

Association of X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1 (*XRCC1*) Polymorphisms with Breast Cancer Susceptibility among Iranian-Azeri Women

Mohammad Ali Hosseinpour Feizi^{1*}, Mina Adampourezare¹, Parvin Azarfam¹, Nasser Pouladi², Vahid Montazery³, Ashraf Fakhrgoo⁴

¹Department of Biology, School of Natural Science, Tabriz University, Tabriz, Iran

²Department of Biology, School of Science, Azarbayjan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

³Department of Surgery Group of Noor Najat Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Azerbaijan Pathology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 18 Jun, 2013 Accepted: 5 Aug, 2013

Abstract

Background and Objectives: *XRCC1* protein plays an important role in the base excision and single-strand break repairment, and also, as a scaffold protein, it attaches the proteins of the DNA repair complex. Changes this system increases the occurrence of the malignancies. We examined the association of polymorphisms in codon 194 (Arg/Trp) and 399 (Arg/Gln) of *XRCC1* gene and the risk of the breast cancer in Azerbaijani women in the Northwest of Iran.

Materials and Methods: In this descriptive - analytical study, 91 patients with breast cancer and 91 healthy individuals as controls were studied. The DNA compliment mass extracted from peripheral blood cells and the different genotypes were determined at codons 194 and 399 of *XRCC1* gene by PCR-RFLP technique and Sequencing. The P-value calculated using Fisher's exact test.

Results: There was no difference in the distribution of genotypes at codon 194 of *xrcc1* gene in case and control group (all were homozygous CC) ($p>0.05$). The genotype distribution in the control group at codon 399 was 0, 83.51 and 16.48 percent for Arg/Arg, Gln/Arg and Gln/Gln, respectively. In the cancer group, the genotype distribution was 16.48, 46.15 and 37.36 percent, respectively for the same order of genotypes. The results indicated a significant association between genotypes of Arg/Arg and Gln/Gln at codon 399 of *xrcc1* gene and breast cancer risk in this population ($p<0.0001$). Also, there is a significant association between Arg/Gln and loss of breast cancer risk ($p<0.0001$).

Conclusion: There was no difference between genotypes at codon 194 of *xrcc1* gene in case and control groups. In addition, our results illustrated a significant association between the *xrcc1* codon 399 polymorphisms and the risk of breast cancer in an Azeri women.

Keywords: Polymorphism, *XRCC1*, Breast Cancer, Northwest of Iran

*Corresponding author:

E-mail: pourfeizi@eastp.ir

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی مورفیسم های ژن XRCC1 و سرطان پستان در زنان آذربایجانی شمالغرب ایران

محمدعلی حسینپورفیضی: گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: pourfeizi@eastp.ir

مینا آدمپورزارع: گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
پروین آذرفام: گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
ناصر پولادی: گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، ایران
وحید منتظری: گروه توراکس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
اشرف فخرجو: پاتولوژی آذربایجان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۳/۱۶ پذیرش: ۹۲/۵/۱۴

چکیده

زمینه و اهداف: ژن XRCC1 نقش مهمی در فرایند های ترمیم برش بازی و شکستهای تک زنجیره ای DNA دارد. این ژن با تشکیل یک پروتئین داربست (scaffold)، پروتئین های دیگر را که در ترمیم DNA نقش دارند، به هم مربوط می کند. به نظر می رسد آسیب در آن عاملی برای ریسک سرطان پستان باشد. در این مطالعه نقش پلی مورفیسم های ژن xrcc1 در کدونهای ۱۹۴ (Arg / Trp) و ۳۹۹ (Arg / Gln) و ریسک ابتلا به سرطان پستان در زنان آذربایجانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه توصیفی-تحلیلی با ۹۱ نمونه بافت سرطان پستان و ۹۱ نمونه خون سالم انجام شد. پس از استخراج DNA از بافت و خون محیطی، ژنوتیپ های جایگاه ۱۹۴ و ۳۹۹ ژن XRCC1 با استفاده از روش های PCR-RFLP و توالی یابی مستقیم تعیین شد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون تست فیشر تحلیل و مقدار Pvalue محاسبه شد.

