



Research Article

## Association between Polymorphism in *XRCC7* Gene (G6721T) and Risk of Multiple Sclerosis: A Case-control Study

Danial Jahantigh<sup>1,2\*</sup> , Ali Moghtaderi<sup>3</sup> , Mehrnaz Narooie-Nejad<sup>2,4</sup> 

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

<sup>2</sup> Genetics of Non-communicable Disease Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Neurology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Genetics, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

**\*Corresponding author:** Danial Jahantigh, Department of Biology, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, University Boulevard, Zahedan, Iran. E-mail: [denial\\_jahantigh@yahoo.com](mailto:denial_jahantigh@yahoo.com)

DOI: [10.32592/nkums.15.2.87](https://doi.org/10.32592/nkums.15.2.87)

### How to Cite this Article:

Jahantigh D, Moghtaderi A, Narooie-Nejad M. Association between Polymorphism in *XRCC7* Gene (G6721T) and Risk of Multiple Sclerosis: A Case-control Study. J North Khorasan Univ Med Sci. 2023;15(2):87-92. DOI: 10.32592/nkums.15.2.87

Received: 20 Jan 2023

Accepted: 13 May 2023

### Keywords:

Multiple Sclerosis  
Single nucleotide  
polymorphism  
*XRCC7*

### Abstract

**Introduction:** The *XRCC7* gene, encoding the catalytic subunit of DNA-activated protein kinase (DNA-PKcs), is one of the most important genes in the DNA double-strand break (DSBs) repair. It is supposed that DNA repair gene malfunction is the main risk factor in various neurodegenerative diseases. The impact of *XRCC7* G6721T (rs7003908) polymorphism on the splicing regulation cause mRNA instability. Therefore, the current study aimed to assess the possible association between *XRCC7* G6721T polymorphism and MS susceptibility in a sample of Iranian population.

**Method:** This case-control study was performed on 113 MS patients versus 122 healthy controls. The genotype analysis of the *XRCC7* G6721T polymorphism was performed using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique.

**Results:** A significant statistical difference in the genotypic frequencies of TT between cases and controls was found ( $P=0.003$ ). The genotypic frequencies of the *XRCC7* G6721T polymorphism were not significantly different in MS patients compared to the control group under the dominant and recessive genetic models. Moreover, the T allele was the risk factor for MS ( $P=0.002$ ).

**Conclusion:** Our results provide evidence for a possible link between *XRCC7* and the development of MS in the Iranian population. Therefore, further studies with larger sample sizes are required to support the findings of this research.



## ارتباط بین پلی مورفیسم در ژن *XRCC7* (G6721T) و خطر ابتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس؛ مطالعه موردی شاهدهی

دانیال جهان تیغ<sup>۱،\* ID</sup>، علی مقتدری<sup>۲ ID</sup>، مهرناز نارویی نژاد<sup>۳،۴ ID</sup>

<sup>۱</sup>استادیار زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۳</sup>استاد مغز و اعصاب، گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۴</sup>دانشیار ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

\*نویسنده مسئول: دانیال جهان تیغ، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران. ایمیل:

daniel\_jahantigh@yahoo.com

DOI: 10.32592/nkums.15.2.87

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۳۰<br>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۳                           |
| مقدمه: ژن <i>XRCC7</i> کدکننده زیرواحد کاتالیزوری پروتئین کیناز فعال‌شده با DNA (DNA-PKcs)، یکی از ژن‌ها مهم در ترمیم شکستگی‌های دورشته‌ای DNA (DSBs) است. فرض بر این است که نقص عملکرد ژن ترمیم DNA عامل خطر اصلی در بیماری‌های تخریب‌کننده نورون مختلف باشد. تأثیر پلی مورفیسم <i>XRCC7</i> G6721T (rs7003908) بر روی تنظیم ویرایش که باعث بی‌ثباتی mRNA می‌شود، پیشنهاد شده است؛ از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط احتمالی بین پلی مورفیسم <i>XRCC7</i> G6721T و حساسیت به MS در نمونه‌ای از جمعیت ایرانی انجام شد. | واژگان کلیدی:<br>مالتیپل اسکلروزیس<br><i>XRCC7</i><br>پلی مورفیسم تکنوکلوتیدی |
| روش کار: این مطالعه موردی شاهدهی روی ۱۱۳ بیمار مبتلا به MS در مقابل ۱۲۲ فرد سالم انجام شد. تجزیه و تحلیل ژنوتیپ پلی مورفیسم <i>XRCC7</i> G6721T با استفاده از تکنیک PCR-RFLP انجام شد. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ با آزمون‌های آماری در سطح معناداری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                               |
| یافته‌ها: تفاوت آماری معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپی TT بین افراد مورد و شاهد مشاهده شد ( $P=۰/۰۳$ ). فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم <i>XRCC7</i> G6721T در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل، تحت مدل‌های ژنتیکی غالب و مغلوب، تفاوت معنی‌داری نداشت؛ علاوه بر این، آلل T عامل خطر برای بیماری MS بود ( $P=۰/۰۲$ ).                                                                                                                                                                                                                |                                                                               |
| نتیجه‌گیری: نتایج ما شواهدی را برای ارتباط احتمالی بین پلی مورفیسم ژن <i>XRCC7</i> و بروز بیماری MS در جمعیت ایرانی فراهم می‌کند؛ البته برای تأیید نتایج این تحقیق، به مطالعات بیشتر با افزایش حجم نمونه نیاز است.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                               |

### مقدمه

تولید بیش از حد ROS همراه با سوءعملکرد سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی یا مکانیسم‌های ترمیم، می‌تواند به ماکرومولکول‌ها، از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و به‌ویژه DNA آسیب برساند [۵]. نقص در مسیرهای ترمیم DNA در نورون‌های بیماران مبتلا به برخی از بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی گزارش شده است و ممکن است نتیجه تجمع جهش‌های مهم تخریب‌کننده عصبی باشد [۶]. استرس اکسیداتیو همراه با نقص در مکانیسم‌های ترمیم DNA به شکستگی DNA تک و دورشته‌ای و بی‌ثباتی ژنومی در سلول‌های عصبی منجر می‌شود [۷]. شایان ذکر است که بیش از ۱۵۰ ژن که در مسیرهای ترمیم DNA هسته‌ای و میتوکندری دخالت دارند، به‌طور متفاوت در ضایعات MS و بافت‌های طبیعی بیان می‌شوند [۴-۶]؛ علاوه بر این، مطالعات ژنتیکی افزایش درخور توجه آسیب DNA در ضایعات فعال MS را در مقایسه با بافت‌های عصبی

مالتیپل اسکلروزیس (MS)، یکی از بیماری‌های شایع دمی‌لینه‌کننده سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. MS به‌طور کلاسیک، با التهاب، تخریب تدریجی میلین و گلیوز در مغز و نخاع مشخص می‌شود. شیوع MS در بزرگسالان جوان، به‌ویژه جنس مؤنث، بیشتر است [۱، ۲]. پاتوژنز و علت دقیق این اختلال ناشناخته است و هیچ علت مشخصی برای MS وجود ندارد؛ با این حال، تعدادی از عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد این بیماری همکاری می‌کنند [۳]. شواهد روزافزونی نشان می‌دهند که استرس‌های اکسیداتیو، از جمله گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، نقش عمده‌ای در پاتوژنز MS و توسعه آن دارند [۴]. ROS به‌عنوان محصولی جانبی و طبیعی در طی متابولیسم طبیعی اکسیژن در سلول‌ها و همچنین، توسط عوامل استرس‌زای محیطی، مانند اشعه ماوراءبنفش و اشعه‌های یونیزان تولید می‌شود [۵].

طبیعی بیماران MS تأیید کرده‌اند [۶].

