

## Polimorfizm *hOGG1* Ser326Cys i *XRCC1* Arg399Gln genów naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych (BER) u kobiet w wieku pomenopauzalnym chorych na raka endometrium

### *hOGG1* Ser326Cys and *XRCC1* Arg399Gln genetics polymorphism in DNA repair genes by base excision repair pathway (BER) in postmenopausal women with endometrial cancer

Hanna Romanowicz-Makowska<sup>1</sup>, Beata Smolarz<sup>1</sup>, Bożena Góralczyk<sup>2</sup>, Kinga Mroziewicz<sup>3</sup>, Ireneusz Połać<sup>4</sup>, Krzysztof Szyłto<sup>2</sup>, Andrzej Kulig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Biologii Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki; kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kulig

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Ginekologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłto

<sup>3</sup>Zakład Patologii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Stanisław Sporny

<sup>4</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 6: 366–370

#### Streszczenie

**Wstęp:** Polimorfizm pojedynczych nukleotydów w genach systemu naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych (BER), takich jak: *hOGG1* i *XRCC1*, jest intensywnie badany w wielu nowotworach.

**Materiał i metody:** W prezentowanej pracy analizowano polimorfizmy *hOGG1* Ser326Cys i *XRCC1* Arg399Gln u chorych na raka endometrium i w grupie kontrolnej.

**Wyniki:** Nie wykazano statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w rozkładzie genotypów i częstości alleli polimorfizmu genu *hOGG1* w grupie kobiet chorych na raka endometrium i w grupie kontrolnej. Jednakże częstość allelu *XRCC1* 399Gln była znacząco większa w grupie badanej niż kontrolnej ( $p = 0,035$ ) [OR 1,25 (95% CI 1,02–1,55)]. Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmów genów *hOGG1* i *XRCC1* nie był znacząco związany ze stopniem zaawansowania raka endometrium ( $p > 0,05$ ).

**Wniosek:** Badania sugerują, że polimorfizm *XRCC1* Arg399Gln może odgrywać rolę w rozwoju raka endometrium w polskiej populacji.

**Słowa kluczowe:** *hOGG1*, *XRCC1*, rak endometrium.

#### Summary

**Background:** Single nucleotide polymorphisms in DNA base excision repair (BER) system such as: *hOGG1* and *XRCC1* genes have been extensively studied in the association with various cancers.

**Material and methods:** In the present study *hOGG1* Ser326Cys and *XRCC1* Arg399Gln gene polymorphisms in endometrial cancer patients and controls were investigated.

**Results:** There were no significant ( $p > 0.05$ ) differences in the frequencies of genotypes or alleles of *hOGG1* genes between endometrial cancer women and controls. However, the frequency of the *XRCC1* 399Gln allele was significantly greater in endometrial cancer subjects as compared with controls ( $p = 0.035$ ) [OR 1.25 (95% CI 1.02 to 1.55)]. The distributions of genotypes and alleles of the *hOGG1* and *XRCC1* genes were not significantly associated with the different grades of endometrial cancer ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study suggested that *XRCC1* Arg399Gln polymorphism may play an important role in endometrial cancer development in the Polish population.

**Key words:** *hOGG1*, *XRCC1*, endometrial cancer.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Hanna Romanowicz-Makowska, Pracownia Biologii Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

## Wstęp

Rak endometrium zajmuje czwarte miejsce wśród nowotworów u kobiet. Około 80% przypadków diagnozowanych jest w okresie po menopauzie [1, 2].

Proces transformacji nowotworowej endometrium nie jest do końca poznany. Wpływa na niego wiele różnorodnych czynników ryzyka. Jest to proces wielostopniowy. Czynniki ryzyka wpływają na organizm nie bezpośrednio, ale np. w wyniku indukcji reaktywnych form tlenu, które uszkadzają strukturę DNA i powodują punktowe mutacje w obrębie chromosomów. Niektóre z tych mutacji doprowadzają do transformacji prawidłowych komórek w nowotworowe.

