MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH RS1799796 GEN XRCC3 VÀ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Lê Nguyễn Trọng Nhân[1*], Nguyễn Thu Thúy[1], Đặng Thùy Trang[2], Nguyễn Quý Linh[1], Trần Vân Khánh[1], Trần Huy Thịnh[1], Tạ Thành Văn[1], Nguyễn Viết Tiến[1]

1. Trường Đại học Y Hà Nội

2. Bệnh viện Đa khoa Cà Mau

**Email: idoctor.spb@gmail.com*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Ung thư buồng trứng là một trong những bệnh lý phụ khoa ác tính phổ biến. Gen XRCC3 tham gia vào quá trình tái tổ hợp tương đồng để sửa chữa những tổn thương DNA. Những đa hình nucleotide đơn (SNP) và đột biến của gen này có thể liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh ung thư, trong đó có ung thư buồng trứng.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Xác định tỉ lệ đa hình rs1799796 gen XRCC3 và mối liên quan với nguy cơ ung thư buồng trứng.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *Nghiên cứu bệnh-chứng, xác định đa hình rs1799796 gen XRCC3 ở 380 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 380 đối chứng có độ tuổi tương đồng, sau đó phân tích tỉ lệ alen và tỉ lệ kiểu gen và mối liên quan giữa chúng với nguy cơ ung thư buồng trứng.* ***Kết quả:*** *Tỉ lệ các kiểu gen AA, AG và GG lần lượt ở nhóm bệnh là 34,5%, 49,7%, 15,8% và ở nhóm chứng là 33,4%, 43,2%, 23,4% (p=0,024). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu khi so sánh các kiểu gen, và phân tích mô hình di truyền đồng hợp và di truyền trội (p<0,05).* ***Kết luận:*** *Đa hình đơn nucleotide rs1799796 gen XRCC3 có liên quan với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ Việt Nam.*

Từ khóa: *Ung thư buồng trứng, XRCC3, rs1799796, A17893G, đa hình đơn nucleotide.*

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN XRCC3 GENE POLYMORPHISM RS1799796 AND OVARIAN CANCER RISK

Le Nguyen Trong Nhan[1], Nguyen Thu Thuy[1], Dang Thuy Trang[2], Nguyen Quy Linh[1], Tran Van Khanh[1], Tran Huy Thinh[1], Ta Thanh Van[1], Nguyen Viet Tien[1]

1. Hanoi Medical University

2. Camau General Hospital

Background: *Ovarian cancer is one of the most common types of gynecological malignancies. The gene XRCC3 involves in HRR (homologous recombinational repair) for* DNA damages*, which increases the risk of cancer. The gene XRCC3's polymorphisms and mutations may associate with cancer risk.* ***Objectives:*** *To define the XRCC3 polymorphism rs1799796's frequencies and its association with ovarian cancer risk.* ***Materials and methods:*** *We performed a case-control study, genotyping of XRCC3 polymorphism rs1799796 in 380 ovarian cancer patients and 380 age-matched controls, then analyzed the distributions of the genotypic or allelic frequencies and their association with ovarian cancer risk.* ***Results:*** *The distributions of genotype AA, AG and GG are 34.5%, 49.7%, 15.8% for the patients group and 33.4%, 43.2%, 23.4% for the control group, respectively (p=0.024). There were statistically significant differences between the two research groups when comparing genotypes, and analysis of homozygous and dominant genetic models (p<0.05).* ***Conclusion:*** *The XRCC3 rs1799796 polymorphism was associated with risk of ovarian cancer in Vietnamese females.*

Keywords: *Ovarian cancer, XRCC3 gene, rs1799796, A17893G, polymorphism.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong số các bệnh lý ác tính ở phụ nữ, ung thư buồng trứng xuất độ ca mắc mới và tử vong cao trên toàn thế giới. Riêng ở Việt Nam, tính tới năm 2018, ước tính số ca ung thư mắc mới và tử vong mỗi năm lần lượt là 1500 và 856 ca [4]. Ung thư buồng trứng có nguyên nhân chưa rõ ràng và có nhiều yếu tố nguy cơ. Trong đó các yếu tố di truyền đã nghiên cứu chứng minh là có vai trò quan trọng trong quá trình hình thành bệnh.

