دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم شماره ۲، صفحه ۲۱۱ - ۲۰۳ (خرداد و تیر ۱۳۹۵)

ISMJ 2016; 19(2): 203-211

بررسی پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن XRCC1 و خطر ابتلا به ناباروری ایدیوپاتیک مردان

سمیرا مرزبند [۱]، فرهاد مشایخی [۱*]، زیور صالحی [۱]، محمدهادی بهادری [۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

(دریافت مقاله: ۹۳/۱۱/۱۲- پذیرش مقاله: ۹۴/۲/۲۷)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

چکیده

زمینه: X-ray Repair Cross Complementing group 1 (XRCC1) به عنوان یک پروتئین داربستی در ترمیم برداشت باز آلی (BER) و ترمیم شکست تک رشته DNA (SSBR) عمل می‌کند. پلی‌مورفیسم‌های این ژن موجب تغییر در بازده ترمیم می‌شوند که ممکن است زمینه ابتلای افراد به بیماری‌های مختلف را فراهم سازد. هدف از این پژوهش بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم XRCC1 Arg194Trp و ناباروری ایدوپاتیک مردان در استان گیلان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۴۴ بیمار مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک مردان و ۱۶۶ مرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. DNA ژنومی از خون محیطی افراد استخراج شد. تعیین ژنوتیپ به وسیله واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز پلی‌مورفیسم طول قطعه محدود کننده (PCR-RFLP) صورت گرفت. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار MedCalc انجام شد.

یافته‌ها: با توجه به اینکه فراوانی Arg/Arg در دو گروه بیمار و شاهد به ترتیب ۸۹/۵۸ درصد و ۸۷/۳۵ درصد بود و فراوانی Arg/Trp به ترتیب ۱۰/۴۲ و ۱۲/۶۵ درصد بود هیچ تفاوت معناداری در فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم XRCC1 Arg194Trp بین دو گروه دیده نشد (p=۰/۶۶). همچنین تفاوت چشمگیری نیز در فراوانی آللی دیده نشد (p=۰/۶۷).

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم XRCC1 Arg194Trp عامل خطری برای ناباروری ایدیوپاتیک مردان در جمعیت مورد بررسی به حساب نمی‌آید. گرچه جهت به دست آوردن یک نتیجه گیری قطعی مطالعه در جمعیت بزرگ‌تر و اقوام مختلف ضروری می‌باشد.

واژگان کلیدی: ناباروری ایدیوپاتیک مردان، XRCC1، پلی‌مورفیسم، ترمیم DNA

* رشت، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

Email: mashayekhi@guilan.ac.ir

مقدمه

امروزه ناباروری به عنوان مشکل اصلی کلینیکی در ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج‌های جهان شناخته می‌شود و فاکتورهای مردانه در ۵۰ درصد موارد ناباروری دخیل هستند (۱).

اشکال غیرطبیعی اسپرم و نیز تعداد کم یا عدم وجود اسپرم در مایع منی موجب ناباروری مردان می‌شود (۲). علی‌رغم شناسایی عوامل متعدد ایجاد کننده ناباروری در مردان، علت حدود نیمی از این موارد ناشناخته باقی مانده است که به عنوان ناباروری ایدیوپاتیک از آن یاد می‌گردد (۳). نتایج معاینات فیزیکی، بررسی سابقه بیماری و تست‌های آزمایشگاهی علت بروز ویژگی‌های غیرطبیعی منی را در ناباروری ایدیوپاتیک مردان آشکار نمی‌سازد (۴). در حال حاضر بخش گسترده‌ای از مطالعات در زمینه شناسایی علل ناباروری مردان، به بررسی تأثیر آسیب‌های DNA بر باروری مردان معطوف شده است.