Aby chronić komórki przed uszkodzeniami oksydacyjnymi, komórki wykształciły następujące mechanizmy naprawy DNA: szlak naprawy przez bezpośrednią rewersję uszkodzenia, wycinanie zasad azotowych, wycinanie nukleotydów, naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych, naprawa przez rekombinację (homologiczną i niehomologiczną) [3].

Gen *hOGG1* (*the human oxoguanine glycosylase 1*) i *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing 1*) należą do grupy genów uczestniczących w mechanizmie naprawy

przez wycinanie zasad azotowych (*base excision repair* – BER) i są kluczowe w tym procesie [3, 4]. Mechanizm BER naprawia wszystkie oksydacyjne uszkodzenia DNA oraz pęknięcia pojedynczych nici [4]. Uszkodzenia te mogą przyczyniać się do rozwoju wielu nowotworów, w tym raka endometrium.

Istnieją doniesienia piśmiennictwa o związku pomiędzy polimorfizmem w kodonie 326 genu *hOGG1* oraz polimorfizmem w kodonie 399 genu *XRCC1* a ryzykiem wystąpienia różnych nowotworów [4–18].

Transwersja G → C w pozycji 1245 genu *hOGG1* powoduje podstawienie Ser → Cys w kodonie 326 (polimorfizm Ser326Cys), który może być związany z rakiem płuc [7, 8], żołądka [9] i krtani [10]. Z drugiej strony allel 326Cys *hOGG1* może pełnić funkcję ochronną rozwoju raka piersi u kobiet w Europie [11].

W przypadku genu *XRCC1* podstawienie aminokwasowe 399Arg do Gln może powodować wzrost ryzyka raka krtani, prostaty, trzustki, płuc i piersi [12–18]. Z drugiej strony polimorfizm w kodonie 399 genu *XRCC1* może powodować redukcję ryzyka raka pęcherza moczowego [19].

Niewiele wiadomo o roli polimorfizmów genu *hOGG1* i *XRCC1* w raku endometrium. W dostępnym piśmiennictwie niewielu badaczy analizowało związki pomiędzy polimorfizmami tych genów a rakiem endometrium [20–22].

Dlatego celem prezentowanych badań stało się określenie relacji pomiędzy polimorfizmem Arg399Gln genu *XRCC1* i Ser326Cys genu *hOGG1* a rakiem endometrium u polskich kobiet.

## Materiał i metody

### Pacjentki

W badaniach brało udział 220 pacjentek z histologicznie potwierdzoną diagnozą raka endometrium. Charakterystykę pacjentek przedstawia tabela I. Próbkki guzów utrwalonych w parafinie zostały uzyskane od kobiet w wieku pomenopauzalnym, chorych na raka endometrium, leczonych w Klinice Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w latach 2004–2009. Wszystkie nowotwory sklasyfikowano wg kryteriów Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Płożników (*Federation of Gynaecology and Obstetrics* – FIGO). DNA uzyskany z prawidłowego endometrium stanowił grupę kontrolną ( $n = 220$ ).

### Izolacja DNA

DNA był izolowany przy użyciu zestawu QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) zgodnie z instrukcją producenta.

Tab. I. Charakterystyka pacjentek ( $n = 220$ )

Opis	Liczba przypadków (%)
<b>wiek [lata]</b>	
średnia	64
zakres	52–83
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
< 24,9	48 (22%)
25–29,9	68 (31%)
> 30	104 (47%)
<b>liczba ciąż</b>	
1	72 (32%)
2–3	148 (68%)
> 4	0
<b>HTZ</b>	
tak	144 (65%)
nie	76 (35%)
<b>klasyfikacja wg stadiów zaawansowania nowotworu</b>	
I	122 (56%)
II	51 (23%)
III	47 (21%)
<b>klasyfikacja wg stopni nasilenia</b>	
G1	100 (45%)
G2	110 (49%)
G3	10 (6%)
<b>status</b>	
po menopauzie	220
<b>krwawienia</b>	
tak	150 (67%)
nie	70 (33%)
<b>cukrzyca</b>	42 (19%)
<b>nadciśnienie</b>	120 (54%)

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index); HTZ – hormonalna terapia zastępcza.

