir kısmının üreten mitokondrinin yakın çevresinde geniş bir sitoplazmik dağılıma sahiptir.²⁰ Okside edilmiş nükleozidlerin düzeylerinin, mitokondriyal DNA'da nükleer DNA'ya göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.²¹ Bu gözlemlerle tutarlı olarak birkaç çalışma, RNA'daki oksidatif hasar düzeylerinin sıçan karaciğeri, insan lökositleri ve akciğer epitel hücreleri de dâhil olmak üzere farklı modellerde DNA ile kıyaslandığında 10-20 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.^{18,21-23} Oksidatif strese yol açtığı bilinen, doksorubisine maruz bırakılan sıçanların karaciğerlerinde nükleik asit hasarını inceleyen bir çalışmada, doksorubisin uygulamasının karaciğer RNA oksidasyonunda belirgin bir artışa neden olduğu, ancak DNA oksidasyonunu önemli ölçüde artırmadığı bildirilmiştir.²³ İnsan akciğer epitel hücreleri üzerindeki çalışmada da benzer sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. Çalışmada H₂O₂'ye maruz kalan hücrelerin DNA'da 8-okso-7,8-dihidro-2-deoksiguanozin içeriği ile RNA'da 8-okso-7,8-dihidroganozin içeriği nicel olarak karşılaştırılmıştır. Bu deneysel sistemde, nükleozid başına RNA hasarı düzeyi, DNA'ya göre 14-25 kat daha fazla bulunmuştur.¹⁸ RNA'nın oksidatif hasara karşı yüksek duyarlılığına neden olabilecek bir başka faktör de bazı RNA sınıflarının demir bağlama özellikleridir. Demir, ROS üreten Haber-Weiss ve

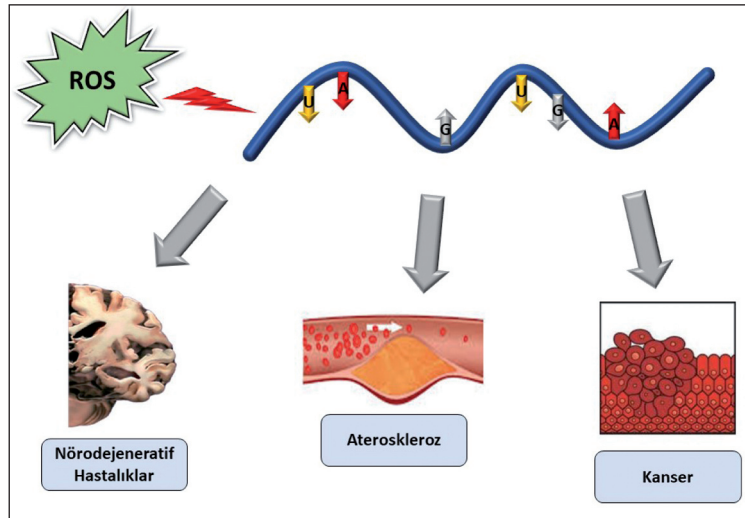
Fenton reaksiyonlarını katalizler.² Ayrıca *in vitro* çalışmalar, rRNA'nın tRNA veya mRNA'dan daha yüksek demir bağlanmasına sahip olduğunu göstermiştir. Demir bakımından zengin rRNA'nın, demirce zayıf tRNA'ya kıyasla oksidasyon deneylerinde 13 kat daha fazla 8-okso-7,8-dihidroganozin oluşumuna sahip olduğu görülmüştür.²⁴ RNA'da gözlemlenen yüksek oksidasyon düzeyleri, RNA ve DNA hasarının ortadan kaldırılmasına da bağlı olabilir. Gerçekten de organizmada DNA için kullanılan güçlü onarım mekanizmalarının varlığı bilinirken; oksidatif hasarlı RNA'nın nasıl ve ne ölçüde uzaklaştırıldığı konusunda hâlâ çok az şey bilinmektedir.²⁵ RNA hasarının çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadıkları görülmüştür. RNA hasarının sebep olduğu düşünülen hastalıklar Şekil 3'te görülmektedir.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA RNA HASARI

Oksidatif RNA hasarının etkisi, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve prion hastalıkları gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda tanımlanmıştır.²⁶ RNA oksidasyonunun, nörodejenerasyonun patolojik ilerleyişinde erken dönemde etkili bir durum olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Normal yaşlanma ve demans arasında görülen hafif bilişsel bozukluğa [Mild cognitive impairment (MCI)] sahip bireylerin postmortem beyin dokularında artmış RNA oksidasyonu gözlenmiştir.¹⁷ Araştırmacılar RNA oksidasyonunun, daha sonra ölmüş olan ayrı bir nöron grubundaki erken bir aşamada gerçekleştiğini de gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar RNA oksidasyonunun, nöron dejenerasyonundan çok daha önce gerçekleşen bir olay olduğunu ve hücrelerin ölmesinin bir sonucu olmadığını açıklamaktadır. mRNA'nın oksidatif modifikasyonunun downstream translasyon işlemlerini nasıl etkilediğinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, oksidatif mRNA modifikasyonlarının, oksitlenmiş bazların translasyon sürecini yavaşlattığı ve buna bağlı olarak protein ifadesinde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir.^{27,28}

ALZHEİMER HASTALIĞI

Oksidatif hasar, Alzheimer hastalığının başlangıcında, ilerlemesinde ve patogeneğinde önemli bir



ŞEKİL 3: RNA hasarının ilişkili olduğu hastalıklar.

aracı olarak görülmektedir. Demir gibi redoks-aktif metaller, Alzheimer hastalarında beyinde biriktikleri ve redoks kaynaklı hidroksil radikallerinin kaynağı oldukları için oksidatif hasarın önemli nedenlerindendir. Alzheimer hastalarının beyinde, etkilenen bölgelerdeki senil plaklarda ve nörofibriler yumaklarda aşırı miktarda demir biriktiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.²⁹⁻³¹ Ek olarak, hastalığın erken evrelerindeki savunmasız nöronlarda yüksek demir birikimi görülür.³² Ayrıca demir, oksidatif stres aracılı bir yolaktaki amiloid β ($A\beta$) öncü proteinin parçalanmasını ve $A\beta$ sentezini destekleyebilir.³³ Ayrıca $A\beta$, metal katalizli hidroksil radikalleri ile oksidatif olarak modifiye edilebilir, suda çözünürlüğü azalabilir ve proteazlara dirençli hâle gelebilir.³⁴ Alzheimer hastalarından otopsi ile elde edilen beyin dokularında hipokampus, subikulum, entorinal korteks ve frontal, temporal ve oksipital neokorteks içindeki nöronlarda yüksek düzeyde 8-hidroksiguanozin gözlenmiştir.³⁵ Demans geliştiren sıçanlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.²¹ Bu sonuçlar nörodejenerasyon ve yaşlanmada hasarlı RNA'nın kısmi birikimini vurgular niteliktedir.¹ Alzheimer hastalığında oksidatif hasar ve patolojik değişiklikler arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, nöronal RNA oksidasyonunun $A\beta$ veya tau patolojisinin oluşumundan önce geldiğini ortaya koymuştur.³⁶ Ding ve ark., Alzheimer ve hafif kognitif bozukluk deneklerinin RNA hasarından etkilenen bölgelerinde ribozom işlevinde

