

# Đa hình đơn nucleotide rs1799794 của gen XRCC3 trên bệnh nhân ung thư vú

Nguyễn Thị Thu Thảo<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Thúy<sup>1</sup>, Vương Vũ Việt Hà<sup>2</sup>,  
Trần Huy Thịnh<sup>1</sup>, Nguyễn Viết Tiến<sup>1</sup>, Trần Văn Khánh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bưu điện

Ngày nhận bài 1/12/2020; ngày chuyển phản biện 7/12/2020; ngày nhận phản biện 22/1/2021; ngày chấp nhận đăng 25/1/2021

## Tóm tắt:

Một số đa hình đơn nucleotide của gen XRCC3, trong đó có rs1799794, ảnh hưởng đến quá trình sửa chữa DNA và do đó ảnh hưởng đến nguy cơ mắc ung thư ở người. Nghiên cứu này có mục tiêu xác định sự phân bố của SNP rs1799794, đồng thời đánh giá mối liên quan giữa SNP này với nguy cơ mắc ung thư vú. Nghiên cứu được tiến hành trên 208 bệnh nhân ung thư vú và 208 phụ nữ khỏe mạnh có độ tuổi tương ứng. Kỹ thuật enzyme cắt giới hạn (PCR-RFLP) được áp dụng để xác định đa hình gen. Kết quả cho thấy: tỷ lệ alen A và G ở nhóm bệnh là 0,575 và 0,425, ở nhóm chứng là 0,548 và 0,452. Tỷ lệ kiểu gen AA, AG, GG ở nhóm bệnh là 34,6, 45,7 và 19,7%; ở nhóm chứng là 33,2, 43,3 và 23,5%. Kiểu gen AG có liên quan tới sự khởi phát sớm của ung thư vú, làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm ≤45 tuổi. Kiểu gen GG có tác dụng bảo vệ, làm giảm nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm ≤45 tuổi.

**Từ khóa:** gen XRCC3, SNP rs1799794, ung thư vú.

**Chỉ số phân loại:** 3.1

## **Đặt vấn đề**

Ung thư vú là bệnh lý ung thư phổ biến hàng đầu ở phụ nữ, đứng thứ hai trên thế giới sau ung thư phổi. Năm 2018, thế giới ghi nhận 2,09 triệu trường hợp mắc ung thư vú, chiếm 11,6% tổng số ca mắc ung thư mới. Căn bệnh này đứng thứ hai trong những nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở phụ nữ [1].

Có nhiều cơ chế gây ung thư nói chung và ung thư vú nói riêng, trong đó hiện tượng đứt gãy cả 2 mạch của phân tử DNA do tác nhân gây ung thư là loại tổn thương nguy hiểm nhất, có vai trò trong hình thành và tiến triển của khối u, đồng thời gây mất ổn định bộ gen của tế bào [2, 3]. Để chống lại cơ chế này, cơ thể sản xuất ra họ protein RAD51 có vai trò bảo vệ và sửa chữa lại phân tử DNA, đảm bảo sự ổn định của phân tử [4]. XRCC3 là một trong những protein trong họ protein RAD51. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh các đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphism-SNP) của gen XRCC3 có thể làm thay đổi thành phần của protein được mã hóa, ảnh hưởng tới chức năng sửa chữa DNA và do đó ảnh hưởng đến sự xuất hiện của ung thư nói chung và ung thư vú nói riêng. Mối liên quan giữa SNP với nguy cơ sinh ung thư ở các cá thể khác nhau là khác nhau. SNP rs1799794 của gen XRCC3 đã được một số nghiên cứu trên thế giới phân tích về vai trò với bệnh lý ung thư vú [5-8]. Tuy nhiên, những kết quả thu được chưa

thống nhất: một số nghiên cứu cho thấy sự liên quan giữa SNP rs1799794 với bệnh lý ung thư vú có ý nghĩa thống kê [5-7], một số nghiên cứu khác cho rằng không có mối liên quan giữa SNP rs1799794 với nguy cơ mắc bệnh [8].

Tại Việt Nam, chưa có những nghiên cứu về đa hình đơn nucleotide của gen XRCC3 trên bệnh nhân ung thư vú. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu: 1) Xác định sự phân bố đa hình đơn nucleotide rs1799794 của gen XRCC3 trên bệnh nhân ung thư vú và nhóm đối chứng tại Việt Nam; 2) Đánh giá mối liên quan giữa đa hình này với nguy cơ mắc bệnh ung thư vú.