یافته ها: توزیع ژنوتیپی در کدون ۱۹۴ ژن XRCC1 بین دو گروه بیمار و شاهد تفاوتی نداشت (همه هموزیگوت CC بودند). در کدون ۳۹۹ در گروه کنترل برای ژنوتیپ های A/A, G/A, G/G به ترتیب ۱۶/۴۸، ۸۳/۵۱ و صفر درصد و در گروه سرطانی به ترتیب ۳۷/۳۶، ۴۶/۱۵ و ۱۶/۴۸ درصد بدست آمد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج بدست آمده نشان داد که در کدون ۳۹۹، بین ژنوتیپ های Arg/Arg و Gln/Gln و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود دارد و خطر ابتلا به سرطان در افراد با ژنوتیپ های Arg/Arg و Gln/Gln بیشتر است. همچنین ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ Arg/ Trp با کاهش ابتلا به سرطان وجود دارد.

کلید واژه ها: پلی مورفیسمی، XRCC1، سرطان پستان، شمالغرب ایران

مقدمه

محیطی متعدد، تغییرات ژنتیکی نظیر پلی مورفیسم های ژنتیکی نیز می توانند از عوامل دخیل در ابتلا به سرطان باشند (۴). یافته ها نشان می دهند، پلی مورفیسمی های تک نوکلئوتیدی (SNP) که به عنوان تنوع ژنتیکی، تعیین کننده تنوع فنوتیپی بین افراد می باشند در

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان ها در بین زنان می باشد، به طوری که پس از سرطان پوست دومین سرطان شایع در زنان می باشد (۱ و ۲). در حالت کلی می توان سرطان را بعنوان یک بیماری هتروژن در نظر گرفت (۳)؛ که علاوه بر فاکتورهای

پستان درگیر، درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی و تعداد لنف درگیر، درجه تومور، نوع سرطان پستان، اندازه تومور، متاستاز به بافت‌های دیگر جمع آوری گردید. همچنین به منظور مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از ۹۱ نفر فرد سالم بعنوان گروه شاهد (افرادی که در بستگان درجه یک و درجه دوی آنها هیچ نوع سرطانی مشاهده نشده بود و از نظر معاینات پزشکی مشکلی در غدد پستان نداشتند و همچنین متوسط سنی آنها با متوسط سنی گروه بیمار برابر بود) نمونه خون محیطی تهیه و به روش پروتئیناز K، استخراج DNA انجام گرفت. سپس غلظت DNAهای استخراجی با استفاده از دستگاه پیکودروپ و ژل آگارز ۲ درصد تعیین گردید. در مرحله بعدی با استفاده از واکنش های زنجیره ای پلیمراز (PCR) قطعه دارای جایگاه SNP194 مربوط به آگزون ۶ و SNP 399 مربوط به آگزون ۱۰ از ژن XRCC1 تکثیر یافت. پرایمرهای مورد استفاده برای کدون ۱۹۴:

Forward: 5'-GCCCCGTCCCAGGTAAGC-3'

Reverse: 5'-GCCCAAGACCCTTTCCTACT-3'

و برای کدون ۳۹۹:

Forward: 5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3'

Reverse: 5'-CCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'

در نظر گرفته شد. بعد از انجام PCR محصولات در فریزر نگهداری شدند. سپس به منظور بررسی پلی مورفیسم جایگاه ۱۹۴ و ۳۹۹ ژن XRCC1 از روش RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) با استفاده از آنزیم برشی Bis I بر روی محصولات PCR استفاده شد. این واکنش به مدت ۱۹ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد هضم و بعد روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شدند. سپس از هرکدام از ژنوتیپ‌های به دست آمده از روش RFLP، یک نمونه جهت توالی‌یابی و تایید نتایج توسط شرکت پیشگام به شرکت میکروژن کره جنوبی ارسال و نمونه‌ها توالی‌یابی مستقیم شدند.

برای مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در جایگاه ۱۹۴ و ۳۹۹ مربوط به آگزون ۶ و ۱۰ ژن XRCC1 در نمونه‌های سرطانی و شاهد تست فیشر استفاده شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. نسبت شاخص و سطح اطمینان ۹۵٪ برای تعیین رابطه بین متغیر وابسته و مستقل محاسبه شد.

