PATTERN OF RAD51-G135C POLYMORPHISM AMONG EASTERN MEDITERRANEAN TURKISH POPULATION AND ASSOCIATION WITH BREAST CANCER

GOK ILHAMI [1*], S. CETİNKUNAR [2]

[1]Department of Bioengineering, Faculty of Engineering and Architecture, Kafkas University, Kars, Turkey

[2]Departments of Surgery, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

E-mail address: dnzgoki@gmail.com

The RAD51 gene encodes proteins that are important for the repair of double-strand DNA breaks by recombination. Thus, genetic variability in the gene may contribute to the occurrence and progression of breast carcinoma. We investigated the association of polymorphisms in the DNA repair genes RAD51-site 135G/C with the breast cancer risk. Genotypes were determined by PCR-RFLP assays in 55 female patients with breast cancers and 80 age-matched healthy controls. Bloods samples were taken from all the patients and health controls and DNA was isolated. The region of interest was amplified based on PCR. After amplification, we used a restriction enzyme (RAD51; MvaI) and digested the PCR product. Then, this DNA fragments were size separated in gel electrophoresis. We identified changes in the nucleotides in these specific regions and confirmed the genotyping via sequencing a subset of PCR products using an Applied Biosystems Automated Sequencer. We observed the both allele and genotype frequencies significantly differed between breast cancer patients and heaty control. The frequency of variant allele, C, was increased to 0.25 in breast cancer group as opposed to the frequency of 0.125 in control group. Similarly, the genotypes carrying the variant allele C (CC+GC) had an elevated frequency and increased odd's ratio among breast cancer group. The obtained results indicate that the polymorphism of RAD51 genes may be associated with the incidence of breast cancer in the Eastern Mediterranean region population. We hypothesized that common polymorphisms in DNA repair and cell cycle regulator genes modify DNA repair machinery which contribute to breast cancer susceptibility.

***Key words**: RAD51 gene, polymorphism, MvaI, breast cancer, eastern Mediterranean, Turkish population.*

ХАРАКТЕР ПОЛІМОРФІЗМУ RAD51-G135C СЕРЕД ТУРЕЦЬКОГО НАСЕЛЕННЯ У СХІДНОМУ СЕРЕДЗЕМНОМОР'Ї ТА ЗВ'ЯЗОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

© GOK ILHAMI, S. CETİNKUNAR, 2021

Ген *RAD51* кодує білки, які є важливими для репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом рекомбінації. Таким чином, генетична мінливість гену може сприяти виникненню і прогресуванню карциноми молочної залози. Нами було досліджено зв'язок між поліморфізмами в генах репарації ДНК *RAD51* 135G/C та ризиком виникнення раку молочної залози. Генотипи визначали у 55 жінок з раком молочної залози і 80 здорових осіб контрольної групи такого ж віку за допомогою ПЛР-ПДРФ. У всіх пацієнток та здорових осіб контрольної групи взяли зразки крові та виділили ДНК. Область дослідження ампліфікували за допомогою ПЛР. Після ампліфікації ми використали рестрикційний фермент (*RAD51*; MvaI) та обробили продукт ПЛР. Згодом ці фрагменти ДНК були розділені за розмірами під час електрофорезу у гелі. Нами були ідентифіковані зміни в нуклеотидах саме у цих областях і підтверджено генотипування шляхом сиквенування вибірки продуктів ПЛР з використанням Applied Biosystems Automated Sequencer. Було встановлено значні відмінності між групою пацієнток з раком молочної залози і здоровою контрольною групою і в частотах алелів, і частотах генотипів. Частота варіантного алеля, C, підвищилась до 0,25 у групі пацієнток з раком молочної залози порівняно з частотою 0,125 у контрольній групі. Також генотипи, що несуть варіантний алель C (CC+GC), мали підвищений рівень частоти і вище співвідношення шансів серед групи пацієнток з раком молочної залози. Отримані результати вказують на те, що поліморфізм генів *RAD51* може бути пов'язаний з виникненням раку молочної залози у населення східного Середземномор'я. Ми висунули гіпотезу, що звичайні поліморфізми в генах репарації ДНК і генах-регуляторах клітинного циклу змінюють механізми репарації ДНК, що сприяє схильності до раку молочної залози.

Ключові слова: ген *RAD51*, поліморфізм, MvaI, рак молочної залози, східне Середземномор'я, турецьке населення.

REFERENCES

Akisik E, Yazici H, Dalay N (2011) ARLTS1, MDM2 and RAD51 gene variations are associated with familial breast cancer. Mol Biol Rep **38**:343–348. doi: 10.1007/s11033-010-0113-3

Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J et al (2007) RAD51 135G→C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. Am J Hum Genet **81**:1186–1200. doi:org/10.1086/522611

Bennett IC, Gattas M, Teh BT (1999) The genetic basis of breast cancer and its clinical implications.

