

XRCC1在肿瘤中的研究进展

夏敏, 毛睿*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月6日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月9日

摘要

DNA损伤修复(DNA damage repair, DDR)系统在保护基因组稳定性方面发挥重要作用, DNA损伤累积或DDR功能减弱都会导致肿瘤的发生发展, 同时也给肿瘤的药物治疗提供机会和靶点。人类X射线修复交叉互补基因1 (X-ray repair cross complementing gene 1, XRCC1)是首个发现影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物类基因, 调控DNA单链断裂和碱基切除损伤修复通路中的关键步骤。本文就XRCC1的结构、功能及在恶性肿瘤中的最新研究成果作一简要综述。

关键词

XRCC1, DNA损伤修复, 肿瘤, 研究进展

The Research Progress of XRCC1 in Tumor

Min Xia, Rui Mao*

Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 6th, 2023; accepted: Mar. 1st, 2023; published: Mar. 9th, 2023

Abstract

DNA damage repair (DDR) system plays an important role in maintaining genomic stability. The accumulation of DNA damage or the weakening of DDR function will lead to the occurrence and development of tumors, and also provide opportunities and targets for drug therapy of tumors. Human X-ray repair cross complementing gene 1 (XRCC1) is the first mammalian gene found to affect cell sensitivity to ionizing radiation, and plays an important role in regulating DNA single-strand break and base excision damage repair pathways. This article reviews the structure and function of XRCC1 and the latest research results in malignant tumors.

*通讯作者。

Keywords

XRCC1, DNA Damage Repair, Tumor, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

DNA 是人类遗传信息的载体, 其遗传保守性是维持物种稳定的重要因素。在细胞的生长过程中, 一方面, 机体因外界环境及自身因素引起 DNA 的损伤, 另一方面, 针对 DNA 损伤, 人体系统有一套损伤修复系统, 监视和修复 DNA 的损伤, 从而保证基因组完整性。因此, 维持 DNA 损伤与修复之间的良好平衡对于维持生物体稳定性和多样性至关重要。而 XRCC1 是碱基切除修复/单链断裂修复系统中的一个重要基因, 因此, 研究 XRCC1 在 DNA 损伤修复通路中的机制, 对于恶性肿瘤的发生发展及治疗意义重大。

2. DNA 损伤修复系统

人体 DNA 每天受到数十亿次来源于内源性和外源性因素导致的不同类型损伤[1], 与此同时, 体内 DDR 系统的基因通过识别 DNA 损伤位点, 激活一系列生化通路, 协调 DNA 复制与转录, 使损伤 DNA 得以修复, 维持机体相对独立、稳定。DDR 系统主要包含 5 条重要的修复通路: 碱基切除修复(base excision repair, BER)、同源重组(homologous recombination, HR)、错配修复(mismatch repair, MMR)、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)。DDR 通路的缺陷可导致多种疾病的发生, 包括肿瘤的发展[2]。大多数肿瘤的治疗会导致 DNA 损伤和细胞凋亡, 然而, 癌细胞天生具有修复这种损伤和抑制凋亡的能力, 最终导致耐药性的发展。因此, 研究 DNA 损伤机制, 可能对肿瘤的易感性, 癌症的治疗有重要意义[3] [4]。

其中, BER 通路是主要的 DNA 损伤修复通路, 该通路利用 DNA 糖苷酶识别并切除受损的核酸位点, 并在 DNA 双链上形成去嘧啶位点(AP 位点); 然后 AP 核酸内切酶在 AP 位点的 5'端或者 3'端切断 DNA 链产生裂口; 最终通过 DNA 聚合酶和 DNA 连接酶合成新的片段并填补缺口, 形成 DNA 新链[1] [5] [6]。其中, XRCC1 在碱基切除修复和单链断裂修复中起着重要作用, 可作为支架蛋白招募 DNA 修复蛋白参与 DNA 损伤位点的修复。