önemli bir bozulma olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷ Bu bozulma, protein sentezi için azalmış bir oran ve kapasite, azalmış rRNA ve tRNA düzeyleri ve artmış RNA oksidasyonu olarak görülmektedir. Ayrıca bozulmuş protein sentezi ve azalan RNA düzeyleri, bir oksidatif stres kaynağına (H_2O_2) maruz bırakılan sinir hücre kültürlerinde de gözlemlenmiştir. Birlikte ele alındıklarında bu sonuçlar, RNA'nın oksidatif modifikasyonunun translasyon sürecini etkileyebileceğini; sonuç olarak da daha az protein ve/veya kusurlu protein üretilceğini ve buna bağlı olarak hücre fonksiyon üzerinde istenmeyen etkiler oluşacağını göstermektedir.¹⁷ Honda ve ark., yaptıkları çalışmada, RNA'ya bağlı demirin, RNA oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Hipokampal nöronların sitoplazmasının, Alzheimer hastalarının beyinlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek redoks aktivitesi gösterdiğini ve nöronal sitoplazmada demir lekelenmelerinin görüldüğünü bildirmişlerdir.²⁴ Yüksek miktarda demir içeren bu hücrelere RNaz eklendiğinde lekelenme ortadan kalkmıştır (DNaz eklenmesi ise fark yaratmamıştır). Bu bulgular demir ve RNA arasındaki bağlantıyı işaret etmektedir. Başka bir çalışmada araştırmacılar, Alzheimer hastalarının beyinlerinde mRNA oksidasyonunu araştırmışlar, bir immüno-presipitasyon prosedürüyle mRNA oksidasyonunun büyüklüğünü belirlemişlerdir. Sonuçlar, mRNA'ların hafif veya orta evrede tanı konulan Alzheimer hastalarının frontal kortekslerinde %50'ye

varan oranlarda oksidatif olarak hasar gördüklerini; yaş uyumlu kontrollerde ise mRNA'ların %2'sinden daha azının okside olduğunu göstermiştir.²⁸ Ayrıca araştırma ekibi, daha önce okside olmuş mRNA'ları klonlamış, okside olmuş mRNA türlerini tanımlamak için DNA mikrodizi analizi gerçekleştirmişler ve birçok oksitlenmiş mRNA türünün Alzheimer ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Sonuç olarak, RNA oksidasyonu, Alzheimer hastalığında nöronlarda bozukluğa neden olan önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

PARKİNSON HASTALIĞI

Oksidatif stres, Parkinson hastalığında rol oynayan önemli patojenik faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Dopamin, H_2O_2 ve dihidroksifenilasetat üretmek için enzimatik olarak metabolize olur. Ayrıca, dopamin ve ilgili katekollerin otoksidasyonunun bir ürünü olan O^{2-} anyonu oksidatif stresi organizmada hızla yayar.³⁷ Postmortem çalışmalarda, Parkinson hastalarının substantia nigrasında demir (III) ve total demir konsantrasyonunda artış görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca α -sinüklein mutasyonunun, dopaminin demir ile etkileşimini ve birikimini, buna bağlı olarak ROS üretimini de artırabileceği belirtilmiştir.³⁸ Diğer çalışmalarda hem postmortem substantia nigra hem de hayattaki Parkinson hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS)nda artmış RNA oksidasyonu gözlenmiştir.^{37,39} BOS'ta 8-hidroksiguanozin düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişkinin araştırılması, RNA oksidasyonunun Parkinson hastalığının erken evresinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. RNA oksidasyonunun Parkinson hastalığının patogeneze katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁰

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) omurilik, motor korteks ve beyin sapında motor nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterize ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır.⁴¹ ALS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda kalıtsal bir aktarım söz konusudur ve bu hastalar ailesel ALS [Familiyal ALS (FALS)] sınıfına girerler. Ancak hastaların çoğunda kalıtsal bir bağlantı yoktur ve bu grup da sporadik ALS (SALS) olarak adlandırılır. Hem FALS hem de SALS benzer

patolojik değişiklikler ve semptomlar gösterir. Chang ve ark. ALS hastalarından (hem SALS hem de FALS) postmortem olarak elde edilen dokularda RNA oksidasyonunu araştırmışlar; ALS hastalarının etkilenen bölgelerinde poli(A)+mRNA'ların oksidatif olarak hasar gördüğünü bildirmişlerdir.⁴² FALS hastalarının yaklaşık %20'sinde, antioksidan enzim SOD1 (Cu^{2+}/Zn^{2+} SOD) kodlayan gende mutasyon vardır. Transjenik farelerde FALS ile bağlantılı bazı mutant SOD1 proteinlerinin aşırı ekspresyonunun, ALS'ye benzeyen nörolojik bir bozukluğun ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir.⁴³ Mutant SOD1, enzimatik aktivite kaybından ziyade; bilinmeyen tam olarak aydınlatılamamış bir toksisite ile otonom motor nöron dejenerasyonunu indükler. Motor nöronların savunmasızlığı, protein yanlış katlanması, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif hasar, kusurlu aksonal transport, eksitotoksisite, yetersiz büyüme faktörü sinyalleme ve inflamasyonu dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmaların birleşiminden kaynaklanmaktadır.⁴¹ ALS temel araştırmalarında, en yaygın kullanılan transjenik deney hayvanları SOD1G93A mutasyonuna sahip farelerdir. Bu farelerde ALS hastalarındakine benzer klinik ve patolojik fenotipler geliştiği bildirilmiştir. Bu farelerde, yaklaşık 3 aylık dönemde arka bacak zayıflığı gelişirken, yaklaşık 4 aylık olduklarında hiperrefleksi, felç ve ölüme ilerleyen bulgular gözlenmiştir. Esas olarak motor nöronlarda ve omurilikteki oligodendrositlerde artmış RNA oksidasyonunun, 1 aylıktan başlayarak meydana geldiği, 2,5 aylıkken doruğa ulaşana kadar progresif olarak arttığı ve daha sonra motor nöronlarda dejenerasyon başladığı zaman azaldığı bildirilmiştir. Chang ve ark. mutant SOD1 aracılı motor nöron dejenerasyonunun patogenezinde mRNA oksidasyonunun rolünü araştırmışlardır.⁴² Bu çalışma, nörodejenerasyon sürecinde RNA oksidasyonunun rolünü göstermek için hastalığın bir hayvan modelinde uygulanması açısından ilktir ve birçok önemli bulguyu ortaya koymuştur. İlk olarak, motor nöronlardaki RNA oksidasyonun motor nöron dejenerasyonundan çok daha erken bir dönemde meydana geldiği ve motor nöronların ölmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmadığı bulunmuştur. İkincisi, SOD1G93A farelerinde yüksek oranda okside ol-