ژن‌های ترمیم DNA عوامل درخور توجهی در پیش‌گیری از آسیب ژنومی در نظر گرفته شده‌اند و به‌طور مداوم، کروموزوم‌ها را برای اصلاح آسیب‌های ناشی از عوامل برون‌زا (Exogenous)، مانند نور فرابنفش یا جهش‌زاهای درون‌زا (Endogenous)، بررسی می‌کنند. ترمیم نابجای شکستگی دورشته‌ای (DSB) به بی‌ثباتی ژنومی منجر می‌شود که یکی از مشخصه‌های اختلالات عصبی است [۸]. شکستگی‌های دورشته‌ای را دو مسیر ترمیم می‌کنند: نورترکیبی همولوگ (HR) و اتصال انتهایی غیرهمولوگ (NHEJ). در سلول‌های پستانداران، سیستم ترمیم انتهایی غیرهمولوگ (NHEJ) مسیر ترمیم غالب برای تعمیر شکستگی‌های دورشته‌ای DNA (DSBs) است [۹، ۱۰]. XRCC7 نقش اساسی در مسیر NHEJ ایفا می‌کند. XRCC7 یک ژن ترمیم‌کننده NHEJ است که زیرواحد کاتالیزوری پروتئین کیناز فعال‌شده DNA (DNA-PKcs) را کد می‌کند. DNA-PKcs برای اتصال DNA در مسیر اتصال انتهایی غیرهمولوگ که مسئول ترمیم اکثر DSBها است، ضروری است [۹، ۱۰]. در میان تغییرات ژنتیکی، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) شایع‌ترین است. یک SNP میزبان یک تغییر در توالی DNA است که شامل یک نوکلئوتید است. مکانیسم پشت این SNPها معمولاً شامل جهش/ جایگزینی نقطه‌ای، حذف، درج یا تکرار چندگانه جفت پایه است [۱۱]. پلی‌مورفیسم G6721T (rs7003908) در اینترون ۸ ژن XRCC7 یافت می‌شود که ممکن است باعث ناپایداری mRNA شود و فرایند پیرایش را تنظیم کند [۱۲]. ارتباط این پلی‌مورفیسم با برخی از سرطان‌ها [۱۳-۱۵] لوپوس [۱۶] و ناباروری مردانه [۱۷] بررسی شده است. پلی‌مورفیسم‌های متعددی در ژن‌های ترمیم‌کننده DNA به‌عنوان عوامل خطر احتمالی در بیماری MS بررسی شده‌اند [۱۸، ۱۹]؛ با این حال، ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژنی XRCC7 و خطر ابتلا به MS ناشناخته باقی مانده است؛ از این رو، در مطالعه حاضر، ارتباط پلی‌مورفیسم شایع XRCC7 G6721T و میزان ابتلا به بیماری MS بررسی شده است.

## روش کار

### جمع‌آوری نمونه، استخراج DNA و طراحی پرایمرها

این پروژه را کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تأیید کرده

است. افراد مطالعه‌شده در این مطالعه موردی‌شاهدی، ۱۱۳ بیمار MS تأییدشده بر اساس معیارهای McDonald [۲۰] و ۱۲۲ فرد کنترل بدون هیچ‌گونه بیماری عصبی و سیستمیک با سن، جنس و قومیت همسان‌شده با افراد سالم بودند (جدول ۱).

تمام بیماران از میان افراد مراجعه‌کننده به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان علی ابن ابی‌طالب (ع) زاهدان، جنوب شرق ایران انتخاب شدند. معیارهای انتخاب بیماران بر اساس تظاهرات بالینی، تجزیه و تحلیل CSF، مطالعات الکتروفیزیولوژیکی عمدتاً پتانسیل برانگیخته بصری (VEP) و مطالعات MRI مغز و نخاع بیماران بود. از همه شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شد که با توجه به اعلامیه هلسینکی و کدهای پذیرفته‌شده کمیته اخلاق دانشگاه تهیه شده بود.

برای نمونه‌گیری، از تمام افراد ۳ میلی‌لیتر خون محیطی در فالتکون‌های حاوی محلول ضدانعقاد EDTA گرفته شد. نمونه‌های خون تا زمان استخراج DNA از هسته گلبول‌های سفید خون در دمای  $20^{\circ}\text{C}$ - نگهداری شدند. استخراج DNA ژنومیک از خون و کنترل کیفیت ژنوم استخراج‌شده، با استفاده از کیت (Sinaclon, Iran)، بر اساس دستورالعمل کیت انجام گرفت. به‌منظور ارزیابی کمیت و کیفیت DNAهای استخراج‌شده و آگاهی از غلظت و درجه خلوص آن‌ها، از دستگاه نانودراپ و الکتروفورز روی ژل آگارز استفاده شد.