3. XRCC1 基因

3.1. XRCC1 的发现

1990 年, Thompson 等[7]首次从中国仓鼠卵巢细胞系(CHO)中的 EM9 细胞株中克隆得到了该基因。通过对中国仓鼠卵巢细胞系随机诱变, 并根据它们对 DNA 烷化剂的敏感性进行了筛选, 其中 EM9 细胞株, 这是一个对甲基磺酸乙酯和电离辐射高度敏感的突变体。此突变体的表型有两个重要特征, 首先暴露于电离辐射或烷基化损伤时, DNA 单链断裂的修复能力水平下降; 其次, EM9 细胞中姐妹染色单体交换 (SCE)频率大大升高, 约为亲本 CHO 细胞的 10 倍。但通过与正常的人类成纤维细胞或淋巴细胞融合杂交, 可以获得 SCE 频率接近亲本细胞水平的克隆群体, 从而纠正 EM9 细胞缺陷。通过转染杂交证实了使 EM9 缺陷的基因(现命名为 XRCC1)定位到人类第 19 号染色体的长臂 19q.13.2。

3.2. XRCC1 的结构和功能

研究表明, 人类 XRCC1 和 ERCC1、ERCC2 等 DNA 修复基因都位于人类第 19 号染色体的长臂上 (19q.13.2~13.3), 其基因组全长 31.9 kb, 包含了 17 个外显子[8]。一个可能的转录起始位点位于翻译起始位点上游 105 bp 处, 同时在转录起始位点上游-136 位置存在一个 TATA 序列, 在 3'端有一个典型的多聚腺苷酸(poly A)尾巴, 人类 XRCC1 转录本的长度为 2802 个核苷酸, 从 ATG 起始密码子翻译 1899 个核苷酸开放阅读框, 产生 633 个氨基酸, 相对分子量为 69.5 kDa [6] [9]。

人 XRCC1 蛋白是一个分子支架蛋白, 自身无催化酶作用, 但因其存在 3 个功能域, 可分别和不同的酶相互作用, 参与碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复[10]。如图 1 所示, 3 个功能域具体为: 1) N 端的功能域(N terminal domain, NTD)横跨 1-183 个残基, 该区域可与 DNA 多聚酶 β 结合, 催化 1-6nt 缺口的填补反应, 以及 AP 位点的 5 脱氧核糖核酸磷酸残基的释放, 而这两个反应均是碱基切除修复中的重要步骤[11] [12]。2) 居中的 BRCT-I 结构域位于第 315~403 氨基酸残基之间, 通过与 PARP 聚合酶相互作用; PARP1 是 PARP 家族中活性最高的蛋白, 被认为是 DNA 损伤的感受器。当检测到 DNA 缺口, PARP1 可与受损的 DNA 结合, PARP1 的活性被迅速刺激, 导致 PARP1 自体聚核糖化和(或)其他核蛋白质聚核糖化, 如组蛋白, 由于自身聚核糖化作用, PARP-1 失去对 DNA 的亲和力, 并从其结合位点释放, 有助于修复蛋白的结合而进行 DNA 损伤的修复[13] [14]。3) C 端的 BRCT-II 结构域位于第 538~633 氨基酸残基之间, 通过与 DNA 连接酶 III (DNA ligase 3 α , LIG3 α)相互作用, 大多数的 LIG3 α 都能与 XRCC1 结合, 这种相互作用维持了细胞的稳定性, 在缺乏 XRCC1 的细胞中, LIG3 α 的水平降低了 5 倍。此外与 XRCC1 的相互作用可以促进 LIG3 α 在细胞核内的募集和在损伤部位的积聚。XRCC1 还可能在聚合酶 β 与连接酶 III 间起架桥作用, 即通过聚合酶 β 填充核苷酸裂隙, 使连接酶 III 能立即封闭缺口, 完成修复[15]。而这 3 个结构域由两个连接域隔开, 其中包含核定位信号(NLS)区域, 以及酪蛋白激酶(CK2)磷酸化位点, NLS 能与脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶(APE1)、羟基鸟嘌呤糖苷酶 1 (OGG1) [16]和增殖细胞核抗原(PCNA)结合[17]。CK2 在染色体 DNA 断裂修复和维持基因完整性方面有着直接作用, 并且这个功能是通过与 XRCC1 磷酸化而实现[18]。