اسپرم‌زایی فرایندی چندمرحله‌ای و پیچیده است و ژن‌های متعددی مسئول کنترل هر یک از این مراحل هستند. عملکرد طبیعی اسپرم در گرو حفظ یکپارچگی DNA آن است (۵). اشعه UV، پرتوهای یونیزه‌کننده و عوامل شیمیایی محیطی می‌توانند موجب آسیب‌دیدگی DNA شوند (۶). در سلول‌ها مسیرهای ترمیمی مختلفی وجود دارند که آسیب‌ای وارد به DNA را ترمیم می‌کنند. کاهش کارایی سیستم ترمیم DNA در جریان اسپرم‌زایی می‌تواند بر یکپارچگی DNA اسپرم و در نتیجه عملکرد طبیعی آن اثر منفی بگذارد (۷).

سیستم‌های ترمیم DNA شامل ترمیم برداشت نوکلئوتید (NER)[1]، ترمیم برداشت باز (BER)[2]، ترمیم نامطابق (MMR)[3]، ترمیم نوترکیبی هومولوگ (HRR)[4] و اتصال انتهای غیرهومولوگ (NHEJ)[5] می‌باشد (۸).

مسیر BER مسئول اصلی ترمیم شکست‌های تک رشته DNA و آسیب‌های اکسیداتیو DNA می‌باشد. repair cross-complementation group X-ray 1 (XRCC1) یکی از بیست ژنی است که در مسیر ترمیم BER مشارکت دارد (۱۱-۹). این ژن با ۱۷ اگزون بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۹ ۳/۳-۳/۲ ۱۹q قرار دارد (۱۱). محصول پروتئینی این ژن به عنوان یک پروتئین داربستی با سایر پروتئین‌های مسیر BER نظیر PARP[6]، PNK[7]، DNApolβ و DNAligIII میان‌کنش می‌دهد. از بین پلی‌مورفیسم‌های متعدد شناسایی شده این ژن تعدادی که در ناحیه عملکردی قرار دارند، منجر به جایگزینی غیر حفاظتی اسیدهای آمینه‌می‌شوند و به این شکل ظرفیت ترمیم را دستخوش تغییر قرار می‌دهند. از این رو زمینه ابتلا به بیماری‌های مختلف به ویژه سرطان را ایجاد می‌کنند (۱۲ و ۱۳). پلی‌مورفیسم‌های XRCC1 می‌توانند از طریق تغییر در ناحیه اتصال یا تغییر دومین کاتالیتیکی پروتئین در عملکرد آن تداخل ایجاد کنند. یکی از پلی‌مورفیسم‌های عملکردی و مهم ژن XRCC1. پلی‌مورفیسم Arg194Trp (rs.1799782) است که در ناحیه اتصالی هیدروفوب بسیار حفاظت شده بین محل اتصال XRCC1 به DNApolβ و PARP واقع شده است. بنابراین جایگزینی آرژنین با تریپتوفان در این ناحیه پلی‌مورفیک می‌تواند میانکنش XRCC1 با این پروتئین‌ها را تغییر دهد (۱۴). تا به امروز اثرگذاری این پلی‌مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به برخی بیماری‌ها ازجمله سرطان‌های معده، تیروئید و سرطان سینه به اثبات رسیده است (۱۷-۱۵).

[1] Nucleotide-excision repair
[2] Base-excision repair
[3] Mismatch repair
[4] Homologous Recombination repair
[5] Non-homologous end joining
[6] Poly ADP ribose polymerase
[7] Polynucleotide kinase

