

مقایسه پلی مورفیسم Arg399Gln در ژن XRCC1 در بیماران اندومتريوزی و زنان سالم

بیروز صالحیان^۱، معصومه حسینی^{۲*}، مریم نادری^۲، آرش پولادی^۳

۱. دکترای کلینیکال و آناتومیال پاتولوژی (PhD)، مسئول فنی آزمایشگاه جنرال بیمارستان فوق تخصصی زنان و زایمان و نازایی صارم
۲. کارشناس ارشد سلولی و مولکولی (میکروبیولوژی)، پژوهشکده سلول های بنیادی صارم
۳. کارشناس زیست شناسی، آزمایشگاه جنرال بیمارستان فوق تخصصی زنان و زایمان و نازایی صارم
۴. دکترای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

سابقه و هدف: ژن XRCC1 پروتئینی را که درگیر در سیستم اصلاح بازمی باشد، کد می کند. به دلیل نقش مهم ژن XRCC1، پلی مورفیسم این ژن می تواند در انسان ریسک نئوپلاسم را افزایش دهد. بررسی حاضر جهت یافتن ارتباط بین بیماری اندومتريوزیس و پلی مورفیسم ژن XRCC1 انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی ۱۰۲ نفر بررسی شدند. DNA از خون محیطی جدا شد و بررسی روی کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 توسط جفت پرایمر اختصاصی با روش PCR-RFLP انجام شد.

یافته ها: اطلاعات از ۱۰۲ نمونه، شامل یک گروه ۵۲ نفری بیماران اندومتريوزی و یک گروه کنترل ۵۰ نفری با استفاده از تست دقیق فیشر بررسی شد و پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 در بیماران اندومتريوزی ۷۶/۹٪ در مقایسه با گروه کنترل ۲۸٪ بدست آمد (OR=2/47). هم چنین تکرار آلل G در گروه اندومتريوزی ۵۷/۶۹٪ و تکرار آلل A برابر ۴۲/۳۱٪ و این نتایج در گروه کنترل به ترتیب ۸۶٪ و ۱۴٪ برای آلل G و A بدست آمد (P=۰/۰۰۰۱).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین در ژن XRCC1 در کدون ۳۹۹ با افزایش ریسک بیماری اندومتريوزیس ارتباط دارد و بر این اساس افراد دارای پلی مورفیسم در این ناحیه از ژن ۲/۴۷ برابر ریسک اندومتريوزیس نسبت به افراد فاقد این پلی مورفیسم دارند.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم Arg399Gln، اندومتريوزیس، PCR-RFLP، ژن XRCC1

مقدمه:

پروتئین گذشته آن بطور موثر در ترمیم شکستگی های DNA تک رشته که توسط اشعه های یونیزه کننده و مواد آلیکله کننده ایجاد می شود، تاثیر دارد. در این واکنش با پروتئین XRCC1 با DNA لیگاز III، پلی مرز بتا و پلی مرز وابسته به ADP ریبوز، در مسیر ترمیم باز (BER) برای ترمیم آسیب های DNA همکاری دارد. این یک نقش در مسیر میوز و نوترکیبی لایه سلول های ژرمینال می باشد. پلی مورفیسم نواحی میکروساتلایت در این ژن با سرطان در بیماران حساس به امواج رادیویی ارتباط دارد (۲۸).

پلی مورفیسم ژن ترمیم DNA با ریسک انواع بیماری ها در

ژن XRCC1 پروتئینی را جهت ترمیم DNA و اثرات ناشی از اشعه X می باشد. ژن XRCC1 در ناحیه ۱۳/۲ بازوی q در کروموزوم ۱۹ (19q13.2) و با DNA لیگاز III همراه می شود.