برای بررسی پلی‌مورفیسم ژنی XRCC7 G6721T ابتدا با استفاده از جفت‌پرایمرهایی با توالی Forward 5'-CGGCTGCCAA و Reverse 3'-CGTTCCTTCC و 5'-TGCCCTTAGTGTTTC و 3'-CCTGG-PCR انجام شد. برای اطمینان از تکثیر قطعات مدنظر، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱ درصد بارگذاری و با اتیدیوم‌بروماید رنگ‌آمیزی شد. شرایط انجام واکنش تکثیر شامل مرحله واسرشت اولیه در دمای  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۵ دقیقه، مرحله واسرشت در دمای  $94^{\circ}\text{C}$  به مدت ۳۵ ثانیه، مرحله اتصال در دمای  $66/4^{\circ}\text{C}$  به مدت ۴۰ ثانیه، مرحله تکثیر در دمای  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله تکثیر نهایی در دمای  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت شش دقیقه بود. برای اطمینان از تکثیر قطعات مدنظر، محصولات PCR به مدت ۴۰ دقیقه با ولتاژ ۹۰ ولت بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شدند.

جدول ۱. مشخصات سنی نمونه‌های مورد مطالعه

| مشخصه                           | بیماران MS (تعداد=۱۱۳ نفر) | کنترل (تعداد=۱۲۲ نفر) |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| مرد/زن                          | ۸۸/۲۵                      | ۹۴/۲۸                 |
| عودت‌کننده-بهبود یابنده (RR-MS) | ۹۲ (۸۱/۴٪)                 | -                     |
| پیشرونده ثانویه (SP-MS)         | ۱۴ (۱۲/۳٪)                 | -                     |
| پیشرونده اولیه (PP-MS)          | ۷ (۶/۱٪)                   | -                     |
| سن (سال)                        | $32/4 \pm 8/9$             | $30/8 \pm 10/2$       |
| سن شروع بیماری (سال)            | $28/6 \pm 8/6$             | -                     |

RR-MS: relapsing remitting MS; SP-MS: Secondary progressive MS; PP-MS: Primary progressive MS.

شدند. تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت و قومیت بین بیماران MS و گروه شاهد وجود نداشت؛ علاوه بر این، تفاوت چشمگیری بین انواع MS و سن شروع وجود نداشت (جدول ۱). برای بررسی پلی‌مورفیسم XRCC7 G6721T از تکنیک هضم آنزیمی با آنزیم‌های برش‌دهنده محصول (PCR – RFLP) استفاده شد. توزیع فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در جدول ۲ خلاصه شده است. فراوانی این پلی‌مورفیسم تکنوکلوئیدی (SNP) در افراد مبتلا به MS، در تعادل هاردی-واینبرگ قرار داشت؛ ولی توزیع فراوانی این SNP در افراد کنترل، خارج از این تعادل بود ( $P \leq 0.05$ ).

فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غالب GG پلی‌مورفیسم XRCC7 G6721T در افراد کنترل ۱۲/۲ درصد و در بیماران مبتلا به MS به میزان ۷ درصد مشاهده شد. فراوانی افراد هتروزیگوت GT این پلی‌مورفیسم در افراد گروه بیمار و گروه کنترل با یکدیگر تفاوت داشت که البته این تفاوت معنی‌دار نبود ( $P=0.41$ ). میزان بروز ژنوتیپ هموزیگوت موتانت TT پلی‌مورفیسم تکنوکلوئیدی XRCC7 G6721T خطر ابتلا به بیماری MS را به میزان ۲/۹ برابر افزایش داد که این افزایش از نظر آماری، معنی‌دار بود ( $P=0.03$ ). ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری MS با استفاده از مدل‌های مغلوب (Recessive) و غالب (Dominant) نیز بررسی شد که ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

فراوانی آلل موتانت T در بیماران مبتلا به MS بیش از ۶۵ درصد در مقایسه با فراوانی تقریباً ۵۵ درصدی افراد کنترل مشاهده شد که نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار احتمال ابتلا به بیماری MS به میزان ۱/۵ برابر بود ( $P=0.02$ ).

