Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

Arak Medical University Journal (AMUJ)
2015; 18(95): 10-16

Original Article

The association of ApE1 gene Asp148Glu polymorphism and breast cancer risk in Guilan population

Tajbakhsh F[1], Mashayekhi F[1*], Salehi Z[1], Saeedi Saedi H[2], Yousefi M[1]

1- Department of biology, University of Guilan, Rasht, Iran
2- Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: 7 Oct 2014, Accepted: 17 Dec 2014

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer and one of the main causes of cancer-related death all over the world that has become a major public health concern. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease (ApE1) is a multifunctional protein that has an important role in the base excision repair (BER) pathway. Single- nucleotide polymorphism T>G found in exon 5 led to substitution of Asp>Glu at codon 148 (Asp148Glu). In this case-control study, we aimed to evaluate the association of this polymorphism on the risk of breast cancer in Guilan population.

Materials and Methods: To study gene polymorphism APE1 (Case- Control), blood samples were collected from 75 patients diagnosed with breast cancer and 75 control subjects, and genotyped by allele-specific PCR (AS-PCR). To estimate the association between genotype and allele frequencies in cases and controls, Chi-Square (χ^2) analysis was used.

Results: Analysis revealed no significant differences were found in genotype and allele distributions of ApE1 Asp148Glu polymorphism between breast cancer patients and controls (p=0.1, p=0.6 respectively) in this population.

Conclusion: Data from this study indicated no significant association between the Asp148Glu polymorphism and breast cancer risk (p=0.1). Further study needed to clarify the impact of Asp148Glu polymorphism on the breast cancer.

Keywords: ApE1, Breast Cancer, Polymorphism

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran
Email: mashayekhi@guilan.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۸، شماره ۲ (شماره پیاپی۹۵)، اردیبهشت ۱۳۹۴، ۱۶-۱۰

ارتباط پلی مورفیسم Asp148Glu ژن ApE1 و سرطان سینه در جمعیت گیلان

فرناز تاج بخش[۱]، فرهاد مشایخی[۲*]، زیور صالحی[۳]، حمید سعیدی ساعدی[۴]، مصطفی یوسفی[۱]

۱- دانشجو، کارشناسی ارشد بیولوژی سلولی و تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۲- استاد، دکترای بیولوژی سلولی و تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۳- استاد، دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۴- استاد یار، متخصص رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۱۵تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: سرطان سینه یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها و یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ در اثر سرطان در سرتاسر جهان است که به یک نگرانی جهانی در حوزه سلامت تبدیل شده است. محصول ژن ApE1 (اندونوکئاز آپورینیک/آپیریمیدینیک) یک پروتئین چند عملکردی است که در مسیر ترمیم با برداشت باز (BER) نقش مهمی دارد. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی T>G در اگزون شماره ۵ منجر به جانشینی Asp>Glu در کدون ۱۴۸ می گردد (Asp148Glu). در این پژوهش مورد- شاهدی به بررسی ارتباط این پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان سینه در جمعیت گیلان پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: جهت بررسی پلی مورفیسم ژن APE1 مورد-شاهدی، نمونه‌های خون از ۷۵ فرد مبتلا به سرطان سینه و ۷۵ فرد سالم جمع‌آوری شد و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی طراحی شده با روش AS-PCR مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین به منظور بررسی ارتباط بین فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل از آزمون کای مربع (χ^2) استفاده گردید.

یافته‌ها: بررسی‌ها در دو گروه بیمار و کنترل نشان داد با توجه به مقدار p=۰/۱ و هم‌چنین p آللی معادل ۰/۶ ارتباطی بین پلی مورفیسم کدون ۱۴۸ ژن ApE1 و سرطان سینه در جمعیت مورد مطالعه وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق عدم ارتباط معنی‌دار بین پلی مورفیسم Asp148Glu با خطر ابتلا به سرطان سینه را نشان داد(p=۰/۱). این در حالی است که برای روشن شدن نقش پلی مورفیسم Asp148Glu در سرطان سینه به مطالعات بیشتری نیاز است.