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

بررسی‌های اخیر نشان داده که بیان XRCC1 در جریان اسپرم‌زایی و در سلول‌های سرتولی بالا است (۹). در ضمن وجود مقادیر بالای XRCC1 در مرحله پاکی‌تن اسپرماتوسیت‌ها و نیز در اسپرم‌ها خود موید نقش این پروتئین در حفظ روند اسپرم‌زایی از آسیب‌های DNA در سلول‌های زاینده است (۱۸). تاکنون مطالعات اندکی در زمینه ارتباط XRCC1 و ناباروری مردان صورت گرفته است. لذا مطالعه اخیر با هدف بررسی پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن XRCC1 و ناباروری ایدیوپاتیک مردان در گیلان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهدی، نمونه‌های خون ۱۴۴ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک از بخش ناباروری بیمارستان الزهرا رشت جمع‌آوری شد. همچنین ۱۶۶ مرد سالم با توزیع سنی مشابه با گروه بیمار با داشتن حداقل دو فرزند انتخاب شدند. محدوده سنی گروه بیمار ۲۹ تا ۴۸ و گروه شاهد ۲۷ تا ۴۹ سال بود. از تمام داوطلبان شرکت‌کننده، رضایتنامه آگاهانه کتبی گرفته شد. نمونه‌ها در فاصله زمانی ۱۷ ماه، از تیر ماه ۱۳۹۲ تا آبان ۱۳۹۳ جمع‌آوری شدند. پس از شناسایی افراد سالم و بیمار ۱ میلی‌لیتر خون محیطی از آن‌ها دریافت شد که جهت محفوظ ماندن از انعقاد در لوله‌های استریل حاوی EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) و در دمای ۷۰-درجه سانتی‌گراد تا زمان استخراج نمونه‌ها ذخیره شدند. فرآیند استخراج DNA با بهره‌گیری از کیت GPP solution (شرکت ژن پژوهان، ایران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه صورت پذیرفت. کیفیت باندهای حاصل از DNA استخراج شده توسط الکتروفورز آگارز مورد بررسی قرار گرفت. تعیین ژنوتیپ‌ها به کمک تکنیک Restriction fragment length Polymorphism-Polymerase chain reaction (RFLP-PCR) صورت گرفت. به منظور تکثیر ژن *XRCC1* یک جفت پرایمر اختصاصی به کمک نرم‌افزار Oligo (ویرایش ۷/۵۴، ایالات متحده آمریکا) طراحی شد. خصوصیات پرایمرها به همراه ویژگی آنزیم مورد نیاز در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱) پرایمرها و آنزیم به کار گرفته شده برای تعیین ژنوتیپ XRCC1 Arg194Trp.

آنزیم محدودکننده	دمای اتصال آغازگر	آغازگر	تنوع ژنتیکی
PvuII	۶۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه	F: ۵´ TACTCACTCAGGACCCACGTT ۳´ R: ۵´AGCAGCCCACCTATAATACTGA ۳´	Arg194Trp (rs۱۷۹۹۷۸۲)

برنامه PCR با واسرشت سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹۴°C، ۳۵ سیکل با برنامه ۹۴°C (۴۵ ثانیه)، ۶۱°C (۴۵ ثانیه)، ۷۲°C (۴۵ ثانیه) و در انتها ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه در دستگاه ترموسایکلر ۴۸ چاهکی (محصول شرکت Bio Rad) تنظیم شد. طی فرایند PCR قطعه‌ای به طول ۱۸۳ جفت باز حاوی ناحیه پلی‌مورفیک ژن *XRCC1* تکثیر می‌شد در مرحله بعد محصول PCR تحت تاثیر هضم آنزیمی با آنزیم محدودکننده *Pvu*II (محصول شرکت Fermentas، ایالات متحده آمریکا) به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. جایگاه شناسایی و برش این آنزیم شامل توالی ۶ جفت بازی (5´-CAGCTG-3´) می‌باشد. جهت شناسایی محصولات حاصل از RFLP، از ژل آگارز ۲ درصد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

آغشته به اتیدیوم بروماید استفاده گردید. در افراد هموزیگوت Trp/Trp، به علت حضور جایگاه شناسایی آنزیم *Pvu*II دو باند به طول ۵۶ و ۱۲۷ جفت باز ایجاد خواهد شد. در افراد هموزیگوت Arg/Arg به علت عدم حضور جایگاه شناسایی، درنتیجه قطعه ۱۸۳جفت بازی حاصل از PCR بدون برش باقی خواهد ماند.