در مرحله بعد، قطعه تکثیر یافته که طولی در حدود ۳۶۸bp داشت، تحت اثر آنزیم PvuII (Thermo Fisher Scientific, USA) قرار گرفت. در صورتی‌که ناحیه ۶۷۲۱ از ژن XRCC7 واجد نوکلئوتید T باشد، توسط این آنزیم برش خواهد خورد؛ اما اگر در این ناحیه نوکلئوتید G مستقر باشد، برش نخواهد خورد. برای بررسی اثر آنزیم و مشاهده الگوی برش، نمونه‌ها روی ژل آگارز ۲/۵ درصد الکتروفورز شدند و ژل به روش اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شد. در صورتی‌که قطعه مدنظر برش خورده باشد، دو باند ۲۷۴bp و ۹۴bp مشاهده‌پذیر خواهند بود (شکل ۱). برای تأیید نتایج، حدود یک‌سوم نمونه‌ها به‌طور تصادفی از میان هر دو گروه بیمار و کنترل انتخاب و دوباره ژنوتیپ آن‌ها بررسی شدند که نتایج حاصل ۱۰۰ درصد سازگار بودند.

### آنالیزهای آماری

مقایسه فراوانی آللی و ژنتیکی بین دو گروه بیمار و سالم از Chi-square test با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک و نسبت شانس (Odd Ratio) در بین گروه‌های بیمار و کنترل محاسبه شد. در این پژوهش، سطح معنی‌داری ۰/۰۵ به‌عنوان مقدار معنی‌دار شدن آنالیزهای آماری در نظر گرفته شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (SPSS Inc., IL, Chicago)، آنالیز شدند.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر، ۱۱۳ بیمار MS با میانگین سن  $32.4 \pm 8.9$  سال (۸۸ زن و ۲۵ مرد) و ۱۲۲ فرد سالم با میانگین سنی  $30.8 \pm 10.2$  سال (۹۴ زن و ۲۸ مرد) برای پلی‌مورفیسم XRCC7 G6721T بررسی

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم XRCC7 G6721T در بین بیماران MS و گروه کنترل

| ژنوتیپ                    | بیماران MS (تعداد=۱۱۳ نفر) | کنترل (تعداد=۱۲۲ نفر) | OR (CI 95%)      | p-value |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------|---------|
| <b>مدل Co-dominant</b>    |                            |                       |                  |         |
| هموزیگوت غالب GG          | ۸ (۷/۰٪)                   | ۱۵ (۱۲/۳٪)            |                  |         |
| هتروزیگوت GT              | ۶۲ (۵۴/۸٪)                 | ۷۹ (۶۴/۷٪)            | ۱/۴۷ (۰/۵۸-۳/۶۹) | ۰/۴۱    |
| هموزیگوت مغلوب TT         | ۴۳ (۳۸/۰٪)                 | ۲۸ (۲۲/۹٪)            | ۲/۸۷ (۱/۰۷-۷/۶۸) | ۰/۰۳    |
| <b>مدل Dominant</b>       |                            |                       |                  |         |
| GG                        | ۸ (۷/۰٪)                   | ۱۵ (۱۲/۳٪)            |                  |         |
| GT+TT                     | ۱۰۵ (۹۲/۳٪)                | ۱۰۷ (۸۷/۷٪)           | ۱/۸۴ (۰/۷۴-۴/۵۲) | ۰/۱۸    |
| <b>مدل Recessive</b>      |                            |                       |                  |         |
| GT+TT                     | ۱۰۵ (۹۲/۳٪)                | ۱۰۷ (۸۷/۷٪)           |                  |         |
| TT                        | ۴۳ (۳۸/۰٪)                 | ۲۸ (۲۲/۹٪)            | ۱/۵۶ (۰/۹۰-۲/۷۰) | ۰/۱۰    |
| <b>آلل‌ها</b>             |                            |                       |                  |         |
| G                         | ۷۸ (۳۴/۵٪)                 | ۱۰۹ (۴۴/۶٪)           |                  |         |
| T                         | ۱۴۸ (۶۵/۴٪)                | ۱۳۵ (۵۵/۳٪)           | ۱/۵۳ (۱/۰۵-۲/۲۳) | ۰/۰۲    |
| تعادل هاردی-واینبرگ (HWE) | ۰/۰۷۵                      | ۰/۰۰۲                 |                  |         |