## **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

### **Đối tượng**

Nhóm bệnh: 208 bệnh nhân ung thư vú được điều trị tại Bệnh viện K. Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú bằng lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học. Loại trừ những bệnh nhân mắc ung thư khác phối hợp, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: 208 phụ nữ là những người khỏe mạnh thông qua các đợt khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, tiền sử không mắc ung thư các loại, độ tuổi tương ứng với nhóm bệnh. Loại trừ những đối tượng từ chối tham gia nghiên cứu.

\*Tác giả liên hệ: Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

# Single nucleotide polymorphism rs1799794 in XRCC3 gene on breast cancer patients

Thi Thu Thao Nguyen<sup>1</sup>, Thu Thuy Nguyen<sup>1</sup>,  
Vu Viet Ha Vuong<sup>2</sup>, Huy Thinh Tran<sup>1</sup>,  
Viet Tien Nguyen<sup>1</sup>, Van Khanh Tran<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi Medical University

<sup>2</sup>Hospital of Post and Telecommunications

Received 1 December 2020; accepted 25 January 2021

## Abstract:

The single nucleotide polymorphisms of the XRCC3 gene including rs1799794 affect the DNA double-strand break/repair. Therefore, it plays a critical part in the initiation of carcinogenesis. This study aimed to investigate the distribution of rs1799794 and the association between rs1799794 and breast cancer risk. The study was performed in 208 Vietnamese females suffering from breast cancer and 208 age-matched normal healthy controls. DNA was extracted from whole blood whilst genotyping was conducted using PCR-RFLP. The results show that the frequency of the A and G allele in the case group are 0.575 and 0.425, in the control group are 0.548 and 0.452. The frequency of AA, AG, GG genotype in the case group are 34.6, 45.7, and 19.7%; in the control group are 33.2, 43.3, and 23.5%. AG genotype of rs1799794 associated with disease onset early of breast cancer, increasing the risk of breast cancer among those who were 45 years old and younger. The GG genotype has protective effects and reduces the risk of breast cancer in the age group  $\leq 45$  years.

**Keywords:** breast cancer, SNP rs1799794, XRCC3.

**Classification number:** 3.1

## Phương pháp

### Quy trình nghiên cứu:

Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ 2 ml mẫu máu chứa chất chống đông EDTA. Quy trình tách chiết được thực hiện theo hướng dẫn của công ty sản xuất kit Promega Wizard Genomic DNA Purification. Sử dụng máy NanoDrop 2000c để đo nồng độ DNA và độ tinh sạch thông qua tỷ lệ A260/280.

Xác định kiểu gen sử dụng kỹ thuật PCR-RFLP: đoạn DNA chứa SNP rs1799794 của gen XRCC3 được khuếch đại với cặp mồi có trình tự: mồi xuôi: 5'-TGAGGCGCCTAATCAGC-3'; mồi ngược: 5'-ACCTGACACAGTTCGTCGC-3'. Sản phẩm PCR thu được có kích thước 293 bp. Thành phần phản ứng PCR (thể tích 10  $\mu$ l) gồm: 1,8  $\mu$ l H<sub>2</sub>O, 5  $\mu$ l Taq DNA polymerase, 0,6  $\mu$ l mồi xuôi, 0,6  $\mu$ l mồi ngược, 2  $\mu$ l DNA. Chu trình nhiệt của phản ứng: 94°C trong 5 phút, sau đó lặp lại 35 chu kỳ luân nhiệt: [94°C/30 giây, 55°C/30 giây, 72°C/30 giây], bước tiếp theo 72°C trong 10 phút. Bảo quản sản phẩm ở 4°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% với điện thế 100 V trong 20 phút.

Xác định SNP rs1799794 của gen XRCC3 bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn FokI. Sản phẩm sau khi cắt enzyme được điện di trên gel agarose 3%. Các kiểu gen khác nhau được xác định dựa vào số lượng và kích thước các băng điện di trên gel: kiểu gen AA cho 2 băng có kích thước lần lượt 100 bp và 193 bp, kiểu gen AG cho 3 băng có kích thước lần lượt 100 bp, 193 bp, 293 bp, kiểu gen GG cho 1 băng có kích thước 293 bp.

