

Znaczenie polimorfizmu pojedynczych nukleotydów Arg399Gln genu *XRCC1* w raku endometrium u polskich kobiet w wieku pomenopauzalnym

The role of single nucleotide polymorphism Arg399Gln XRCC1 gene in endometrial cancer in Polish postmenopausal women

Hanna Romanowicz-Makowska¹, Beata Smolarz¹, Amer Houli², Bożena Góralczyk³, Ireneusz Połać⁴, Krzysztof Szyłto³

¹Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kulig

²Oddział Ginekologii Szpitala w Głownie;

³Klinika Ginekologii Operacyjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłto

⁴Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2011; 3: 191–196

Streszczenie

Wstęp: Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów trzonu macicy. Białko kodowane przez gen *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing 1*) uczestniczy w naprawie uszkodzeń DNA, które mogą wpływać na rozwój raka endometrium.

Materiał i metody: Analiza polimorfizmu Arg399Gln genu *XRCC1* została przeprowadzona w grupie 450 pacjentek z rakiem endometrium i 360 osób grupy kontrolnej z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy metodą analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism – PCR-RFLP*).

Wyniki: Wykryto związek pomiędzy wystąpieniem raka endometrium a obecnością genotypu Gln/Gln [iloraz szans (*odds ratio – OR*) = 2,22; 95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval – 95% CI*) = 1,51–3,27, $p < 0,0001$]. Genotyp Gln/Gln zwiększał ryzyko wystąpienia raka endometrium stopnia I (*OR* = 2,13; 95% *PU* = 2,02–2,75, $p < 0,012$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności pomiędzy polimorfizmem Arg399Gln genu *XRCC1* a czynnikami ryzyka raka endometrium, jak: wskaźnik masy ciała (*body mass index – BMI*), hormonalna terapia zastępcza (HTZ), krwawienia, cukrzyca i nadciśnienie.

Wniosek: Wyniki sugerują, że polimorfizm Arg399Gln genu *XRCC1* może być związany z rozwojem raka endometrium u polskich kobiet.

Słowa kluczowe: *XRCC1*, rak endometrium, polimorfizm genowy.

Summary

Background: Endometrial cancer is one of the most common malignant neoplasms which appear in the uterine body. X-ray repair cross-complementing 1 (*XRCC1*) protein can be involved in the repair of DNA lesions, which are known to contribute to endometrial cancer.

Material and methods: The genotype analysis of *XRCC1* Arg399Gln gene polymorphisms for 456 endometrial cancer patients and 300 controls of cancer-free subjects in the Polish population was performed using PCR-based restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results: An association was found between endometrial cancer occurrence and the Gln/Gln genotype of the Arg399Gln polymorphism (*odds ratio* 2.22; 95% *confidence interval* 1.51-3.27, $p < 0.0001$). The Gln/Gln genotype of *XRCC1* increased the risk of type I endometrial cancer occurrence (*OR* = 2.13, 95% *CI* = 2.02-2.75, $p < 0.012$).

Adres do korespondencji:

Hanna Romanowicz, Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 422 71 20 71, e-mail: hanna-romanowicz@wp.pl

No statistically significant association was found between gene polymorphisms and endometrial cancer risk factors such as BMI, HRT, uterine bleeding, diabetes and hypertension.

Conclusion: The results support the hypothesis that the Arg399Gln polymorphism of the *XRCC1* gene may be associated with the development of sporadic endometrial cancer in Polish women.

Key words: *XRCC1*, endometrial cancer, gene polymorphism.

Wstęp

Rak endometrium to najczęstszy nowotwór złośliwy trzonu macicy. Rocznie na świecie stwierdza się ok. 150 000 nowych przypadków zachorowania, najczęściej w grupie wiekowej 65–75 lat [1]. Rak endometrium jest na czwartym miejscu wśród najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce [2].

Komórki endometrium mogą podlegać stresowi oksydacyjnemu, np. podczas cyklu menstruacyjnego [3]. Tworzą się wtedy reaktywne formy tlenu, które uszkodzają różnorodne cząsteczki białek, a także DNA. Dochodzi do rozwoju mutacji w protoonkogenach i genach supresorowych oraz innych genach istotnych dla indukcji, promocji i progresji nowotworów, które kumulowane z czasem prowadzą do rozwoju raka [4].