واژگان کلیدی: ApE1، سرطان سینه، پلی مورفیسم

***نویسنده مسئول:** رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

Email:mashayekhi @guilan.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

مقدمه

امروزه سرطان سینه یکی از رایج‌ترین انواع بیماری‌های زنان است که میزان شیوع آن در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته در حال افزایش است(۱). سرطان سینه با شیوع ۱۰ تا ۱۵ درصداش در حالی ۴۰ هزار زن ایرانی را درگیر کرده که این رقم برای زنان دیگر نقاط جهان ۲ تا ۲/۵ درصد است. عامل اصلی بروز سرطان سینه به طور کامل شناخته شده نیست، ولی یافته‌های علمی حاکی از چندعاملی بودن این بیماری است که عوامل محیطی و ژنتیکی مختلف در پیدایش آن نقش دارند(۲). ارتباط بین ابتلا به سرطان سینه و تغییرات منجر به آسیب‌های DNA و فرایند ترمیم آن، شناخته شده است(۳، ۴). بنابر این پرداختن به این موضوع امری جدی و ضروری می‌نماید.

امروزه بحث ارتباط پلی مورفیسم‌های ژنتیکی و استعداد ابتلا به برخی بیماری‌ها از جمله مباحث پر اهمیت می‌باشد(۱). به آلل‌های مختلف یک ژن در جمعیت یک گونه که ممکن است موجب ایجاد فنوتیپ‌های مختلف گردد «پلی مورفیسم ژنتیکی» می‌گویند. با توجه به هزاران رخداد تخریبی که ژنوم روزانه با آنها روبرو است و هم‌چنین اشتباهات زمان همانندسازی ژنوم، ضروری است که سلول‌ها دارای سیستم‌های ترمیمی کارا باشند. یکی از سیستم‌های ترمیم DNA سلول‌ها، ترمیم با برداشت باز (BER) است. از این مکانیسم در ترمیم بسیاری از نوکلئوتیدهای تغییر یافته که در آنها باز تحت آسیب‌های نسبتا جزئی مانند مواجه شدن با عوامل آلکیله کننده یا اشعه یونیزه کننده قرار می‌گیرد استفاده می‌شود(۵).

محصول ژن ApE1 یک پروتئین چند عملکردی است که به واسطه مسیر ترمیم با برداشت باز (BER)، نقش مهمی را در ترمیم DNA اکسیده یا آلکیله شده ایفا می‌کند. این ژن شامل ۵ اگزون و ۴ اینترون به اندازه kb ۲/۲۱ می‌باشد که بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره q۱۲-۱۴q۱۱/۲ انسانی قرار دارد. ApE1 با هیدرولیز قطعات ´۳ DNA اکسیده شده، OH-´۳ نرمال انتهایی نوکلئوتید را که برای ترمیم DNA و امتداد تک و یا دو رشته شکسته شده لازم است، تولید می‌کند(۶).

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی T>G در اگزون شماره ۵ منجر به جانشینی Asp>Glu در کدون ۱۴۸ می‌گردد. این پلی مورفیسم در دومین اندونوکلئاز پروتئین، تعیین محل شده و شناخته شده‌ترین پلی مورفیسم ناحیه کد کننده ApE1 است(۷). با توجه به نقش مهم این ژن در ترمیم DNA آسیب دیده سلول‌ها و تایید وجود اختلال در ترمیمDNA در بسیاری از بیماری‌ها، در این پژوهش به بررسی نقش این پلی مورفیسم ژن ApE1، در سرطان سینه پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها

نمونه گیری

جهت بررسی پلی مورفیسم ژن APE1، ۷۵ فرد مبتلا به سرطان سینه (مورد- شاهدی) و ۷۵ فرد سالم (به عنوان کنترل) مراجعه کننده به بخش انکولوژی بیمارستان رازی رشت، در بازه زمانی تیر ماه ۱۳۹۲ تا خرداد ماه ۱۳۹۳ مورد بررسی قرار گرفتند. افراد بیمار در بیمارستان رازی مورد بررسی قرار گرفته بودند و هیچ‌گونه سابقه قبلی ابتلا به سرطان در آنان مشاهده نشده بود. هم‌چنین افراد کنترل از بین مراجعه کنندگان به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان در طی بازه زمانی مشابه انتخاب شدند و معیار خروج نمونه‌ها از گروه کنترل، سابقه ابتلای آنان به سرطان بود. پس از تکمیل چک لیست و اخذ رضایت‌نامه، ۲ میلی‌لیتر خون از آنان تهیه و جهت استخراج DNA در لوله‌های حاوی EDTA به آزمایشگاه منتقل گردید.

