

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN *RS1799794* GEN *XRCC3* VÀ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Lê Nguyễn Trọng Nhân<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thu Thúy<sup>1</sup>, Nguyễn Quý Linh<sup>1</sup>  
Trần Văn Khánh<sup>1</sup>, Tạ Thành Văn<sup>1</sup>, Nguyễn Viêt Tiến<sup>1</sup> và Trần Huy Thịnh<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau

Ung thư buồng trứng là một trong những bệnh lý phụ khoa ác tính phổ biến. Những khiếm khuyết trong hệ thống nhận biết và sửa chữa các tổn thương DNA có vai trò trong việc làm tăng nguy cơ ung thư. Gen *XRCC3* tham gia vào quá trình tái tổ hợp tương đồng để sửa chữa những đứt gãy sợi đôi DNA, do đó những đa hình (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. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu bệnh chứng, xác định đa hình *rs1799794* 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, mối liên quan giữa chúng với nguy cơ ung thư buồng trứng. Tỉ lệ các kiểu gen AA, AG, GG lần lượt ở nhóm bệnh là 25,8%, 55,3%, 18,9% và ở nhóm chứng là 31,3%, 45,3%, 23,4% ( $p = 0,022$ ). Đa hình đơn nucleotide *rs1799794* 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*, *rs1799794*, *a4541g*, đa hình đơn nucleotide.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong số các bệnh lý ác tính ở phụ nữ, ung thư buồng trứng chiếm tỉ lệ số ca mắc mới và tử vong cao trên toàn thế giới. Riêng ở Việt Nam, tính tới năm 2018, số ca ung thư buồng trứng là 1500 với 856 ca tử vong.<sup>1</sup> 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 và đang được nghiên cứu đóng 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. *XRCC3* tương tác trực tiếp với *RAD51* trong quá trình

sửa chữa tái tổ hợp tương đồng.<sup>2</sup> Đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphism – SNP) *rs1799794* (4541A>G) của gen *XRCC3* nằm ở vị trí 5'-UTR, tuy không làm thay đổi cấu trúc protein *XRCC3* nhưng có khả năng ảnh hưởng lên sự điều hòa tổng hợp protein, ảnh hưởng lên sự biểu hiện gen *XRCC3*.<sup>3,4</sup> Đa hình này của *XRCC3* đã được nghiên cứu là có liên quan đến nguy cơ của nhiều bệnh ung thư, như ung thư phổi, ung thư gan, ung thư bàng quang và ung thư vú.<sup>5-9</sup> Mối liên quan giữa đa hình *rs1799794* gen *XRCC3* và ung thư buồng trứng cũng đã được nhiều tác giả nghiên cứu.<sup>4,10,11</sup> Tuy nhiên, các kết quả vẫn còn chưa thống nhất và hầu hết các nghiên cứu được thực hiện trên cộng đồng người da trắng. Để tìm hiểu ảnh hưởng của các SNP này của gen *XRCC3* lên nguy cơ mắc ung thư buồng trứng trên người Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: xác định tỉ lệ đa hình đơn nucleotide *rs1799794* của gen *XRCC3* ở bệnh

Tác giả liên hệ: Trần Huy Thịnh,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: [Tranhuythinh@hmu.edu.vn](mailto:Tranhuythinh@hmu.edu.vn)

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 31/12/2020

nhân ung thư buồng trứng và nhóm người bình thường ở Việt Nam, và mối liên quan của nó với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 380 bệnh nhân ung thư buồng trứng điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương và 380 đối chứng.

*Nhóm bệnh:* Những bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư buồng trứng bằng kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh, không mắc các ung thư khác, và đồng ý tham gia nghiên cứu.

*Nhóm chứng:* Những người không có tiền sử mắc ung thư buồng trứng hay các bệnh ung thư khác đến khám sức khỏe hoặc đến thăm khám điều trị các bệnh lành tính tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Có độ tuổi tương đồng với nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng.

### 2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu bệnh chứng, có ước tính tỉ số nguy cơ (odds ratio).

*Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 09/2017 đến tháng 12/2019.