Tab. II. Polimorfizm Arg399Gln genu *XRCC1* w grupie badanej i kontrolnej

<i>XRCC1</i> Arg399Gln	Pacjentki (n = 220)		Kontrola (n = 220)		OR (95% CI) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
	liczba	(%)	liczba	(%)		
Arg/Arg	72	32,7	94	42,7	0,76 (0,45–1,05)	0,122
Arg/Gln	106	48,2	102	46,4	1,04 (0,81–1,38)	0,688
Gln/Gln	42	19,1	24	10,9	1,59 (1,02–2,43)	0,053
Arg	250	56,8	290	65,9	0,88 (0,72–1,05)	0,131
Gln	190	43,2	150	34,1	<b>1,25 (1,02–1,55)</b>	<b>0,035</b>

Dane zapisane wytłuszczonym drukiem są statystycznie znaczące; <sup>a</sup>iloraz szans (95-procentowy przedział ufności); <sup>b</sup>test Chi<sup>2</sup>.

Tab. III. Polimorfizm Ser326Cys genu *hOGG1* w grupie badanej i kontrolnej

<i>hOGG1</i> Ser326Cys	Pacjentki (n = 220)		Kontrola (n = 220)		OR (95% CI) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
	liczba	(%)	liczba	(%)		
Ser/Ser	140	63,6	156	70,6	0,79 (0,66–1,19)	0,460
Ser/Cys	69	31,3	58	26,1	1,18 (0,87–1,62)	0,273
Cys/Cys	11	5,1	6	3,3	1,66 (0,82–3,38)	0,152
Ser	349	79,3	370	84,1	0,94 (0,79–1,12)	0,469
Cys	91	20,7	70	15,9	1,28 (0,99–1,68)	0,060

<sup>a</sup>iloraz szans (95-procentowy przedział ufności); <sup>b</sup>test Chi<sup>2</sup>.

Tab. IV. Rozkład polimorfizmów genów *hOGG1* i *XRCC1* w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu

Polimorfizm	Stopień I (%) (n = 100)	Stopień II + III (%) (n = 120)	OR (95% CI) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b><i>XRCC1</i> Arg399Gln</b>				
Arg/Arg	25 (25)	46 (38,3)	0,47 (0,24–0,93)	0,052
Arg/Gln	55 (55)	52 (43,3)	1,34 (0,67–2,31)	0,295
Gln/Gln	20 (20)	22 (18,3)	2,03 (0,84–4,91)	0,114
Arg	105 (52,5)	144 (60,0)	0,86 (0,67–1,12)	0,297
Gln	95 (47,5)	96 (40,0)	1,19 (0,91–1,56)	0,214
<b><i>hOGG1</i> Ser326Cys</b>				
Ser/Ser	61 (61)	80 (65,3)	0,92 (0,62–1,41)	0,749
Ser/Cys	33 (33)	34 (29,4)	1,12 (0,72–1,72)	0,598
Cys/Cys	6 (6)	6 (5,3)	1,14 (0,47–2,79)	0,769
Ser	155 (77,5)	194 (80,8)	0,98 (0,78–1,24)	0,789
Cys	45 (22,5)	46 (19,2)	1,13 (0,80–1,58)	0,498

<sup>a</sup>iloraz szans (95-procentowy przedział ufności); <sup>b</sup>test Chi<sup>2</sup>.

