

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH RS1801320 GEN RAD51 VÀ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Lê Nguyễn Trọng Nhân¹, Nguyễn Thu Thúy¹, Vương Vũ Việt Hà²,
Nguyễn Quý Linh¹, Trần Huy Thịnh¹, Tạ Thành Văn¹,

Nguyễn Viết Tiến¹ và Trần Văn Khánh^{1,✉},

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bưu Điện

Ung thư buồng trứng là một trong những bệnh lý phụ khoa ác tính phổ biến. Gen RAD51 tham gia vào quá trình tái tổ hợp tương đồng, sửa chữa đứt gãy sợi đôi DNA, do đó những đa hình và đột biến của gen RAD51 có thể liên quan đến nguy cơ mắc ung thư. Bằng mô hình phân tích bệnh chứng, chúng tôi nghiên cứu xem liệu đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 có liên quan đến nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ Việt Nam. 380 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 380 người phụ nữ khỏe mạnh được lựa chọn vào nghiên cứu. Đa hình rs1801320 được phân tích bằng kỹ thuật đa hình độ dài cắt giới hạn (PCR - RFLP). Tỷ lệ các kiểu gen GG, GC, CC lần lượt ở nhóm bệnh là 63,7%, 26,8%, 9,5% và ở nhóm chứng là 69,5%, 28,9%, 1,6% ($p = 0,000$). Kiểu gen CC có khả năng làm tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ($p = 0,000$, $OR = 6,523$; 95%CI [2,715 - 15,673]). Đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ Việt Nam.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, RAD51, rs1801320, đa hình đơn nucleotide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ung thư buồng trứng là một trong những bệnh lý phụ khoa ác tính phổ biến hàng đầu, với tỷ lệ mắc mới 239 000 ca và trên 152 000 ca tử vong trên thế giới năm 2012.¹ 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. Đột biến các gen BRCA1 và BRCA2 đã được biết liên quan đến tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng. Các đa hình thái đơn nucleotide của các gen sửa chữa tổn thương DNA có tương tác với BRCA1 và BRCA2 có thể có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư buồng trứng. Sửa chữa tổn thương DNA bằng con đường tái tổ hợp tương đồng gián tiếp qua protein RAD51 với

sự giúp đỡ của các thành viên khác của nhóm protein RAD52, RAD54 và RAD55.² Ngoài ra protein RAD51 còn tương tác với cả BRCA1 và BRCA2.³

Đa hình đơn nucleotide rs1801320 trong vùng không mã hóa 5' - uTR trên gen RAD51 được cho là ảnh hưởng lên mRNA và quá trình dịch mã, do đó ảnh hưởng lên nồng độ và chức năng của protein RAD51.² Nhiều nghiên cứu cho thấy, đa hình đơn nucleotide rs1801320 là một yếu tố nguy cơ đối với một số bệnh ung thư khác nhau như ung thư vú,⁴ ung thư nội mạc tử cung,⁴ ung thư thực quản,⁵ ung thư thanh quản,⁶ ung thư đại trực tràng⁷ và buồng trứng.⁸ Tuy nhiên, kết quả còn chưa thống nhất và các nghiên cứu chủ yếu trên các cộng đồng người da trắng. Và chưa có nghiên cứu nào về vai trò của đa hình đơn nucleotide rs1801320 đối ung thư buồng trứng ở cộng đồng người Việt Nam. Vì vậy để tìm hiểu ảnh hưởng của đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 lên nguy cơ mắc ung thư buồng trứng trên người Việt

Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Khánh,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/4/2020

Ngày được chấp nhận: 11/05/2020

Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu xác định tỉ lệ đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 ở bệnh 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

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

Dựa vào một nghiên cứu của Beata Smolarz và cộng sự⁸, tần số kiểu gen CC của đa hình đơn nucleotide rs1801320 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng là 58%, với $z = 1,96$, $e = 0,05$, tính ra $n = 380$.

- Nhóm bệnh: 380 bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng và không có tiền sử mắc các loại ung thư khác điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương và Bệnh viện K Trung Ương cơ sở Tân Triều. 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.

- Nhóm chứng: 380 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.

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

2. Thời gian và địa điểm

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 09/2017 đến tháng 12/2019

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

3. Phương pháp

a. Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu theo kit PROMEGA

b. Khuếch đại đoạn gen RAD51 chứa đa hình đơn nucleotide rs1801320 bằng kỹ thuật PCR

- Vùng gen chứa đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 được khuếch đại bằng cặp mồi có trình tự như sau:

Mồi xuôi: 5' - AAGGGAAGAGGGCAGTCTGT - 3'

Mồi ngược: 3' - CACAAGTGGACCTCAGTCT - 5'

- 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 H₂O.