Uszkodzenia oksydacyjne są usuwane w wyniku obecności mechanizmu naprawy przez wycinanie zasad azotowych (*base excision repair* – BER). Naprawa przez wycinanie zasad azotowych służy głównie usuwaniu

nieskomplikowanych, lecz niebezpiecznych w skutkach uszkodzeń DNA, jakimi są utlenione i *N*-alkilowane zasady azotowe (np. glikol tyminy, 8-oksoguanina, 7-metyloguanina, 3-metyloadenina), uracyl i miejsca AP [5]. Kluczowymi białkami systemu BER są dwa kodowane przez geny *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing 1*) i *hOGG1* (*human oxoguanine glycosylase 1*).

Gen *XRCC1* położony jest na chromosomie 19 (19q13.2), zajmuje ok. 31,9 kpb i zawiera 17 eksonów. Ulega on ekspresji na wysokim poziomie w różnych tkankach. Gen *XRCC1* jest genem polimorficznym. Dotychczas stwierdzono istnienie 37 miejsc polimorficznych w obrębie genu *XRCC1*, 14 z nich powoduje zmianę kodowanego aminokwasu, a 4 występują w populacji z częstością 3-procentową lub większą. Dwa bardzo istotne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) zlokalizowane są w kodonie 194 (podstawienie C → T w pozycji 26 304, ekson 6, Arg do Trp) i 399 (podstawienie G → A w pozycji 28 152, ekson 10, Arg do Gln). Dane z piśmiennictwa sugerują, że polimorfizmy te mogą być związane z rozwojem różnych nowotworów, takich jak: rak piersi, prostaty, krtań, oraz mogą zmniejszać ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego [6–14].

Niewiele jednak wiadomo o znaczeniu polimorfizmów SNP genu *XRCC1* w raku endometrium. Dostępne dane są bardzo nieliczne i nie wyjaśniają tego problemu [15–17]. W piśmiennictwie polskim nie ma w ogóle doniesień na ten temat.

Dlatego też w prezentowanej pracy podjęto próbę analizy polimorfizmu Arg399Gln genu *XRCC1* u kobiet w wieku pomenopauzalnym z rakiem endometrium w Polsce.

Materiały i metody

Pacjentki

Badania objęły 450 pacjentek, u których stwierdzono raka endometrium. Średnia wieku pacjentek wynosiła 64 lata (58–83 lat). Charakterystykę pacjentek prezentuje tabela I. Materiał do badań stanowiły fragmenty guzów w postaci bloczków parafinowych przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z lat 2002–2009. Jako kontrolę zastosowano DNA z prawidłowego endometrium ($n = 360$).

Izolacja DNA

Kwas deoksyrybonukleinowy był izolowany z zastosowaniem komercyjnie dostępnego zestawu QIAmp Kit

Tab. I. Pacjentki ($n = 450$)

Opis	Liczba przypadków	%
BMI [kg/m ²]		
< 24,9	94	21
25–29,9	145	32
> 30	211	47
liczba ciąż		
1	144	32
2–3	312	68
> 4	0	0
HTZ		
tak	285	63
nie	165	37
stopień zaawansowania nowotworu		
I	247	54
II	100	22
III	103	23
stopień nasilenia nowotworu		
G1	244	55
G2	180	39
G3	26	6
pacjentki w wieku pomenopauzalnym	450	100
krwawienia		
tak	300	65
nie	150	35
cukrzyca	84	19
nadciśnienie	240	53

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

(Qiagen GmbH, Hilden, Germany) zgodnie z zaleceniami producenta.