*Địa điểm nghiên cứu:* Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

*Cỡ mẫu:* Dựa theo kết quả của nghiên cứu của Quayle (2009)<sup>11</sup> và công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng có ước tính tỉ số nguy cơ (OR), ta có công thức tính cỡ mẫu cho hai nhóm như sau:

$$n = \frac{4C}{(\ln OR)^2 p(1-p)}$$

Với sai sót loại 1  $\alpha = 0,05$  và sai sót loại 2  $\beta = 0,02$  thì hằng số  $C = 7,85$  và  $OR = 0,65$ ,  $p = 0,351$ , ta được  $N = 743$ . Cho nên mỗi nhóm nghiên cứu nên chọn tối thiểu là 372 người. Chúng tôi quyết định chọn nhóm bệnh 380 bệnh nhân và 380 người khỏe mạnh cho nhóm chứng.

*Quy trình:* Các đối tượng thuộc hai nhóm được lấy 2ml máu chống đông bằng EDTA.

Bước 1 - Tách chiết DNA: 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.

Bước 2 - Khuếch đại đoạn gen *XRCC3* chứa đa hình đơn nucleotide *rs1799794* bằng kỹ thuật PCR.

Vùng gen chứa đa hình đơn nucleotide *rs1799794* gen *XRCC3* được khuếch đại bằng cặp mồi có trình tự như sau:

Mồi xuôi: 5'- TGAGGCGCCTAATCAGC -3'

Mồi ngược: 3'-CGTGCTTGACACAGTCCA -5'

Thành phần phản ứng PCR (thể tích 10  $\mu$ l) gồm: 5,0  $\mu$ l GodTaq Master mix, 2,5 pmol mỗi mồi xuôi và ngược, 100 ng DNA và H<sub>2</sub>O. Chu trình nhiệt phản ứng: 94°C/5 phút, [94°C/30 giây, 56°C/30 giây, 72°C/30 giây] 35 chu kỳ, 72°C/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 EC<sub>3</sub> Imaging System P/N 95-0310-12.

Bước 3 - Xác định đa hình đơn nucleotide gen *XRCC3* bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn (PCR-RFLP).

Thành phần của phản ứng RFLP gồm: 0,5  $\mu$ l enzym FokI, 1 $\mu$ l buffer Cutsmart, 1,5  $\mu$ l H<sub>2</sub>O và 7 $\mu$ l sản phẩm PCR. Hỗn hợp phản ứng cắt được ủ ở 37°C 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 EC<sub>3</sub> Imaging System P/N 95-0310-12.

Sản phẩm cắt đoạn gen với enzyme FokI gồm các băng DNA có kích thước 100bp và 193bp (kiểu gen AA); 100bp, 193bp, và 293bp

(kiểu gen AG); 293bp (kiểu gen GG).

### 3. Xử lý số liệu

Kiểm định X<sup>2</sup> được sử dụng để phân tích phân bố theo Hardy-Weinberg kiểu gen của đa hình đơn nucleotide rs1799794 gen XRCC3 trong nhóm bệnh nhân và nhóm đối chứng. Sự khác biệt về kiểu gen và tần số alen giữa nhóm bệnh nhân và nhóm chứng cũng được đánh giá bằng kiểm định X<sup>2</sup>. 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  $p < 0,05$ . Phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để phân tích số liệu.

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức của 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.

## III. KẾT QUẢ

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

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

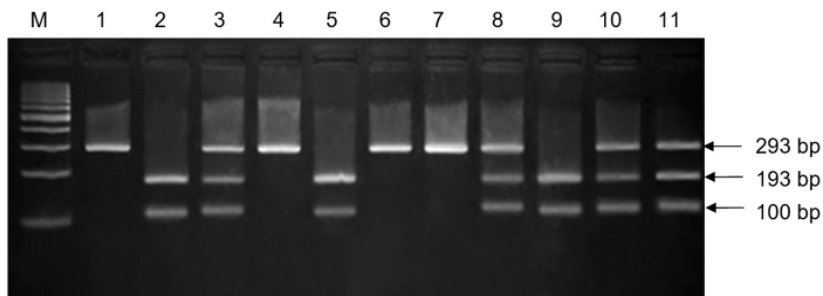
| Đặc điểm                | Ung thư buồng trứng        |      | Đối chứng |      | P     |
|-------------------------|----------------------------|------|-----------|------|-------|
|                         | n = 380                    | 100% | n = 380   | 100% |       |
| Nhóm tuổi               | ≤ 39                       | 93   | 24,5      | 102  | 0,739 |
|                         | 40 - 59                    | 173  | 45,5      | 170  |       |
|                         | ≤ 60                       | 114  | 30,0      | 108  |       |
| Tuổi trung bình         | 49,80                      |      | 49,26     |      | 0,610 |
| Trung bình tuổi có kinh | 15,22                      |      | 15,01     |      | 0,096 |
| Mãn kinh                | Còn kinh hoặc chưa có kinh | 166  | 43,7      | 177  | 0,423 |
|                         | Mãn kinh                   | 214  | 56,3      | 214  |       |
| 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       |      |       |