استخراج DNA ژنومی

DNA ژنومی به وسیله کیت Gpp Solution (شرکت ژن پژوهان، ایران) و بر اساس پروتکل کیت از نمونه‌های خون افراد استخراج گردید. پس از ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده به وسیله ژل آگارز ۱ درصد، DNA تا قبل از بررسی‌های مولکولی به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

واکنش زنجیره ای پلی مراز (PCR)

در واکنش PCR مربوط به ژن مورد نظر، از دستگاه ترموسایکلر ۴۸ چاهکی (بیوراد، انگلستان) و برای هر یک از نواحی پلی مورفیک از دو جفت پرایمر اختصاصی طراحی شده جهت تکثیر محدوده ژنی قطعه پلی مورفیسم استفاده گردید (جدول ۱). شرایط PCR جهت تکثیر ناحیه اگزون شماره ۵ (کدون ۱۴۸) شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه به منظور واسرشت رشته، ۳۵ سیکل در دمای ۹۴ درجه به مدت ۳۰ ثانیه، ۴۵ ثانیه در دمای ۵۷ درجه جهت اتصال پرایمرها، ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه و در نهایت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به منظور گسترش نهایی رشته بود. شناسایی پلی مورفیسم کدون ۱۴۸ به وسیله روش واکنش زنجیره پلیمراز اختصاصی آلل (AS-PCR) صورت گرفت و برای هر آلل واکنش PCR به صورت مجزا انجام شد. (واکنش دو تیوبی مجزا، یک تیوب حاوی واکنش همراه پرایمرهای پیشرو و پسرو الل T و تیوب دیگر واکنش به وسیله پرایمرهای پیشرو و پسرو آلل G). بدین منظور ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده، ۱۰ میکرولیتر کیت مخصوص PCR (مخلوط اصلی؛ شرکت سیناژن، ایران) PCR، ۱ میکرولیتر پرایمر پیشرو، ۱ میکرولیتر پرایمر پسرو و ۳ میکرولیتر آب مقطر، مخلوط شد و تحت AS-PCR قرار گرفت. سپس صحت واکنش PCR انجام شده، به وسیله ژل آگارز ۲ درصد ارزیابی گردید.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در تکثیر قطعه پلی مورفیک

پلی مورفیسم	آلل	اندازه قطعه تکثیر شده (جفت باز)	توالی آغازگرها (جفت باز)
Asp148Glu	T	۱۵۲	F : ۵′-GACCCTATTGATGCCTAATGCC-۳′ R : ۵′- GCCTTCCTGATCATGCTCCACA-۳′
Asp148Glu	G	۴۵۰	F: ۵′- GACTGTTTAACCCGTGCGTA-۳′ R: ۵′- GCCTTCCTGATCATGCTCCACC-۳′

تحلیل آماری

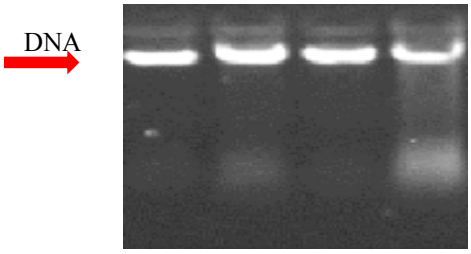
تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار مدکالک نسخه ۱۲.۱.۴.۰ صورت گرفت. جهت بررسی معنی‌دار بودن تفاوت بین ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و کنترل از آزمون کای مربع (χ^2) استفاده گردید که در این آزمون $p\geq ۰/۰۵$ نشان دهنده عدم معنی‌دار بودن اختلاف نتایج بین دو گروه می‌باشد.