بدیهی است که در افراد هتروزیگوت Arg/Trp سه باند ۵۶، ۱۲۷ و ۱۸۳ جفت بازی دیده خواهد شد. آنالیز آماری با استفاده از آزمون χ^2 با استفاده از نرم‌افزار MedCalc (ویرایش ۱۲/۱، بلژیک) صورت گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

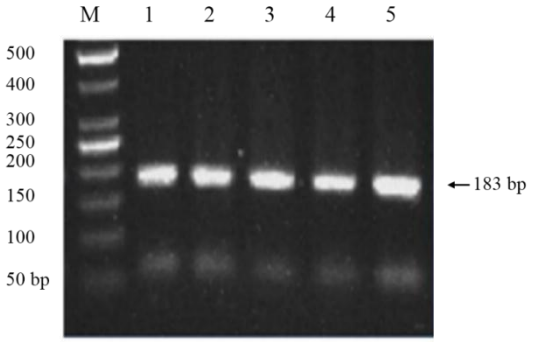
DNA ژنومی از تمامی افراد مورد مطالعه، با موفقیت استخراج شد. در مرحله بعد ژنوتیپ افراد به روش RFLP-PCR تعیین گردید. شکل ۱ و ۲ به ترتیب تصاویر حاصل از PCR و واکنش RFLP را نشان می‌دهند. پس از تعیین ژنوتیپ افراد بیمار و شاهد توزیع ژنوتیپی هر سه نوع ژنوتیپ بین دو گروه با هم مقایسه شد از ۱۴۴ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک، ۱۲۹ نفر (۸۹/۵۸ درصد) دارای ژنوتیپ Arg/Arg و ۱۵ نفر (۱۰/۴۲ درصد) دارای ژنوتیپ هتروزیگوت Arg/Trp بودند. در افراد شاهد، ۱۶۶ نفر (۸۷/۳۵ درصد) و ۲۱ نفر (۱۲/۶۵ درصد) به ترتیب دارای ژنوتیپ Arg/Arg و Arg/Trp بودند. هیچ فرد واجد ژنوتیپ هموزیگوت Trp/Trp در دو گروه دیده نشد. تمامی نمونه‌های مشکوک مجدداً تعیین ژنوتیپ شدند. از طرفی به منظور بررسی صحت آزمایش ده درصد از نمونه‌ها به شکل تصادفی انتخاب و مجدداً مورد تعیین ژنوتیپ قرار گرفتند. نتایج به‌دست آمده مؤید نتایج پیشین بود. جهت بررسی تفاوت فراوانی ژنوتیپی بین گروه کنترل و بیمار از آزمون chi-square استفاده شد و χ^2=۰/۱۸ با سطح معنی‌دار p=۰/۶۶ به‌دست آمد. بنابراین از آنجا که مقدار p>۰/۰۵ می‌باشد، تفاوت معنی‌داری در توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم Arg194Trp در دو گروه بیمار و شاهد وجود نداشت (جدول ۲). فراوانی آلل Arg و Trp در جمعیت بیمار به ترتیب معادل ۰/۹۵ و ۰/۰۵ و در گروه کنترل به ترتیب برابر ۰/۹۴ و ۰/۰۶ بود. تفاوت توزیع آللی در دو گروه برابر با χ^2=۰/۱۷ و سطح معنی‌دار p=۰/۶۷ محاسبه گردید. بنابراین تفاوت معنی‌داری در فراوانی آللی بین دو گروه مورد بررسی نیز دیده نشد.

جدول ۲) فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم XRCC1 Arg194Trp بین دو گروه شاهد و بیمار و ارتباط آن با ناباروری ایدیوپاتیک مردان

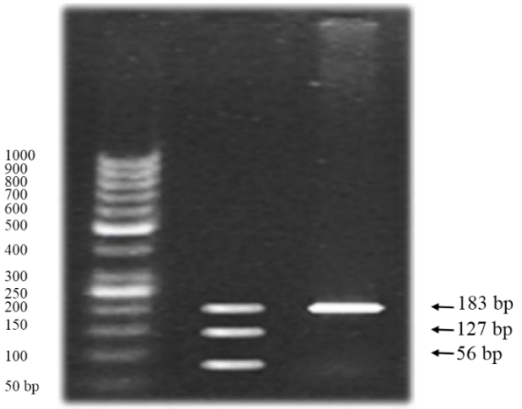
	ژنوتیپ و آلل	تعداد شاهد (٪)	تعداد بیمار (٪)	χ^2	*P*
ژنوتیپ	Arg/Arg	۱۴۵ (٪۸۷/۳۵)	۱۲۹ (٪۸۹/۵۸)	۰/۱۸	۰/۶۶
	Arg/Trp	۲۱ (٪۱۲/۶۵)	۱۵ (٪۱۰/۴۲)		
آلل	Arg	۰/۹۴	۰/۹۵	۰/۱۷	۰/۶۷
	Trp	۰/۰۶	۰/۰۵		