duğu bulunan birçok mRNA türünün [SOD1, dinas-tin 1, vezikül ile ilişkili membran protein 1 (VAMP-1) ve nörofilaman alt birimleri için kodlanan mRNA'lar dâhil] ALS ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Üçüncü olarak da oksitlenmiş mRNA türleri için protein ekspresyon düzeylerinde önemli ölçüde azalma olduğu tespit edilmiştir ve bu olayın mRNA'nın oksidatif modifikasyonunun azalmış prote-in ifadesine neden olduğunu ve/veya *in vivo* olarak translyasyon hatalarını indüklediğini göstermektedir. Mutasyonların, ayrıca katalitik bakır bağlama ve tamponlamayı zayıflatarak oksidatif stresi indüklediği düşünülmektedir.³⁸ Çeşitli koru-yucu antioksidanların etkileri (katalaz, putresinle modifiye edilmiş katalaz, ginseng ve vitamin E) mutant SOD1 transjenik modellerinde test edilmiştir. Antioksidanların kullanımı hastalığın gecikmiş baş-langıcı ile ilişkilendirilmiştir; ayrıca antioksidanlar bazı durumlarda hastalığın ilerlemesinde yavaşla-mayı sağlamıştır.⁴⁴ Son olarak, E vitamini tedavisi-nin oksitlenmiş mRNA düzeylerini azalttığı, protein ekspresyon düzeylerini eski hâline getirdiği ve sa-vunmasız motor nöronları kısmen koruduğu göz-lemellenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, RNA oksidasyonunun hastalık sürecinde motor nöronların bozulmasını ciddi şekilde artırdığını göstermekte-dir.⁴²

OMURİLİK (SPİNAL KORD) YARALANMALARI

Omurilik yaralanmaları genellikle omurga gövdeleri-nin ve/veya omurlar arası disklerin omurilik kanalı içine hızla yer değiştirdiği, hassas omurilik dokusu-nun ezilmesine ve çürümesine neden olan kontüzyon (ezilme) tipi bir travmadan kaynaklanır.⁴⁵ Bu durum, ilk olarak etki yerinde hemorajiye ve hızlı hücre ölü-müne yol açar. İlk mekanik yıkımdan sonra, gecikmiş bir toplu hücre ölümü indüksiyonu zaman içinde iler-ler ve bu da lezyonun genişlemesi ile sonuçlanır. Bu ikincil istenmeyen durum, mevcut araştırmanın odağı ve tedavi hedefidir. Serbest radikal oluşumun bu se-konder hasar evresinde kritik bir etmen olduğuna ina-nılmaktadır. Sekonder hasarın gelişimi sırasında, ilk yaralanmadan sonra sitokin ve glutamat salınımı hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur, bu artış serbest radikal oluşturan yolları indükler. Hızla artan ROS düzeyleri, oksidatif stres yayılımını artırır,

glutamat ve sitokinlerle iş birliği yaparak ikincil hücre ölümünün yayılmasına neden olur.⁴⁶ Chang ve ark., sıçanlarda spinal kord kontüzyon hasarından sonra RNA oksidasyonunu araştırmışlardır. Yaralanmadan hemen sonra lezyon merkezinde RNA oksidasyo-nunda önemli bir artış olduğunu ve bu artmış düzeyin 3 saatin üzerinde yüksek kaldığını gözlemlemişlerdir. Ancak kord segmentinde lezyon merkezine (10 mm) rostral (beynin buruna en yakın bölgesi) pozisyonda, RNA oksidasyonunun yaralanmadan 3 saat sonrasına kadar önemli ölçüde artmadığını bildirmişlerdir. Art-mış RNA oksidasyonunun, erken dönemde birincil olarak lezyon merkezi çevresindeki nöronlarda ve ikincil yaralanmanın ilerleyişi sırasında oligodendro-sitlerde meydana geldiği ve bu hücrelerin daha sonra öldüğü belirtilmiştir. Sonuçlar, lezyon bölgesinden distal bölgelere uzanan RNA oksidasyonunun ya-yılma kalıbını göstermektedir ve bu, sekonder hasa-rın gelişimsel kalıbı ile çakışmaktadır. Bu durum RNA oksidasyonunun, sekonder hasarın gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁴²

EPILEPSİ

Epilepsi üzerine yapılan önceki çalışmalarda, nöbetin yol açtığı mitokondriyal disfonksiyon ve aşırı serbest radikal üretiminin hücresel bileşenlere oksidatif ha-sara neden olduğu ve mitokondriyal apoptotik yolağı başlattığı gösterilmiştir.^{47,48} Nöbet kaynaklı patoloji, SOD-mimetikler (EUK-134, MnTBAP, Tempol), melatonin, C vitamini ve koenzim Q10 dâhil antiok-sidanlarla tedavi ile kısmen önlenabilmektedir. Nöbet aktivitesinden sonra protein, lipid ve mitokondriyal DNA'da oksidatif hasar bildirilmiştir.⁴⁸ Araştırmacı-lar pilokarpin kaynaklı status epileptikus modeli kul-lanarak, epileptogeneze RNA oksidasyonunun rolü üzerine bir çalışma yapmışlardır. Pilokarpinin neden olduğu status epileptikusundan kısa bir süre sonra, fare beyninin hassas sinir hücrelerinde RNA oksi-dasyonunda belirgin bir artış olduğunu gözlemlemiş-ler ve bu nöronların daha sonra öldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca her gün uygulanan koenzim Q10 suplementasyonunun, RNA oksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı ve fareleri pilokarpin kaynaklı nöbet aktivitesinden ve nöronal kayıptan önemli öl-çüde koruduğu da belirtilmiştir. Bu sonuçlar, nöbet-lerin neden olduğu nöron dejenerasyonu ve

epileptogenez sürecinde RNA oksidasyonunun önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.³⁸