Những đặc điểm chung như tuổi trung bình, phân bố các nhóm tuổi, tình trạng kinh nguyệt ở cả hai nhóm được mô tả ở bảng 1. 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 ( $p = 0,096$ ). Tỷ 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 tỷ 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 tỷ 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 tỷ lệ cao nhất 81,1%. Và nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (III và IV-57,6%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm bệnh nhân phát hiện bệnh sớm (I và II-42,4%).

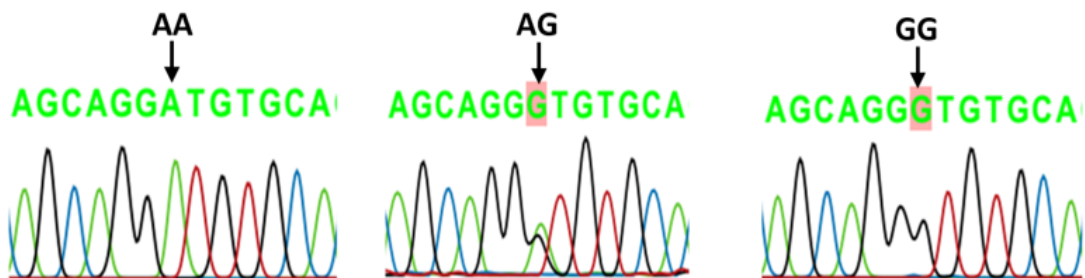
## 2. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1799794 và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng



**Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm cắt của đoạn gen chứa SNP rs1799794 bởi enzyme FokI.**

M: Marker 100 bp; Sản phẩm PCR của đoạn gen chứa rs1799794 (1); Kiểu gen AA (2, 5, 9); Kiểu gen GG (4, 6, 7); kiểu gen AG (3, 8, 10, 11).

Sản phẩm PCR-RLFP của các kiểu gen AA, AG và GG (hình 1) được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen và so sánh với trình tự chuẩn của gen XRCC3 trên ngân hàng Genebank (NG\_011516.1:g.7557A>G).



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

Tín hiệu giải trình tự với các đỉnh nucleotide rõ ràng. Mẫu PCR của 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 RFLP (hình 2).

Kết quả xác định đa hình nucleotide rs1799794 trên bệnh nhân ung thư buồng trứng và nhóm đối chứng được thể hiện ở bảng 2. Alen G chiếm tỷ lệ thấp hơn so với alen A lần lượt ở nhóm bệnh là 46,6% và nhóm chứng là 46,1%. Tỷ lệ các kiểu gen AA, AG và GG lần lượt ở nhóm bệnh là 25,8%, 55,3%, 18,9% và ở nhóm chứng là 31,3%, 45,3%, 23,4%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê trong sự phân bố tỉ lệ alen với  $p = 0,837$ . Tuy nhiên khi so sánh các kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,022$ .

**Bảng 2. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide *rs1799794* với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng**