نویسنده مسئول:

بیمارستان فوق تخصصی زنان زایمان و نازایی صارم و پژوهشکده سلول های بنیادی صارم (SCRC)، فاز ۳ شهرک اکباتان، بیمارستان صارم

ایمیل mha1353@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۲۱

اندومتروزیس به برخی گوناگونی های ژنتیکی در ژن های ترمیم DNA ممکن است ارتباط داشته باشد. به این منظور در این مطالعه ارتباط بین یکی از پلی مورفیسم ها در ژن های مسیر ترمیم DNA یعنی پلی مورفیسم Arg399Gln در ژن XRCC1 و افزایش ریسک اندومتروزیس مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها:

در این مطالعه دو گروه اصلی را با عناوین گروه بیماران اندومتروزیس (n=۵۲) و گروه کنترل (n=۵۰) مورد مقایسه قرار گرفت. نمونه های خون محیطی برای آنالیز ژنوتیپ گرفته شد و DNA ژنومی از خون محیطی استخراج گردید و سپس ۵۰ng از DNA ژنومی با ۲۰pmol از هر یک از پرایمرهای For-ward و Reverse مخلوط و پس از افزودن مخلوط واکنش شامل ۱۰mM تریس کلراید، ۵۰mM KCl، ۲mM MgCl₂ ، ۰/۲mM از هر یک از انواع dNTP و یک واحد آنزیم Taq DNA Polymerase مخلوط و با حجم ۲۵ میکرومول PCR انجام شد.

قطعه ای از ژن XRCC1 به روش PCR وبا جفت پرایمر زیر تکثیر شد:

'Forward: 5'-CCCCAAGTACAGCCAGGTC-3

'Reverse: 5'-TGTCCCGCTCCTCTCCAGTA-3

محصول PCR با جفت پرایمرهای ذکر شده، قطعه ی dsDNA برابر 242bp از ژن XRCC1 می باشد.

پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین در ناحیه کدون ۳۹۹ از ژن XRCC1 در ۱۰ میکرولیتر از محصول آمپلی فیکاسیون به روش RFLP توسط هضم با آنزیم محدود کننده MspI یا HpaII در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انجام شد و سپس محصول بدست آمده از واکنش آنزیمی در ژل ۲٪ آگاروز و رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید بارگیری و نتایج با نرم افزار SPSS آنالیز شد.

یافته ها:

در این مطالعه سن میانگین افراد مورد مطالعه ۳۶/۵۹ سال و در گروه اندومتروزیس ۳۳/۰۴ و در گروه شاهد ۳۹/۲۲ سال به دست آمد. (جدول ۱)

انسان ارتباط دارد. اندومتروزیس یک بیماری معمولی، خوش خیم، مزمن و وابسته به استروژن از اختلالات زنان است که با مشکلات ناباروری و سایر مشکلات در زنان ارتباط دارد. در بیماری اندومتروزیس بافت های اندومتر رحم در سایر نقاط خارج از حفره رحم مشاهده می شود و سبب دردهای ناحیه لگن و برخی اختلالات زنان می شود. اگرچه ژن هایی که نقش مستعد کننده برای پیشرفت بیماری اندومتروزیس دارند هنوز ناشناخته اند (۶،۱۵) استرس های اکسیداتیو به عنوان فاکتور بالقوه در پاتوفیزیولوژی بیماری اندومتروزیس محسوب می شود (۱۱).

غیر از انواع اکسیژن فعال که ممکن است آسیب اکسیداتیو ایجاد کند، شکستگی DNA و تغییرات باز نیز می تواند اتفاق بیفتد (۱۶). به منظور تعمیر آسیب اکسیداتیو DNA ، سلول های انسان توسط ۵ سیستم تعمیر، ترمیم مستقیم ، تعمیر Mis-match ، تعمیر شکستگی دورشته ای، ترمیم باز آسیب دیده (BER) و ترمیم نوکلئوتید آسیب دیده (NER) حمایت می گردد (۲۶).

تقریباً تمام ضایعات DNA به صورت اکسیداتیو، همانند شکستگی تک رشته از طریق مسیر ترمیم باز آسیب دیده در تمام ارگانیسم ها از باکتری ها نظیر E.coli تا پستانداران ترمیم می شود. (۹،۵)

ژن انسانی اکسوجوانین گلیکوزیلازا (hoGG1)، ApE1 و ژن های ترمیم آسیب ناشی از اشعه X انواع گوناگون محافظ از ژن XRCC1 هستند که در ناحیه 19q13.2 قرار دارد و پروتئین ۷۰۰۰۰ دالتونی را کد می کند. (۱۲) XRCC1 فعالیت کاتالیتیک شناخته شده ای ندارد، اما به نظر می رسد که نقش مهمی در ترمیم باز آسیب دیده (BER) به همراه آنزیم های DNA پلی مرز بتا، DNA لیگاز III و PARP ناحیه آسیب دیده ی DNA بازی می کند (۲،۳،۱۰،۱۷،۱۹).