KANSER

DNA hasarları, özellikle DNA onarımının başarısız olması ile gelişen kanserlerde önemlidir. Radyasyon ve bazı kemoterapi ilaçları gibi DNA'ya zarar veren birçok ajanın RNA'ya da zarar verdiği bilinmektedir; ancak bu hasarlara ilişkin mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.⁴⁹ Deneysel gözlemler, kanser gelişiminde potansiyel olarak oksidatif RNA hasarının da rol oynadığını düşündürmektedir. 2-nitropropan, farklı endüstriyel uygulamalara sahip bir karsinojenik bileşiktir. 2-nitropropanın oksidatif denitrifikasyonu, sitokrom P450 enzimleri ile katalize edilir ve 2-hidroksi-2-nitropropan ara ürünü oluşumuyla sonlanır.⁵⁰ Erkek sıçanlarda, 2-nitropropanın uygulanması, oksidatif DNA ve RNA hasarında sırasıyla 3,6 kat ve 11 kat artışa neden olmuştur.²² Dişi sıçanlar 2-nitropropanın karsinojenik etkisine daha az duyarlıdır. Bu gözlem ile tutarlı olarak, dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre daha az RNA ve DNA modifikasyonları tespit edilmiştir. Dahası, 2-nitropropan için hedef dokuyu temsil eden karaciğerde de RNA ve DNA modifikasyonları gözlenmiştir.⁵⁰

Deri kanserinin gelişiminde UVB ışınlarına aşırı maruz kalma; insanlarda DNA hasarı, hasar onarımındaki değişiklikler ve fotoimmün baskılama ile gelişen temel bir risk faktörüdür.⁵¹ Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, UVB maruziyetinin, keratinositlerden RNA salınımını indüklediği ve bunun da ışın almamış komşu keratinositlerden ve periferik kan mononükleer hücrelerden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) üretimini uyardığı bulunmuştur. Işın almamış hücrelerden sitokinlerin salıverilmesinin, ışınlanmış keratinositlerin bazı kodlayıcı olmayan RNA'larının çift-iplikli alanlarındaki UVB ile indüklenmiş modifikasyonlara bağlı olarak oluştuğu ve Toll-benzeri reseptör 3 (TLR3) ve Toll-benzeri reseptör adaptör molekülü 1 (TRIF)'e bağımlı olduğu bildirilmiştir.⁵² TNF- α 'nın apoptoz, inflamasyon ve immün yanıtta oynadığı önemli rol düşünüldüğünde, TLR3 aracılı sitokin salınımının tümör oluşumu için önemli etkileri olabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla kodlayan RNA'da UVB ile indüklenen hasar, hasarla

ilişkili bir moleküler model olarak düşünülebilir. Ayrıca RNA foto ürünlerinin oluşumu ile tutarlı olan ve böylece cilt tümörü oluşumunda UVB kaynaklı RNA hasarının rolü ile ilgili bazı gözlemler yapılmıştır. Fizyolojik olarak ilgili UVB ışınlarına maruz kalmak, RNA-RNA çapraz bağlanması, pirimidin dimerleri ve 8-hidroksiguanozin oluşumunu indüklemektedir.²

DİĞER HASTALIKLAR

Ateroskleroz, karotis intima media kalınlığında artış, ateromatöz plaklar ve endotel disfonksiyonu ile makrofaj infiltrasyonu ile karakterize kronik vasküler oklüzif bir hastalıktır. Oksidatif stres aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Hem insanlarda hem de deneysel aterosklerozda DNA'da artmış oksidatif hasar bildirilmiştir. İnsan aterosklerotik plakların düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerinde de önemli miktarda RNA oksidasyonu tespit edilmiştir.⁵³ Aterosklerozda RNA oksidasyonunun etkileri hâlâ bilinmemektedir.

RNA hasarı ve hepatit B kaynaklı karaciğer hasarı üzerine yapılan bir çalışmada, Xu ve ark. RNA hasarı göstergesi olarak 8-oksoguanozinin idrar düzeylerini ölçmüşler, karaciğerdeki inflamasyon aktivitesi, inflamasyonun derecesi ve fibrozis ile RNA hasarı arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁴

Down sendromu, Lewy cisimcikli demans, prion hastalıkları, subakut sklerozan panensefalit ve kseroderma pigmentozum hastalarından alınan beyin örneklerinde, yaşlanma ve kullanmamaya bağlı atrofi görülen sıçan iskelet kasında ve insan amfizematöz akciğer dokularında da artmış RNA oksidasyonu saptanmıştır.^{20,25,35,55-59}

RNA ONARIM MEKANİZMALARI

RNA'nın farklı ajanlar aracılığıyla hasara maruz kalması ve hasarlarla nasıl başa çıktığının araştırılması, son yıllara kadar nadir çalışılan bir araştırma alanı olmuştur. Son 15 yıla kadar, "RNA hasarı" ve "RNA onarımı" arama sözcüklerine, PubMed endeksinde rastlanmamıştır.⁴⁹ Ancak Aas ve ark. tarafından yürütülen araştırma hücrenin RNA hasarını onarmak için en az bir spesifik mekanizmaya sahip olduğunu

ve hücrede RNA'nın korunması için daha önce düşünüldenden daha ayrıntılı mekanizmaların olduğunu ileri sürmektedir.⁶⁰

Hücreler DNA'da alkilasyon sonucu oluşan hasarı düzeltmek için bir dizi onarım sistemi geliştirmiştir. Bunlar arasında, hasarlı kalıntıların DNA glikozilazlar tarafından ortadan kaldırılması, ardından nükleotidin şablon olarak karşıt iplik kullanılarak DNA polimerazlar aracılığıyla değiştirilmesi yer alır. Başka bir mekanizma, onarımı yapmak için bir şablon gerektirmeyen metilasyon hasarının doğrudan tersine çevrilmesidir. Örneğin, *Escherichia coli*'nin Ada ve Ogt enzimleri, bir yıkım reaksiyonunda saldırgan kimyasal grubu doğrudan çıkararak alkilenmiş DNA'nın normal bazını onarır. *Escherichia coli* alfa-ketoglutarat-bağımlı dioksijenaz (AlkB) enziminin alkilemeye bağlı gelişen hasarın onarımında uzun süredir etkili olduğu bilinmektedir; ancak etki mekanizması tam bilinmemektedir.⁴⁹

Aravind ve Koonin AlkB'nin, hasarlı DNA bazları üzerinde metil grubunun hidroksilasyonuna neden olacağını ve dolayısıyla alkilasyon hasarını doğrudan tersine çevireceğini tahmin etmişlerdir. Araştırmacılar, bitkiler ve onların RNA virüslerindeki çok sayıda AlkB homologundan bazılarının alkilleyici ajanlar tarafından modifiye edilen RNA bazları üzerinde de etki gösterebileceğini öngörmüşlerdir.⁶¹