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]



شکل ۱) تصویر ژل آگارز ۲درصد جهت بررسی ژنوتیپ Arg194Trp. ردیف M مربوط به مارکر ۵۰ جفت باز جهت تشخیص قطعه تکثیر شده و باندهای روشن ردیف¬های ۵-۱ نمایانگر قطعات تکثیر شده است.



شکل ۲) محصولات RFLP پلی‌مورفیسمXRCC1 Arg194Trp بر روی ژل آگارز ۲ درصد. ستون M مارکر DNA، سه باند ۵۶، ۱۲۷ و ۱۸۳ جفت باز در نمونه ۱ بیانگر ژنوتیپ Arg/Trp و باند ۱۸۳ جفت باز در نمونه ۲ نمایانگر ژنوتیپ Arg/Arg است.

بحث

مطالعه کنونی بر روی ۱۴۴ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک و ۱۶۶ مرد سالم حاکی از عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن *XRCC1* و ناباروری ایدیوپاتیک مردان در جمعیت مورد بررسی است (p=۰/۶۶). تفاوت معنی‌داری در فراوانی آللی در دو گروه نیز دیده نشد به‌طوری که فراوانی آلل Trp در بین بیماران ۰/۵ و در بین افراد سالم ۰/۶ بود.

امروزه در سراسر جهان ۱۵-۱۰ درصد زوجین در سن باروری (جمعیتی معادل ۶۰ تا ۸۰ میلیون نفر) با مشکل ناباروری مواجه هستند. در نیمی از موارد عامل بروز ناباروری فاکتور مردانه است. متأسفانه تاکنون عامل ۴۰-۳۰ درصد از موارد ناباروری مردان ناشناخته باقی مانده است (۴). اختلال در روند اسپرم‌زایی دلیل عمده بروز ناباروری است و ناهنجاری‌های ژنتیکی مؤثر بر روند اسپرم‌زایی می‌تواند علت بسیاری از موارد ناباروری ایدیوپاتیک مردان باشد (۱۹). بیضه‌ها سطوح بالای اکسیژن فعال را طی فرایند اسپرم‌زایی تولید می‌کنند که آسیب‌های DNA مختلفی را ایجاد می‌نماید. به علاوه، کاربرد زیاد مواد شیمیایی صنعتی یا کشاورزی و برخی از داروها می‌تواند منجر به آسیب‌دیدگی DNA سلول‌ها شود. حفظ اسپرم‌زایی طبیعی در زمان بروز آسیب‌دیدگی منوط به مشارکت ژن‌های ترمیم‌کننده DNA است (۲۰). بنابراین کاهش ظرفیت ترمیم DNA می‌تواند به کاهش تعداد اسپرم و نیز افزایش نقائص اسپرم‌ها منجر شود. *XRCC1* به عنوان یک ژن ضروری در مسیر BER، نقش مهمی در ترمیم شکست‌های تک رشته DNA در نوترکیبی میوزی طی دوره اسپرم‌زایی به عهده دارد (۱۸).

کیو و موریموتو (Qu & Morimoto) نشان دادند که SNP عملکردی *XRCC1* بر ظرفیت ترمیمی آن اثرگذار است و نقشی مهم در بروز سرطان ایفا می‌کند (۲۱). با این وجود تاکنون مطالعات اندکی به بررسی ارتباط SNPهای ژن *XRCC1* و ناباروری مردان پرداخته است. در این مطالعه، به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن *XRCC1* با خطر بروز ناباروری ایدیوپاتیک مردان در گیلان پرداخته شد تا نقش احتمالی این پلی‌مورفیسم را در ابتلا افراد به ناباروری مشخص گردد.