Analiza polimorfizmu Arg399Gln genu XRCC1

Polimorfizm został określony poprzez reakcję łańcuchową polimerazy metodą analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* – PCR-RFLP). Zastosowano startery o sekwencjach: 5'-TTGTGCTTTCTGTGTCCA-3' i 5'-TCCTCCAGCCTTTCTGATA-3'. Reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) została przeprowadzona w termocyklerze GeneAmp PCR system 9700 (Applied Biosystems). Mieszanina reakcyjna (25 µl) obejmowała 100 ng DNA, 12,5 pmol starterów, 0,2 mmol/l dNTP, 2 mmol/l MgCl₂ i 1 U polimerazy Taq DNA. Warunki reakcji PCR: 94°C przez 30 s, 62°C przez 30 s i 72°C przez 30 s, w 35 cyklach. Produkt PCR był trawiony 10 U enzymu restrykcyjnego *MspI* w 37°C. Allel dziki Arg odpowiadał długości 293 pz, allel zmutowany Trp długości pasma 313 pz.

Analiza statystyczna

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. Analizowano rozkłady genotypów i alleli oraz oceniono ich zgodność z rozkładem Hardy'ego-Weinberga przy użyciu testu χ^2 . Różnice pomiędzy

rozkładami w poszczególnych grupach oceniano, także stosując test χ^2 . Wynik uznawano za istotny statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Ocenę genotypów i alleli pod względem ich związku z daną cechą, np. ryzykiem wystąpienia raka, przeprowadzano przez zastosowanie analizy ilorazu szans (*odds ratio* – OR) oraz 95-procentowego przedziału ufności (95% *confidence interval* – 95% CI), które obliczano wg modelu regresji logistycznej. Korzystano z pakietu Statistica v. 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Wyniki

Tabela II przedstawia rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu XRCC1 (Arg399Gln) w grupie badanej i kontrolnej. Stwierdzono obecność statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami ($p < 0,05$). U kobiet z rakiem endometrium częstości genotypów Arg/Arg, Arg/Gln i Gln/Gln wynosiły odpowiednio 15, 20 i 65%, podczas gdy w grupie kontrolnej 26, 46, i 28%. W grupie chorych częstości genotypów różniły się znacząco od rozkładu przewidywanego przez prawo Hardy'ego-Weinberga ($p < 0,05$). Częstość homozygoty Gln/Gln była statystycznie znacząco wyższa w porównaniu z innymi genotypami (OR = 2,22; 95% CI 1,51–3,27; $p < 0001$).

Polimorfizm został także określony w grupach o różnym stopniu zaawansowania nowotworu (tab. III). Stopień zaawansowania histologicznego został określony we wszystkich przypadkach ($n = 450$). Dwieście czterdzieści cztery przypadki były stopnia I, 180 stopnia II

Tab. II. Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu Arg399Gln genu XRCC1 w grupie badanej ($n = 450$) i kontrolnej ($n = 360$)

	Rak endometrium		Kontrola		OR (95% CI)	p^a
	liczba	(%)	liczba	(%)		
Arg/Arg	70	15	92	26	0,66 (0,41–0,89)	1,82
Arg/Gln	88	20	164	46	0,42 (0,31–0,59)	1,96
Gln/Gln	292	65	104	28	2,22 (1,51–3,27)	< 0001
Arg	228	25	348	48	0,52 (0,42–0,65)	0,10
Gln	672	75	372	52	1,44 (1,19–1,74)	0,14

Dane pogrubione są statystycznie znaczące; OR – iloraz szans (*odds ratio* – OR); 95% CI – 95-procentowy przedział ufności (95% *confidence interval*); ^a test χ^2 .

Tab. III. Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu genu XRCC1 w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu

	stopień I (%) ($n = 244$)	stopień II + III (%) ($n = 206$)	OR (95% CI)	p^a
<i>XRCC1-Arg399Gln</i>				
Arg/Arg	37 (15%)	32 (16%)	0,44 [0,20–0,84]	0,053
Arg/Gln	37 (15%)	51 (25%)	1,34 [0,76–2,31]	0,289
Gln/Gln	170 (70%)	123 (60%)	2,13 [2,02–2,75]	0,012
Arg	111 (23%)	115 (28%)	0,86 [0,67–1,13]	0,297
Gln	377 (77%)	297 (72%)	1,20 [0,91–1,56]	0,214

Dane pogrubione są statystycznie znaczące; OR – iloraz szans (*odds ratio* – OR); 95% CI – 95-procentowy przedział ufności (95% *confidence interval*); ^a test χ^2 .

i 26 stopnia III. W celu dokładniejszej analizy statystycznej dwa ostatnie stopnie zsumowano.