Aas ve ark. çalışmalarında insan AlkB homolog 2 ve 3 (hABH2 ve hABH3'ü) tanımlamış ve AlkB ve hABH3'ün RNA onarım aktivitesine sahip olduklarını göstermişlerdir.⁶⁰ Rekombinant AlkB ve hABH3 proteinleri *in vitro* olarak RNA'da metillenmiş bazları demetile ederler. Ayrıca *E. coli*'nin bir AlkB mutant suşunda, AlkB ve hABH3'ün ekspresyonu, bir metillenmiş RNA virüsünü yeniden aktive etmiştir.^{60,62}

Bazı gözlemler, oksitlenmiş RNA'nın, ökaryotik hücreler tarafından tolere edilmediği ve RNA izleme mekanizmaları tarafından işlevsel RNA havuzundan temizlenebileceği hipotezini desteklemektedir. Memelilerde, oksidatif stres hasar etkisinin ortadan kaldırılmasından sonra RNA oksidatif hasar düzeylerinin 24-72 saatte azaldığı görülmüştür.^{21,63} Farklı çalışmalar, okside serbest nükleotidlerin ve hasarlı RNA'ların "turnover"ı için farklı

mekanizmalar önermiştir. Bir 3'-5'-ekzoribonükleaz olan polinükleotid fosforilaz, 8-okso-7,8-dihidroguanin içeren bir oligoribonükleotidi, hasarsız bir RNA'yı bağlandığından çok daha yüksek bir afinite ile bağlar. Polinükleotid fosforilazın esas olarak oksidatif hasarın yüksek olduğu mitokondriye lokalize olması da oksidatif hasar görmüş RNA düzeylerini kontrol etmedeki rolünü desteklemektedir.⁶⁴

Oksidatif hasarın neden olduğu transkripsiyonel hataları önlemek için bir diğer mekanizma, nükleotid havuzlarının sanitizasyonudur. Bir nükleotid havuz sanitizasyon enzimi olan MutT Homolog 1 (MTH1), 8-oksoGTP'yi 8-oksoGMP'ye hidrolize etme potansiyeline sahiptir. Elde edilen 8-oksoGMP, nükleozid trifosfat havuzuna yeniden giremez; çünkü guanilat kinaz, 8-oksoGMP üzerinde aktiviteye sahip değildir. Böylece 8-oksoguanozinin baz havuzuna karışması önlenir.⁶⁵ Kainatla (kainik asit tuzu) indüklenen eksitotoksiste sonrası, fare hipokampusunda MTH1 protein ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Aynı deney modelinde, MTH1-null mutant farelerin, hipokampus RNA'sında önemli ölçüde daha yüksek 8-hidroksiguanozin düzeyi gözlemlendiği bildirilmiştir.⁶³ Okside RNA'nın seçici olarak degrade edilmesi için okside RNA ve normal RNA'yı ayırt etme yeteneğinin olması gerekir; ancak RNazlar bu tür seçici degradasyonu sağlama yeteneğine sahip değildirler. Farklı çalışmalar, özellikle oksidatif olarak hasar görmüş RNA moleküllerini tanıyan ve hasarlı RNA'yı RNazlar tarafından bozunmaya doğru hedefleyen RNA-bağlayıcı proteinlerin varlığını bildirmiştir.^{64,66}

İnsan Y-box-bağlayan proteini 1 [Y-box-binding protein-1 (YB-1)], hasarlı RNA'yı sekestrasyona ve/veya degradasyona götürmek için bir RNA şaperonu olarak çalışan çok fonksiyonlu bir proteindir. RNA şaperonları, kırık veya çapraz bağlanmış RNA moleküllerinin izole edilmeleri ve parçalanmaları için yardımcı olmaktadır. YB-1, 8-hidroksiguanozin içeren RNA oligonükleotidine bağlanabilir; böylece RNA duplekslerinin çözülmesine ve sarılmasına yardımcı olur ve oksidatif strese yüksek direnç kazandırır. YB-1 ekspresyonunu kanserde kemoterapi direnci ve hastalık prognozu ile ilişkilendirmiştir.⁶⁷

Hücrelerin, erken durdurma kodonları içeren mRNA'ların nonsense-mediated mRNA decay (NMD), durma kodonları içermeyen mRNA'ların

degradasyonu ve translasyona uğrayan mRNA'ların bozulması gibi hatalı transkriptleri ortadan kaldıran çoklu mRNA kalite kontrol yolları da vardır.⁶⁸ Örneğin, oksitlenmiş mRNA'ların translasyonu ile kesilmiş protein ürünlerinin üretimi, potansiyel olarak NMD'yi tetikleyebilir ve benzer şekilde oksidatif olarak hasar görmüş mRNA'ların translasyonunda uzama duraklaması mRNA yıkımına yol açabilir.⁶⁹ mRNA'nın degradasyonu için ribozomun translasyon sırasında oksidatif hasar görmüş mRNA'yı tanıma rolü olan mekanizmalar bildirilmiştir.⁷⁰

İnsan S3 proteini, 8-hidroksideoksiguanozin veya abazik kalıntılar içeren DNA'yı bağlar ve abazik DNA'yı keser. Ribozom üzerinde yürütülen çalışmalarda, mRNA'nın etrafının ribozoma girerken S3, S4 ve S5 proteinleri tarafından çevrildiği ortaya çıkmıştır. S3 ve S4 proteinlerinin ribozomun helikaz aktivitesi için son derece önemli olduğu bildirilmiştir. Ribozomal protein S3'ün RNA hasarı ve özellikle oksidatif hasar için mRNA'yı tarayabileceği ve hasar tespit edildiğinde mRNA'ların inaktive edilebileceği veya bölünebileceği öne sürülmüştür.⁶⁶

Stabil RNA'lar (rRNA, tRNA), hücrel RNA'nın çoğunluğunu temsil eder ve bu nedenle RNA havuzundaki hasarlı lezyonların çoğu stabil RNA'larda görülür. Bazı çalışmalar, rRNA'larda oksidatif hasar takiben degradasyon görüldüğünü bildirmektedir. Örnek olarak Martinet ve ark. insan aterosklerotik plaklarında 18S ve 28S rRNA düzeylerinin azalmasının, yüksek 8-hidroksiguanozin-RNA düzeylerine paralel olduğunu göstermiştir.⁵³ Benzer şekilde, Ding ve ark., Alzheimer hastalarından otopsi ile elde edilen beyin dokularında daha az ribozom kompleksi oluştuğunu ve ribozomal rRNA düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir.⁷¹ Bununla birlikte gözlenen rRNA degradasyonunun devam eden apoptozun bir etkisi ile mi gerçekleştiği, yoksa hasarlı RNA'ları degrade etmek için özel bir mekanizma mı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. tRNA için maya ve insan hücreleri üzerine yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin bölünmüş tRNA parçalarının birikimini indüklediği bulunmuştur. Bununla birlikte olgun tRNA düzeyleri azalmadığından, bu ayrılmaların hücre fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği açık değildir.⁷²