### Polimorfizm *hOGG1*

Polimorfizm Ser326Cys genu *hOGG1* był określony za pomocą techniki PCR-RFLP z zastosowaniem starterów 5'-GGAAGGTGCTTGGGGAAT-3' i 5'-ACTGTCAGTCT-CACCAG-3'. Mieszanina reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) (25 µl) obejmowała 100 ng DNA, 12,5 pmol każdego ze starterów, 0,2 mmol/l dNTP, 2 mmol/l of MgCl<sub>2</sub> i 1 U polimerazy Taq DNA (TaKaRa, Japonia). Produkt PCR poddawano elektroforezie w 7-procentowym żelu poliakrylamidowym

(*polyacrylamide gel* – PAGE) i wizualizowano w wyniku barwienia bromkiem etydy. Fragment długości 100 pz odpowiadał genotypowi Cys/Cys. Heterozygotę Ser/Cys charakteryzowała obecność dwóch pasm 100 i 200 pz, natomiast homozygotę Ser/Ser jedno pasmo 200 pz. Reakcja PCR została przeprowadzona w termocyklerze DNA Thermal Cycler (GeneAmp PCR System 2400; Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA). Warunki reakcji były następujące: wstępna denaturacja 95°C przez 5 min, właściwe 35 cykli: denaturacja 95°C przez 30 s, wydłużanie

56°C przez 30 s, wydłużanie 72°C przez 30 s, końcowe wydłużanie 7 min w 72°C. Produkt PCR był trawiony 1 U *SatI* w 37°C.

### Polimorfizm *XRCC1*

Analiza polimorfizmu genu *XRCC1* została przeprowadzona techniką PCR-RFLP z zastosowaniem starterów 5'-TTGTGCTTCTCTGTGTTCCA-3' i 5'-TCCTCCAGCC-TTTTCTGATA-3'. Reakcję PCR przeprowadzono w objętości 25 µl zawierającej 12,5 pmol każdego startera, 0,2 mmol/l dNTP, 3 mmol/l MgCl<sub>2</sub>, 100 ng DNA i 1 U polimerazy Taq DNA (TaKaRa, Japonia). Produkt PCR był trawiony całą noc 10 U *MspI* w 37°C. Allel dziki Arg charakteryzowała obecność dwóch pasm – 375 i 240 pz, allel Gln obecność pasma długości 614 pz.

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono, stosując program komputerowy STATISTICA ver. 5.0 (StatSoft, Inc.). Wynik uznawano za istotny statystycznie przy poziomie istotności  $p < 0,05$ . Analiza statystyczna rozkładu genotypów oraz alleli w grupie badanej i kontrolnej przeprowadzona została po wcześniejszym potwierdzeniu, że otrzymane układy pozostają w stanie równowagi wg reguły Hardy'ego-Weinberga.

### Wyniki

Wyniki rozkładu genotypów *XRCC1* (Arg399Gln) w raku endometrium i kontroli przedstawia tabela II. Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy badanymi grupami ( $p < 0,05$ ). U kobiet z rakiem endometrium częstości alleli wynosiły odpowiednio 56,8 i 43,2%, dla alleli Arg i Gln *XRCC1*, w grupie kontrolnej 65,9 i 34,1% dla tych samych alleli. Allel 399Gln występował ze statystycznie istotnie większą częstością u kobiet z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną [OR = 1,25, 95% CI (1,02–1,55;  $p = 0,035$ )].

Nie wykazano różnic w częstości genotypów polimorfizmu genu *hOGG1* pomiędzy grupą badaną i kontrolną (tab. III) ( $p > 0,05$ ).

W celu wyjaśnienia, czy polimorfizm *XRCC1* (Arg399Gln) i *hOGG1* (Ser326Cys) zwiększa ryzyko rozwoju raka endometrium, porównywano rozkład genotypów w zależności od stopnia zaawansowania wg FIGO (tab. III).

Stopień zaawansowania histologicznego był określony we wszystkich przypadkach ( $n = 220$ ) – 100 przypadków stopnia I, 110 przypadków stopnia II i 10 stopnia III. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmów *XRCC1* Arg399Gln i *hOGG1* Ser326Cys w grupach różnego stopnia zaawansowania nowotworu ( $p > 0,05$ ) (tab. IV).

Nie zaobserwowano statystycznie znaczących różnic w częstości alleli i genotypów *XRCC1* Arg399Gln i *hOGG1* Ser326Cys pomiędzy czynnikami ryzyka raka endometrium, wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), hormonalną terapią zastępczą (HTZ), krwawieniami, cukrzycą, nadciśnieniem.