Ba mẫu DNA tách chiết bất kỳ đại diện cho ba kiểu gen được chọn giải trình tự để kiểm tra độ chính xác của phương pháp enzyme cắt giới hạn.

**Xử lý số liệu:** sử dụng phần mềm phân tích SPSS 20.0 để phân tích thống kê. Tỷ lệ kiểu gen và alen trong nhóm bệnh và nhóm chứng được so sánh bằng cách sử dụng kiểm định  $\chi^2$  hoặc test Fisher (kiểm định 2 phía). Tiến hành phân tích mối liên quan của kiểu gen với bệnh ung thư vú bằng hồi quy logistic đa biến để tính tỷ suất chênh (OR) với khoảng tin cậy 95% (CI). Đối tượng nghiên cứu được chia thành các nhóm dựa trên nhóm tuổi ( $\leq 45$ , 45-54,  $> 54$ ).

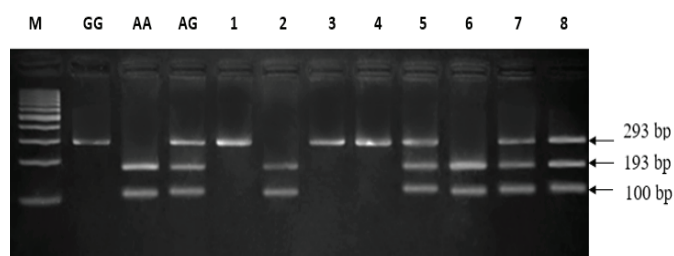
## Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo Chứng nhận chấp thuận số 107/HĐĐĐĐHYHN. Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.

### Kết quả

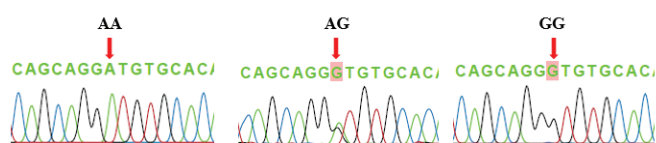
Độ tuổi phát hiện bệnh của nhóm bệnh từ 23 đến 73 tuổi, trung bình 47,36±9,72 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bệnh trong độ tuổi ≤45 là nhiều nhất (44,7%), tỷ lệ phát hiện bệnh thấp hơn ở nhóm tuổi 45-54 (31,7%), và ít nhất ở nhóm >54 tuổi (23,6%).

Điện di sản phẩm cắt của SNPs cho thấy các băng DNA rõ nét, phân tách rõ ràng, kích thước phù hợp với từng kiểu gen (hình 1).



**Hình 1.** Kết quả điện di sản phẩm cắt đoạn gen XRCC3 bằng enzyme FokI ở bệnh nhân ung thư vú. M: marker 100 bp, GG: mẫu chứng mang kiểu gen GG, AA: mẫu chứng mang kiểu gen AA, AG: mẫu chứng mang kiểu gen AG; kiểu gen AA (2,6), kiểu gen AG (5,7,8), kiểu gen GG (1,3,4).

Sản phẩm PCR-RFLP của các kiểu gen AA, AG và GG được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen (hình 2) và so sánh với trình tự chuẩn của gen XRCC3 trên ngân hàng gen (Genebank) (NG\_011516-c.316A>G). Kết quả giải trình tự thu được trùng khớp với kết quả xác định kiểu gen bằng phương pháp PCR-RFLP.



**Hình 2.** Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR đoạn gen XRCC3 chứa SNP rs1799794 của các bệnh nhân mang kiểu gen AA, AG, GG.

Kết quả xác định đa hình nucleotide rs1799794 trên bệnh nhân ung thư vú bằng phương pháp RFLP được thể hiện ở bảng 1. Tỷ lệ allele A là 0,575 và allele G là 0,425 ở nhóm bệnh. Tỷ lệ này cũng tương tự ở nhóm chứng, allele A chiếm 0,548 và allele G là 0,452. Sự phân bố tỷ lệ allele giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,442. Tỷ lệ các kiểu gen AA, AG, GG lần lượt là 34,6, 45,7, 19,7% ở nhóm bệnh và tương ứng là 33,2, 43,3, 23,6% ở nhóm chứng. Sự phân bố các kiểu gen giữa 2 nhóm này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,634.