یافته‌ها

اطلاعات به دست آمده از مطالعه پرونده‌های پاتولوژیکی ۹۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان نشان داد که در ۲/۱۹ درصد (۲ نفر) از نوع کارسینوما درجای مجرای (In situ ductal carcinoma)، ۸۹/۰۱ درصد (۸۱ نفر) از نوع کارسینوما مجرای پیشرفته (Invasive ductal carcinoma) و ۳/۰۲ درصد کارسینوما لوبولار پیشرفته (Invasive lobular carcinoma) و ۲/۱۹ درصد (۲ نفر) از بیماران از نوع اپی‌تلیال هیپرپلازی (epithelial hyperplasia) می

حساسیت افراد به سرطان‌ها و پیشرفت بیماری در آنها دخیل می باشند (۵).

مطالعات نشان می دهند برخی از ژنهایی که در ترمیم DNA نقش دارند، در حفظ توانایی ژنوم در برابر جهش‌هایی که منجر به سرطان می‌شود نقش اساسی دارند (۶ و ۷). ژن (Xray Repair Cross Complementing group 1) XRCC1 که از ۱۷ آگزون تشکیل شده بر روی بازوی q (q13.2-q13.319) کروموزوم شماره ۱۹ واقع شده است و محصولش، پروتئین XRCC1 است که در مسیر ترمیم برش بازی (base-excision repair) نقش دارد. این مسیتریمی که به وسیله اشعه های یونیزان و واسطه های آلکیلاسیون فعال می‌شود، مسئول ترمیم اکسیداتیو DNA و شکست های تک زنجیره ای می باشد که به واسطه برهمکنش با کمپلکسی از پروتئین های ترمیم DNA، نظیر پلی نوکلئوتیدکیناز، DNA لیگاز III و DNA پلیمرز از β اتفاق می‌افتد (۸ و ۹). این ژن دو پلی مورفیسمی متداول در کدون ۱۹۴ (Arg 194 Trp) آگزون ۶ و کدون ۳۹۹ (Arg 399 Gln) آگزون ۱۰ دارد.

در سال ۲۰۰۹ Yongsheng Huang و همکاران پلی مورفیسم های Arg194 Trp ، Arg 280 His و Arg399 Trp را در بیماران سرطان پستان بررسی کرده و نتیجه گرفتند که پلی مورفیسم Arg399 Trp ریسک ابتلا به سرطان پستان را در زنان آفریقایی و آسیایی افزایش می دهد ولی دو پلی مورفیسم دیگر ارتباط معنی دار نشان ندادند (۱۰). Chacko و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان داد که بین پلی مورفیسم Arg 194 Trp و ریسک ابتلا به سرطان پستان در زنانی از هند ارتباطی وجود دارد (۱۱). سعادت و همکاران در سال ۲۰۱۰ هاپلوتاایپ ژن XRCC1 را در کدونهای ۱۹۴ و ۳۹۹ بررسی و نتیجه گرفتند که هاپلوتاایپ Arg 194-Gln 399 از ژن XRCC1 یک عامل خطر ابتلا به سرطان پستان در کشورهای آسیایی می باشد (۱۲). همچنین مارینا در سال ۲۰۱۱ پلی مورفیسم های ژن XRCC1 و علائم سرطان پستان را مطالعه کرد و نتیجه گرفت که واریانت Arg 194 Trp با تومورهای پستان از نوع Elston grade III، که یک واحد تهاجم توموری بالا است، ارتباط مستقیم دارد (۱۳).

با توجه به نقش ترمیمی ژن XRCC1 و شواهد مبنی بر اینکه جهش یا پلی مورفیسمی ها در این ژن باعث نقص در ترمیم DNA شده و در ایجاد سرطانها نقش دارد در این مطالعه دو پلی مورفیسم مهم این ژن در کدونهای ۱۹۴ و ۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

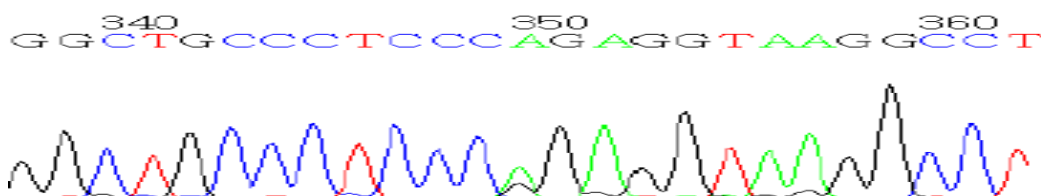
در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه تبریز انجام شد، از ۹۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان که بیماری آنها بدخیم تشخیص داده شده بود (بعد از کسب رضایت) نمونه بافت (در حین جراحی) تهیه و در داخل ازت مایع به آزمایشگاه منتقل گردیده و سپس استخراج DNA به روش پروتئیناز K انجام شد. همچنین با مراجعه به پرونده بیمارستانی و پرونده پاتولوژیکی بیماران اطلاعات مربوط به سن، جنس، تاریخ مراجعه، سمت