XRCC3 (X-ray repair cross-complementing group 3) thuộc họ gen có vai trò quan trọng trong việc sửa chữa các đứt gãy sợi đôi DNA gây ra bởi những quá trình trao đổi chất bình thường hoặc phơi nhiễm xạ ion hóa [5]. Protein *XRCC3* tương tác trực tiếp với *RAD51* trong quá trình sửa chữa thông qua cơ chế tái tổ hợp tương đồng [6]. Gen quy định tổng hợp nên protein *XRCC3* nằm trên NST số 14, gồm 10 exon. Trong đó đa hình đơn nucleotide (SNP) rs1799796 (IVS5-14, A17893G) nằm ở vị trí intron 5 của gen *XRCC3* [7]. Đa hình này của *XRCC3* có liên quan đến nguy cơ của nhiều bệnh ung thư đã được nhiều nghiên cứu báo cáo, như ung thư tiền liệt tuyến [8], ung thư vú [9] và các tổn thương tiền ung thư ở miệng [10]. Mối liên quan giữa đa hình rs1799796 gen *XRCC3* và ung thư buồng trứng cũng đã được báo cáo [11], [12]. Tuy nhiên, các kết quả vẫn còn chưa thống nhất và hầu hết được nghiên cứu trên cộng đồng người da trắng.

Để tìm hiểu ảnh hưởng của đa hình này lên nguy cơ mắc ung thư buồng trứng trên người Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: xác định tỉ lệ đa hình đơn nucleotide rs1799796 của gen *XRCC3* ở bệnh nhân ung thư buồng trứng và nhóm người bình thường ở Việt Nam, và phân tích mối liên quan giữa đa hình này với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nhóm bệnh: bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Các bệnh nhân đã được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng và giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định ung thư buồng trứng. Loại trừ những bệnh nhân mắc ung thư khác và các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: phụ nữ không mắc ung thư buồng trứng hoặc ung thư khác đến Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương khám sức khỏe hoặc vì bệnh lành tính, có độ tuổi tương ứng với nhóm bệnh. Loại trừ những đối tượng có tiền căn mắc các bệnh ung thư và các đối tượng từ chối tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 9/2017 đến tháng 12/2019

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện phụ sản Trung ương, Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Đại học Y Hà Nội.

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo chứng nhận số 107/HĐĐĐĐHYHN ngày 30/5/2017. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Các thông tin cá nhân được bảo mật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng

Cỡ mẫu: $n = (z_{1-\alpha}/e)^2 p(1-p)$

Dựa vào một nghiên cứu của Auranen và cộng sự [11], tần số alen G của đa hình đơn nucleotide rs1799796 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng là 33%, với z = 1,96, e = 0,05, tính ra n = 340. Chúng tôi quyết định chọn cỡ mẫu tròn là 380

Nội dung nghiên cứu :

Các đối tượng thuộc hai nhóm được lấy 2ml máu, chống đông bằng EDTA.

DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu theo kit PROMEGA (USA). Độ tinh sạch của mẫu DNA sau tách chiết của cả 2 nhóm được đo ở tỉ số A260/A280 đều nằm trong khoảng 1,80 - 2,00.