Aust N Z J Surg **69**:95–105. doi:org/10.1046/j.1440-1622.1999.01515.x

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin **68**:394–424. doi: org/10.3322/caac.21492

Cetinkunar S, Gok I, Celep RB et al (2015) The effect of polymorphism in DNA repair genes RAD51 and XRCC2 in colorectal cancer in Turkish population. Int J Clin Exp Med **8**:2649

Cheng D, Shi H, Zhang K et al (2014) RAD 51 Gene 135G/C polymorphism and the risk of four types of common cancers: a meta-analysis. Diagn Pathol **9**:18

Coskun T, Kosova F, Ari Z et al (2016) Effect of oncological treatment on serum adipocytokine levels in patients with stage II-III breast cancer. Mol Clin Oncol **4**:893–89 doi:org/10.3892/mco.2016.8157.

Debies MT, Welch DR (2001) Genetic basis of human breast cancer metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia **6**:441–451

Galkin VE, Esashi F, Yu X et al (2005) BRCA2 BRC motifs bind RAD51–DNA filaments. Proc Natl Acad Sci **102**:8537–8542. doi:org/10.1073/pnas.0407266102

Gao L-B, Pan X-M, Li L-J et al (2011) RAD51 135G/C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis from 21 studies. Breast Cancer Res Treat **125**:827–835

Gok I, Ozden O (2019) Examination of RAD51 gene G135C polymorphism in gastric cancer patients in northeastern Anatolia. Arch Biol Sci **71**:209–213. doi:org/10.2298/ABS181121002G

Gok I, Ucar F, Ozgur O et al (2014) CARD15 gene 3020insC mutation with inflammatory bowel diseases patients in the Black sea region of Turkey. Maced J Med Sci **7**:215–218. doi:org/10.3889/mjms.1857-5773.2014.0406

Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G et al (1999) Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer: pathological correlations. Br J Cancer **81**:503

Gültekin M, Boztaş G (2014) Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanl Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 43

Krupa R, Sliwinski T, Wisniewska-Jarosinska M et al (2011) Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer – a case control study. Mol Biol Rep **38**:2849–2854. doi: 10.1007/s11033-010-0430-6

Nissar S, Baba SM, Akhtar T et al (2014) RAD51 G135C gene polymorphism and risk of colorectal cancer in Kashmir. Eur J Cancer Prev **23**:264–268. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000049

Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA et al (2004) Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. Nat Rev Cancer **4**:850

Richardson C (2005) RAD51, genomic stability, and tumorigenesis. Cancer Lett 218:127–13 doi: org/10.1016/j.canlet.2004.08.0099.

Romanowicz-Makowska H, Samulak D, Michalska M et al (2012) RAD51 gene polymorphisms and sporadic colorectal cancer risk in Poland. Pol J Pathol **63**:193–198. doi: 10.5114/PJP.2012.31505

Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al (1991) Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer **63**:963. doi: org/10.1038/bjc.1991.210

Smith CAB (1974) Measures of homozygosity and inbreeding in populations. Ann Hum Genet **37**:377–391 . doi:org/10.1111/j.1469-1809.1974.tb01844.x

Society AC (2017) Breast cancer facts & figures 2017–2018. American Cancer Society Atlanta, GA

Stratton MR, Rahman N (2008) The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat Genet **40**:17. doi: 10.1038/ng.2007.53

Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P et al (2001) A single nucleotide polymorphism in the 5′ untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. Cancer Epidemiol Prev Biomark **10**:955–960

Wick W, Petersen I, Schmutzler RK et al (1996) Evidence for a novel tumor suppressor gene on chromosome 15 associated with progression to a metastatic stage in breast cancer. Oncogene **12**:973–978

Wu S, Powers S, Zhu W et al (2016) Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. Nature **529**:43

Yoshikawa K, Ogawa T, Baer R et al (2000) Abnormal expression of BRCA1 and BRCA1-interactive DNA-repair proteins in breast carcinomas. Int J Cancer **88**:28–36. doi: org/10.1002/1097-0215 (20001001)88:1<28::AID-IJC5>3.0.CO;2-4

Zabaleta J, Schneider BG, Ryckman K et al (2008) Ethnic differences in cytokine gene polymorphisms: potential implications for cancer development. Cancer Immunol Immunother **57**:107–114. doi: org/10.1007/s00262-007-0358-4

Zhou G-W, Hu J, Peng X-D et al (2011) RAD51 135G>C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat **125**:529–535. doi: 10.1007/s10549-010-1031-8

Received November 04, 2019
Received January 21, 2020
Accepted March 18, 2021