سیستم ترمیم باز آسیب دیده (BER)، آسیب درونی DNA راکه ناشی از هیدرولیز، استرس اکسیداتیو و آلکیلاسیون است و نیز افزودن باز در نواحی بازهای آسیب دیده ی اضافه شده و نواحی قطعه قطعه ناشی از عوامل خارجی نظیر اشعه های یونیزه کننده را هدف قرار می دهد (۲۹،۲۳،۱۴،۱۳). بنابراین XRCC1 ممکن است در خارج کردن بازهای اشتباه DNA و ترمیم آسیب اکسیداتیو و آسیب ناشی از امواج رادیویی به DNA شرکت کند (۲۷،۲۰،۳).

به نظر می رسد که اندومتروزیس در برخی موارد عواقب متابلازی و تولید تومور نقش دارد و این نظر وجود دارد که پاتوژنز

147bp, 242bp) و 1 هوموزیگوت فاقد پلی مورفیسم (اندازه قطعات 242bp) و چاهک شماره 5. 50bp DNA ladder می باشد.

تکرار پلی مورفیسم در ژن XRCC1 یعنی ژنوتیپ های AA و GA برای گروه اندومتريوزی 76/9% در مقایسه با گروه کنترل 28% بود، این تفاوت توسط آنالیز با نرم افزار SPSS (IBM SPSS Statistics version 19) بدست آمد، تفاوت مهم در توزیع پلی مورفیسم ژن XRCC1 در Arg399Gln بین گروه اندومتريوزی و گروه شاهد مشاهده گردید ($p < 0.0001$) ، که این میزان تفاوت گروه اندومتريوزی 2/47 برابر گروه شاهد (odds ratio=2/47 , CI: 1/72-4/39 for GG vs.) ، $P=0.0001$ (جدول 2)،

XRCC1 Arg399Gln پلی مورفیسم	گروه اندومتريوز(52=n)	شاهد گروه (50=n)		P-value 0.0001
		تعداد	%	
ژنوتیپ				
GG	12	36	72	
GA	36	14	28	
AA	4	0	0	
تکرار آلی				0.0001**
G	60	86	86	
A	44	14	14	
	57/69			
	42/31			

جدول 2: ارتباط پلی مورفیسم Arg399Gln ژن XRCC1 با بیماری اندومتريوزیس و مقایسه گروه بیماران با گروه شاهد سالم

XRCC1, X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1 Gene; OR, odds ratio; CI, confidence interval. The G/A 399 polymorphism of XRCC1 was categorized as Wild Type or divisible Homozygote (G/G) code for Arg/Arg, indivisible Homozygote (A/A) code for Gln/Gln, and Heterozygote (G/A) code for Arg/Gln.

GG vs. GA+AA, OR= 2.47, 95% CI*

.1.72-4.39, Fisher's exact test

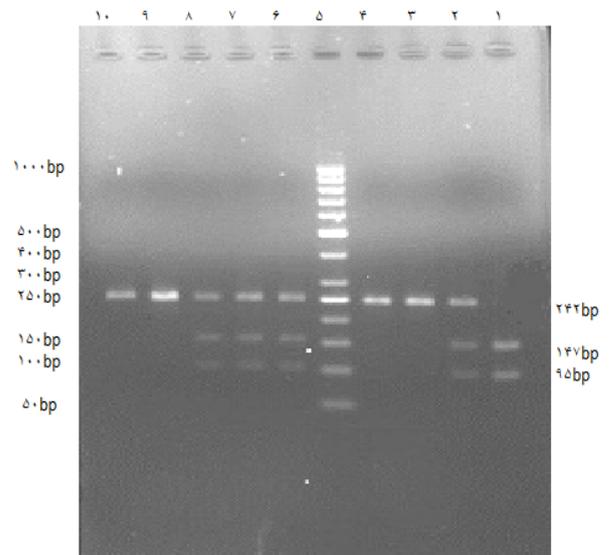
OR = 3.022, 95% CI 1.77-5.16, Fisher's exact test**