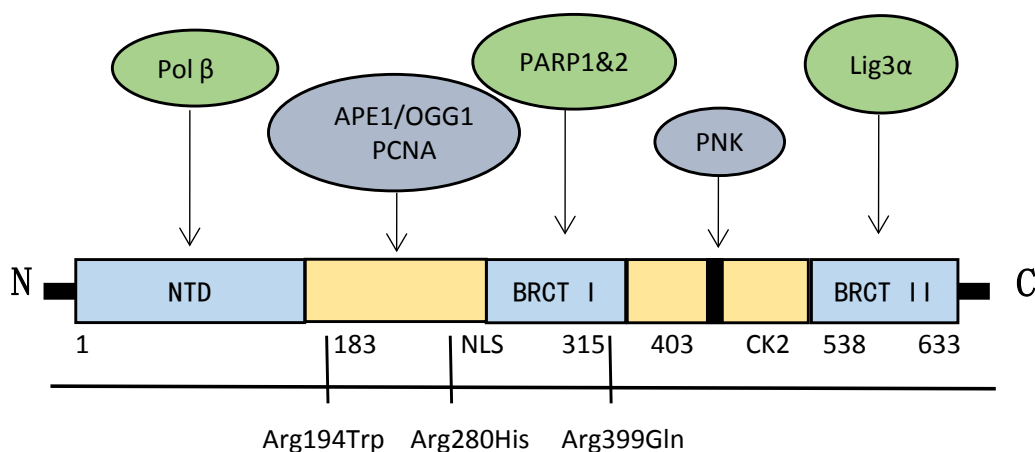


Figure 1. The structure of XRCC1

图 1. XRCC1 的结构

3.3. XRCC1 的差异表达

所有真核细胞中都存在 XRCC1 蛋白的表达, 但其表达呈现组织特异性, 一项早期研究发现 XRCC1

在小鼠睾丸细胞、精子细胞的表达水平显著高于其他小鼠组织,提示 XRCC1 可能在生殖细胞生理学中发挥重要作用[19]。同时,其他研究也发现 XRCC1 在不同类型的肿瘤组织中表达也均有不同,在黑色素瘤[20]、胶质瘤[21]、肾细胞癌[22]、膀胱癌[23]、胃癌[24]中均表达下调,然而,在卵巢癌[25]和头颈鳞癌[26]的结果完全相反。我们认为不同类型的癌症发病机制不同,这可能是 XRCC1 在卵巢癌和头颈鳞癌中充当癌基因的原因,但具体机制仍有待进一步研究。

4. XRCC1 缺陷体

XRCC1 缺陷的 EM9 细胞表现为对各种 DNA 损伤剂敏感,其重要标志为 DNA 单链修复能力下降及姐妹染色单体交换频率升高[7]。相似的实验也证明了这一点,LUO H [27]和 Fan J [28]等人通过 RNA 干扰(RNAi)下调 XRCC1 表达,发现 XRCC1 的下调使宫颈癌(Hela)及成纤维细胞对烷化剂 MMS 敏感性升高。同时还发现, XRCC1 蛋白降低 70%~80%会导致 Hela 细胞和正常人成纤维细胞的姐妹染色单体交换水平升高。小鼠体内实验结果显示, XRCC1 缺失可使胚胎发育停滞,尽管胚胎的胚胎外组织表现为正常,但与正常胚胎相比,突变胚胎在卵圆筒阶段 DNA 单链断裂水平升高[29]。以上实验证据表明 XRCC1 缺陷的细胞或小鼠,均对烷化剂、活性氧及电离辐射等 DNA 损伤表现出高度敏感。