Khuếch đại đoạn gen *XRCC3* chứa đa hình đơn nucleotide rs1799796 bằng kỹ thuật PCR bằng cặp mồi có trình tự như sau:

Mồi xuôi: 5'-GACACCTCTACAGAGGACG-3'

Mồi ngược: 5'-TTCTCGATGGTTAGGCACAG-3'

Thành phần phản ứng PCR (thể tích 10 µl) gồm: 5,0 µl GodTaq Master mix, 2,5 pmol mỗi mồi xuôi và ngược, 100 ng DNA và H_2O. Chu trình nhiệt phản ứng: 94ºC/5 phút, [94ºC/30 giây, 56ºC/30 giây, 72ºC/30 giây] 35 chu kỳ, 72ºC/5 phút. Sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 1,5% ở điện thế 100V trong 30 phút. Kết quả điện di được chụp ảnh bằng hệ thống máy UVP EC3 Imaging System P/N 95-0310-12

Xác định đa hình đơn nucleotide của gen *XRCC3* bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn (RFLP)

Thành phần phản ứng RFLP gồm: 0,5µl enzyme Pvu*II*, 1µl buffer NE 3.1, 7µl sản phẩm PCR và 1,5µl H2O. Hỗn hợp phản ứng cắt được ủ ở 37ºC trong khoảng 12 giờ. Sản phẩm cắt được điện di trên gel agarose 3% với điện thế 80V trong 60 phút để phân tách các băng DNA. Kết quả điện di được chụp ảnh bằng hệ thống máy UVP EC3 Imaging System P/N 95-0310-12

Các xét nghiệm của cả hai nhóm nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, trường Đại học Y Hà Nội, bởi cùng một nhóm chuyên gia

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Kiểm định X^2 được sử dụng để phân tích sự khác biệt về kiểu gen và tần số alen của đa hình đơn nucleotide rs1799796 gen *XRCC3* trong nhóm bệnh nhân và nhóm đối chứng. Tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy (CI) 95% tương ứng để ước tính mối liên quan giữa các kiểu gen và khả năng mắc ung thư buồng trứng. Các kiểm định có ý nghĩa khi $p<0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của các đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung hai nhóm và đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh

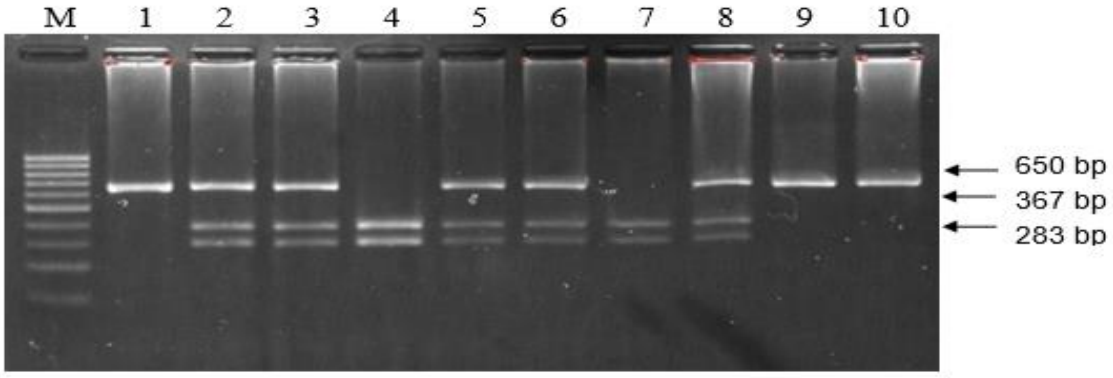
Đặc điểm		Ung thư buồng trứng		Đối chứng		P
		n=380	100%	n=380	100%	
Nhóm tuổi	≤ 39	93	24,5	102	26,8	0,739
	40-59	173	45,5	170	44,7	
	≤ 60	114	30,0	108	28,4	
Tuổi trung bình		49,80		49,26		0,610
Trung bình tuổi có kinh		15,22		15,01		0,096
Mãn kinh	Còn kinh	166	43,7	177	46,6	0,423
	Mãn kinh	214	56,3	214	53,4	
Giai đoạn	I	111	29,2			
	II	50	13,2			
	III	181	47,6			
	IV	38	10,0			
Giải phẫu bệnh	UT biểu mô	308	81,1			
	UT tế bào mầm	47	12,4			
	UT đệm sinh dục	25	6,6			