یافته‌ها

همان طور که در جدول ۲ آورده شده است، در این تحقیق در مجموع ۱۵۰ نفر شامل ۷۵ فرد مبتلا به سرطان سینه به عنوان گروه شاهد و ۷۵ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی در افراد بیمار ۳/۲±۵۶/۵۵ سال و در گروه کنترل ۵/۶±۵۵/۲۳ سال بود. به منظور بررسی پلی مورفیسم کدون ۱۴۸، نمونه‌های DNA افراد بیمار و کنترل، پس از ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده به وسیله ژل آگارز ۱ درصد (شکل ۱)، تحت AS-PCR قرار گرفتند که انواع ژنوتیپ‌های مشاهده شده در شکل ۲ نشان داده شده است. بررسی نتایج نشان داد که در پلی مورفیسم کدون ۱۴۸، از ۷۵ فرد بیمار، ۲۴ نفر (۳۲ درصد) دارای ژنوتیپ T/T، ۴۲ نفر (۵۶ درصد) دارای ژنوتیپ T/G و ۹ نفر (۱۲ درصد) دارای ژنوتیپ G/G بودند. در گروه کنترل نیز ژنوتیپ T/T در ۲۵ نفر (۳۳/۳۳ درصد)، ژنوتیپ T/G در ۴۷ نفر (۶۲/۶۶ درصد) و ژنوتیپ G/G در ۳ نفر (۴ درصد) مشاهده گردید. جهت بررسی معنی‌دار بودن تفاوت بین ژنوتیپ‌ها در دو گروه فوق از آزمون کای مربع استفاده شد. مقدار χ^2 محاسبه شده برای تفاوت فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده در دو گروه بیمار و کنترل، برابر ۳/۳۰ و مقدار p معادل ۰/۱ است. با توجه به مقدار p می‌توان نتیجه گرفت که ارتباطی بین پلی مورفیسم

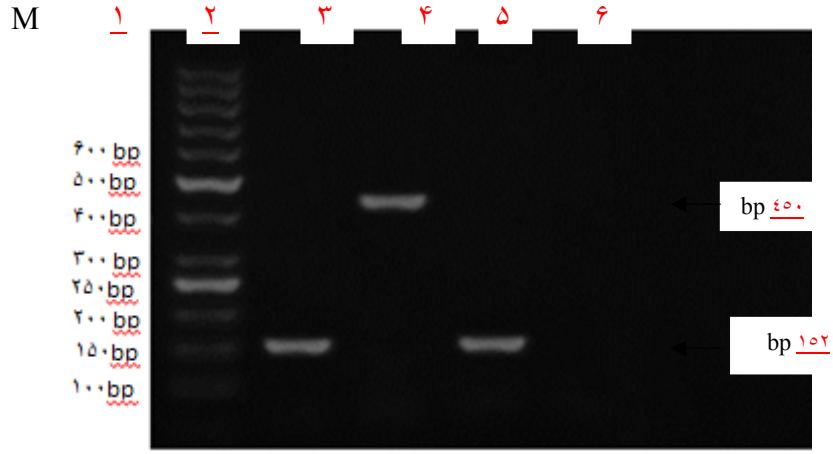
Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

کدون ۱۴۸ ژن ApE1 و سرطان سینه در جمعیت مورد مطالعه وجود ندارد. هم‌چنین بررسی فراوانی آللی افراد بیمار و سالم نشان می‌دهد که در افراد بیمار فراوانی آلل T، ۶۶ عدد (۶۰ درصد) و فراوانی آلل G، ۵۱ عدد (۴۰ درصد) و در افراد سالم به ترتیب ۷۲ (۶۴ درصد) و ۵۰ عدد (۳۶ درصد) می‌باشد که با توجه به p= ۰/۶ تفاوت معنی‌داری بین فراوانی آللی افراد بیمار و سالم مشاهده نمی‌گردد.



شکل ۱. DNA استخراج شده افراد بیمار و سالم (ژل آگارز ۱ درصد)

۱ ۲ ۳ ۴



شکل ۲. محصولات PCR با پرایمرهای حذف و درج کدون ۱۴۸
شماره ۱و ۲ هتروزیگوت T/G ، شماره ۳ و ۴ هموزیگوت T/T و شماره ۵ و ۶ هموزیگوتG/G ، M= مارکر
محصول bp ۴۵۰ مربوط به پلی مورفیسم G و محصول bp ۱۵۲ مربوط به پلی مورفیسم T می باشد.

جدول ۲. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم Asp148Glu ژن ApE1 در افراد بیمار و کنترل

آلل	گروه کنترل	افراد بیمار (تعداد =۷۵)		
	n (%)	n (%)	OR* (95% CI*)	P
T	(۶۴/۰)۷۲	(۶۰/۰)۶۶	۱/۰۰	(مرجع)
G	(۳۶/۰)۵۰	(۴۰/۰)۵۱	(۰/۶۶-۱/۸۵)۱/۱۱	۰/۶۸۳
ژنوتیپ				
TT	(۳۳/۳۳)۲۵	(۳۲/۰)۲۴	(مرجع)۱/۰۰	۰/۱۹۱
TG	(۶۲/۶۶)۴۷	(۵۶/۰)۴۲	(۰/۴۶-۱/۸۷)۰/۹۳	۰/۸۴۰
GG	(۴/۰)۳	(۱۲/۰)۹	(۰/۷۵-۱۲/۱۴)۳/۱۲	۰/۱۱۶
GG+TGvsTT	(۶۶/۶)۵۰	(۶۸/۰)۵۱	(۰/۵۳-۲/۱۰)۱/۰۶	۰/۸۶۱
GGvsTT+TG	(۹۶/۰)۷۲	(۸۸/۰)۶۶	(۰/۰۷-۱-۱۷)۰/۳۰	۰/۰۸۴