Zheng Y 等[30]通过慢病毒转染敲低胰腺癌细胞中 XRCC1 的表达水平观察某种新型抗癌药物(β -lap)的疗效,发现 XRCC1 低表达细胞中 DNA 双链断裂及细胞死亡显著增加。说明 XRCC1 的缺失会增加细胞对 β -lap 的敏感性,这表明靶向 BER 通路中的 XRCC1 表达可能有潜力扩大 β -lap 在基因治疗中的应用和疗效。Gao X 等[31]研究发现小檗碱(BBR)在细胞周期 S 期阻滞细胞,并诱导 DNA 断裂。同时, BBR 使癌细胞对顺铂、喜树碱和甲磺酸甲酯致敏,表明 BBR 可能影响 DNA 修复途径。该研究还发现, BBR 可下调了 XRCC1 的表达,获救的 XRCC1 恢复了癌细胞对 BBR 的耐药性。因此,我们认为 BBR 通过干扰 XRCC1 介导的基底切除修复,使癌细胞对化疗药物敏感。以上研究结果提示, XRCC1 可用于评估肿瘤患者的预后, XRCC1 低表达提示对化疗药物敏感,但能否作为肿瘤患者的独立预测因素仍需前瞻性研究进一步证实。

5. XRCC1 突变体

Mohrenweiser 等人[32]已经确定并量化了 XRCC1 的 9 个多态性,包括 3 处常见的取代位点,分别为第 6 外显子上 rs1799782 (Arg194Trp)、第 9 外显子上 rs25489 (Arg280His)、第 10 外显子上 rs25487 (Arg399Gln),其中 194、280 位点位于 N 端与 BRCT-1 结构域之间,399 位点位于 BRCT-1 结构域上,故以上位点碱基的突变,将会导致编码的氨基酸发生改变,从而影响编码蛋白的功能,导致疾病的易感性差异。

5.1. XRCC1 突变体与肿瘤易感性之间关系

近年来,大量的分子流行病学研究发现, XRCC1 多态性与肿瘤风险之间存在关联, Liu SY 等[33]纳入 7 项关于 XRCC1 Arg194Trp 多态性与甲状腺癌(TC)的研究,结果未能表明 Arg194Trp 多态性与 TC 易感性之间的关联。然而,在种族亚组分析中, XRCC1 C 等位基因在中国人 TC 发病风险降低 18%,在所有遗传模型下白种人 TC 发病风险均无显著相关性。一项基于泰国人群的病例对照研究结果显示, XRCC1 基因的 AA 纯合子多态性与胃癌风险增加相关(OR = 3.7; 95% CI = 1.30~10.72)。高摄入植物油和盐可以改变 XRCC1 基因对胃癌风险的影响(P = 0.036 和 P = 0.014),尤其是 AA 纯合子基因型。然而, XRCC1 基因变异与吸烟、饮酒或食用猪肉油之间对胃癌风险没有显著性影响[34]。以上研究显示某些多态性的存在似乎与癌症易感性的增加或减少有关,这取决于癌症的类型和接触有害环境因素等。

5.2. XRCC1 突变体与肿瘤化疗疗效之间的关系

一项 meta 分析评价 XRCC1 Arg399Gln 位点多态性与结直肠癌患者的铂类药物化疗的敏感性和预后之间的关系, 研究结果显示该位点多态性在显性、共显性遗传模型下与结直肠癌患者接受铂类化疗的敏感性有关(AA + AG vs GG: OR = 0.50, 95% CI = 0.38~0.65, P = 0.000; AG vs GG: OR = 0.72, 95% CI = 0.53~0.98, P = 0.038; AA vs GG: OR = 0.34, 95% CI = 0.18~0.67, P = 0.002)。然而, 在种族亚组分析时发现, 其多态性与铂类药物化疗敏感性在高加索人群中无明显相关性。在所有纳入的研究中显示 XRCC1 Arg399Gln 位点在显性和共显性遗传模式下与结直肠癌患者的无进展生存期(PFS)和 OS 无明显相关性[35]。一项荟萃研究回顾性分析了 5 项研究共计 1159 例经铂化疗的卵巢癌患者, 结果显示 XRCC1 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln 的表达状态不影响卵巢癌患者铂基化疗后的总生存率(OS)。然而, 亚组分析提示, 当 III 或 IV 病例的百分比 > 80.0%时, Gln399Gln 显著降低 OS (HR = 1.79, 95% CI = 1.22~2.62, P = 0.003), 而当该百分比 < 80.0%时, OS 升高(HR = 0.47, 95% CI = 0.28~0.79, P = 0.004)。上述研究结果提示疾病状态可能影响患者 Arg399Gln 与 OS 的关系[36]。以上研究提示 XRCC1 的多态性可能会影响肿瘤化疗疗效及患者生存期, 但具体机制仍不清楚, 其研究结果仍存在差异, 可能与癌症类型、疾病状态及研究对象的种族等相关。