.er's exact test

مشخصات:	تعداد	درصد	سن (سال) میانگین (Std.) (Deviation)
گروه			
گروه بیماران	52	9/50	33/04 (6/23)*
اندومتريوزی	50	1/49	39/22 (9/06)*
گروه شاهد سالم از نظر اندومتريوز کل	102	100	-
میانگین (Std.) Deviation)/ (Median(Range)	36.09 (8.18)		
		34 (22-74)	

جدول 1: جدول سنی 102 نفر در دو گروه مورد مطالعه

آنالیز پلی مورفیسم طول قطعه محدود شده براساس PCR برای ژن XRCC1 ناحیه کدون 399 در شکل 1 نشان داده شده است. پلی مورفیسم Arg399Gln ژن XRCC1 سه فرم مشاهده گردید. هوموزیگوت G/G بدون پلی مورفیسم که واجد 2 باند با سایزهای 95bp و 147bp ، هتروزیگوت G/A دارای پلی مورفیسم در یکی از دو رشته DNA و واجد سه باند با سایزهای 242bp ، 147bp ، 95bp و هوموزیگوت A/A واجد پلی مورفیسم در هر دو رشته DNA که در این گروه فقط یک باند با سایز 242bp در الکتروفورز روی ژل آگاروز 2% مشاهده گردید. (شکل 1)



شکل 1: 3 و 9 و 10 واجد پلی مورفیسم Arg/Gln

در دورشته (اندازه قطعات 147bp, 95bp)، 8 و 7 هتروزیگوت واجد پلی مورفیسم در یک رشته (اندازه قطعات 95bp،

مطالعه دیگری که نقش مهم پلی مورفیسم ژن XRCC1 را تایید می کند، توسط Shen M. و همکارانش در ۱۹۹۸ بر روی ارتباط افزایش ریسک سرطان با پلی مورفیسم ژن XRCC1 انجام شد، که نتایج آن اشاره به این دارد که در DNA ی بیماران آمینواسید تغییر یافته ی جایگزین در نواحی حفاظت شده، شامل تغییرات آرژنین به تریپتوفان در کدون ۱۹۴ اگزون ۶ و تغییر آرژنین به گلوتامین در کدون ۳۹۹ در اگزون ۱۰ می باشد (۲۴).

در مطالعه دیگری در کره توسط Jeon YT و همکاران، دریافتند که نسبت اشخاص هوموزیگوت برای الل دارای آرژنین در کدون ۳۹۹، هتروزیگوت، و هوموزیگوت برای الل دارای گلوتامین به ترتیب در گروه کنترل ۸۵/۵٪، ۱۳/۷٪ و ۰/۵٪ و در بین بیماران مبتلا به لیومیومای رحم به ترتیب ۴۶/۲٪، ۵۳/۲٪ و ۰/۶٪ بود ($p < 0.001$) و نتایج نشان دادند که در میان زنان کره که مطالعه شدند، پلی مورفیسم کدون ۳۹۹ از آرژنین به گلوتامین در ژن XRCC1 با افزایش ریسک لیومیوم رحم ارتباط دارد (۷).

در تحقیق دیگری توسط J.P.Meza Espinoza و همکاران روی پلی مورفیسم ژن XRCC1 و ارتباط آن با لوسمی لنفوبلاستیک حاد انجام شد، نتیجه شد که پلی مورفیسم این ژن با افزایش ریسک ALL (لوسمی لنفوبلاستیک حاد) در جمعیت کودکان مکزیکی ارتباطی ندارد (۱۸).

بررسی دیگری در یک جمعیت در کره روی ارتباط پلی مورفیسم این ژن با سرطان سینه، این نتیجه حاصل شد که ۶/۸٪ از جمعیت مورد مطالعه ژنوتیپ های هوموزیگوت برای کدون ۳۹۹ داشتند و وجود ارتباط بین پلی مورفیسم ژن در این ناحیه با ریسک سرطان سینه به دست آمد (۸).

در مطالعه دیگری توسط Alpa. V Patel و همکاران، یک گوناگونی ژنتیکی در تبدیل آرژنین به گلوتامین در ناحیه کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 یافت شد که با افزایش ریسک سرطان سینه که فقط در میان زنان با سابقه کشیدن سیگار ارتباط وجود داشت (۲۱).