شکاف التهابی در CNS، تخریب میلین، از دست دادن آکسون و ناتوانی برگشت‌ناپذیر منجر می‌شود [۱-۳]. تحقیقات مختلفی در سرتاسر جهان برای روشن شدن ارتباط بین اجزای مختلف سیستم‌های ترمیم DNA و خطر ابتلا به MS انجام شده است. در مطالعات قبلی، ارتباط بین

### بحث

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از اختلالات برجسته نورودژنراتیو در جهان است که جزء واکنش‌های ابتدایی خودایمنی است که به ایجاد

عصبی ارزیابی شده‌اند [۷].

پلی‌مورفیسم ژنتیکی  $XRCC7\ 6721G>T$  با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های لوسمی حاد میلوئیدی (AML) [۱۳]، گلیوما [۱۴]، سرطان مثانه [۱۵] و بیماری خودایمن لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) [۱۶] و همچنین، ناباروری مردانه [۱۷] مرتبط است؛ درحالی‌که مطالعات دیگر ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان‌های کلیوی و تیروئیدی گزارش نکرده‌اند [۲۳، ۲۴]. نقص و تغییرات در پیرایش pre-mRNA این ژن به‌عنوان مکانیسم رایج بیماری‌زا در چندین مطالعه نشان داده شده است [۲۵، ۲۶]؛ علاوه بر این، نتایج تحلیل‌های بیوانفورماتیکی گذشته نشان داده‌اند که جایگزینی متقاطع (Transversion) آلل G به آلل T در  $XRCC7\ 6721$  پتانسیل بالقوه‌ای را برای تغییر فرایند اسپلایسینگ این ژن دارد [۱۷]. بااین‌حال، اهمیت عملکردی پلی‌مورفیسم اینترون  $XRCC7\ 6721T$  ناشناخته است. این پلی‌مورفیسم تکنوکلوئیدی ممکن است با تأثیر بر ویرایش mRNA ژن  $XRCC7$  سطح بیان پروتئین آن را کاهش دهد که این امر می‌تواند بر مسیر ترمیم DNA تأثیر بگذارد و در نتیجه، مقاومت سلول‌ها در برابر عوامل ژنوتوکسیک (Genotoxic) بیماران مبتلا به MS را کاهش دهد؛ اگرچه، این احتمالات باید در مطالعات آینده بررسی شوند.

### نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، این مطالعه شواهدی را ارائه می‌دهد که پلی‌مورفیسم تکنوکلوئیدی  $XRCC7\ 6721T$  ممکن است عامل خطر برای ایجاد MS در جمعیت جنوب شرقی ایران باشد. از آنجایی که این اولین مطالعه‌ای است که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم  $XRCC7$  و حساسیت به MS را گزارش می‌کند، برای تأیید یافته‌های ما، مطالعات بیشتری با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر در جمعیت‌های قومی مختلف توصیه می‌شود.

### سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی معاونت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان [شماره کمک‌هزینه ۶۰۹۱] انجام شده است.

### تعارض منافع

نویسندگان تعارض منافع ندارند.

### References

- Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The immune response in multiple sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:121-139. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052920-040318 PMID: 34606377
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. DOI: 10.1111/ene.13819 PMID: 30300457
- Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a028951. DOI: 10.1101/cshperspect.a028951 PMID: 29440325
- Vodjani M, Salehi Z, Izad M. The influence of reactive oxygen

پلی‌مورفیسم ژن‌های برخی از سیستم‌های ترمیم DNA و بیماری MS تأیید شده است. علاوه بر نقش پلی‌مورفیسم‌ها در پاتوژنز MS، تناوب در سطح بیان ژن‌های سیستم ترمیم نیز در لنفوسیت‌های بیماران MS شناسایی شده است [۴-۶].