5.3. XRCC1 突变体与肿瘤放疗疗效之间的关系

Yang Z 等[37]随访了 86 例非小细胞肺癌患者, 结果显示 XRCC1 Arg399Gln (OR = 0.457, 95% CI = 0.259~0.804, P = 0.006)与非小细胞肺癌(NSCLC)患者放疗的疗效和毒性有关。他们的研究结果可能阐明 DNA 修复基因对放疗后 NSCLC 患者预后的预测价值, 提示其多态性与放疗后不良反应及生存期存在关联。一项队列研究评估了 XRCC1 Arg194Trp 多态性与头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)患者接受同步放化疗(CCRT)治疗的临床结果的相关性, 结果显示多态变异(TT) XRCC1 的 HNSCC 患者接受 CCRT 治疗后, 急性辐射发病率显著增加, 与野生型(CT)相比, 可能有更好的 PFS 趋势[38]。

以上研究结果表明 XRCC1 的多态性与肿瘤的发生发展、患者预后具有相关性, 但迄今为止其具体机制仍未明确, 可能与研究对象的种族和遗传因素、接触有害环境因素不同、样本量的大小以及其他未知混杂因素有关。

6. 结语

综上所述, DAN 损伤修复基因 XRCC1 在单链断裂/碱基切除修复通路中起着重要作用, 但具体的分子机制还未研究透彻。细胞和动物模型均揭示了 XRCC1 在生物体中起着重要作用, 但仍需进一步研究。同时, 流行病学研究提出 XRCC1 突变体与疾病的易感性、癌症治疗疗效之间存在关联。通过研究 XRCC1 在 DNA 损伤修复中的机制及基因多态性与疾病易感性之间的关系, 可以从分子水平指导疾病的诊断、治疗和预后, 对于筛查易感人群、早期预防、提高疗效及指导预后有着重要意义。

参考文献

- [1] Lewis, T. and Dimri, M. (2021) Biochemistry, DNA Repair. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [2] 李昀辉, 李磊, 王新舒, 等. DNA 损伤应答通路在肿瘤发生和治疗中作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2022, 44(4): 712-722.
- [3] Luo, Y., Wu, J., Zou, J., et al. (2019) BCL10 in Cell Survival after DNA Damage. *Clinica Chimica Acta*, **495**, 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.077>
- [4] Klinakis, A., Karagiannis, D. and Rampias, T. (2020) Targeting DNA Repair in Cancer: Current State and Novel Approaches. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 677-703. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03299-8>