Độ tuổi và sự phân bố nhóm tuổi giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đồng (p=0,610 và 0,739). Tuổi trung bình nhóm bệnh là 49,80 và tuổi trung bình nhóm đối chứng là 49,26. Ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng, nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là nhóm tuổi từ 40 đến 60 tuổi chiếm 45,5% và ít nhất là nhóm tuổi <40 tuổi chiếm 24,5%. Trung bình tuổi có kinh ở nhóm ung thư buồng trứng là 15,22, tương đồng với trung bình tuổi có kinh ở nhóm chứng là 15,01 (p=0,096). Tỉ lệ bệnh nhân mắc bệnh đã mãn kinh chiếm 56,3%, nhiều hơn so với những bệnh nhân chưa mãn kinh hoặc chưa có kinh chiếm 43,7% và tỉ lệ này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu (p=0,423)

Ngoài ra chúng tôi phân tích sự phân bố tỉ lệ nhóm bệnh nhân được phân loại giai đoạn theo FIGO và mô bệnh học theo WHO. Phân loại theo giải phẫu bệnh, kết quả ung thư biểu mô buồng trứng chiếm tỉ lệ cao nhất 81,1%. Và nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (III và IV-57,6%) chiếm tỉ lệ cao hơn so với nhóm bệnh nhân phát hiện bệnh sớm (I và II-42,4%).

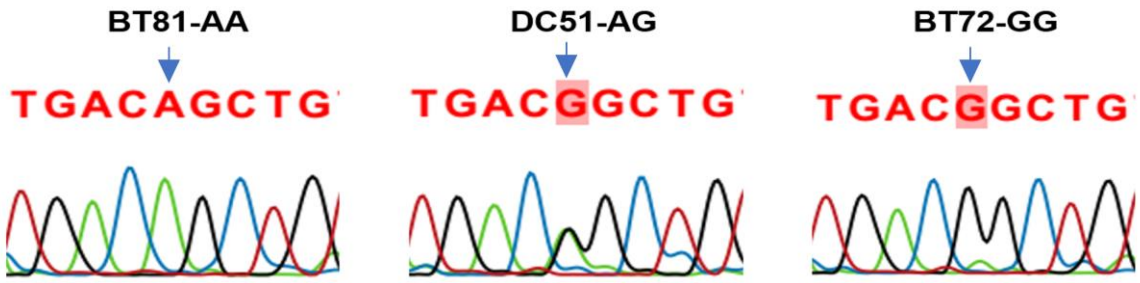
2. Mối liên quan giữa đa hình rs1799796 và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng

Tại vị trí của SNP rs1799796 **(**A17893G), trong trường hợp allele A sẽ tạo thành 1 trình tự nhận biết (CAG↓CTG) của enzyme giới hạn *Pvu*II trên gen *XRCC3*. Khi *Pvu*II cắt đoạn gen mang SNP rs1799796 sẽ tạo ra các đoạn DNA có kích thước 367 bp và 283 bp. Trong trường hợp allele G, không tạo thành trình tự nhận biết của enzyme *Pvu*II, đoạn gen sẽ không bị cắt và có kích thước là 650 bp. Các kiểu gen sẽ có sản phẩm cắt tương ứng như sau: Kiểu gen AA (gồm các đoạn 367 bp và 283 bp), kiểu gen GG (chỉ có đoạn 650 bp), kiểu gen AG (gồm các đoạn 650 bp, 367 bp và 283 bp).



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm cắt đoạn gen chứa rs1799796 bởi enzyme PvuII. M: Marker 100 bp; Sản phẩm PCR đoạn gen chứa SNP rs1799796 (1); Kiểu gen AA (4, 7); Kiểu gen GG (9, 10); Kiểu gen AG (2, 3, 5, 6, 8).