RNA hasar kontrolünde potansiyel rolü olan başka bir gen, tomurcuklanan maya "Sm-like-1 (LSM1)"dir. LSM1'in delesyonu, mayanın UV'ye dirençli olmasına neden olur. LSM1, mRNA metabolizmasını, özellikle mRNA degradasyonunu etkiler. Bu olay, mRNA stabilitesinin, ekzojen RNA ve DNA hasarına tepkisini etkileyebilir. İnsanda LSM1 ortoloğu olan proteinin [Cancer-associated Sm-like protein (CaSm)] prostat kanserinde ve belki bazı diğer kanserlerde de tümör invazyon ve metastazını etkileyebileceği düşünülmektedir.⁷³

TOKSİKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK AÇIDAN RNA HASARI

Giderek artan literatür bulguları, yüksek düzeyde RNA oksidatif hasarının hücre ve organizmaların işlevini önemli ölçüde etkileyebileceğini, hücreler ve organizmalar üzerinde zararlı etkilere neden olabileceğini göstermektedir. Bakterilerden insanlara kadar farklı türlerde RNA oksidasyonunun varlığı tanımlanmıştır. RNA hasar düzeylerini kontrol eden mekanizmaların varlığı, RNA hasarının organizma için önemli bir sorun olabileceğini göstermektedir. Günümüzde RNA'nın oksidatif hasarı ve bunun sonuçları ile ilgili moleküler mekanizmalar değerlendirilmekte ve olası RNA onarım mekanizmalarının *in vivo* önemi üzerine de araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca RNA hasarının işlevsel sonuçları da araştırılmaktadır. Ribozomal çapraz bağlanma ve/veya mRNA oksidasyonu sonucu protein sentezinde azalmanın bu sonuçlar arasında olabileceği belirlenmiştir. Son zamanlarda, miRNA'lar, siRNA'lar ve piRNA'lar gibi farklı küçük, kodlamayan RNA'lar keşfedilmiştir. Bu RNA'lar proteinlere transforme edilmezler ancak genlerin transkripsiyon sonrası regülasyonundan sorumludurlar. En önemli işlevleri gen susturulmasında rol oynamalarıdır. Bu bağlamda, RNA hasarının küçük, kodlamayan RNA'lar üzerindeki işlevsel sonuçlarını araştırmak da oldukça önemli olacaktır.¹

Toksikolojik açıdan bakıldığında, oksidatif RNA hasarının, birçok kronik dejeneratif hastalıkta oynayabileceği rol iyi değerlendirilmeli ve ksenobiyotiklerin toksisite profilini daha iyi tanımlamak için mevcut test stratejilerine RNA hasar analizinin de dâhil edilmesi dikkate alınmalıdır. İlginç bir şekilde,

son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, hücrel RNA'nın farklı ksenobiyotikler için duyarlı bir hedef olduğunu göstermiştir. Örneğin H_2O_2 hem bir alkileyici hem de bir oksitleyici ajan olarak işlev gören doksorubisin, spermin, orijinal nitrik oksit ve ROS'u serbest bırakan birkaç nitrik oksit verici ve nitrik oksitin başka bir vericisi olan S-nitroso-N asetilpenisilamin bu ksenobiyotiklerdendir.⁷⁴

Memeli hücrelerinin ağırlıkça DNA'dan çok daha yüksek RNA düzeylerine sahip olduğu düşünüldüğünde, DNA'nın bu tür maddeler tarafından hasar görmesi hâlinde, RNA'nın da kesinlikle zarar göreceği varsayılabilir. Bununla birlikte iyi bilinen bir DNA hasarı ajanı olan etil metansülfonat, RNA'ya zarar veren özelliklere sahip değildir; buna karşın spermin ve S-nitroso-N-asetilpenisilamin, DNA'ya hasar verecek özelliklerden yoksun olsa da RNA'ya zarar verebilmektedir.¹ Birlikte ele alındığında, bu veriler ROS ve/veya reaktif nitrojen türleri (RNS) oluşumunun bir ksenobiyotik ile RNA arasında oluşacak reaksiyon için temel olduğunu düşündürmektedir.

Farmakolojik açıdan bakıldığında, kanser hücrelerinin, proteinlere çevrilen büyük miktarlarda anlamsız mRNA'nın transkripsiyonu ile sonuçlanan çoklu DNA lezyonları ile karakterize edilmesi dikkat çekicidir. Gerçekten de kanser hücrelerindeki protein sentezi, normal hücrelerden çok daha yüksektir. Hücrel RNA'nın önemli bir kısmının tahrip edilmesi, kanser hücrelerinin proliferasyonu ve hayatta kalması için gerekli olan kritik proteinlerin translasyonunu inhibe edebilir. Bu açıdan, RNA'ya zarar veren ajanların sitotoksik etkisinin kanser hücreleri için seçici olduğunu kabul etmek mümkündür. RNA oksidasyonu aracılığı ile virüs kodlu esansiyel proteinlerin ekspresyonunu bloke etmek, viral RNA'ları yok etmeye de yardımcı olabilir.¹

Bir çalışmada, insan sitomegalovirüsü (CMV) proteazını kodlayan mRNA'yı hedeflemek ve böylece ekspresyonunu ve büyümesini bloke etmek amacıyla bir harici rehber sekans ile komplekslenmiş bir RNaz P kullanılmıştır. Çalışmada, proteaz ekspresyonunda %95'lik bir azalma ve harici rehber sekansla kompleks hâline getirilen RNaz P'yi eksprese

eden CMV ile enfekte edilen hücrelerde viral büyümede 4.000 misli azalma olduğu bildirilmiştir.⁷⁵ Bu çalışmaların sonuçları, RNA degradasyonunun bir stratejik hamle olarak kullanılmasıyla çeşitli RNA ile ilişkili hastalıkları ortadan kaldırmakta yararlı olabileceğini düşündürmektedir.⁷⁵