**Bảng 1.** Phân bố của SNP rs1799794 và mối liên quan giữa SNP rs1799794 và nguy cơ mắc ung thư vú.

Kiểu alen, kiểu gen	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p	
	n	%	n	%			
Kiểu alen	A	239	57,5	228	54,8	1,113 (0,847-1,464)	0,442
	G	177	42,5	188	45,2		
Kiểu gen	AA	72	34,6	69	33,2		0,634
	AG	95	45,7	90	43,3		
AA và GG	AA	72	63,7	69	58,5	1,247 (0,734-2,119)	0,414
	GG	41	36,3	49	41,5		
AA và AG	AA	72	43,1	69	43,4	0,989 (0,638-1,532)	0,959
	AG	95	56,9	90	56,6		
AG và GG	AG	95	69,9	90	64,7	1,262 (0,761-2,091)	0,367
	GG	41	30,1	49	35,3		
AA và AG+GG	AA	72	34,6	69	33,2	1,066 (0,711-1,601)	0,756
	AG+GG	136	65,4	139	66,8		
AA+AG và GG	AA+AG	167	80,3	159	76,4	1,255 (0,786-2,005)	0,341
	GG	41	19,7	49	23,6		
AG và AA+GG	AG	95	45,7	90	43,3	1,102 (0,749-1,623)	0,622
	AA+GG	113	54,3	118	56,7		

Khi phân tích sâu hơn bằng cách so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen theo mô hình di truyền khác như: đồng hợp (GG với AA), dị hợp (AG với AA và AG với GG), mô hình di truyền trội (GG+AG với AA), mô hình di truyền lặn (GG với AA+AG), mô hình siêu trội (AG với AA+GG) không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, khi phân tích mối liên quan của SNP rs1799794 với nguy cơ mắc ung thư vú theo nhóm tuổi phát hiện bệnh của nhóm bệnh và nhóm tuổi tương ứng của nhóm chứng cho thấy: trong nhóm ≤45 tuổi, tỷ lệ các kiểu gen AA, AG, GG của nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,043. Tỷ lệ AG và GG của nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ GG ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng 2,793 lần với p=0,013, OR=2,793, khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1,230 đến 6,340 không chứa 1. Tỷ lệ AA+AG và GG của nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ GG ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng 2,388 lần với p=0,024, OR=2,388, khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1,105 đến 5,161 không chứa 1. Tỷ lệ AG và AA+GG của nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ AG ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng 1,839 lần với p=0,042, OR=1,839, khoảng tin cậy 95% của OR nhận giá trị từ 1,018 đến 3,320 không chứa 1. Kết quả thể hiện trên bảng 2.

**Bảng 2. Mối liên quan giữa SNP rs1799794 và nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm ≤45 tuổi.**

Nhóm tuổi	Kiểu alen	kiểu gen	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p
			n	%	n	%		
≤45	Kiểu alen	A	111	59,7	95	54	1,262 (0,832-1,914)	0,274
		G	75	40,3	81	46		
	Kiểu gen	AA	30	32,3	30	34,1		0,043
		AG	51	54,8	35	39,8		
		GG	12	12,9	23	26,1		
	AA và GG	AA	30	71,4	30	56,6	1,917 (0,809-4,539)	0,137
		GG	12	28,6	23	43,4		
	AA và AG	AA	30	37	30	46,2	0,686 (0,353-1,333)	0,266
		AG	51	63	35	53,8		
	AG và GG	AG	51	81	35	60,3	2,793 (1,230-6,340)	0,013
		GG	12	19	23	39,7		
	AA và AG+GG	AA	30	32,3	30	34,1	0,921 (0,496-1,710)	0,793
		AG+GG	63	67,7	58	65,9		
	AA+AG và GG	AA+AG	81	87,1	65	73,9	2,388 (1,105-5,161)	0,024
		GG	12	12,9	23	26,1		
	AG và AA+GG	AG	51	54,8	35	39,8	1,839 (1,018-3,320)	0,042
		AA+GG	42	45,2	53	60,2		

Tuổi phát hiện bệnh trung bình của các kiểu gen của SNP rs1799794 khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,216$  (bảng 3). Tuy nhiên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa cặp kiểu gen AG và GG trong ba nhóm tuổi phát hiện bệnh: tỷ lệ cặp kiểu gen AG và GG của nhóm ≤45 tuổi và nhóm 45-54 tuổi khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ AG của nhóm ≤45 tuổi cao hơn nhóm 45-54 tuổi 2,72 lần. Tỷ lệ cặp kiểu gen AG và GG của nhóm ≤45 tuổi và nhóm >54 tuổi khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ AG của nhóm ≤45 tuổi cao hơn nhóm >54 tuổi 2,908 lần.

**Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP rs1799794 với tuổi phát hiện bệnh trung bình và giữa cặp kiểu gen AG và GG với các nhóm tuổi phát hiện bệnh.**

rs1799794	AA		AG		GG		p
	n	Tuổi	n	Tuổi	n	Tuổi	
Tuổi phát hiện bệnh trung bình	72	47,76	95	46,21	41	49,29	0,216
Nhóm tuổi	AG và GG		OR		p		
	AG	GG					
≤45	n	51	12			2,720 (1,119-6,613)	0,025
	%	81	19				
45-54	n	25	16			1,069 (0,416-2,748)	0,890
	%	61	39				
45-54	n	25	16			2,908 (1,130-7,482)	0,024
	%	61	39				
>54	n	19	13				
	%	59,4	40,6				
≤45	n	51	12			2,908 (1,130-7,482)	0,024
	%	81	19				
>54	n	19	13				
	%	59,4	40,6				

**Bàn luận**

Tuổi phát hiện bệnh trung bình trong nghiên cứu là 47,36 tuổi, tương đồng với kết quả nghiên cứu trước đó của Ali và cs (2016) [6] cho kết quả tuổi phát hiện bệnh trung bình là 48 tuổi. Ung thư vú trong nghiên cứu gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi tiền mãn kinh (≤45 tuổi), có sự khác biệt so với nghiên cứu của Dumitrescu và Cotarla (2005) [9] gặp nhiều nhất ở độ tuổi mãn kinh (45-54 tuổi). Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về gen, lối sống, thổ nhưỡng và các tác động ngoại cảnh. Tác động tổng hợp của các yếu tố này ảnh hưởng đến sự khởi phát ung thư vú, tuổi khởi phát bệnh trong nghiên cứu này xảy ra sớm hơn.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, không có mối liên quan giữa SNP rs1799794 của gen XRCC3 với nguy cơ mắc ung thư vú. Phân tích theo nhóm tuổi cho thấy, nhóm ≤45 tuổi có mối liên quan giữa các kiểu gen của SNP rs1799794 với nguy cơ mắc ung thư vú ( $p=0,043$ ). Phân tích theo các mô hình di truyền cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các cặp kiểu gen của nhóm bệnh và nhóm chứng: theo mô hình dị hợp, tỷ lệ mắc ung thư vú của nhóm kiểu gen GG thấp hơn 2,793 lần so với nhóm kiểu gen AG với  $p=0,013$ ; theo mô hình di truyền lặn, tỷ lệ mắc ung thư vú ở nhóm kiểu gen GG thấp hơn 2,388 lần so với nhóm kiểu gen AA+AG với  $p=0,024$ ; theo mô hình siêu trội, tỷ lệ mắc ung thư vú ở nhóm kiểu gen AG cao hơn 1,839 lần so với nhóm kiểu gen AA+GG với  $p=0,042$ . Như vậy, kiểu gen GG có tác dụng làm giảm nguy cơ ung thư vú, kiểu gen AG làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú trước độ tuổi mãn kinh (≤45 tuổi). Các nghiên cứu trên thế giới về SNP rs1799794 cho kết quả không thống nhất giữa các loại ung thư khác nhau, và nghiên cứu trên cùng một loại ung thư cũng cho kết quả mâu thuẫn giữa các quần thể nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu về rs1799794 trên bệnh nhân ung thư vú trong quần thể người Đài Loan của Su và cs (2015) [10] cho kết quả rs1799794 không liên quan đến nguy cơ mắc ung thư vú với  $p=0,5195$ . Một nghiên cứu phân tích gộp của X.-F. He (2012) [8] trên quần thể đa chủng tộc cũng cho kết quả không có mối liên quan giữa rs1799794 với nguy cơ mắc ung thư vú. Một số nghiên cứu khác cho thấy có mối liên quan giữa rs1799794 với nguy cơ mắc ung thư vú: nghiên cứu của Ali và cs (2016) [6] cho kết quả SNP rs1799794 làm giảm nguy cơ ung thư vú, nhưng nghiên cứu của Al Zoubi và cs (2017) [7] cho kết quả rs1799794 làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú. Đối với các loại ung thư khác, kết quả của các nghiên cứu về SNP rs1799794 vẫn tồn tại nhiều mâu thuẫn. Một nghiên cứu phân tích gộp được tiến hành trên quần thể người da trắng [11] cho kết quả rs1799794 có mối liên quan với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng. Các nghiên cứu về ung thư phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ trong quần thể người Trung Quốc [12, 13] cho thấy rs1799794 lại có tác dụng làm giảm nguy cơ ung thư. Ngược lại, một nghiên cứu về ung thư tuyến giáp [14] trên quần thể người Pakistan cho thấy rs1799794 làm tăng nguy cơ ung thư. Một số nghiên