Kết quả điện di sản phẩm của phản ứng cắt enzyme cho thấy, ở tất cả các mẫu băng thu được rõ nét, không bị đứt gãy, có kích thước khoảng 650 bp, 367 bp và 283 bp so trên thang DNA chuẩn. Từ kết quả trên, chứng tỏ enzym *Pvu*II đã cắt sản phẩm PCR thành các đoạn DNA có kích thước đúng như tính toán lý thuyết của nghiên cứu.



Hình 2. Hình ảnh giải trình tự đại diện kiểu gen AA; AG và GG của rs1799796

Để kiểm tra độ đặc hiệu của sản phẩm khuếch đại vùng gen có chứa SNP rs1799796 và tính chính xác của phương pháp enzyme cắt giới hạn (PCR-RFLP), chúng tôi tiến hành giải trình tự gen sản phẩm PCR đại diện cho 3 kiểu gen AA, GG và AG. Kết quả giải trình tự được so sánh với trình tự chuẩn của gen *XRCC3* trên ngân hàng Gene Bank (NG_011516). Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng. Kiểu gen AA có một đỉnh nucleotide A duy nhất, kiểu gen AG có hai đỉnh nucleotide A và nucleotide G, kiểu gen GG có một đỉnh nucleotide G duy nhất Như vậy, kết quả giải trình tự thu được là trùng khớp với kết quả xác định kiểu gen bằng phương pháp PCR-RFLP.

Bảng 2. Tỉ lệ các kiểu gen/ allele của SNP rs1799796 trong hai nhóm nghiên cứu

Kiểu gen/ allele		**Nhóm UTBT**		**Nhóm chứng**		**OR**	**p**
		n	%	n	%		
Kiểu allele	A	451	59,3	418	55,0	1.194	0,087
	G	309	40,7	342	45,0	0,974-1,464	
Kiểu gen	AA	131	34,5	127	33,4		**0,024**
	AG	189	49,7	164	43,2		
	GG	60	15,8	89	23,4		

Tỉ lệ allele G ở nhóm bệnh là 0,407 và ở nhóm chứng là 0,450. Tỉ lệ các kiểu gen AA, AG, GG lần lượt ở nhóm bệnh là 34,5%, 49,7%, 15,8% và ở nhóm chứng là 33,4%, 43,2%, 23,4%. Kiểm định bằng test X^2 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ phân bố các kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với p=0,024, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê phân bố 2 alen A và G giữa hai nhóm với p=0,087.

Bảng 3. Các mô hình di truyền của SNP rs1799796 giữa hai nhóm nghiên cứu

Mô hình di truyền		**Nhóm UTBT**		**Nhóm chứng**		**OR**	**p**
		n	%	n	%		
Đồng hợp	GG	60	31,4	89	41,2	**0,654**	**0,041**
	AA	131	68,6	127	58,8	**0,434-0,983**	
Dị hợp	AG	189	59,1	164	56,4	1,117	0,499
	AA	131	40,9	127	43,6	0,810-1,541	
Trội	GG	60	15,8	89	23,4	**0,613**	**0,008**
	AA+AG	320	84,2	291	76,6	**0,426-0,882**	
Lặn	AG+GG	249	65,5	253	66,6	0,954	0,759
	AA	131	34,5	127	33,4	0,707-1,288	

Khi so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa allele G với các kiểu gen khác theo các mô hình di truyền khác như: mô hình đồng hợp (GG với AA), mô hình dị hợp (AG với AA), mô hình di truyền lặn (nhóm GG và AG với AA) và mô hình di truyền trội (nhóm

AA và AG với GG) thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mô hình đồng hợp GG với AA khi p=0,041, OR=0,654 (khoảng tin cậy 95% [0,434-0,983]) và ở mô hình di truyền trội so sánh kiểu gen GG với nhóm các kiểu gen chứa alen A khi p=0,008, OR=0,613 (khoảng tin cậy 95% [0,426-0,882]).