SONUÇ

Oksidatif stres; iske mi, kanserler, obezite, diyabet, inflamatuvar hastalıklar, viral enfeksiyonlar, kronik yorgunluk sendromu, böbrek hastalıkları, depresyon ve AIDS de dâhil çok geniş bir hastalık spektrumunda ve fizyolojik disfonksiyonda iyi karakterize edilmiş bir bozukluk olmasına rağmen RNA oksidasyonu ile ilgili çalışmalar hâlâ nörodejeneratif hastalıklar ile sınırlıdır. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda RNA oksidasyonunun rolü araştırılmaya devam edilmelidir. RNA hasarı oldukça yeni ve her geçen gün gelişen bir araştırma alanıdır. Gerçek hücrel potansiyelinin tam anlamıyla aydınlatılması hem toksikolojik hem de farmakolojik bağlamda heyecan verici gelişmelerin yolunu açacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu, Aylin Balcı; **Tasarım:** Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yürün, Aylin Balcı, Pınar Erkekoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar ERKEKOĞLU; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE, Anıl Yürün; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu, Aylin Balcı; **Kaynak Taraması:** Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yürün; **Makalenin Yazımı:** Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yürün, Pınar Erkekoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu, Aylin Balcı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

1. Fimognari C. Role of oxidative RNA damage in chronic-degenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;1-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Wurtmann EJ, Wolin SL. RNA under attack: cellular handling of RNA damage. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2009;44(1):34-49. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Cao X, Yeo G, Muotri AR, Kuwabara T, Gage FH. Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:77-103. [Crossref] [PubMed]
4. Costa FF. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology. *Gene*. 2005;357(2):83-94. [Crossref] [PubMed]
5. Mehler MF, Mattick JS. Non-coding RNAs in the nervous system. *J Physiol*. 2006;575(Pt 2):333-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Thorp HH. The importance of being r: greater oxidative stability of RNA compared with DNA. *Chem Biol*. 2000;7(2):R33-6. [Crossref] [PubMed]
7. Cadet J, Sage E, Douki T. Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA. *Mutat Res*. 2005;571(1-2):3-17. [Crossref] [PubMed]
8. Ravanat JL, Douki T, Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):88-102. [Crossref] [PubMed]
9. Sedgwick B. Repairing DNA-methylation damage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(2):148-57. [Crossref] [PubMed]
10. Liu B, Fournier MJ. Interference probing of rRNA with snoRNPs: a novel approach for functional mapping of RNA in vivo. *RNA*. 2004;10(7):1130-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Ougland R, Zhang CM, Liiv A, Johansen RF, Seeberg E, Hou YM, et al. AlkB restores the biological function of mRNA and tRNA inactivated by chemical methylation. *Mol Cell*. 2004;16(1):107-16. [Crossref] [PubMed]
12. Hawkins CL, Pattison DI, Whiteman M, Davies MJ. Chlorination and nitration of DNA and nucleic acid components. In: Evans MD, Cooke MS, eds. *Oxidative Damage to Nucleic Acids*. 1st ed. Austin: Landes Bioscience; 2007. p.14-39. [Crossref]
13. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol*. 2014;5:567. [Crossref] [PubMed]
14. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003;17(10):1195-214. [Crossref] [PubMed]
15. Cadet J, Wagner JR, Shafirovich V, Geacintov NE. One-electron oxidation reactions of purine and pyrimidine bases in cellular DNA. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(6):423-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Fleming AM, Alshykhly OR, Zhu J, Muller JG, Burrows CJ. Rates of chemical cleavage of DNA and RNA oligomers containing guanine oxidation products. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(6):1292-300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Ding Q, Markesbery WR, Chen Q, Li F, Keller JN. Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005;25(40):9171-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Hofer T, Badouard C, Bajak E, Ravanat JL, Mattsson A, Cotgreave IA. Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA. *Biol Chem*. 2005;386(4):333-7. [Crossref] [PubMed]
19. Wu J, Li Z. Human polynucleotide phosphorylase reduces oxidative RNA damage and protects HeLa cell against oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;372(2):288-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, Wade R, Hirai K, Chiba S, et al. RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1999;19(6):1959-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Shen Z, Wu W, Hazen SL. Activated leukocytes oxidatively damage DNA, RNA, and the nucleotide pool through halide-dependent formation of hydroxyl radical. *Biochemistry*. 2000;39(18):5474-82. [Crossref] [PubMed]
22. Fiala ES, Conaway CC, Mathis JE. Oxidative DNA and RNA damage in the livers of Sprague-Dawley rats treated with the hepatocarcinogen 2-nitropropane. *Cancer Res*. 1989;49(20):5518-22. [Crossref]
23. Hofer T, Seo AY, Prudencio M, Leeuwenburgh C. A method to determine RNA and DNA oxidation simultaneously by HPLC-ECD: greater RNA than DNA oxidation in rat liver after doxorubicin administration. *Biol Chem*. 2006;387(1):103-11. [Crossref] [PubMed]
24. Honda K, Smith MA, Zhu X, Baus D, Merrick WC, Tartakoff AM, et al. Ribosomal RNA in Alzheimer disease is oxidized by bound redox-active iron. *J Biol Chem*. 2005;280(22):20978-86. [Crossref] [PubMed]
25. Hofer T, Marzetti E, Xu J, Seo AY, Gulec S, Knutson MD, et al. Increased iron content and RNA oxidative damage in skeletal muscle with aging and disuse atrophy. *Exp Gerontol*. 2008;43(6):563-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Nunomura A, Moreira PI, Takeda A, Smith MA, Perry G. Oxidative RNA damage and neurodegeneration. *Curr Med Chem*. 2007;14(28):2968-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Shan X, Tashiro H, Lin CLG. The identification and characterization of oxidized RNAs in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23(12):4913-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Shan X, Chang Y, Lin CLG. Messenger RNA oxidation is an early event preceding cell death and causes reduced protein expression. *FASEB J*. 2007;21(11):2753-64. [Crossref] [PubMed]
29. Sayre LM, Perry G, Harris PL, Liu Y, Schubert KA, Smith MA. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem*. 2000;74(1):270-9. [Crossref] [PubMed]
30. Connor JR, Milward EA, Moalem S, Sampietro M, Boyer P, Percy ME, et al. Is hemochromatosis a risk factor for Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2001;3(5):471-7. [Crossref] [PubMed]
31. Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Aliev G, Cash AD, Honda K, et al. Alzheimer disease: evidence for a central pathogenic role of iron-mediated reactive oxygen species. *J Alzheimers Dis*. 2004;6(2):165-9. [Crossref] [PubMed]
32. Honda K, Casadesus G, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:179-82. [Crossref] [PubMed]
33. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, Eder PS, Huang X, Gunshin H, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem*. 2002;277(47):45518-28. [Crossref] [PubMed]
34. Atwood CS, Perry G, Zeng H, Kato Y, Jones WD, Ling KQ, et al. Copper mediates dityrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta. *Biochemistry*. 2004;43(2):560-8. [Crossref] [PubMed]
35. Nunomura A, Perry G, Hirai K, Aliev G, Takeda A, Chiba S, et al. Neuronal RNA oxidation in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1999;893:362-4. [Crossref] [PubMed]
36. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(8):759-67. [Crossref] [PubMed]
37. Zhang J, Perry G, Smith MA, Robertson D, Olson SJ, Graham DG, et al. Parkinson's disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. *Am J Pathol*. 1999;154(5):1423-9. [Crossref] [PubMed]