### Dyskusja

Prezentowane badania dotyczyły analizy polimorfizmów *XRCC1* Arg399Gln i *hOGG1* Ser326Cys, genów naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych, w raku endometrium u polskich kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wykazano, że polimorfizm genu *XRCC1* może być związany z tym nowotworem w przeciwieństwie do *hOGG1*.

Chociaż znane są różne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu *XRCC1*, to tylko trzy spośród nich (Arg194Trp, Arg280His i Arg399Gln) mogą być rozważane jako potencjalne czynniki ryzyka rozwoju nowotworów [3].

Sugeruje się, że powyższe polimorfizmy mogą zmieniać wydajność *XRCC1* w procesie naprawy DNA, zwłaszcza polimorfizm w kodonie 399.

Polimorfizm *XRCC1* Arg399Gln jest badany jako czynnik ryzyka rozwoju różnych nowotworów. Dane literaturowe wskazują, że *XRCC1* Arg399Gln może być związany ze wzrastającym ryzykiem raka płuc [23, 24], głowy i szyi [25] oraz żołądka [26].

Nie zwiększa natomiast ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [27], przetyku [28] oraz czerniaka [29].

W przypadku raka piersi doniesienia piśmiennictwa są sprzeczne. Smith i wsp. nie znaleźli związku pomiędzy genotypem *XRCC1* 399 Gln/Gln a tym nowotworem [30]. Jednakże wyniki te nie zostały potwierdzone przez innych badaczy [31–33].

W piśmiennictwie niewiele jest danych o znaczeniu polimorfizmu *XRCC1* Arg399Gln w raku endometrium [21]. Tylko praca De Ruyck K i wsp. wykazała, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów *XRCC1* w kombinacji z SNP innych genów (*XRCC3* i *hOGG1*) są związane ze zwiększeniem czułości pacjentek na radioterapię (RT) [21].

W prezentowanej pracy allel 399Gln zwiększał ok. 1,25 razy ryzyko rozwoju raka endometrium w porównaniu z allelem 399Arg. Istnieje możliwość, że allel 399G pozostaje w związku z innymi nieznanymi mutacjami zlokalizowanymi poza regionem kodującym genu *XRCC1*, co może być istotne dla stężenia tego białka w osoczu.

Jednakże w przedstawionych badaniach nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem genu *hOGG1* Ser326Cys a rakiem endometrium. Jest to zgodne z danymi piśmiennictwa [21, 22]. Krupa i wsp. sugerują, że polimorfizm Ser326Cys *hOGG1* może nie być bezpośrednio związany z rozwojem raka endometrium w polskiej populacji oraz nie może być niezależnym markerem tej choroby [22].

Poza tym w pracy nie stwierdzono związku między badanymi polimorfizmami a czynnikami ryzyka raka

endometrium, jak: BMI, liczba ciąż, HTZ, krwawienia, cu-krzyca i nadciśnienie.

## Wniosek

Wyniki przedstawionych badań sugerują, że polimorfizm Arg399Gln genu *XRCC1* może być związany z rakiem endometrium w polskiej populacji.

Dlatego też można stwierdzić, że system naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych odgrywa istotną rolę w powstawaniu raka endometrium. Dalsze badania są konieczne do potwierdzenia tego przypuszczenia.