cứ về ảnh hưởng của rs1799794 với các phương pháp điều trị ung thư cũng cho kết quả khác nhau. Nghiên cứu tiến hành trên quần thể người Đức [15] cho thấy rs1799794 làm tăng hiệu quả điều trị hóa trị cho bệnh nhân ung thư thực quản - dạ dày. Bên cạnh đó, một nghiên cứu khác trên quần thể người Tây Ban Nha [16] cho thấy rs1799794 làm tăng nhiễm độc đường tiêu hóa sau xạ trị. Sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu về rs1799794 trên các bệnh nhân ung thư có thể do trong những quần thể nghiên cứu khác nhau, sự phân bố của SNP có sự khác biệt, đồng thời cũng có sự khác biệt về mức độ và tính chất ảnh hưởng của tỷ lệ kiểu alen, kiểu gen của SNP đến sự phát triển bệnh. Ngoài ra, ung thư vú là một bệnh lý phức tạp với nhiều yếu tố nguy cơ, do đó SNP nói chung và SNP rs1799794 nói riêng chỉ đóng góp một phần tác động đến sự biểu hiện bệnh. Do vậy, nếu không xét trên tổng thể các yếu tố liên quan mang tính cá thể của từng bệnh nhân thì có thể dẫn đến những đánh giá kém chính xác về vai trò của SNP với bệnh lý ung thư.

Nghiên cứu này cho thấy, không có mối liên quan giữa SNP rs1799794 với tuổi phát hiện bệnh trung bình. Tuy nhiên, kiểu gen AG của SNP rs1799794 có liên quan với sự khởi phát sớm của ung thư vú, người có kiểu gen AG có tỷ lệ mắc ung thư vú trước tuổi mãn kinh ( $\leq 45$  tuổi) cao hơn các nhóm tuổi khác (45-54 tuổi,  $> 54$  tuổi).