| Kiểu gen/ allele | Nhóm UTBT |     | Nhóm chứng |     | OR   | CI95% | p     |
|------------------|-----------|-----|------------|-----|------|-------|-------|
|                  | n         | %   | n          | %   |      |       |       |
| Kiểu allele      | A         | 406 | 53,4       | 410 | 53,9 | 1,0   | 0,837 |
|                  | G         | 354 | 46,6       | 350 | 46,1 | 0,979 |       |
| Kiểu gen         | AA        | 98  | 25,8       | 119 | 31,3 | 1,0   | 0,022 |
|                  | AG        | 210 | 55,3       | 172 | 45,3 |       |       |
|                  | GG        | 72  | 18,9       | 89  | 23,4 |       |       |
| AA và GG         | AA        | 98  | 57,6       | 119 | 57,2 | 1,0   | 0,932 |
|                  | GG        | 72  | 42,4       | 89  | 42,8 | 0,982 |       |
| AA và AG         | AA        | 98  | 31,8       | 119 | 40,9 | 1,0   | 0,021 |
|                  | AG        | 210 | 68,2       | 172 | 59,1 | 1,483 |       |
| GG và AG         | GG        | 72  | 25,5       | 89  | 34,1 | 1,0   | 0,029 |
|                  | AG        | 210 | 74,5       | 172 | 65,9 | 1,509 |       |
| AA + AG<br>và GG | AA+AG     | 308 | 81,1       | 291 | 76,6 | 1,0   | 0,131 |
|                  | GG        | 72  | 18,9       | 89  | 23,4 | 0,764 |       |
| AA và AG<br>+ GG | AA        | 98  | 25,8       | 119 | 31,3 | 1,0   | 0,092 |
|                  | AG+GG     | 282 | 74,2       | 261 | 68,7 | 1,312 |       |

Chúng tôi tiếp tục tiến hành so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen G với các kiểu gen khác theo cặp mô hình di truyền khác. Đối với mô hình so sánh đồng hợp (GG với AA), mô hình di truyền lặn (nhóm các kiểu gen mang alen A là AA+AG và kiểu gen GG) và mô hình di truyền trội (kiểu gen AA và nhóm các kiểu gen mang alen G là AG+GG) không phát hiện các khác biệt có ý nghĩa thống kê trong sự phân bố các kiểu gen giữa hai nhóm. Riêng ở hai mô hình so sánh dị hợp là AG với AA và AG với GG lại cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) với OR và 95%CI lần lượt là 1,483(1,061 - 2,072) và 1,509(1,042 - 2,186).

### 3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide *rs1799794* với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

**Bảng 3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1799794 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học**

|                          | AA |      | AG  |      | GG |      | p     |
|--------------------------|----|------|-----|------|----|------|-------|
|                          | n  | %    | n   | %    | n  | %    |       |
| <b>Giai đoạn ung thư</b> |    |      |     |      |    |      |       |
| Giai đoạn I              | 31 | 27,9 | 61  | 55,0 | 19 | 17,1 | 0,767 |
| Giai đoạn II             | 16 | 32,0 | 26  | 52,0 | 8  | 16,0 |       |
| Giai đoạn III            | 43 | 23,8 | 103 | 56,9 | 35 | 19,3 |       |
| Giai đoạn IV             | 8  | 21,1 | 20  | 52,6 | 10 | 26,3 |       |
| <b>Mô bệnh học</b>       |    |      |     |      |    |      |       |
| UT biểu mô               | 83 | 26,9 | 171 | 55,5 | 54 | 17,5 | 0,594 |
| UT tế bào mầm            | 9  | 19,1 | 26  | 55,3 | 12 | 25,5 |       |
| UT mô đệm-sinh dục       | 6  | 24,0 | 13  | 52,0 | 6  | 24,0 |       |

So sánh sự phân bố kiểu gen trong các nhóm chia theo giai đoạn bệnh của FIGO không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ( $p = 0,767$ ). Tương tự, 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 ( $p = 0,594$ ).

#### 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.<sup>12</sup> 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 là 43,7% thấp hơn nhóm đã mãn kinh 56,3%. Tương đồng với các nhận định của các tác giả khác là ung thư buồng trứng đa phần xuất hiện ở các bệnh nhân cao tuổi đã mãn kinh.<sup>13</sup> 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 đây.<sup>14</sup>

Tỉ lệ alen G chiếm tỉ lệ thấp hơn alen A trong cả hai nhóm nghiên cứu, phân bố tỉ lệ hai alen giữa hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo công bố Dữ liệu các biến thể di truyền người Việt Nam trên trang genomes.vn, nghiên cứu trên 206 người Kinh không có quan hệ huyết thống thì tỉ lệ alen G là 0,395.<sup>15</sup> Tuy nhiên phân bố 3 kiểu gen lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p = 0,022$ . Cho thấy có mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide này với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.