Homozygota Gln/Gln około dwukrotnie zwiększała ryzyko rozwoju raka endometrium stopnia I (OR = 2,13; 95% CI = 2,02–2,75; $p < 0,012$).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy polimorfizmem Arg399Gln genu *XRCC1* a czynnikami ryzyka raka endometrium, jak wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), hormonalna terapia zastępcza (HTZ), krwawienia, cukrzyca czy nadciśnienie (tab. IV).

Dyskusja

W prezentowanej pracy podjęto próbę analizy związku pomiędzy polimorfizmem Arg399Gln genu *XRCC1* a rozwojem raka endometrium u polskich kobiet.

Wiadomo, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu *XRCC1* mogą wpływać na zdolności naprawcze kodowanego przez ten gen białka. Istotny jest zwłaszcza polimorfizm zlokalizowany w kodonie 399. Polimorfizm w pozycji 399 (ekson 10) związany jest

Tab. IV. Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu genu *XRCC1* a czynniki ryzyka raka endometrium

BMI [kg/m ²]	< 24,99 (n = 94)		25–29,99 (n = 45)		> 30 (n = 211)	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
Arg/Arg	23	24	44	30	36	17
Arg/Gln	14	15	21	14	38	18
Gln/Gln	57	61	80	55	137	65
Arg	60	32	109	38	110	26
Gln	128	68	181	62	312	74
χ^2	3,672 ^a		2,153 ^a		3,343 ^a	
HTZ	tak (n = 285)		nie (n = 165)			
	liczba	%	liczba	%		
Arg/Arg	83	29	34	21		
Arg/Gln	107	37	30	18		
Gln/Gln	95	33	101	61		
Arg	273	48	102	31		
Gln	297	52	234	69		
χ^2	0,012 ^a				2,760 ^a	
krwawienia	metrorrhagia (+) (n = 150)		metrorrhagia (–) (n = 300)			
	liczba	%	liczba	%		
Arg/Arg	40	27	63	21		
Arg/Gln	60	40	63	21		
Gln/Gln	50	33	174	58		
Arg	140	47	189	32		
Gln	160	53	411	68		
χ^2	0,049 ^a				9,768 ^a	
nadciśnienie	tak (n = 240)		nie (n = 210)			
	liczba	%	liczba	%		
Arg/Arg	42	18	31	15		
Arg/Gln	30	13	43	20		
Gln/Gln	168	70	136	65		
Arg	114	24	105	25		
Gln	366	76	315	73		
χ^2	1,434 ^a				1,349 ^a	
cukrzyca	tak (n = 84)		nie (n = 366)			
	liczba	%	liczba	%		
Arg/Arg	15	18	56	15		
Arg/Gln	18	18	71	19		
Gln/Gln	51	60	239	65		
Arg	48	29	183	25		
Gln	120	71	549	75		
χ^2	2,082 ^a				3,176 ^a	

^a $p > 0,05$ w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga; BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*); HTZ – hormonalna terapia zastępcza.

z podstawieniem Arg → Gln w domenie BRCT I, wiążącej polimerazę poli(ADP-rybozy). Polimorfizm ten może mieć wpływ na ryzyko rozwoju choroby nowotworowej, powodując zarówno jego wzrost, jak i spadek, w zależności od typu i lokalizacji raka [18].

W piśmiennictwie światowym istnieją doniesienia, że polimorfizm *XRCC1*-Arg399Gln może być czynnikiem ryzyka rozwoju różnych nowotworów. *XRCC1*-Arg399Gln był związany ze wzrostem ryzyka raka płuc [19, 20], nowotworów głowy i szyi [21] oraz raka żołądka [22].

Takiej relacji nie zaobserwowano w przypadku raka pęcherza moczowego [23], przetyku [24] i czerniaka [25].

Prace obejmujące populację polskich kobiet chorych na raka piersi wykazały, że *XRCC1*-Arg399Gln nie jest niezależnym markerem w tym nowotworze [26]. Wyniki te pozostają w zgodzie z doniesieniami innych autorów badających ten aspekt [27–29].