3. Mối liên quan giữa đa hình rs1799796 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

Bảng 4. Mối liên quan giữa đa hình rs1799796 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

Rs1799796	AA		AG		GG		p
	n	%	n	%	n	%	
Mô bệnh học							
UT biểu mô	100	32,5	159	51,6	49	15,9	0,203
UT tế bào mầm	18	38,3	23	48,9	6	12,8	
UT mô đệm sinh dục	13	52,0	7	28,0	5	20,0	
Giai đoạn ung thư:							
Giai đoạn I	43	38,7	51	45,9	17	15,3	
Giai đoạn II	17	34,0	23	46,0	10	20,0	0,595
Giai đoạn III	57	31,5	99	54,7	25	13,8	
Giai đoạn IV	14	36,8	16	42,1	8	21,1	

Khi so sánh sự phân bố kiểu gen trong các nhóm chia theo type mô bệnh học (ung thư biểu mô, ung thư tế bào mầm và ung thư tế bào mô đệm - sinh dục) cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,203). Và phân bố kiểu gen trong các nhóm chia theo giai đoạn bệnh của FIGO cũng không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê (p=0,595).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, độ tuổi hay gặp nhất của ung thư buồng trứng là 40–59 tuổi. Nhóm tuổi trên 60 tuổi có tỉ lệ cao hơn nhóm tuổi dưới 39 tuổi. Sự phân bố về nhóm tuổi này cũng tương đồng với kết quả một số nghiên cứu khác tại Việt Nam [1]. Về tình trạng kinh nguyệt của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân ung thư buồng trứng trong nhóm chưa mãn kinh hoặc chưa có kinh thấp hơn nhóm đã mãn kinh. Tương đồng với các nhận định về lứa tuổi thường gặp của ung thư buồng trứng là ở các bệnh nhân cao tuổi đã mãn kinh. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân ung thư buồng trứng ở Việt Nam cho thấy tỉ lệ bệnh nhân mãn kinh chiếm 70%, tỉ lệ bệnh nhân chưa mãn kinh chỉ chiếm 30% [2]. Kết quả giải phẫu bệnh ung thư biểu mô buồng trứng chiếm tỉ lệ cao nhất và nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (III và IV) cao hơn nhóm bệnh nhân phát hiện bệnh sớm (I và II) là không khác biệt so với nhận định của các nghiên cứu trước [1] [2].

Kết quả phân tích mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1799796 với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng cho thấy tỉ lệ alen G chiếm tỉ lệ thấp hơn alen A trong cả hai nhóm nghiên cứu và sự phân bố tỉ lệ alen giữa hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt, trong khi sự phân bố ba kiểu gen giữa hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Phân tích sâu hơn các dữ liệu để so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen G và các kiểu gen còn lại bằng các mô hình di truyền đồng hợp, di hợp, di truyền trội, di truyền lặn chúng tôi cũng ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mô hình so sánh đồng hợp kiểu gen GG và AA với p=0,041, OR=0,645 (khoảng tin cậy 95% [0,434-0,983]), và ở mô hinh di truyền trội kiểu gen GG và nhóm mang các kiểu gen chứa alen A (AA và AG) với p=0,008, OR=0,613 (khoảng tin cậy 95% [0,426-0,882]). Những kết quả này cho

thấy trong nghiên cứu này kiểu gen GG có khả năng giảm nguy cơ mắc ung thư buồng trứng hơn so với các kiểu gen khác là AA và AG