Tóm lại, các quần thể khác nhau có tỷ lệ kiểu alen, kiểu gen của SNP khác nhau và đồng thời có sự khác biệt trong mối liên quan của SNP với sự tiến triển và điều trị bệnh. Do đó, nghiên cứu về SNP cần được tiến hành riêng biệt giữa các quần thể khác nhau để tìm ra markers đặc hiệu chẩn đoán bệnh của một quần thể nhất định. Những nghiên cứu về SNP góp phần phát triển y học cá thể với những chiến lược điều trị riêng cho từng người bệnh.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu xác định được sự phân bố SNP của rs1799794 gen XRCC3 trong nhóm bệnh lý ung thư vú và nhóm chứng tại Việt Nam. Kết quả phân tích cho thấy có mối liên quan giữa kiểu gen của SNP rs1799794 gen XRCC3 với nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm  $\leq 45$  tuổi. Kiểu gen AG của SNP rs1799794 có liên quan với sự khởi phát sớm ung thư vú, làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm  $\leq 45$  tuổi. Kiểu gen GG có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm  $\leq 45$  tuổi.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế: “Nghiên cứu xây dựng quy trình xác định đột biến và đa hình đơn nucleotid trên một số gen liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng”. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ của Bệnh viện K, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Bộ môn Hóa sinh - Trung tâm Nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, et al. (2019), “Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods”, *Int. J. Cancer*, **144**(8), pp.1941-1953, DOI:10.1002/ijc.31937.
- [2] L.R. Ferguson, H. Chen, A.R. Collins, et al. (2015), “Genomic instability in human cancer: molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition”, *Seminars in Cancer Biology*, **35**, pp.S5-S24, DOI:10.1016/j.semcancer.2015.03.005.
- [3] P.A. Jeggo, L.H. Pearl, A.M. Carr (2016), “DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective”, *Nature Reviews Cancer*, **16**(1), pp.35-42, DOI: 10.1038/nrc.2015.4.
- [4] F. Chai, Y. Liang, L. Chen, F. Zhang, J. Jiang (2015), “Association between XRCC3 Thr241Met polymorphism and risk of breast cancer: meta-analysis of 23 case-control studies”, *Med. Sci. Monit.*, **21**, pp.3231-3240.
- [5] A. Vral, P. Willems, K. Claes, B. Poppe, G. Perletti, H. Thierens (2011), “Combined effect of polymorphisms in Rad51 and Xrcc3 on breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity”, *Mol. Med. Rep.*, **4**(5), pp.901-912, DOI: 10.3892/mmr.2011.523.
- [6] A.M. Ali, H. AbdulKareem, M. Al Anazi, et al. (2016), “Polymorphisms in DNA repair gene XRCC3 and susceptibility to breast cancer in Saudi females”, *Biomed. Res. Int.*, DOI:10.1155/2016/8721052.
- [7] M.S. Al Zoubi, K. Zavaglia, C. Mazanti, et al. (2017), “Polymorphisms and mutations in GSTP1, RAD51, XRCC1 and XRCC3 genes in breast cancer patients”, *Int. J. Biol. Markers*, **32**(3), pp.e337-e343, DOI: 10.5301/ijbm.5000258.
- [8] X.-F. He, W. Wei, J. Su, et al. (2012), “Association between the XRCC3 polymorphisms and breast cancer risk: meta-analysis based on case-control studies”, *Mol. Biol. Rep.*, **39**(5), pp.5125-5134, DOI: 10.1007/s11033-011-1308-y.
- [9] R.G. Dumitrescu, I. Cotarla (2005), “Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005?”, *J. Cell. Mol. Med.*, **9**(1), pp.208-221, DOI:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00350.x.
- [10] C.-H. Su, W.-S. Chang, P.-S. Hu, et al. (2015), “Contribution of DNA double-strand break repair gene XRCC3 genotypes to triple-negative breast cancer risk”, *Cancer Genomics Proteomics*, **12**(6), pp.359-367.
- [11] C. Yuan, X. Liu, S. Yan, C. Wang, B. Kong (2014), “Analyzing association of the XRCC3 gene polymorphism with ovarian cancer risk”, *Biomed. Res. Int.*, DOI:10.1155/2014/648137.
- [12] F. He, S.-C. Chang, G.M. Wallar, Z.-F. Zhang, L. Cai (2013), “Association of XRCC3 and XRCC4 gene polymorphisms, family history of cancer and tobacco smoking with non-small-cell lung cancer in a Chinese population: a case-control study”, *J. Hum. Genet.*, **58**(10), pp.679-685, DOI: 10.1038/jhg.2013.78.
- [13] M. Huang, X. Chen, Y. Qiu, L. Fan, J. Chen, L. Cai (2011), “Relationship between XRCC3 gene polymorphisms and lung cancer”, *Wei Sheng Yan Jiu*, **40**(2), pp.187-190.
- [14] R. Sarwar, I. Mahjabeen, K. Bashir, S. Saeed, M.A. Kayani (2017), “Haplotype based analysis of XRCC3 gene polymorphisms in thyroid cancer”, *Cell. Physiol. Biochem.*, **42**(1), pp.22-33, DOI: 10.1159/000477109.
- [15] K. Ott, P.S. Rachakonda, B. Panzram, et al. (2011), “DNA repair gene and MTHFR gene polymorphisms as prognostic markers in locally advanced adenocarcinoma of the esophagus or stomach treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy”, *Ann. Surg. Oncol.*, **18**(9), pp.2688-2698, DOI: 10.1245/s10434-011-1601-y.
- [16] L. Fachel, A. Gómez-Caamaño, P. Peleteiro, et al. (2012), “Association of a XRCC3 polymorphism and rectum mean dose with the risk of acute radio-induced gastrointestinal toxicity in prostate cancer patients”, *Radiother. Oncol.*, **105**(3), pp.321-328, DOI:10.1016/j.radonc.2012.09.013.