38. Kong Q, Lin CLG. Oxidative damage to RNA: mechanisms, consequences, and diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(11):1817-29. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
39. Abe T, Isobe C, Murata T, Sato C, Tohgi H. Alteration of 8-hydroxyguanosine concentrations in the cerebrospinal fluid and serum from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2003;336(2):105-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Oikawa S, Hirokawa I, Tada-Oikawa S, Furukawa A, Nishiura K, Kawanishi S. Mechanism for manganese enhancement of dopamine-induced oxidative DNA damage and neuronal cell death. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(5):748-56. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Boillée S, Velde CV, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron.* 2006;52(1):39-59. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Chang Y, Kong Q, Shan X, Tian G, Ilieva H, Cleveland DW, et al. Messenger RNA oxidation occurs early in disease pathogenesis and promotes motor neuron degeneration in ALS. *PLoS One.* 2008;3(8):e2849. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
43. Julien JP, Kriz J. Transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(11-12):1013-24. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Turner BJ, Talbot K. Transgenics, toxicity and therapeutics in rodent models of mutant SOD1-mediated familial ALS. *Prog Neurobiol.* 2008;85(1):94-134. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Kakulas BA. A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special features. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(2):119-24. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Springer JE, Azbill RD, Mark RJ, Begley JG, Waeg G, Mattson MP. 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake. *J Neurochem.* 1997;68(6):2469-76. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Henshall DC, Bonislawski DP, Skradski SL, Lan JQ, Meller R, Simon RP. Cleavage of bid may amplify caspase-8-induced neuronal death following focally evoked limbic seizures. *Neurobiol Dis.* 2001;8(4):568-80. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int.* 2011;59(2):122-37. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
49. Bellacosa A, Moss EG. RNA Repair: Damage Control. *Curr Biol.* 2003;13(12):R482-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Smith DJ, Anderson RC. Toxicity and metabolism of nitroalkanes and substituted nitroalkanes. *J Agric Food Chem.* 2013;61(4):763-79. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today.* 1999;5(2):86-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Bernard JJ, Cowing-Zitron C, Nakatsuji T, Muehleisen B, Muto J, Borkowski AW, et al. Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3. *Nat Med.* 2012;18(8):1286-90. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
53. Martinet W, De Meyer GRY, Herman AG, Kockx MM. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(5):323-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Xu XM, Zhou XY, Li XY, Guo J, Wang HZ, Li Y, et al. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *Free Radic Res.* 2018;52(4):426-33. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, Takeda A, Castellani RJ, Smith MA, et al. Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies. *Neuroreport.* 2002;13(16):2035-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Guentchev M, Siedlak SL, Jarius C, Tagliavini F, Castellani RJ, Perry G, et al. Oxidative damage to nucleic acids in human prion disease. *Neurobiol Dis.* 2002;9(3):275-81. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
57. Hayashi M, Arai N, Satoh J, Suzuki H, Katayama K, Tamagawa K, et al. Neurodegenerative mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 2002;17(10):725-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Hayashi M, Araki S, Kohyama J, Shioda K, Fukatsu R. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain Dev.* 2005;27(1):34-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
59. Deslee G, Woods JC, Moore C, Conradi SH, Gierada DS, Atkinson JJ, et al. Oxidative damage to nucleic acids in severe emphysema. *Chest.* 2009;135(4):965-74. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
60. Aas PA, Otterlei M, Falnes PO, Vågbø CB, Skorpen F, Akbari M, et al. Human and bacterial oxidative demethylases repair alkylation damage in both RNA and DNA. *Nature.* 2003;421(6925):859-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Aravind L, Koonin EV. The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases. *Genome Biol.* 2001;2(3):RESEARCH0007. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
62. Duncan T, Treweek SC, Koivisto P, Bates PA, Lindahl T, Sedgwick B. Reversal of DNA alkylation damage by two human dioxygenases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(26):16660-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
63. Kajitani K, Yamaguchi H, Dan Y, Furuichi M, Kang D, Nakabeppu Y. MTH1, an oxidized purine nucleoside triphosphatase, suppresses the accumulation of oxidative damage of nucleic acids in the hippocampal microglia during kainate-induced excitotoxicity. *J Neurosci.* 2006;26(6):1688-98. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
64. Hayakawa H, Kuwano M, Sekiguchi M. Specific binding of 8-oxoguanine-containing RNA to polynucleotide phosphorylase protein. *Biochemistry.* 2001;40(33):9977-82. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Hayakawa H, Hofer A, Thelander L, Kitajima S, Cai Y, Oshiro S, et al. Metabolic fate of oxidized guanine ribonucleotides in mammalian cells. *Biochemistry.* 1999;38(12):3610-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Brégeon D, Sarasin A. Hypothetical role of RNA damage avoidance in preventing human disease. *Mutat Res.* 2005;577(1-2):293-302. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Janz M, Harbeck N, Dettmar P, Berger U, Schmidt A, Jürchott K, et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. *Int J Cancer.* 2002;97(3):278-82. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Doma MK, Parker R. RNA quality control in eukaryotes. *Cell.* 2007;131(4):660-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Tanaka M, Chock PB, Stadtman ER. Oxidized messenger RNA induces translation errors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(1):66-71. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
70. Deutscher MP. Degradation of RNA in bacteria: comparison of mRNA and stable RNA. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(2):659-66. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
71. Ding Q, Markesbery WR, Cekarini V, Keller JN. Decreased RNA, and increased RNA oxidation, in ribosomes from early Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2006;31(5):705-10. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Thompson DM, Lu C, Green PJ, Parker R. tRNA cleavage is a conserved response to oxidative stress in eukaryotes. *RNA.* 2008;14(10):2095-103. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
73. Takahashi S, Suzuki S, Inaguma S, Cho YM, Ikeda Y, Hayashi N, et al. Down-regulation of Lsm1 is involved in human prostate cancer progression. *Br J Cancer.* 2002;86(6):940-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
74. Fimognari C, Sestili P, Lenzi M, Bucchini A, Cantelli-Forti G, Hrelia P. RNA as a new target for toxic and protective agents. *Mutat Res.* 2008;648(1-2):15-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Dunn W, Trang P, Khan U, Zhu J, Liu F. RNase P-mediated inhibition of cytomegalovirus protease expression and viral DNA encapsidation by oligonucleotide external guide sequences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(26):14831-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)