آمده از برش آنزیمی جایگاه ۱۹۴ ژن XRCCI نشان داد که توزیع ژنوتیپی در گروه بیمار و سالم یکسان و از نوع ژنوتیپ هموزیگوت CC بوده و در گروه سالم و بیمار تنوع ژنوتیپی وجود نداشته و همه افراد دارای الگوی Arg194Arg بودند (P: NaN). همچنین نتایج بدست آمده از توزیع فراوانی ژنوتیپی کدون ۳۹۹ در گروه بیمار و سالم نشان داد که میزان فراوانی ژنوتیپی (GG) Arg399Arg در گروه سرطانی ۳۷/۳۸٪ و در گروه سالم ۱۶/۴۸٪، فراوانی ژنوتیپی (GA) Arg399Gln در گروه سرطانی ۴۶/۱۵٪ و گروه سالم ۸۳/۵۱٪ و فراوانی ژنوتیپی (AA) Gln399Gln در گروه سرطانی ۱۶/۴۸٪ و گروه سالم صفر بوده و اختلاف بین فراوانی ژنوتیپ در نمونه های سرطانی و نمونه های سالم معنی دار می باشد (جدول ۱).

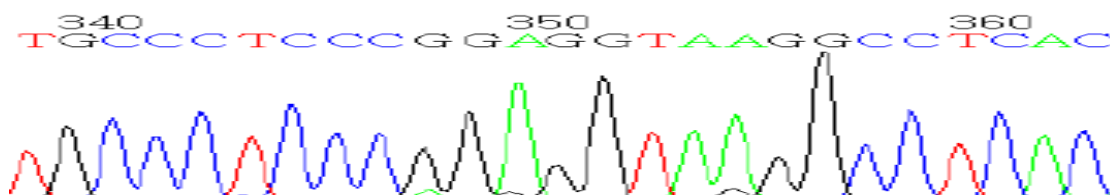
باشد. ۵۱/۶ درصد افراد تحت جراحی پستان چپ و ۴۶/۲ درصد افراد تحت جراحی پستان راست و ۲/۲ درصد تحت جراحی هر دو پستان قرار گرفتند. همچنین در ۲۱/۴ درصد سایز تومور کوچکتر از ۲ سانتیمتر (T1)، ۶۷/۱ درصد سایز تومور بین ۲-۵ سانتیمتر (T2)، ۷/۱ درصد سایز تومور بزرگتر از ۵ سانتیمتر (T3) و ۴/۱۳ درصد بیماری گسترش یافته با درگیری پوست (T4) بودند. از بین بیماران بررسی شده ۱۶/۷ درصد درجه IA، ۲۹/۲ درصد درجه IIA، ۱۳/۹ درصد درجه IIB، ۲۳/۶ درصد درجه IIIC، ۲/۸ درصد درجه IIIB، ۱۳/۹ درصد درجه IIIC داشتند. در ۳۹/۵۶ درصد موارد غدد لنفاوی درگیر نبوده، در ۱۹/۷۸ درصد موارد ۱-۳ لymph درگیر بوده در ۲۱/۹۷ درصد موارد ۴-۹ لymph درگیر بوده و در ۱۳/۱۸ درصد موارد بیش از ۹ لymph درگیر بوده است. نتایج بدست