مطالعه دیگری بر روی پلی مورفیسم Arg به Gln در کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 و ارتباط آن با سرطان اندومتر روی ۴۵۶ بیمار با سرطان اندومتر و ۳۰۰ نفر گروه شاهد باروش RFLP-PCR انجام شد که از این نتیجه حمایت می کند که پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین در کدون ۳۹۹ این ژن ممکن است با سرطان اندومتر میان این جمعیت ارتباط داشته باشد (۲۲).

تکرار آلل G در گروه اندومتريوزی ۵۷/۶۹٪ درمقایسه با گروه کنترل ۸۶٪ ($p < 0/0001$) بود که اشاره به این دارد که آلل G ریسک دار برای اندومتريوز نبوده و میزان مقایسه ای برای آلل G در مقایسه با آلل A برابر ۳/۰۲۲ می باشد (جدول ۲).

بحث:

بر اساس نتایج بدست آمده، حضور آلل A (گلوتامین) در کدون ۳۹۹ ژن XRCC1، به حساسیت بالاتر با اختلالات اندومتر ارتباط دارد. به عبارت دیگر، حضور آلل A یعنی گلوتامین با بیماری اندومتريوز ارتباط دارد. برطبق یافته های ما، که برای ارزیابی ارتباط افزایش ریسک اندومتريوزیس با تکرار آلل پلی مورفیک A در کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 انجام شد، این نتیجه بدست آمد که، پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین در این ناحیه از ژن مذکور در گروه بیماران اندومتريوزی بیشتر و میزان ۲/۴۷ برابر افزایش ریسک اندومتريوز در افراد واجد پلی مورفیسم در این ناحیه ژن نسبت به افراد فاقد پلی مورفیسم این ناحیه از ژن گردید. هم چنین نتیجه شد که پلی مورفیسم Arg به Gln در کدون ۳۹۹ این ژن در بیماران نسبت به گروه شاهد بیشتر است.

مطالعه ی حاضر در مقایسه با مطالعه یی که توسط Bau D.T. و همکارانش در سال ۲۰۰۷ بر روی ژن XRCC1 و بیماری اندومتريوز اجرا شد، نتیجه برعکس داشت. Bau D. T و همکارانش دریافتند که پلی مورفیسم Arg399Gln ژن XRCC1 با افزایش حساسیت به اندومتريوز ارتباط دارد و پلی مورفیسم در ناحیه کدون ۳۹۹ این ژن ممکن است علامت مهم و مفید اندومتريوزیس باشد، اما آنها پیشنهاد کردند که تکرار آلل G در گروه بیماران ۶۸/۴۵٪ که بیشتر از گروه سالم ۵۷،۵٪ است و اشاره به این دارد که آلل G همان آلل ریسک دار است. آنها نتیجه گرفتند که تکرار هوموزیگوت GG در گروه بیماران خیلی بیشتر از گروه غیر اندومتريوزی است (۴۱/۸٪ در مقایسه با ۳۰٪). نتایج اشاره داشت که آلل G از XRCC1 در پلی مورفیسم ژن XRCC1 کدون ۳۹۹ به حساسیت بالا به اندومتريوزیس وابسته است. (۱) در مقایسه با نتایج ما، Bau D.T. و همکارانش نتیجه گرفتند که توزیع و تکرار آللی و پلی مورفیسم ناحیه Arg399Gln در ژن XRCC1 به میزان قابل توجه متفاوت بود ($p < 0.05$).

نتایج مطالعه حاضر حاکی از این بود که نسبت آلل پلی مورفیک "A" در بیماران نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، که این بدین معناست که دارندگان آلل A یعنی گلوتامین در کدون ۳۹۹ از این ژن ریسک بالاتری برای اندومتريوزیس خواهند داشت.

و تغییرات و آسیب های بافت های بدن مانند هایپرپلازی اندومتر و بیماری های اتو ایمن مورد نیاز می باشد.

سپاسگزاری:

در این مطالعه از زحمات بی دریغ همکاران محترم جناب آقای دکتر نوری نیا و سرکار خانم دکتر نامدار و دکتر سعادت نیا و هم چنین از حمایت های کانون ملی حمایت از پژوهشگران جوان (INSF) و پژوهشکده صارم (SCRC) کمال تشکر و قدردانی را داریم.