* OR: (نسبت شانس)

* CI: (بازه اطمینان)

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

بحث

بررسی نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که در پلی مورفیسم ۱۳۴۹T>G، با توجه به مقادیر ۳/۳۰= χ^2 و p=۰/۱ به دست آمده، ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم ژن ApE1 و ابتلا به سرطان سینه در جمعیت مورد مطالعه وجود ندارد.

امروزه سرطان سینه یکی از شایع‌ترین انواع سرطان و یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ در اثر سرطان در سرتاسر جهان است که به یک نگرانی جهانی در حوزه سلامت تبدیل شده است. از این حیث پرداختن به مقوله سرطان سینه امری جدی و ضروری می‌باشد(۸). ژن‌های زیادی در ایجاد و پیشرفت سرطان سینه نقش دارند. در این میان ژن‌هایی که در ترمیم DNA عمل می‌کنند نقش مهمی در جلوگیری از بروز تومورها دارند. عموما آسیب‌های DNA به طور مستمر ایجاد می‌شوند که اساساً از طریق مسیر ترمیم با حذف باز (BER) ترمیم می‌شوند(۹، ۱۰). ژن‌های دخیل در BER می‌توانند بر توان ترمیم DNA تاثیرگذار باشند(۱۱).

ApE1 بر روی کروموزوم شماره ۱۴ انسانی قرار دارد و شامل ۵ اگزون به وزن ۲/۲۱ Kb می‌باشد(۱۲). رایج‌ترین پلی مورفیسم ناحیه کدکننده ApE1، T1349G (Asp148Glu) است که ارتباط آن با خطر ابتلا به انواعی از سرطان‌ها شناخته شده است(۱۳). مطالعات انجام شده بر روی این ژن، نقش تغییرات ژنتیکی آن را در بسیاری از بیماری‌ها نظیر افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان شامل سرطان ریه، مثانه، کلورکتال، سینه، پانکراس، سر و گردن، مری، تیروئید و پروستات نشان داده است(۱۴). مطالعات بر روی پلی مورفیسم ۱۳۴۹ T>G نشان می‌دهد که آلل G توان فعالیت اندونوکلئازی، اتصال به DNA و ارتباط با پروتئین‌های دیگر BER را کاهش داده و نیز باعث تاخیر در مرحله G_2 چرخه سلولی می‌گردد(۱۵). دانگینگ و همکاران در سال ۲۰۰۹ اظهار داشتند که پلی مورفیسم ۱۳۴۹ T>G ژن ApE1 ممکن است با مبتلا شدن به به سرطان ارتباط داشته باشد(۱۴). هوآفینگ کانگ و همکاران در سال ۲۰۱۳ بیان کردند که ارتباطی بین پلی مورفیسم T1349G و استعداد ابتلا به سرطان سینه وجود ندارد(۱۶). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر بیان وو و همکاران، ارتباطی بین این پلی مورفیسم و افزایش خطر سرطان سینه مشاهده نکردند(۱۷). در حالی که اخیرا در دو مطالعه مجزا ارتباط بین این پلی مورفیسم و ابتلا به سرطان سینه گزارش شده است. ژینگ ژائو و همکاران، ژنوتیپ TG پلی مورفیسم 1349T>G را به عنوان عامل خطر ابتلا به سرطان سینه معرفی کردند(۱۸). هم‌چنین تاشا و همکاران، در سال ۲۰۰۸ نشان دادند این پلی مورفیسم با ابتلا به سرطان سینه در ارتباط است(۱۹).

با توجه به نقش مهم ژن ApE1 در فرایند ترمیم DNA سلول، در این پژوهش به بررسی نقش احتمالی تغییرات این ناحیه پلی مورفیک به عنوان یکی از عوامل تاثیر گذار بر ابتلا به سرطان سینه پرداختیم و بدین منظور تغییرات توزیع ژنوتیپی و آللی این جایگاه را در ۷۵ فرد مبتلا و ۷۵ فرد سالم مورد ارزیابی قرار دادیم.