در مطالعه حاضر، ارتباط احتمالی پلی‌مورفیسم ژن  $XRCC7\ 6721T$  به‌منظور یافتن ارتباط این پلی‌مورفیسم با بروز و پیشرفت بیماری MS بررسی شد. به‌عنوان گزارش اولیه، بین پلی‌مورفیسم  $XRCC7\ 6721T$  در بیماران MS، در جمعیت جنوب شرقی ایران، در هر دو سطح ژنوتیپ و آللی تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت مغلوب TT در پلی‌مورفیسم تکنوکلوئیدی  $XRCC7\ 6721T$  به‌طور معنی‌داری بین بیماران MS و گروه کنترل سالم متفاوت بود؛ علاوه بر این، نتایج این پژوهش نشان داد که آلل موتانت T این پلی‌مورفیسم می‌تواند عامل خطری برای ابتلا به MS باشد.

اگرچه علت و پاتوژنز دقیق MS هنوز ناشناخته است، شواهد درخور توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری دارد [۴]. تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ناشی از نبود تعادل بین تولید بیش از حد استرس اکسیداتیو و عملکرد نادرست دفاع آنتی‌اکسیدانی و مکانیسم‌های ترمیم است که می‌تواند به ماکرومولکول‌ها، به‌ویژه DNA، آسیب برساند [۵]؛ علاوه بر این، گسترش بی‌ثباتی ژنومی در سلول‌های عصبی احتمالاً باعث کاهش الیگودندروسیت، از دست دادن غلاف میلین و تخریب آکسون می‌شود [۲۱].

آسیب DNA از هر دو منبع درون‌زا و برون‌زا به‌طور مداوم، یکپارچگی ژنومی DNA هسته‌ای و DNA میتوکندری را با مشکل مواجه می‌کند. خوشبختانه، فرایندهای ترمیم DNA به حفظ ثبات ژنتیکی کمک می‌کنند و در حفظ سلامت سیستم ایمنی و عصبی نقش مهمی دارند [۲۲]. آسیب DNA اکسیداتیو یکی از رویدادهای تشخیص‌پذیر اولیه در چندین بیماری عصبی است که اغلب، قبل از شروع علائم بالینی است [۴-۶]؛ علاوه بر این، اختلالات سیستم ترمیم DNA در نورون‌های بیمارانی که از یکی از چندین بیماری تخریب‌کننده عصبی رنج می‌برند، گزارش شده است که ممکن است باعث تجمع جهش‌هایی شود که برای نورودژنراتیو مهم است. انواع پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های ترمیم DNA، به‌عنوان عوامل خطر بالقوه برای بیماری آلزایمر (AD)، بیماری پارکینسون، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و سایر اختلالات

- species in the immune system and pathogenesis of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2020;2020:1-14. DOI: 10.1155/2020/5793817 PMID: 32789026
- Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol*. 2016;277:58-67. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.11.010 PMID: 26626971
- Karahalil B, Orhan G, Ak F. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms and the levels of serum ROS in the susceptibility to multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;139:288-294. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.10.028 PMID: 26562193