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل و سرطانی در کدون ۳۹۹

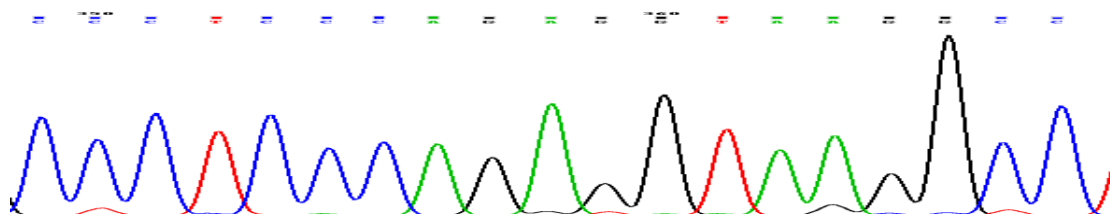
ژنوتیپ	کنترل	بیمار	P Value	confidence interval %۹۵	OR
GG	۱۵ (۱۶/۴۸٪)	۳۴ (۳۷/۳۶٪)	<۰/۰۰۰۱	۴/۴۸۱-۶/۲۲۱	۳/۰۲۳
GA	۷۶ (۸۳/۵۱٪)	۴۲ (۴۶/۱۵٪)	۰/۰۰۰۱	۰/۰۸۳-۰/۳۴۲	۰/۱۶۹
AA	۰	۱۵ (۱۶/۴۸٪)	<۰/۰۰۰۱	۱/۶۹۴-۱۴/۶۹۶	۴/۸۴۷



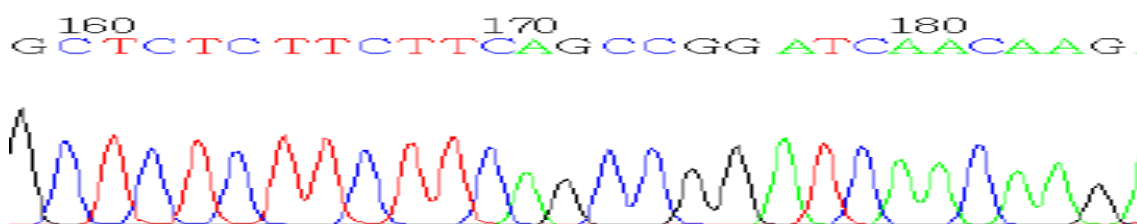
شکل ۱: آگزون ۱۰ کدون ۳۹۹ نمونه هموزیگوت (CAG) کدون G تبدیل به A شده است.



شکل ۲: آگزون ۱۰ کدون ۳۹۹ نمونه هموزیگوت سالم (CGG)



شکل ۳: آگزون ۱۰ کدون ۳۹۹ نمونه هموزیگوت دارای پلی مورفیسیم (CAG)



شکل ۴: آگزون ۶ کدون ۱۹۴ نمونه هموزیگوت سالم (CCG)

بحث

با ژنوتیپ Arg/Arg نسبت به ژنوتیپ های دیگر ارتباط معنی داری وجود دارد (۲۱). در مطالعه حاضر نیز نتایج بدست آمده نشان داد که ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم Arg/Arg ژن Xrcc1 با خطر ابتلا به سرطان پستان و همچنین با ویژگیهای کلینوپاتولوژیکی از جمله سایز تومور و آسیب شناسی بافت از نوع کارسینومای مجاری مهاجم وجود دارد.

مطالعات نشان می دهد بین پلی مورفیسم Gln/Gln و خطر ابتلا به سرطان پستان و همچنین با ویژگیهای کلینوپاتولوژیکی نظیر آسیب شناسی از نوع کارسینومای مجاری مهاجم ارتباط معنی دار و مثبتی وجود دارد یعنی افراد با ژنوتیپ Gln/Gln بیشتر از بقیه ی افراد در خطر ابتلا به سرطان پستان می باشند. به نظر می رسد این ارتباط ناشی از تداوم آسیب DNA (۲۲) و ۲۳ و ۲۴ و ۲۵، القاء جهش (۲۲)، تاخیر چرخه سلولی ناشی از IR (۲۶)، افزایش حساسیت به اشعه یونیزان (۲۷) باشد. در مطالعه حاضر نیز ارتباط بین پلی مورفیسم Gln/Gln (P=۰/۰۰۰، $x^2 =$) و ویژگیهای کلینوپاتولوژیکی از نوع کارسینومای مجاری مهاجم بدست آمد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که افراد با ژنوتیپ Arg/Arg و Gln/Gln بیشتر از سایر افراد در معرض ابتلا به سرطان پستان هستند. همچنین مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط معنی دار منفی در ژنوتیپ Arg/ Gln بین افراد بیمار و سالم وجود دارد یعنی افراد با ژنوتیپ Arg/ Gln با احتمال کمتر در معرض ابتلا به سرطان پستان قرار دارند.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر ارتباط معنی دار مثبت بین پلی مورفیسم کدون ۳۹۹ با سرطان پستان یافت شد و افراد با ژنوتیپ Arg/Arg و Gln/Gln در کدون ۳۹۹ بیشتر از بقیه ی افراد در خطر ابتلا به سرطان پستان قرار دارند همچنین در این مطالعه هیچ پلی مورفیسمی در کدون ۱۹۴ بدست نیامد. بنابراین در زنان شمالغرب کشور، هیچ ارتباطی بین پلی مورفیسم کدون ۱۹۴ و ریسک ابتلا به سرطان وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بر خود فرض می دانیم از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این کار تحقیقاتی یاری نمودند تقدیر و تشکر نماییم. بویژه از قطب تنوع زیستی دانشگاه تبریز که با حمایت های مالی ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند تشکر و قدردانی می کنیم.