از آنجایی که سرطان یک بیماری چند عاملی است و تحت تاثیر عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی قرار دارد، از این رو نقش سایر ژن‌های دخیل در فرایند ترمیم، عوامل محیطی و حتی سایر پلی مورفیسم‌های شناخته شده این ژن در ایجاد و بروز سرطان سینه مستلزم تامل و بررسی بیشتر است.

نتیجه گیری

در پلی مورفیسم Asp148Glu ارتباط معنی‌داری با ابتلا به سرطان سینه مشاهده نشد. هرچند نقش ویژگی‌های ژنتیکی افراد در ارتباط پلی مورفیسم و استعداد ابتلا به سرطان سینه موثر است، اما ممکن است نتایج به دست آمده در جمعیت‌های دیگر بواسطه تفاوت در خزانه ژنتیکی جمعیت‌ها و یا تغییر اندازه جمعیت مورد مطالعه تغییر کند، حصول نتایج قطعی نیازمند مطالعات با جامعه آماری بیشتر خواهد بود.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 4:45 +0430 on Wednesday September 20th 2017

تشکر و قدردانی

از دانشکده علوم پایه دانشگاه گیلان در فراهم آوردن تجهیزات و همکاری کارکنان بخش انکولوژی بیمارستان رازی در تهیه نمونه‌ها صمیمانه قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. New England journal of medicine. 2000; 343(2): 78-85.
3. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Statistics in medicine. 2004; 23(7):1111-30.
4. Johnson-Thompson MC, Guthrie J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. Cancer. 2000; 88(S5): 1224-9.
5. Evans AR, Limp-Foster M, Kelley MR. Going APE over ref-1. Mutation Research/DNA Repair. 2000;461(2):83-108.
6. Robson CN, Hochhauser D, Craig R, Rack K, Bukie VJ, Hickson ID. Structure of the human DNA repair gene HAP1 and its localisation to chromosome 14q 11.2–12. Nucleic acids research. 1992; 20(17):4417-21.
7. Hadi MZ, Coleman MA, Fidelis K, Mohrenweiser HW, Wilson III DM. Functional characterization of Ape1 variants identified in the human population. Nucleic acids research. 2000;28(20):3871-9.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
9. Demple B, Johnson A, Fung D. Exonuclease III and endonuclease IV remove 3'blocks from DNA synthesis primers in H2O2-damaged Escherichia coli. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(20):7731-5.
10. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutation Research/ Reviews in Mutation Research. 2004; 567(1): 1-61.
11. Gossage L, Perry C, Abbotts R, Madhusudan S. Base excision repair factors are promising prognostic and predictive markers in cancer. Current molecular pharmacology. 2012; 5(1): 115-24.
12. Izumi T, Hazra TK, Boldogh I, Tomkinson AE, Park MS, Ikeda S, et al. Requirement for human AP endonuclease 1 for repair of 3′-blocking damage at DNA single-strand breaks induced by reactive oxygen species. Carcinogenesis. 2000;21(7):1329-34.
13. Gu D, Wang M, Wang S, Zhang Z, Chen J. The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and risk of gastric cancer in a Chinese population. PLoS ONE. 2011; 6(12): e28971-2.
14. Gu D, Wang M, Wang M, Zhang Z, Chen J. The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 27 case–control studies. Mutagenesis. 2009; 24(6): 507-12.
15. 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. 2001;22(6):917-22.
16. Kang H, Dai Z, Ma X, Ma L, Jin Y, Liu X, et al. A genetic variant in the promoter of APE1 gene (− 656 T> G) is associated with breast cancer risk and progression in a Chinese population. Gene. 2013; 531(1):97-100.
17. Wu B, Liu H-L, Zhang S, Dong X-R, Wu G. Lack of an association between two BER gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. PLoS ONE. 2012;7(12):e50857-8.
18. Zhao Z, Liu C, Zeng Y, Gu L, Ying M, Wang N, et al. The association between the APE1 Asp148Glu polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on case–control studies. Tumor Biology. 2014; 35(5): 4727-34.
19. Smith TR, Levine EA, Freimanis RI, Akman SA, Allen GO, Hoang KN, et al. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk. Carcinogenesis. 2008; 29(11):2132-8.