هم چنین در بررسی دیگری توسط Engin A.B. و همکارانش روی رابطه بین پلی مورفیسم Arg399Gln ژن XRCC1 و نیز پلی مورفیسم Arg72Pro ژن p53 با افزایش ریسک سرطان های معده و کولورکتال در جمعیتی در ترکیه اجرا شد، آنها دریافتند که در کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 حضور گلوتامین به صورت هوموزیگوت با میزان ۲/۵۴ برابر بیشتر باریسک سرطان معده در ارتباط است (۴). تغییرات در ژن های ترمیم DNA حتی با بیماری هایی غیر از سرطان نیز ممکن است در ارتباط باشد، به طوری که دریک مطالعه که توسط Teresa Warchol و همکارانش انجام شد رابطه بین پلی مورفیسم Arg399Gln در ژن XRCC1 و افزایش ریسک بیماری های خود ایمنی مانند سیستمیک لوپوس اریتماتوزیس (SLE) انجام شد. نتایج این مطالعه حاکی از این است که پلی مورفیسم آرژنین به گلوتامین در کدون ۳۹۹ این ژن ممکن است باعث افزایش ریسک SLE شود (۲۵).

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه، حضور آلل A (گلوتامین) در کدون ۳۹۹ ژن XRCC1، به حساسیت بالاتر با اختلال های اندومتر ارتباط دارد. هم چنین نتیجه شد که پلی مورفیسم Arg به Gln در کدون ۳۹۹ این ژن در بیماران نسبت به گروه شاهد بیش تر است. در بررسی ما برخلاف مطالعه Bau D.T. و همکاران، آلل A یعنی گلوتامین را آلل دارای ریسک بالای اندومتريوز نسبت به آلل G بدست آمده است، و افراد واجد این پلی مورفیسم ۲/۴۷ برابر ریسک بالایی نسبت به بیماری اندومتريوز داشتند، که این کاملاً برعکس نتایج Bau D.T. و همکاران می باشد.

بنابراین نتایج و تحقیقات مختلف که همگی افزایش ریسک سرطان هایی نظیر سرطان سینه، برخی بیماری ها نظیر لیومیوم رحم و حتی بیماری های اتو ایمن نظیر لوپوس می تواند به افزایش پلی مورفیسم در ژن های مربوط به ترمیم DNA همانند کدون ۳۹۹ در ژن XRCC1 مربوط باشد (۷، ۲۵).

به هر حال به دلیل اطلاعات ناکافی و ناکامل در رابطه با نقش عملکردی و بیولوژیک آلل های مختلف در ژن XRCC1، مطالعات بیش تری روی این ژن مورد نیاز می باشد. هم چنین به دلیل نقش بسیار پراهمیت ژن های درگیر در ترمیم آسیب های DNA در ارتباط با بیماری های مختلف تحقیقات بیش تری جهت یافتن ارتباط میان پلی مورفیسم در ژن های مربوط به اصلاح آسیبهای DNA با بیماری هایی نظیر انواع سرطان ها

منابع:

- 1) Bau DT, Hsieh YY, Wan L, Wang RF, Liao CC, Lee CC, et al. Polymorphism of *XRCCI* codon Arg399Gln is associated with higher susceptibility to endometriosis. *Chin J Physiol* 2007; 31: 326-329.
- 2) Caldecott K, Aoufouchi S, Johnson P, Shall S. *XRCCI* polypeptide interacts with DNA polymerase β and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase II is a novel molecular "nick-sensor" in vitro. *Nucleic Acids Res*1996; 24: 387-439.
- 3) Cappelli E, Taylor R, Cevasco M, Abbondandolo A, Caldecott K, Forsina G. Involvement of *XRCCI* and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair. *J Biol Chem*1997; 272: 23970-23975.
- 4) Engin AB, Karahilal B, Karakaya AE, Engin A. Association between *XRCCI* Arg399Gln and *P53* Arg72Pro polymorphisms and the risk of gastric and colorectal cancer in Turkish population. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 5: 491-495.
- 5) Hazra TK, Das A, Das S, Choudhury S, Kow YW, Roy R. Oxidative DNA damage repair in mammalian cells: a new perspective. *DNA Repair* 2007; 6: 470-480.
- 6) Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Peng CT, Yeh LS, Lin CC. Polymorphism for transforming growth factor beta 1-509 (TGF-B1-509): association with endometriosis. *Biochem Genet* 2005; 43: 203-210.
- 7) Jeon YT, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP. DNA repair gene *XRCCI* Arg399Gln polymorphism is associated with increased risk of uterine leiomyoma. *Hum Reprod*2005; 20: 1586-1589.
- 8) Kim SU, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Choi JY, Seo JS, et al. *XRCCI* genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 335-338.
- 9) Krokan HE, Nilsen H, Skorpen F, Otterlei M, Slupphaug, G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *FEBS Lett* 2000; 476: 73-77.
- 10) Kubota Y, Nash R, Klungland A, Scar P, Barnes D, Lindahl T. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified proteins: interaction between DNA polymerase β and the *XRCCI* protein. *EMBO J*1996; 15: 6662-6670.
- 11) Lambrinoudaki I V, Augoulea A, Christodoulakos GE, Economou EV, Kaparos G, Kontoravdis A, et al. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil Steril*2009; 91: 46-50.
- 12) Lamerdin J, Montgomery M, Stilwagen S, Scheidecker L, Tebbs R, Brookman K, et al. Genomic sequence comparison of the human and mouse *XRCCI* DNA repair gene regions. *Genomic*1995; 25: 547- 554.
- 13) Lindahl T, Karran P, Wood R. DNA excision repair pathways. *Curr Opin Genet Dev*1997; 7:158-169.
- 14) Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science*1999; 286:1897-1905.

- 15) Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 85: 764-766.
- 16) Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370.
- 17) Masson M, Niedergangm C, Schreiber V, Muller S, De Marcia J M, De Murcia, G. *XRCC1* is specifically associated with PARP polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 3563-3571.
- 18) Meza- Espinoza JP, Peralata-Leal V, Gutierrez-Angulo M, Macias-Gomez N, Ayala-Madrigal ML, Barros-Nunez P, et al. *XRCC1* polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with acute lymphoblastic Leukemia. *Genet Mol Res* 2009; 8: 1451-1458.
- 19) Nash R, Caldecott K, Barnes D, Lindahl T. *XRCC1* protein interacts with one of two distinct forms of DNA ligase III. *Biochemistry* 1997; 36:5207-5211.
- 20) Oliver F, De Murcia J M, De Murcia G. Poly (ADP-ribose) polymerase in the cellular response to DNA damage, apoptosis, and disease. *Am J Hum Genet* 2010; 64: 1282-1288.
- 21) Patel AV, Calle EE, Pavluck AL., Feigelson HS, Thun MJ, Rodriguez C. A prospective study of *XRCC1* (X-ray cross-complementing group 1) polymorphisms and breast cancer risk. *BCR* 2005; 15:R1168-R1173.
- 22) Samulak D, Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Kulig A, Sporny S. Association between Arg399Gln polymorphism of X-ray repair cross-complementing 1 (*XRCC1*) gene and sporadic endometrial cancer in the Polish population. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 491-495.
- 23) Seeberg E, Eide L, Bjoras M. The base excision repair pathway. *Trends Biochem Sci* 1995; 20:391-397.
- 24) Shen M, Jones I, Mhrenweiser H. Non-conservative amino acid substitutions variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58: 604-608.
- 25) Warchol T, Mostowska A, Lianeri M, Lacki JK, Jagodzinski PP. *XRCC1* Arg399Gln gene polymorphism and the risk of Systemic Lupus Erythematosus in the Polish population. *DNA Cell Biol* 2011; 31:50-56.
- 26) Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291: 1284-1289.
- 27) Wilson D, Thompson L. Life without DNA repair. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:12754-12757.
- 28) *XRCC1* X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1 [Homo sapiens]. Gene ID: 7515. Updated on 9-Dec-2012; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=7515>
- 29) Yu Z, Chen J, Ford B, Brackley M, Glickman B. Human DNA repair systems: an overview. *Environ Mol Mutagen* 1999; 33: 3-20.