References

- Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe Lh, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin* 2006; **56**(3): 168-183.
- Victor GV. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Cline* 2000; **50**(3): 156-170.
- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: ho hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; **38**(1): 103-113.
- Wolff MS, Weston A. Breast cancer risk and environmental exposures, *Environ. Health Perspect* 1997; **105**(4): 891-896.
- Gareth LB, Wenwei H, Arnold L. A single nucleotide polymorphism in the mdm2 gene: from a molecular and cellular explanation to clinical effect. *Cancer Res* 2005; **65**(13): 5481-5485.

عوامل ژنتیکی و شیوه زندگی افراد در خطر ابتلا به سرطان پستان نقش دارند (۴). مطالعات انجام یافته بر روی جمعیت ترکیه (۱۴)، Pierre-benit فرانسه (۱۵)، آفریقایی های مقیم آمریکا و سفیدپوستان آمریکایی (۱۶) و زنان کره جنوبی (۱۷) و جمعیت ریو دیورنبروی برزیل (۱۹-۱۸) نشان داده است که در کدون ۱۹۴ ژن XRCC1 بین گروه کنترل و بیمار تفاوت معنی دار وجود ندارد. در مطالعه حاضر نیز در پلی مورفیسم کدون ۱۹۴ در گروه بیمار و گروه سالم اختلاف معنی دار آماری بدست نیامد. در مطالعه حاضر ژنوتیپ ها بصورت ۱۰۰ درصد از نوع ژنوتیپ طبیعی و از نوع هموزیگوت CC (Arg194Arg) بدست آمد که با مطالعات پیشین متفاوت می باشد. مطالعه ی انجام یافته بر روی بیماران سرطان پستان ترکیه نشان داد که در این جمعیت در ژنوتیپ GG, GA و AA تفاوت معنی داری بین گروه بیمار و کنترل وجود نداشته (۱۴) ولی مطالعات انجام یافته بر روی آفریقایی های مقیم آمریکا در ایالت کارولینای شمالی (۲۰)، جمعیت شیکاگو (۱۹)، نشان داده است که رابطه ی معنی داری بین ژنوتیپ های GA و AA در این جمعیت نسبت به گروه کنترل وجود دارد. در مطالعه حاضر فراوانی کلی پلی مورفیسم ژن XRCC1 در کدون ۳۹۹ برای ژنوتیپ های AA, GA, GG به ترتیب ۱۶/۴۸، ۴۶/۱۵، ۳۷/۳۶ درصد به دست آمد که ارتباط معنی داری را بین پلی مورفیسم کدون ۳۹۹ با ابتلا به سرطان سینه نشان می دهد. saadat و همکاران در یک متا آنالیز وسیع متشکل از ۲۰۸۳۷ بیمار و ۲۲۸۷۹ کنترل نشان داد که بین پلی مورفیسم کدون ۳۹۹ ژن XRCC1 با ریسک سرطان پستان در کشورهای آسیایی ارتباط معنی داری داشته ولی در کشورهای شمالی ارتباط معنی دار ی ندارد (۱۲). در مطالعه حاضر فراوانی ژنوتیپ (AA) ۳۹۹ Gln/Gln در گروه بیمار و سالم بترتیب ۱۶/۴۸٪ و صفر بدست آمد (P<۰/۰۵) که با مطالعات انجام یافته بر روی زنان کره جنوبی که نشان داد، ژنوتیپ های AA, GA, GG به ترتیب ۱۶/۶، ۳۸/۵، ۴۴/۹ درصد می باشد (۱۷)، مطابقت دارد. در مطالعه حاضر فراوانی آلل G (۳۹۹ Gln) بین گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری نداشت (P> ۰/۰۵) که با مطالعات انجام یافته بر روی زنان چینی و فرانسوی (۱۵) همخوانی ولی با مطالعات انجام یافته بر روی زنان کره جنوبی (۱۷) که هموزیگوتی برای آلل ۳۹۹ Gln با ریسک ابتلا به سرطان پستان رابطه معنی داری داشت، مغایرت دارد. Duel و همکاران نشان دادند که بین حساسیت به اشعه، کشیدن سیگار و ابتلا به سرطان پستان در زنان آفریقایی-آمریکایی