تحقیق مشابهی توسط گو (Gu) و همکاران در فاصله سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۴ بر روی ۱۷۱ مرد مبتلا به آزواسپرمی ایدوپاتیک و ۲۱۷ شاهد صورت گرفت. نتایج این بررسی نیز حاکی از عدم وجود ارتباط معنی‌دار میان Arg194Trp با بیماری بود. اما آنالیز ترکیبی نشان داد زمانی‌که پلی‌مورفیسم Arg194Trp با XPD 751Lys/Gln+Gln/Gln همراه شود خطر

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

بیماری به میزان ۵/۱ افزایش خواهد یافت OR (۱۳/۳۳۰-۱/۹۵۱، CI ۹۵ درصد، ۵/۱۰)(۲۰).

در تحقیق دیگری در سال ۲۰۱۰، جی (Ji) و همکاران به بررسی اثر هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک (PAHs) و پلی‌مورفیسم‌های ژن *XRCC1* بر باروری مردان پرداختند. نتایج این آزمایش که بر روی ۶۲۰ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک و ۲۷۳ مرد بارور صورت گرفت، نشانگر عدم وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم Arg194Trp و ناباروری ایدیوپاتیک مردان بود. به‌طوری که، فراوانی آلل Trp در مردان نابارور ۰/۳۱ و در گروه شاهد ۰/۲۸ بود. همچنین اثر هم‌زمان پلی‌مورفیسم‌های ژن *XRCC1* و PAHs نیز مورد بررسی قرار گرفت که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Arg194Trp و فاکتور محیطی PAHs با خطر بروز ناباروری ایدیوپاتیک مردان دیده نشد (۲۲).

پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن *XRCC1* موجب جایگزینی اسیدآمینه آرژنین با تریپتوفان می‌شود. این پلی‌مورفیسم در ناحیه‌ای قرار دارد که میزان اسیدآمینه‌های قطبی Ser، Pro و Arg/Lys بسیار زیاد است. با جایگزینی T به جای C در این ناحیه اسیدآمینه آبگریز Trp جایگزین اسیدآمینه قطبی Arg می‌گردد. این امر می‌تواند موجب تأثیر بر ساختار پروتئین و متعاقباً برظرفیت ترمیمی XRCC1 شود (۲۳). تاکنون مطالعات متعددی ارتباط این پلی‌مورفیسم را با سرطان‌های مختلف در جوامع متفاوت نشان داده‌اند. در بررسی پان (Pan) و همکاران بر روی ۴۴۳ فرد مبتلا به گلیوما و ۴۴۳ نمونه سالم مشخص شد ژنوتیپ Trp/Trp موجب افزایش خطر گلیوما می‌گردد (۲۴). بررسی‌های سیگردسون (Sigurdson) و همکاران در زمینه ارتباط این پلی‌مورفیسم با سرطان سینه نشان داد که افراد حامل ژنوتیپ Trp/Trp و Arg/Trp به میزان بیش از دو برابر در معرض خطر سرطان سینه قرار دارند (۲۵). همچنین گئو (Guo) و همکاران با بررسی ۶۴۸ بیمار سرطان ریه و ۶۰۴ شاهد نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌ها و سرطان ریه وجود نداشت. ضمن اینکه ژنوتیپ‌های Arg/Trp و Arg/Arg اثر محافظتی داشتند (۲۶). در تحقیق یوآن (Yuan) و همکاران ۲۵۲ بیمار و ۲۵۰ فرد سالم بررسی شدند. نتایج حاکی از عدم ارتباط میان Arg194Trp و سرطان سلول هپاتوسیت بود (۲۷). بررسی لی (Li) و همکاران بر روی ۱۱۴ مورد سرطان پوست نشان داد که پلی‌مورفیسم Arg194Trp هیچ ارتباط معنی‌داری با بیماری ندارد (۲۸).