So sánh các kiểu gen đồng hợp AA và GG không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Trong khi phân tích hai mô hình di truyền dị hợp kiểu gen AG với AA và AG với GG có sự khác biệt phân bố giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$  với OR và 95%CI lần lượt là 1,483(1,061 - 2,072) và 1,509 (1,042 - 2,186). Cho thấy kiểu gen AG có nguy cơ mắc ung thư buồng trứng cao hơn các kiểu gen đồng hợp AA và GG.

So sánh các kiểu gen mang alen *G* theo mô hình di truyền lặn (nhóm kiểu gen *AA* và *AG* so với *GG*) và mô hình di truyền trội (nhóm kiểu gen *GG* và *AG* so với *AA*) cho kết quả không khác biệt có ý nghĩa thống kê, OR với 95%CI chứa 1.

Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới được thực hiện và đã công bố nhằm mục đích làm sáng tỏ vai trò của đa hình *rs1799794* trong nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng kết quả còn gây tranh cãi, phụ thuộc vào thiết kế, phương pháp nghiên cứu, và quần thể người được nghiên cứu. Trong phân tích gộp 4 nghiên cứu lớn của Auranen và cộng sự (2005) với 1658 ca ung thư buồng trứng và 3900 ca đối chứng tìm ra chứng cứ yếu về mối liên quan giữa SNP này với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng khi so sánh phân bố 3 kiểu gen giữa hai nhóm không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,087$ ), tuy nhiên so sánh đồng hợp *AA* và *GG* giữa hai nhóm cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,048$  và  $OR = 0,72$  (95%CI = 0,52 - 1,00), và trong mô hình di truyền lặn so sánh nhóm kiểu gen *GG* với nhóm mang alen *A* (*AA* và *AG*) cũng cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với  $p = 0,027$ , và  $OR = 0,69$  (95%CI = 0,50 - 0,96). Kết quả trên cho thấy kiểu gen đồng hợp *GG* có khả năng bảo vệ trước nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.<sup>4</sup> Nghiên cứu tổng hợp của Yuan (2014) với 3119 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 6207 đối chứng, tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa đa hình *rs1799794* với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng khi so sánh đồng hợp *GG* với *AA* ( $OR = 0,70$ , 95%CI = 0,54 - 0,90,  $p = 0,005$ ), so sánh dị hợp *AG* với *AA* ( $OR = 1,10$ , 95%CI = 1,00 - 1,21,  $p = 0,04$ ) và mô hình di truyền lặn *GG* với nhóm kiểu gen chứa alen *A* (*AA* và *AG*) ( $OR = 0,67$ , 95%CI = 0,52 - 0,87,  $p = 0,002$ ).<sup>10</sup> Kết quả trong nghiên cứu của Yuan cho thấy có mối liên quan giữa đa hình

*rs1799794* của gen *XRCC3* với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng, kiểu gen đồng hợp mang biến thể đa hình *GG* lại mang ít nguy cơ hơn các kiểu gen khác, trong khi kiểu gen dị hợp lại làm tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng hơn kiểu gen đồng hợp *AA*. Nghiên cứu của Quaye và cộng sự (2009) trên 1461 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 2307 đối chứng cũng cho kết quả nhận định có mối liên quan giữa đa hình này với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng, và alen *G* là yếu tố bảo vệ trước nguy cơ mắc ung thư buồng trứng khi trong các so sánh đồng hợp (*AA* với *GG*) và mô hình di truyền lặn (*AA+AG* với *GG*) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu lần lượt với  $OR = 0,67$ , 95%CI = 0,45 - 0,99,  $p = 0,04$  và  $OR = 0,65$ , 95%CI = 0,44 - 0,96,  $p = 0,027$ .<sup>11</sup>

Các nghiên cứu về đa hình *rs1799794* với các loại ung thư khác cũng cho nhiều nhận định khác nhau. Nghiên cứu của Ali (2016) cho kết quả đa hình này có liên quan lớn đến nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Ả-rập Xê-út, alen *G* có ảnh hưởng bảo vệ khỏi nguy cơ mắc ung thư vú khi so sánh đồng hợp (*AA* với *GG*) cho kết quả  $OR = 0,003$ , 95%CI = 0,005 - 0,28,  $p < 0,0001$ .<sup>9</sup> Trong khi nghiên cứu tổng hợp của He (2012) chỉ ra không có mối liên quan giữa đa hình *A4541G* với ung thư vú.<sup>8</sup> Nghiên cứu của Zhu (2016) kết luận đa hình này có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư bàng quang ở người Trung Quốc.<sup>7</sup> Nghiên cứu của De Mattia (2017) cho kết quả đa hình *rs1799794* của gen *XRCC3* làm tăng nguy cơ mắc ung thư gan ở những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan siêu vi B hoặc C.<sup>6</sup>