- [5] 李鹏飞, 罗家伟, 康丽华, 等. 碱基切除修复基因 OGG1 对紫外线诱导晶状体上皮细胞损伤的保护作用[J]. 眼科新进展, 2022, 42(4): 267-272.
- [6] Whitaker, A.M., Schaich, M.A., Smith, M.R., *et al.* (2017) Base Excision Repair of Oxidative DNA Damage: From Mechanism to Disease. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **22**, 1493-1522. <https://doi.org/10.2741/4555>
- [7] Thompson, L.H., Brookman, K.W., Jones, N.J., *et al.* (1990) Molecular Cloning of the Human XRCC1 Gene, Which Corrects Defective DNA Strand Break Repair and Sister Chromatid Exchange. *Molecular and Cellular Biology*, **10**, 6160-6171. <https://doi.org/10.1128/mcb.10.12.6160-6171.1990>
- [8] Mohrenweiser, H.W., Carrano, A.V., Fertitta, A., *et al.* (1989) Refined Mapping of the Three DNA Repair Genes, ERCC1, ERCC2, and XRCC1, on Human Chromosome 19. *Cytogenetics and Cell Genetics*, **52**, 11-14. <https://doi.org/10.1159/000132829>
- [9] Abbotts, R. and Wilson, D.M. (2017) Coordination of DNA Single Strand Break Repair. *Free Radical Biology and Medicine*, **107**, 228-244. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.039>
- [10] Caldecott, K.W. (2019) XRCC1 Protein, Form and Function. *DNA Repair (Amst)*, **81**, Article ID: 102664. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102664>
- [11] Marintchev, A., Mullen, M.A., Maciejewski, M.W., *et al.* (1999) Solution Structure of the Single-Strand Break Repair Protein XRCC1 N-Terminal Domain. *Nature Structural Biology*, **6**, 884-893. <https://doi.org/10.1038/12347>
- [12] Mok, M.C.Y., Campalans, A., Pillon, M.C., *et al.* (2019) Identification of an XRCC1 DNA Binding Activity Essential for Retention at Sites of DNA Damage. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 3095. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39543-1>
- [13] Zhang, X., Moréra, S., Bates, P.A., *et al.* (1998) Structure of an XRCC1 BRCT Domain: A New Protein-Protein Interaction Module. *EMBO Journal*, **17**, 6404-6411. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.21.6404>
- [14] Polo, L.M., Xu, Y., Hornyak, P., *et al.* (2019) Efficient Single-Strand Break Repair Requires Binding to Both Poly (ADP-Ribose) and DNA by the Central BRCT Domain of XRCC1. *Cell Reports*, **26**, 573-581.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.082>
- [15] Cannan, W.J., Rashid, I., Tomkinson, A.E., *et al.* (2017) The Human Ligase III α -XRCC1 Protein Complex Performs DNA Nick Repair after Transient Unwrapping of Nucleosomal DNA. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 5227-5238. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.736728>
- [16] London, R.E. (2020) XRCC1-Strategies for Coordinating and Assembling a Versatile DNA Damage Response. *DNA Repair (Amst)*, **93**, Article ID: 102917. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102917>
- [17] Lin, Y., Raj, J., Li, J., *et al.* (2020) APE1 Senses DNA Single-Strand Breaks for Repair and Signaling. *Nucleic Acids Research*, **48**, 1925-1940. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1175>
- [18] Xu, W., Chen, Q., Wang, Q., *et al.* (2014) JWA Reverses Cisplatin Resistance via the CK2-XRCC1 Pathway in Human Gastric Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **5**, e1551. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.517>
- [19] Walter, C.A., Lu, J., Bhakta, M., Zhou, Z.Q., *et al.* (1994) Testis and Somatic Xrcc-1 DNA Repair Gene Expression. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, **20**, 451-461. <https://doi.org/10.1007/BF02255837>
- [20] Bhandaru, M., Martinka, M., Li, G. and Rotte, A. (2014) Loss of XRCC1 Confers a Metastatic Phenotype to Melanoma Cells and Is Associated with Poor Survival in Patients with Melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **27**, 366-375. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12212>
- [21] Mei, P.J., Bai, J., Miao, F.A., *et al.* (2019) Relationship between Expression of XRCC1 and Tumor Proliferation, Migration, Invasion, and Angiogenesis in Glioma. *Investigational New Drugs*, **37**, 646-657. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0667-9>
- [22] Liu, Q.H., Wang, Y., Yong, H.M., *et al.* (2017) XRCC1 Serves as a Potential Prognostic Indicator for Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Inhibits Its Invasion and Metastasis through Suppressing MMP-2 and MMP-9. *Oncotarget*, **8**, 109382-109392. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22680>
- [23] Sak, S.C., Harnden, P., Johnston, C.F., *et al.* (2005) APE1 and XRCC1 Protein Expression Levels Predict Cancer-Specific Survival Following Radical Radiotherapy in Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*, **11**, 6205-6211. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0045>
- [24] Nissar, B., Kadla, S.A., Wani, K.A., *et al.* (2021) Promoter CpG Island Hypermethylation and Down Regulation of XRCC1 Gene Can Augment in the Gastric Carcinogenesis Events. *Molecular Biology Reports*, **48**, 405-412. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06064-4>
- [25] Abdel-Fatah, T., Sultana, R., Abbotts, R., *et al.* (2013) Clinicopathological and Functional Significance of XRCC1 Expression in Ovarian Cancer. *International Journal of Cancer*, **132**, 2778-2786. <https://doi.org/10.1002/ijc.27980>
- [26] Ang, M.K., Patel, M.R., Yin, X.Y., *et al.* (2011) High XRCC1 Protein Expression Is Associated with Poorer Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **17**, 6542-6552.