- Chu trình nhiệt phản ứng: 94°C/5 phút, [94°C/30 giây, 59°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

c. Xác định đa hình đơn nucleotide của gen RAD51 bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn:

- Thành phần của phản ứng RFLP gồm: 0,5 µl enzyme BstNI, 1 µl buffer NE3.1, 7 µl sản phẩm PCR và 1,5 µl H₂O.

- Hỗn hợp phản ứng cắt được ủ ở 60°C trong khoảng 12 giờ.

- Sản phẩm cắt được điện di trên gel agarose 3% với điện thế 60V trong 60 phút và 90V 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 được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội bởi các cán bộ thạc sĩ, tiến sĩ của trung tâm.

Sản phẩm cắt đoạn gen với enzyme BstNI gồm các băng DNA có kích thước 337, 136 và 127 bp (kiểu gen CC); 337, 176, 161, 136 và 127 bp (kiểu gen GC); 176, 161, 136 và 127 bp (kiểu gen GG)

4. Phân tích số liệu

Kiểm định X^2 được sử dụng để phân tích phân bố theo Hardy - Weinberg kiểu gen của đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 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^2 . 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 16.0 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

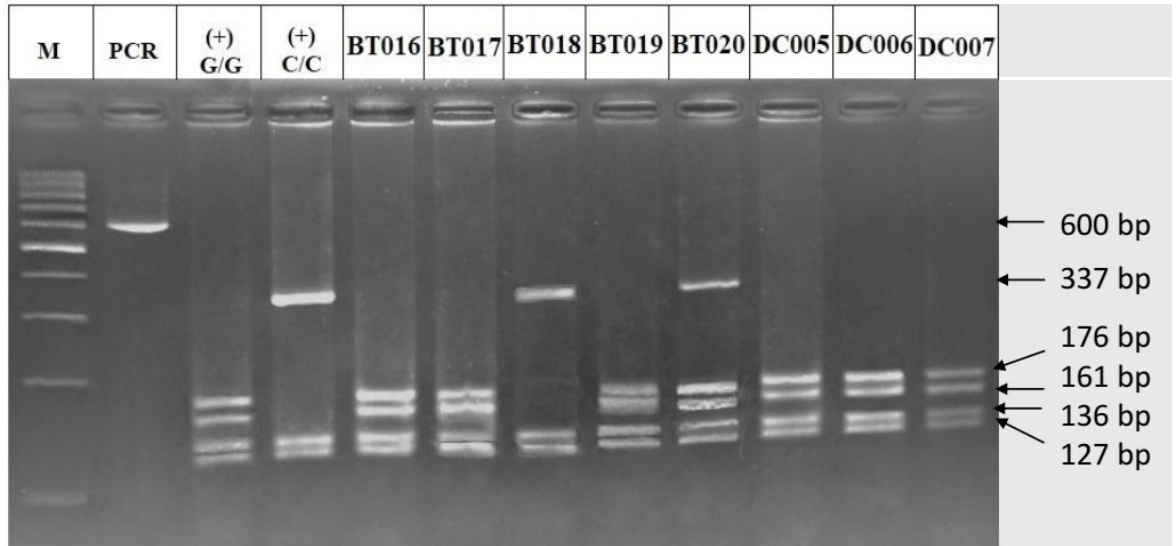
Những đặc điểm về tuổi trung bình, phân bố các nhóm tuổi, tình trạng kinh nguyệt ở cả hai nhóm được mô tả ở bảng 1. Ngoài ra còn có sự phân bố tỉ lệ nhóm bệnh nhân được phân loại giai đoạn theo FIGO và mô bệnh học theo WHO. Ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng, nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là nhóm tuổi từ 40 đến 60 tuổi chiếm 45,5% và ít nhất là nhóm tuổi < 40 tuổi chiếm 24,5%. Tuổi trung bình mắc bệnh là 49,8 tuổi. 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% (bảng 1). Tuổi trung bình và tình trạng kinh nguyệt giữa hai nhóm bệnh chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

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

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 380)		Nhóm chứng (n = 380)		p	
	N	%	N	%		
Tuổi	≤ 39	93	24,5	223	58,7	
	40 - 59	173	45,5	128	33,7	
	≥60	114	30,0	29	7,6	
Tuổi trung bình		49,8		40,26	0,000	
Tình trạng kinh nguyệt	Chưa mãn kinh / chưa có kinh	166	43,7	313	82,4	0,000
	Mãn kinh	214	56,3	67	17,6	
Giải phẫu bệnh	uT biểu mô	308	81,1			
	uT tế bào mầm	44	11,6			
	uT tế bào đệm sinh dục	28	7,4			
Giai đoạn bệnh	I	111	29,2			
	II	50	13,2			
	III	181	47,6			
	IV	38	10,0			