6. Jiricny J, Nystrom-Lahti M. Mismatch repair defects in cancer. *Curr Opin Genet* 2000; **10**: 157-161.
7. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis* 1995; **16**: 2885-2892.
8. Caldecott KW, Aoufouchi S, Johnson P, Shall S. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase and possibly poly(ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular "nick sensor" in vitro. *Nucleic Acids Res* 1996; **24**: 4387-4397.
9. Caldecott KW, McKeown CK, Tucker JD, Ljungquist Thompson LH. An interaction between the mammalian DNA repair protein XRCC1 and DNA ligase III. *Mol Cell Biol* 1994; **14**: 68-76.
10. Yongsheng Huang, Linguo Li and Long Yu. XRCC1 Arg 399Gln, Arg 194 Trp and Arg 280 His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2009; **24**: 331-339.
11. Chacko P, Rajan B, Joseph T, Mathew BS. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **89**: 15-20.
12. Mostafa Saadat. Haplotype analysis of XRCC1 (at codons 194 and 399) and susceptibility to breast cancer, a meta-analysis of the literatures. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **124**: 785-791.
13. Marina Silva Rodrigues, Camila Almeida Machado. TP53 and XRCC1 polymorphisms and breast cancer prognosis: a case-case study. *Clinics* 2011; **66**(6): 1097-1100.
14. Ugur Deligezer, Nejat Dalay. Association of the XRCC1 gene polymorphisms with cancer risk in Turkish breast cancer patients. *Experimental and Molecular Medicine* 2004; **36**(6): 572-575.
15. Norman Moullan, David G. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1, breast cancer risk, and response to radiotherapy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003; **12**: 1168-1174.
16. Eric J, Duell Robert C, Millikan A. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001; **10**: 217-222.
17. Sook-Un Kim, Sue Kyung Park. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacokinetics* 2002; **12**: 335-338.
18. Priscila Falagan-Lotsch, Marina S Rodrigues, Viviane Esteves. XRCC1 gene polymorphisms in a population sample and in women with a family history of breast cancer from Rio de Janeiro (Brazil). *Genetics and Molecular Biology* 2009; **32**(2): 255-259.
19. Yongsheng Huang, Linguo Li. XRCC1 Arg 399Gln, Arg194Trp and Arg 280 His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2009; **24**(4): 331-339.
20. Divine K, Gilliland F, Crowell A. The XRCC1399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma. 2001; **461**: 273-278.
21. Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, Winkel S, Lunn R, Tse CKJ, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomark Prev* 2001; **10**: 217-222.
22. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell D. A. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin a variant frequency. *Cancer Res* 1999; **59**: 2557-2561.
23. Duell EJ, Wiencke JK, Cheng TJ, Varkonyi A, Zuo Z, Ashok TD, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis (Lond)* 2000; **21**: 965-971.
24. Matullo G, Palli D, Peluso M, Guarrera S, Carturan S, Celentano E, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and ³²P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis(Lond)* 2001; **22**: 1437-1445.
25. Matullo G, Guarrera S, Carturan S, Peluso M, Malaveille C, Davico L, et al. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case control study. *Int J Cancer* 2001; **92**: 562-567.
26. Hu JJ, Smith TR, Miller MS, Lohman K, Case LD. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002; **39**: 208-215.
27. Hu JJ, Smith TR, Miller MS, Mohrenweiser HW, Golden A, Case LD. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity. *Carcinogenesis (Lond)* 2001; **22**: 917-922.