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi xác định tỉ lệ alen *G* của đa hình đơn nucleotide *rs1799794* gen *XRCC3* ở nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng là 46,6%, ở nhóm người bình thường là

46,1% và tỉ lệ các kiểu gen AA, AG, GG lần lượt ở nhóm bệnh là 25,8%, 55,3%, 18,9% và ở nhóm chứng là 31,3%, 45,3%, 23,4%.

Đa hình đơn nucleotide *rs1799794* gen XRCC3 có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở người Việt Nam. Kiểu gen dị hợp AG mang nguy cơ mắc ung thư buồng trứng cao hơn hai kiểu gen đồng hợp AA và GG. Cần tiến hành tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

### 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 thái đơn nucleotide trên một số gen liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng». Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394 - 424.
2. Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS, et al. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Molecular cell*. 1998; 1(6): 783 - 793.
3. Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis*. 2001; 22(9): 1437 - 1445.
4. Auranen A, Song H, Waterfall C, et al. Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer risk. *International journal of cancer*. 2005; 117(4): 611 - 618.

5. Wang J, Liu Q, Yuan S, et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 8371.

6. De Mattia E, Cecchin E, Polesel J, et al. Genetic biomarkers for hepatocellular cancer risk in a caucasian population. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(36): 6674 - 6684.

7. Zhu G, Su H, Lu L, et al. Association of nineteen polymorphisms from seven DNA repair genes and the risk for bladder cancer in Gansu province of China. *Oncotarget*. 2016; 7(21): 31372 - 31383.

8. He XF, Wei W, Su J, et al. Association between the XRCC3 polymorphisms and breast cancer risk: meta-analysis based on case-control studies. *Molecular biology reports*. 2012; 39(5): 5125 - 5134.

9. Ali AM, AbdulKareem H, Al Anazi M, et al. Polymorphisms in DNA Repair Gene XRCC3 and Susceptibility to Breast Cancer in Saudi Females. *BioMed research international*. 2016; 2016: 8721052.

10. Yuan C, Liu X, Yan S, Wang C, Kong B. Analyzing association of the XRCC3 gene polymorphism with ovarian cancer risk. *BioMed research international*. 2014; 2014: 648137.

11. Quaye L, Tyrer J, Ramus SJ, et al. Association between common germline genetic variation in 94 candidate genes or regions and risks of invasive epithelial ovarian cancer. *PloS one*. 2009; 4(6): e5983.

12. Phạm Thị Diệu Hà, Nguyễn Văn Tuyên. Nhận xét giá trị HE4 và test ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2013; 82 (2): p. 37 - 44.

13. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for*



*clinicians*. 2011; 61(3): 183 - 203.

14. Vũ Hồ, Vi Trần Danh, Lê Thị Lộc và cộng sự. 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 - T8/2010.

*Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 2010. 14 (4) : p. 491 - 494).

15. Le VS, Tran KT, Bui HTP, et al. A Vietnamese human genetic variation database. *Human mutation*. 2019; 40(10): 1664 - 1675.

## Summary

### ASSOCIATION BETWEEN XRCC3 GENE POLYMORPHISM RS1799794 AND OVARIAN CANCER RISK

Ovarian cancer is one of the most common types of gynecological malignancies. Deficiencies of DNA damage recognition and repair system play a significant role in increasing the risk of cancer. The gene XRCC3 involves in HRR (homologous recombinational repair) for DBSs (double strand breaks of DNA), so its polymorphisms and mutations are associated with cancer risk. The study aimed to study the XRCC3 rs1799794 polymorphism associated with the risk of ovarian cancer in Vietnamese females. This case-control studied genotyping of XRCC3 polymorphism rs1799794 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. The results showed the distributions of genotype AA, AG and GG are 25.8%, 55.3%, 18.9% for the study group and 31.3%, 45.3%, 23.4% for the control group, respectively ( $p = 0.022$ ).

**Keywords:** Ovarian cancer, XRCC3 gene, rs1799794, a4541g, polymorphism.