Khi tiến hành một nghiên cứu tổng hợp nhiều nghiên cứu khác với cỡ mẫu 3125 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 6265 đối chứng, Yuan và cộng sự (2014) đã quan sát thấy một mối tương quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ ung thư buồng trứng trong mô hình so sánh dị hợp (T1T2 với T1T1: OR = 0.91, 95 % CI = 0,83-0,99, p=0,04) [9], [12]. Theo nghiên cứu của Auranen, qua phân tích 1664 ca bệnh và 3966 chứng, với kiểm định X^2 cho thấy sự phân bố kiểu gen giữa hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,049), cho thấy alen G có ảnh hưởng yếu lên sự bảo vệ đối với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng. Và sau khi chọn lọc mô bệnh học chỉ phân tích đối với ung thư biểu mô buồng trứng thể thanh dịch thì có ảnh hưởng lớn hơn (p=0,027). Cụ thể trong phân tích ung thư buồng trứng thể thanh dịch khi so sánh dị hợp AG với AA thì OR=0,79 (95%CI=0,66-0,94), và so sánh đồng hợp GG với AA thì OR = 0,95 (95%CI=0,72-1,2) [8], [11]. Như vậy, đa hình A17893G theo các nghiên cứu trên có vai trò làm giảm nguy cơ ung thư buồng trứng cho người mang SNP. Báo cáo của Nguyễn Thị Hải Phương năm 2018 nghiên cứu ở người Việt Nam với cỡ mẫu nhỏ hơn 102 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 102 đối chứng lại cho kết luận đa hình này không có mối liên quan với nguy cơ mắc bệnh [3].

Kết quả phân tích cho thấy không có mối liên quan giữa các kiểu gen của đa hình này với các yếu tố lâm sàng của ung thư buồng trứng như giai đoạn bệnh theo FIGO hay kết quả giải phẫu mô bệnh học (p>0,05).

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1799796 gen *XRCC3* và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở người Việt Nam. Đa hình rs1799796 gen *XRCC3* đóng vai trò là yếu tố bảo vệ, giảm nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Hô, Vi Trần Danh, Lê Thị Lộc và cộng sự (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - mô bệnh học và điều trị ung thư buồng trứng tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ 2005 - T8/201. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 14 (4 p.491-494).
2. Phạm Thị Diệu Hà, Nguyễn Văn Tuyên (2013). Nhận xét giá trị HE4 và test ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 82 (2): p.37-44.
3. Nguyễn Hải Phương, Trần Huy Thịnh, Trần Vân Khánh, Tạ Thành Văn, Nguyễn Viết Tiến (2018). Đa hình đơn nucleotide A17893G của gen XRCC3 trong ung thư buồng trứng. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 115(6), 53-59.
4. F. Bray, J. Ferlay, et al. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68(6): p. 394-424.
5. R.S. Tebbs, Y. Zhao, et al., Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(14): p. 6354-8.
6. N. Liu, J.E. Lamerdin, et al. (1998), XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Mol Cell*. 1(6): p. 783-93.
7. G. Matullo, D. Palli, et al. (2001), XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32) P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis*. 22(9): p. 1437-45.

8. M. Nowacka-Zawisza, A. Raszkiewicz, et al. (2019). RAD51 and XRCC3 Polymorphisms Are Associated with Increased Risk of Prostate Cancer. *J Oncol*, p. 29763-73.
9. X.F. He, W. Wei, et al (2012), Association between the XRCC3 polymorphisms and breast cancer risk: meta-analysis based on case-control studies. *Mol Biol Rep*. 39(5): p. 5125-34.
10. H. Yang, S.M. Lippman, et al. (2008), Genetic polymorphisms in double-strand break DNA repair genes associated with risk of oral premalignant lesions. *Eur J Cancer*. 44(11): p. 1603-11.
11. A. Auranen, H. Song, et al. (2005), Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer risk. *Int J Cancer*, 117(4): p. 611-8.
12. C. Yuan, X. Liu, et al. (2014), Analyzing association of the XRCC3 gene polymorphism with ovarian cancer risk. *Biomed Res Int*. p. 64813-7.

(Ngày nhận bài: 13/7/2020 - Ngày duyệt đăng: 6/8/2020)