7. Fenster RJ, Suh J. The double-edged sword of the double-stranded break. *Neuropsychopharmacology*. 2023;**48**(1):230-231. DOI: 10.1038/s41386-022-01403-4 PMID: 35931813
8. Provasek VE, Mitra J, Malojirao VH, Hegde ML. DNA double-strand breaks as pathogenic lesions in neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(9):4653. DOI: 10.3390/ijms23094653 PMID: 35563044
9. Chang HH, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;**18**(8):495-506. DOI: 10.1038/nrm.2017.48 PMID: 28512351
10. Stinson BM, Loparo JJ. Repair of DNA double-strand breaks by the nonhomologous end joining pathway. *Annu Rev Biochem*. 2021;**90**:137-164. DOI: 10.1146/annurev-biochem-080320-110356 PMID: 33556282
11. Kyrodimos E, Chrysovergis A, Mastronikolis N, Papanastasiou G, Tsiambas E, Spyropoulou D, et al. The Landscape of single nucleotide polymorphisms in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Diagn Progn*. 2023;**3**(1):26-30. DOI: 10.21873/cdp.10175 PMID: 36632585
12. Siple JD, Menninger JC, Hartley KO, Ward DC, Jackson SP, Anderson CW. Gene for the catalytic subunit of the human DNA-activated protein kinase maps to the site of the XRCC7 gene on chromosome 8. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;**92**(16):7515-7519. DOI: 10.1073/pnas.92.16.7515 PMID: 7638222
13. Farokhian F, Beyzaei Z, Ramzi M, Geramizadeh B Association between genetic polymorphism of XRCC7 (G6721T) and acute lymphoblastic leukemia risk. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020;**21**(1):1-4. DOI: 10.21203/rs.2.19204/v1
14. Wang LE, Bondy ML, Shen H, El-Zein R, Aldape K, Cao Y, et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of glioma. *Cancer Res*. 2004;**64**(16):5560-5563. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2181 PMID: 15313891
15. Zhi Y, Yu J, Liu Y, Wei Q, Yuan F, Zhou X, et al. Interaction between polymorphisms of DNA repair genes significantly modulated bladder cancer risk. *Int J Med Sci*. 2012;**9**(6):498-505. DOI: 10.7150/ijms.4799 PMID: 22927776
16. Jahantigh D, Salimi S, Mousavi M, Moossavi M, Mohammadoo-Khorasani M, Narooie-nejad M, et al. Association between functional polymorphisms of DNA double-strand breaks in repair genes XRCC5, XRCC6 and XRCC7 with the risk of systemic lupus erythematosus in South East Iran. *DNA Cell Biol*. 2015;**34**(5):360-366. DOI: 10.1089/dna.2014.2465 PMID: 25756210
17. Jahantigh D, Hosseinzadeh Colagar A. XRCC5 VNTR, XRCC6-61C>G, and XRCC7 6721G>T gene polymorphisms associated with male infertility risk: evidences from case-control and in silico studies. *Int J Endocrinol*. 2017;**2017**:4795076. DOI: 10.1155/2017/4795076 PMID: 28421111
18. Jahantigh D, Moghtaderi A, Narooie-Nejad M, Mousavi M, Moossavi M, Salimi S, et al. Carriage of 2R allele at VNTR polymorphous site of XRCC5 gene increases risk of multiple sclerosis in an Iranian population. *Russ J Genet*. 2017;**53**(1):147-152. DOI: 10.1134/S102279541612005X
19. Kichi ZA, Khani HF, Sahraian MA, Dosti R, Behmanesh M. Association of two polymorphisms in MSH2 and XRCC1 genes with multiple sclerosis in Iranian population. *Physiol Pharmacol*. 2016;**20**:83-89.
20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;**17**(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PMID: 29275977
21. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2011;**134**(7):1914-1924. DOI: 10.1093/brain/awr128 PMID: 21653539
22. Maguina M, Kang PB, Tsai AC, Pacak CA. Peripheral neuropathies associated with DNA repair disorders. *Muscle Nerve*. 2023;**67**(2):101-110. DOI: 10.1002/mus.27721 PMID: 36190439
23. Hirata H, Hinoda Y, Matsuyama H, Tanaka Y, Okayama N, Suehiro Y, et al. Polymorphisms of DNA repair genes are associated with renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;**342**(4):1058-1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.02.030 PMID: 16510122
24. Sturgis EM, Zhao C, Zheng R, Wei Q. Radiation response genotype and risk of differentiated thyroid cancer: a case-control analysis. *Laryngoscope*. 2005;**115**(6):938-945. DOI: 10.1097/01.MLG.0000163765.88158.86 PMID: 15933498
25. Douglas AG, Wood MJ. RNA splicing: disease and therapy. *Brief Funct Genom*. 2011;**10**(3):151-164. DOI: 10.1093/bfpg/elr020 PMID: 21628314
26. Tazi J, Bakkour N, Stamm S. Alternative splicing and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;**1792**(1):14-26. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.09.017 PMID: 18992329