در مجموع در جمعیت گزیده شده مشتمل بر مردان سالم و مبتلایان به ناباروری ایدیوپاتیک، پلی‌مورفیسم Arg194Trp ژن *XRCC1* هیچ ارتباط معنی‌داری با بیماری ناباروری ایدیوپاتیک ندارد. در نهایت هرچند نقش ترکیب ژنتیکی در ارتباط پلی مورفیسم و استعداد ابتلای به ناباروری ایدیوپاتیک مؤثر است اما ممکن است نتایج به‌دست آمده با تغییر خزانه ژنتیکی و یا تغییر اندازه‌ی جمعیت مورد مطالعه تغییر کند به همین دلیل به منظور ارزیابی دقیق‌تر نقش این پلی‌مورفیسم در ناباروری ایدیوپاتیک مردان نیاز به مطالعات بیشتر و بررسی در جمعیت‌های بزرگ‌تر و اقوام گوناگون می‌باشد.

از اداره تحصیلات تکمیلی دانشگاه گیلان به دلیل حمایت مالی بخشی از پروژه کمال تشکر را داریم. در ضمن از تمام بیماران و افراد سالم شرکت‌کننده در این تحقیق سپاسگزاری می‌کنیم.

References:

1.Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. Hum Reprod Update 2002; 8: 183-98.

2.Filipponi D, Feil R. Perturbation of genomic imprinting in oligozoospermia. Epigenetics 2009; 4: 27-30.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

3.Zhang J, Qiu SD, Li SB, et al. Novel mutations in ubiquitin-specific protease 26 gene might cause spermatogenesis impairment and male infertility. Asian J Androl 2007; 9: 809-14.
4.Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, et al. Guidelines in male infertility. European Association of Urology 2014. (Accessed March 12, 2014, at http://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR.pdf)
5.Hargreave TB. Genetic basis of male fertility. Br Med Bull 2000; 56: 650-571.
6.Hu Z, Ma H, Chen F, et al. XRCC1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 38 case-control studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1810-8.
7.Hsia KT, Millar MR, King S, et al. DNA repair gene Ercc1 is essential for normal spermatogenesis and oogenesis and for functional integrity of germ cell DNA in the mouse. Development 2003; 130: 369-78.
8.Sterpone S, Cozzi R. Influence of XRCC1 genetic polymorphisms on ionizing radiation-induced DNA damage and repair. J Nucleic Acids 2010; 1-6.
9.Ahmed EA, de Boer P, Philippens ME, et al. Parp1–XRCC1 and the repair of DNA double strand breaks in mouse round spermatids. Mutat Res 2010; 683: 84-90.
10.Caldecott KW, Tucker JD, Stanker LH, et al. Characterization of the XRCC1-DNA ligase III complex in vitro and its absence from mutant hamster cells. Nucleic Acids Res 1995; 23: 4836-43.
11.Langsenlehner T, Renner W, Gerger A, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the gene for XRCC1 and radiation-induced late toxicity in prostate cancer patients. Radiother Oncol 2011; 98: 387-93.
12.Caldecott KW, Aoufouchi S, Johnson P, et al. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase β and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor'in vitro. Nucleic Acids Res 1996; 24: 4387-94.
13.Zheng L-r, Wang X-f, Zhou D-x, et al. Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphisms and infertility with idiopathic azoospermia in northern Chinese Han males. Reproductive Biomedicine Online 2012; 25: 402-7.
14.Przybylowska-Sygut K, Stanczyk M, Kusinska R, et al. Association of the Arg194Trp and the Arg399Gln polymorphisms of the XRCC1 gene with risk occurrence and the response to adjuvant therapy among Polish women with breast cancer. Clinical Breast Cancer 2013; 13: 61-8.
15.Wen YY, Pan XF, Loh M, et al. ADPRT Val762Ala and XRCC1 Arg194Trp polymorphisms and risk of gastric cancer in Sichuan of China. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 2139-44.
16.Du Y, Han LY, Li DD, et al. Associations between XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp, and Arg280His polymorphisms and risk of differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14: 5483-7.
17.Al Mutairi FM, Alanazi M, Shalaby M, et al. Association of XRCC1 gene polymorphisms with breast cancer susceptibility in Saudi patients. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14: 3809-13.
18.Gu AH, Liang J, Lu NX, et al. Association of XRCC1 gene polymorphisms with idiopathic azoospermia in a Chinese population. Asian J Androl 2007; 9: 781-6.
19.Yang Y, Xiao CY, Zhang SZ, et al. DAZ1/DAZ2 cluster deletion mediated by gr/gr recombination per se may not be sufficient for spermatogenesis impairment: a study of Chinese normozoospermic men. Asian J Androl 2006; 8: 183-7.
20.Gu A, Ji G, Liang J, et al. DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and the risk of idiopathic azoospermia in a Chinese population. In J Mol Med 2007; 20: 743-7.
21.Qu T, Morimoto K. X-ray repair cross-complementing group 1 polymorphisms and cancer risks in Asian populations: a mini review. Cancer Detect Prev 2005; 29: 215-20.
22.Ji G, Gu A, Zhu P, et al. Joint effects of XRCC1 polymorphisms and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure on sperm DNA damage and male infertility. Toxicol Sci 2010: 116: 92-8.
23.Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, et al. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. Cancer Res 1999; 59: 2557-61.
24.Pan WR, Li G, Guan JH. Polymorphisms in DNA repair genes and susceptibility to glioma in a Chinese population. Int J Mol Sci 2013; 14: 3314-24.
25.Sigurdson AJ, Hauptmann M, Chatterjee N, et al. Kin-cohort estimates for familial breast cancer risk in relation to variants in DNA base excision repair, BRCA1 interacting and growth factor genes. BMC Cancer 2004; 4: 9.
26.Guo S, Li X, Gao M, et al. The relationship between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and lung cancer risk in northeastern Chinese. PloS One 2013; 8: e56213.
27.Yuan T, Deng S, Liu H, et al. Relationship between XRCC1 and XPD polymorphisms