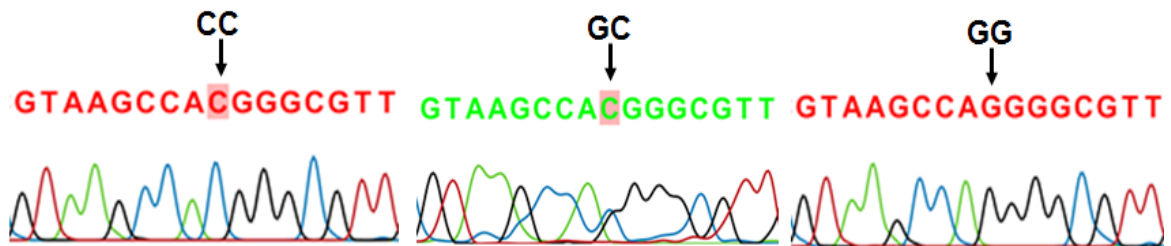
2.Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng

Sản phẩm PCR của các kiểu gen GG, GC, CC (hình 1) được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen và so sánh với trình tự chuẩn của en RAD51 trên ngân hàng Genebank (NG_012120). Kết quả giải trình tự thu được trùng khớp với kết quả xác định kiểu gen bằng phương pháp RFLP (hình 2).



Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt đoạn gen RAD51 bằng enzyme BstNI mẫu bệnh nhân ung thư buồng trứng và mẫu đối chứng

* M: Marker 100bp; G/G: mẫu chứng mang kiểu gen GG; C/C: mẫu chứng mang kiểu gen CC; kiểu gen GG (BT016, BT017, BT019, DC005, DC006, DC007); kiểu gen GC (BT020); kiểu gen CC(BT018).



Hình 2. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR đoạn gen RAD51 chứa đa hình đơn nucleotide rs1801320 của các bệnh nhân mang kiểu gen GG, GC, CC.

Alen C chiếm tỉ lệ thấp lần lượt ở nhóm bệnh là 0,229 và nhóm chứng là 0,161. Tỉ lệ các kiểu gen GG, GC, CC lần lượt ở nhóm bệnh là 63,7%, 26,8%, 9,5% và ở nhóm chứng là 69,5%, 28,9%, 1,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong sự phân bố tỉ lệ alen và kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng với $p < 0,05$. (bảng 2)

Bảng 2. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng

Kiểu alen, kiểu gen		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p
		n	%	N	%		
Kiểu alen	C	174	22,9	122	16,1	1,553 (1,201 - 2,008)	0,001
	G	586	77,1	638	83,9		
Kiểu gen	CC	36	9,5	6	1,6	0,000	
	GC	102	26,8	110	28,9		
	GG	242	63,7	264	69,5		
CC và GG	CC	36	12,9	6	2,2	6,545 (2,710 - 15,807)	0,000
	GG	242	87,1	264	97,8		
GC và GG	GC	102	29,7	110	29,4	1,012 (0,734 - 1,394)	0,944
	GG	242	70,3	264	70,6		
CC+GC và GG	CC+GC	138	36,3	116	30,5	1,298 (0,959 - 1,756)	0,091
	GG	242	63,7	264	69,5		
CC và GG+GC	CC	36	9,5	6	1,6	6,523 (2,715 - 15,673)	0,000
	GG+GC	344	90,5	374	98,4		

Chúng tôi tiếp tục tiến hành so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen hiếm C với các kiểu gen khác theo cặp mô hình di truyền khác. Đối với mô hình so sánh đồng hợp (CC với GG) cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố của hai kiểu gen giữa hai nhóm nghiên cứu bệnh và chứng với $p = 0,000$, OR = 6,545 (CI 95% [2,710 - 15,807]). Trong khi mô hình so sánh dị hợp cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân bố hai kiểu gen GG và GC giữa hai nhóm bệnh và chứng với $p = 0,944$, OR = 1,012 (CI 95% [0,734 - 1,394]).

Khi so sánh nhóm kiểu gen chứa alen C (GC và CC) với nhóm kiểu gen GG, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu với $p = 0,091$, OR = 1,298 (CI 95% [0,959 - 1,756]). Nhưng trong so sánh nhóm kiểu gen CC với nhóm kết hợp kiểu gen GG và GC lại cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu với $p = 0,000$, OR = 6,523 (CI 95% [2,715 - 15,673]).