- <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1604>
- [27] Luo, H., Chan, D.W., Yang, T., *et al.* (2004) A New XRCC1-Containing Complex and Its Role in Cellular Survival of Methyl Methanesulfonate Treatment. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 8356-8365. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.19.8356-8365.2004>
- [28] Fan, J., Wilson, P.F., Wong, H.K., *et al.* (2007) XRCC1 Down-Regulation in Human Cells Leads to DNA-Damaging Agent Hypersensitivity, Elevated Sister Chromatid Exchange, and Reduced Survival of BRCA2 Mutant Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **48**, 491-500. <https://doi.org/10.1002/em.20312>
- [29] Tebbs, R.S., Flannery, M.L., Meneses, J.J., *et al.* (1999) Requirement for the Xrcc1 DNA Base Excision Repair Gene during Early Mouse Development. *Developmental Biology*, **208**, 513-529. <https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9232>
- [30] Zheng, Y., Zhang, H., Guo, Y., *et al.* (2021) X-Ray Repair Cross-Complementing Protein 1 (XRCC1) Loss Promotes β -Lapachone-Induced Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells. *BMC Cancer*, **21**, 1234. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08979-y>
- [31] Gao, X., Wang, J., Li, M., *et al.* (2019) Berberine Attenuates XRCC1-Mediated Base Excision Repair and Sensitizes Breast Cancer Cells to the Chemotherapeutic Drugs. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 6797-6804. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14560>
- [32] Mohrenweiser, H.W., Xi, T., Vázquez-Matías, J. and Jones, I.M. (2002) Identification of 127 Amino Acid Substitution Variants in Screening 37 DNA Repair Genes in Humans. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **11**, 1054-1064.
- [33] Liu, S.Y. and Xue, W. (2020) XRCC1 Arg194Trp Polymorphism and Thyroid Cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 749-753. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01155-x>
- [34] Putthanachote, N., Promthet, S., Hurst, C., *et al.* (2017) The XRCC1 DNA Repair Gene Modifies the Environmental Risk of Stomach Cancer: A Hospital-Based Matched Case-Control Study. *BMC Cancer*, **17**, 680. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3675-9>
- [35] 张昱, 吕雨琦, 柯进晶, 等. XRCC1 基因 Arg399Gln 位点多态性与结直肠癌铂类药物化疗敏感性和预后关系的 Meta 析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(14): 1504-1510.
- [36] Zhang, Z., Xiang, Q., Mu, G., *et al.* (2018) XRCC1 Polymorphism and Overall Survival in Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy: A Systematic Review and MOOSE-Compliant Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e12996. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012996>
- [37] Yang, Z. and Liu, Z. (2020) Potential Functional Variants in DNA Repair Genes Are Associated with Efficacy and Toxicity of Radiotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Oncology*, **2020**, Article ID: 3132786. <https://doi.org/10.1155/2020/3132786>
- [38] Nanda, S.S., Gandhi, A.K., Rastogi, M., *et al.* (2018) Evaluation of XRCC1 Gene Polymorphism as a Biomarker in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Chemoradiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **101**, 593-601. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.03.039>