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

and the risk of the development of hepatocellular carcinoma: A case-control study. Expl Ther Med 2012; 4: 285-90.
28.Li H, You Y, Lin C, et al. XRCC1 codon 399Gln polymorphism is associated with radiotherapy-induced acute dermatitis and mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients. Radiat Oncol 2013; 8: 31.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]

ISMJ 2016;19(2): 203-211

Original Article

Analysis of XRCC1 Arg194Trp polymorphism and the risk of idiopathic male infertility

S. Marzband [1], F. Mashayekhi [1*], Z. Salehi [1], MH. Bahadori [2]

[1] Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

[2] Cellular and molecular research center, Faculty of medical sciences, Guilan University of Medical Siences, Rasht, Iran

(Received 1 Feb, 2015 Accepted 17 May, 2015)

Abstract

Background: X-ray Repair Cross Complementing group 1 (XRCC1) acts as a scaffolding protein in the converging base excision repair (BER) and single strand break repair (SSBR). *XRCC1* gene polymorphisms are associated with variations in the repair efficiency which might predispose individuals to various diseases. The aim of this study was to explore the association between *XRCC1* Arg194Trp polymorphism and idiopathic male infertility in Guilan province.

Materials and Methods : 144 patients with idiopathic infertility and 166 healthy men were included in the study. Genomic DNA was extracted from peripheral blood. Genotypes were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Statistical analysis was performed using the MedCalc program.

Results: According to the frequency of Arg/Arg in both patient and control groups was 89.58% and 87.35%, respectively and the frequency of Arg/Trp was 10.42% and 12.65%, respectively no significant difference in genotype frequencies polymorphisms of XRCC1 Arg194Trp was found between each groups (P=0.66). Also there was no statistically significant difference in allelic frequencies of this polymorphism among two groups (P=0.67).

Conclusion: In Conclusion, XRCC1 Arg194Trp polymorphism was unlikely a risk factor of idiopathic male infertility in this sample population. Larger population and different ethnicities-based studies are required to achieved a definitive conclusion.

Key words: Idiopathic male Infertility, XRCC1, polymorphism, DNA Repair

**Address for correspondence:* Rasht, Namjoo Street, Faculty of Sciences, Department of Biology. Email: mashayekhi@guilan.ac.ir

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.2.203]