3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

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 ($p = 0,055$) (bảng 3). 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 ($p = 0,803$) (bảng 3).

Bảng 3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

	GG		GC		CC		p
	n	%	n	%	n	%	
Giai đoạn ung thư:							
Giai đoạn I	71	64,0	24	21,6	16	14,4	0,055
Giai đoạn II	26	52,0	18	36,0	6	12,0	
Giai đoạn III	120	66,3	52	28,7	9	5,0	
Giai đoạn IV	25	65,8	8	21,1	5	13,2	
Mô bệnh học:							
uT biểu mô	199	64,5	82	26,9	27	8,6	0,803
uT tế bào mầm	27	61,4	11	25,0	6	13,6	
uT mô đệm - sinh dục	16	57,1	9	32,1	3	10,7	

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 một số nghiên cứu của các tác giả khác tại Việt Nam.⁹ 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%.¹⁰

Nghiên cứu gặp phải hạn chế khi nhóm chứng không có sự tương đồng về các đặc điểm tuổi, tình trạng kinh nguyệt với nhóm bệnh. Do một số nguyên nhân như trung bình tuổi phát hiện bệnh của nhóm bệnh thì thấp hơn tuổi hiện tại, do có những bệnh nhân tham gia nghiên cứu đang trong quá trình điều trị trong

nhiều năm và có những bệnh nhân mang ung thư tái phát. Ung thư buồng trứng tế bào mầm xuất hiện ở những phụ nữ trong độ tuổi rất trẻ. Tình trạng mãn kinh của một số bệnh nhân đến từ phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng do ung thư hoặc do phẫu thuật cắt bỏ tử cung nguyên nhân bệnh lý lành tính. Tuy nhiên những yếu tố như tuổi và tình trạng kinh nguyệt không ảnh hưởng lên kết quả xác định và phân tích kiểu gen của nghiên cứu. Sau khi xác định được kiểu gen bằng phương pháp PCR - RFLP và kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen, các số liệu đã được phân tích với phép kiểm định X^2 và đo OR với độ tin cậy 95%. Phân tích mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng bằng tỉ lệ phân bố kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, ngoài ra còn dựa trên các mô hình di truyền phân bố phân bố theo Hardy - Weinberg.

Tỉ lệ alen C chiếm thấp hơn so với alen G ở trong cả hai nhóm nghiên cứu, và sự phân bố tỉ lệ alen và kiểu gen giữa hai nhóm nghiên cứu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều

này cho thấy có mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng. Phân tích sâu hơn các dữ liệu để so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen C và các kiểu gen còn lại, chúng tôi cũng ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong hai nhóm nghiên cứu khi so sánh cặp kiểu gen đồng hợp CC với GG, với OR = 6,545, CI 95% [2,710 - 15,807] ($p = 0,000$) và khi so sánh nhóm kiểu gen CC với nhóm hai kiểu gen GG và GC, với OR = 6,523 (CI 95% [2,715 - 15,673] ($p = 0,000$)). Kết quả này cho thấy có mối liên quan giữa kiểu gen CC với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.

Trong nghiên cứu ở những phụ nữ do thái Ashkenazi của Levy - Lahad E. cùng cộng sự (2001) đã chỉ ra mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 của gen RAD51 với ung thư buồng trứng và ung thư vú, nhưng chỉ làm tăng nguy cơ mắc hai bệnh lý này ở những người mang đột gen BRCA2, mà không có mối liên quan ở những người mang đột biến gen BRCA1.¹¹ Nghiên cứu Rebbeck T. R. cùng cộng sự (2011) với quy mô đa trung tâm cũng có cùng nhận định về mối liên quan của đa hình đơn nucleotide này với ung thư buồng trứng ở người mang đột biến BRCA2.¹² Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2001) trên những phụ nữ Israeli mắc ung thư vú và/hoặc ung thư buồng trứng thì chỉ ra rằng đa hình đơn nucleotide rs1801320 làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú nhưng lại làm giảm nguy cơ mắc ung thư buồng trứng.¹³ Còn trong hai nghiên cứu của Beata Smolarz và cộng sự (2013)⁸ và Romanowicz - Makowska H (2012)¹⁴ đã chỉ ra đa hình đơn nucleotide rs1801320 với đồng hợp C/C làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ Ba Lan.