Istnieje niewiele danych w piśmiennictwie o znaczeniu polimorfizmu *XRCC1* Arg399Gln w raku endometrium. W Polsce zespół Krupy i wsp. nie wykazał związku pomiędzy polimorfizmem genu *hOGG1*, który podobnie jak *XRCC1* bierze udział w naprawie DNA poprzez wycinanie zasad, a występowaniem raka endometrium [30]. Korelacja taka dotyczyła natomiast polimorfizmu 135G/C genu *RAD51* (gen naprawy poprzez rekombinację homologiczną). Homozygota C/C zwiększała ryzyko rozwoju raka endometrium.

Zespół De Ruyck K i wsp. w raku endometrium badał następujące polimorfizmy genów naprawy DNA: *XRCC1*-194Arg/Trp, 280Arg/His, 399Arg/Gln, 632Gln/Gln, *XRCC3*-5' UTR 4,541A>G, IVS5-14 17,893A>G, 241Thr/Met oraz polimorfizm 326Ser/Cys genu *hOGG1*. Badania wykazały, że polimorfizmy SNP genu *XRCC1* w kombinacji z innymi polimorfizmami genów naprawy (*XRCC3* i *hOGG1*) mogą podwyższać czułość pacjentów z rakiem endometrium na radioterapię (RT) [15, 16].

Nasze badania wstępne na grupie 220 pacjentek sugerują, że polimorfizm *XRCC1* Arg399Gln może być znacząco związany z rakiem endometrium [31]. Zauważono, że allel 399Gln występował ze statystycznie istotnie większą częstością u kobiet z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną.

W prezentowanej pracy wykryto związek pomiędzy wystąpieniem raka endometrium a obecnością genotypu Gln/Gln. Około dwukrotnie zwiększał on prawdopodobieństwo wystąpienia raka endometrium stopnia I (OR = 2,42, 95% CI = 2,12–2,72). Genotyp Gln/Gln może zatem być czynnikiem ryzyka raka endometrium stopnia I u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Wyniki te potwierdzałyby wcześniejsze badania sugerujące, że istnieje związek pomiędzy obecnością allelu 399Gln a poziomem uszkodzeń DNA i mutacji [32].

Podsumowując, prezentowana praca stanowi kolejny etap ułatwiający zrozumienie roli polimorfizmów SNP genu *XRCC1* dla rozwoju raka endometrium.

Piśmiennictwo

- Sorosky JJ. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 436-47.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Corpus uteri cancer. In: Zatoński W (ed.). *Cancer in Poland in 2006*. Department of Epidemiology and Cancer Prevention, Warsaw 2008; 30-2.
- Sugino N. The role of oxygen radical-mediated signaling pathways in endometrial function. *Placenta* 2007; 28 Suppl A: S133-6.
- Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381-6.
- Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291: 1284-9.
- 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; 15: 4928-35.
- Fontana L, Bosviel R, Delort L, et al. DNA repair gene ERCC2, XPC, XRCC1, XRCC3 polymorphisms and associations with bladder cancer risk in a French cohort. *Anticancer Res* 2008; 28: 1853-6.
- 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.
- 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.
- 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, Popławski T, et al. DNA damage and repair in endometrial cancer in correlation with the hOGG1 and RAD51 genes polymorphism. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1163-70.
- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1513-30.
- 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.

24. Lee SG, Kim B, Choi J, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer. *Cancer Lett* 2002; 187: 53-60.
25. Nelson HH, Kelsey KT, Mott LA, Karagas MR. The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction. *Cancer Res* 2002; 62: 152-5.
26. Sobczuk A, Romanowicz-Makowska H, Fiks T, et al. XRCC1 and XRCC3 DNA repair gene polymorphisms in breast cancer women from the Lodz region of Poland. *Pol J Pathol* 2009; 60: 76-80.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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* 2011; 38: 1163-70.
31. Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Góralczyk B i wsp. Polimorfizm hOGG1 Ser326Cys i XRCC1 Arg399Gln genów naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych (BER) u kobiet w wieku pomenopauzalnym chorych na raka endometrium. *Przeegl Menopauz* 2010; 6: 366-70.
32. Hu JJ, Smith TR, Miller MS, et al. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity. *Carcinogenesis* 2001; 22: 917-22.