## Piśmiennictwo

- Sorosky JL. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 436-47.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Corpus uteri cancer. In: *Cancer in Poland in 2006. Department of Epidemiology and Cancer Prevention. Zatoński W (ed.). Warszawa: 2008; 30-2.*
- Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, et al. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291: 1284-9.
- Sreeja L, Syamala VS, Syamala V, et al. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 645-52.
- Dufloth RM, Arruda A, Heinrich JK, et al. The investigation of DNA repair polymorphisms with histopathological characteristics and hormone receptors in a group of Brazilian women with breast cancer. *Genet Mol Res* 2008; 7: 574-82.
- Yen CY, Liu SY, Chen CH, et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 271-7.
- Sobczuk A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H i wsp. Polimorfizm Ser326Cys genu hOGG1 u chorych na raka piersi w wieku pomenopauzalnym z regionu łódzkiego. *Przeгляд Menopauzalny* 2009; 2: 90-3.
- Okasaka T, Matsuo K, Suzuki T, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer by histological type. *J Hum Genet* 2009; 54: 739-45.
- Canbay E, Agachan B, Gulluoglu M, et al. Possible associations of APE1 polymorphism with susceptibility and hOGG1 polymorphism with prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1359-64.
- Pawlowska E, Janik-Papis K, Rydzanicz M, et al. The Cys326 allele of the 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 gene as a risk factor in smoking- and drinking-associated larynx cancer. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 269-75.
- Yuan W, Xu L, Feng Y, et al. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 835-42.
- Yang Y, Tian H, Zhang ZJ. Association of the XRCC1 and hOGG1 polymorphisms with the risk of laryngeal carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2008; 25: 211-3.
- Burri RJ, Stock RG, Cesaretti JA, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Res* 2008; 170: 49-59.
- McWilliams RR, Bamlet WR, Cunningham JM, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *Cancer Res* 2008; 68: 4928-35.
- Wang Z, Xu B, Lin D, et al. XRCC1 polymorphisms and severe toxicity in lung cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy in Chinese population. *Lung Cancer* 2008; 62: 99-104.
- Sreeja L, Syamala VS, Syamala V, et al. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 645-52.
- Dufloth RM, Arruda A, Heinrich JK, et al. The investigation of DNA repair polymorphisms with histopathological characteristics and hormone receptors in a group of Brazilian women with breast cancer. *Genet Mol Res* 2008; 7: 574-82.
- Yen CY, Liu SY, Chen CH, et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 271-7.
- Shen M, Hung RJ, Brennan P, et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3, XPD, interaction with environmental exposures, and bladder cancer risk in a case-control study in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1234-40.
- De Ruyck K, Wilding CS, Van Eijkeren M, et al. Microsatellite polymorphisms in DNA repair genes XRCC1, XRCC3 and XRCC5 in patients with gynecological tumors: association with late clinical radiosensitivity and cancer incidence. *Radiat Res* 2005; 164: 237-44.
- De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, et al. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in XRCC1, XRCC3, and OGG1 genes and in vitro chromosomal radiosensitivity in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1140-9.
- Krupa R, Sobczuk A, Poptawski T, et al. DNA damage and repair in endometrial cancer in correlation with the hOGG1 and RAD51 genes polymorphism. *Mol Biol Rep* 2010 [Epub ahead of print].
- Divine KK, Gilliland FD, Crowell RE, et al. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat Res* 2001; 461: 273-8.
- Zhou W, Liu G, Miller DP, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 359-65.
- Kowalski M, Przybyłowska K, Rusin P, et al. Genetic polymorphisms in DNA base excision repair gene XRCC1 and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 37.
- Shen H, Xu Y, Qian Y, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 2000; 88: 601-6.
- Stern MC, Umbach DM, van Gils CH, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 125-31.
- Lee SG, Kim B, Choi J, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer. *Cancer Lett* 2002; 187: 53-60.
- Nelson HH, Kelsey KT, Mott LA, et al. The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction. *Cancer Res* 2002; 62: 152-5.
- Smith TR, Miller MS, Lohman K, et al. Polymorphisms of XRCC1 and XRCC3 genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 190: 183-90.
- Figueiredo JC, Knight JA, Briollais L, et al. Polymorphisms XRCC1-R399Q and XRCC3-T241M and the risk of breast cancer at the Ontario site of the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 583-91.
- Han J, Hankinson SE, Ranu H, et al. Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Carcinogenesis* 2004; 25: 189-95.
- Han J, Hankinson SE, Zhang SM, et al. Interaction between genetic variations in DNA repair genes and plasma folate on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 520-4.