Trong khi nghiên cứu phân tích gộp 4 nghiên cứu lớn của Auranen và cộng sự (2005)

với 1629 ca mắc ung thư buồng trứng và 2805 ca đối chứng lại kết luận là không có mối quan hệ giữa đa hình này với ung thư buồng trứng ($p = 0,6$).¹⁵ Ngoài ra còn có nhiều nghiên cứu trên thế giới chỉ ra mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 với nguy cơ mắc các loại ung thư khác như ung thư vú,⁴ ung thư thực quản,⁵ ung thư nội mạc tử cung,⁴ ung thư thanh quản,⁶ ung thư đại trực tràng⁷

Phân tích vai trò các alen và kiểu gen đa hình đơn nucleotide rs1801320 đối với giai đoạn bệnh theo FIGO và type mô bệnh học ung thư buồng trứng, nhận thấy không có sự liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 với giai đoạn bệnh và type mô bệnh học của ung thư buồng trứng. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Beata Smolarz và cộng sự (2013).⁸

V. KẾT LUẬN

Gen RAD51 đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định bộ gen. Đã có nhiều nghiên cứu báo cáo đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh ung thư, bao gồm cả ung thư buồng trứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi hiện tại tìm thấy mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1801320 gen RAD51 và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở người Việt Nam, cụ thể kiểu gen CC có khả năng làm tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở người Việt Nam. 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, Bệnh viện K Trung

Ương, Trung tâm Nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359 - 386.
2. Hasselbach L, Haase S, Fischer D, Kolberg HC, Sturzbecher HW. Characterisation of the promoter region of the human DNA - repair gene Rad51. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(6):589 - 598.
3. Thacker J. The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. *Cancer letters*. 2005;219(2):125 - 135.
4. Wang W, Li JL, He XF, et al. Association between the RAD51 135 G > C polymorphism and risk of cancer: a meta - analysis of 19,068 cases and 22,630 controls. *PloS one*. 2013;8(9):e75153.
5. Li L, Zhang X, Zhang ZT. Genetic Polymorphisms in the RAD51 Gene with a Risk of Head and Neck Cancer and Esophageal Cancer: A Meta - Analysis. *International journal of genomics*. 2019;2019:2789035.
6. Romanowicz - Makowska H, Smolarz B, Gajicka M, et al. Polymorphism of the DNA repair genes RAD51 and XRCC2 in smoking - and drinking - related laryngeal cancer in a Polish population. *Archives of medical science : AMS*. 2012;8(6):1065 - 1075.
7. Krupa R, Sliwinski T, Wisniewska - Jarosinska M, et al. Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer - - a case control study. *Molecular biology reports*. 2011;38(4):2849 - 2854.
8. Smolarz B, Makowska M, Samulak D, et al. Association between polymorphisms of the DNA repair gene RAD51 and ovarian cancer. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2013;64(4):290 - 295.
9. 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 - T8/201.. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 2010. 14 (4, : p. 491 - 494).
10. 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.
11. Levy - Lahad E, Lahad A, Eisenberg S, et al. A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the united States of America*. 2001;98(6):3232 - 3236.
12. Rebbeck TR, Mitra N, Domchek SM, et al. Modification of BRCA1 - Associated Breast and Ovarian Cancer Risk by BRCA1 - Interacting Genes. *Cancer research*. 2011;71(17):5792 - 5805.
13. Wang WW, Spurdle AB, Kolachana P, et al. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(9):955 - 960.
14. Romanowicz - Makowska H, Smolarz B, Samulak D, et al. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and ovarian cancer risk in Polish women. *European journal of gynaecological oncology*. 2012;33(4):406 - 410.
15. 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.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN RAD51 GENE POLYMORPHISM RS1801320 AND OVARIAN CANCER RISK

Ovarian cancer is one of the most common types of gynecological malignancies. The gene RAD51 involves in HRR (homologous recombinational repair) for DBSs (double strand breaks of DNA), so its polymorphisms and mutations are associated with cancer risk. We studied, by using a case - control design, whether single nucleotide polymorphism rs1801320 in RAD51 is associated with ovarian cancer risk in Vietnamese women. Sample sets included 380 ovarian cancer cases, and 380 healthy controls. The genotypes of rs1801320 polymorphism were determined using Polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR - RFLP) technique. The distribution of genotype GG, GC, CC are 63.7%, 26.8%, 9.5% for the study group and are 69.5%, 28.9%, 1.6% for the control group, respectively ($p = 0.00$). It appears that Genotype CC was pre - disposing to ovarian cancer risk ($p = 0.000$, OR = 6.523; 95%CI [2.715 - 15.673]). The RAD51 rs1801320 polymorphism was associated with risk of ovarian cancer in Vietnamese females.

Keywords: Ovarian cancer, RAD51 gene, rs1801320, polymorphism.