

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN RS861539 GEN XRCC3 VÀ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Lê Nguyễn Trọng Nhân¹, Nguyễn Thu Thúy¹, Đặng Thùy Trang², Vương Vũ Việt Hà³
Nguyễn Quý Linh¹, Trần Văn Khánh¹, Tạ Thành Văn¹, Nguyễn Việt Tiến¹ và Trần Huy Thịnh¹,✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Cà Mau

³Bệnh viện Bưu Điện

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 rs861539 gen XRCC3 ở 360 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 360 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 CC, CT, và TT lần lượt ở nhóm bệnh là 90,0%, 9,4%, 0,6% và ở nhóm chứng là 87,8%, 11,4%, 0,8% ($p = 0,621$). Đa hình đơn nucleotide rs861539 gen XRCC3 không liên quan với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ Việt Nam.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng, XRCC3, rs861539, Thr241Met, 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.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.

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.² XRCC3 tương tác

trực tiếp với RAD51 trong quá trình sửa chữa tái tổ hợp tương đồng.³ SNP rs861539 của gen XRCC3 biểu hiện sự thay thế axit amin Threonine bằng Methionine (Thr241Met), có thể ảnh hưởng đến chức năng và sự tương tác của nó với các protein khác liên quan đến phá hủy và sửa chữa DNA.^{4,5} Đa hình này của XRCC3 có liên quan đến nguy cơ của nhiều bệnh ung thư, như ung thư phổi,⁶ ung thư vú⁷ và ung thư đầu và cổ.⁸ Mối liên quan giữa đa hình rs861539 gen XRCC3 và ung thư buồng trứng đã được nghiên cứu.⁹⁻¹¹ Tuy nhiên, các kết quả vẫn còn chưa thống nhất và hầu hết 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 rs861539 của gen XRCC3 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng và nhóm người*

Tác giả liên hệ: Trần Huy Thịnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/06/2020

Ngày được chấp nhận: 06/07/2020

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

Nhóm bệnh: Các 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.

Nhóm chứng: Các phụ nữ có tiền sử 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.

Các đối tượng thuộc hai nhóm được lấy 2ml máu chống đông bằng EDTA. Các xét nghiệm gen của hai nhóm được thực hiện và kết quả được phiên giải bởi cùng một nhóm chuyên gia.

2. Phương pháp

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

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2}$$

Dựa vào một nghiên cứu của Auranen và cộng sự,⁹ tần số alen T của đa hình đơn nucleotide rs1801320 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng là 37%, với $z = 1,96$, $e = 0,05$, tính ra $n = 360$. Chúng tôi quyết định chọn cỡ mẫu tròn là 360 cho mỗi nhóm.

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.

Khuếch đại đoạn gen XRCC3 chứa đa hình đơn nucleotide rs861539 bằng kỹ thuật PCR:

- Vùng gen chứa đa hình đơn nucleotide rs861539 gen XRCC3 được khuếch đại bằng cặp mồi có trình tự như sau:

Mồi xuôi: 5'-GCTGTCTCGGGGCATGGCTC-3'

Mồi ngược: 3'-TTTAGCCAGGATGCGGAAGC-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, 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 EC3 Imaging System P/N 95-0310-12

Xác định đa hình đơn nucleotide của gen XRCC3 bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn:

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

- 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 EC3 Imaging System P/N 95-0310-12

Sản phẩm cắt đoạn gen với enzyme NlaIII gồm các băng DNA có kích thước 231bp và 12bp (kiểu gen CC); 231bp, 107bp, 102bp, và 12bp (kiểu gen CT); 107bp, 102bp, và 12bp (kiểu gen TT).

3. Xử lý số liệu

Kiểm định X2 được sử dụng để phân tích phân bố theo Hardy - Weinberg kiểu gen của đa hình đơn nucleotide rs861539 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 χ^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 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

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.

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

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 360)		Nhóm chứng (n = 360)		p
	N	%	N	%	
Tuổi	10 - 39	81	22,5	91	0,616
	40 - 59	169	46,9	168	
	60 - 88	110	30,6	101	
Tuổi trung bình	50,53		49,53		0,352
Tình trạng kinh nguyệt	Chưa mãn kinh/chưa có kinh	209	58,1	196	0,329
	Mãn kinh	151	41,9	164	
Giải phẫu bệnh	UT biểu mô	295	81,9		
	UT tế bào mầm	42	11,7		
	UT tế bào đệm sinh dục	23	6,4		
Giai đoạn bệnh	I	103	28,6		
	II	48	13,3		
	III	173	48,1		
	IV	36	10,0		

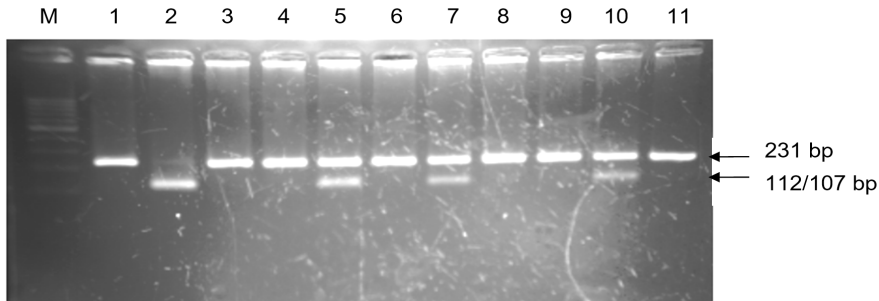
Ngoài ra còn có sự phân bố tỷ lệ nhóm bệnh nhân được phân loại giai đoạn theo FIGO và mô bệnh học theo WHO. Độ tuổi và sự phân bố nhóm tuổi giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đồng ($p > 0,05$). Tuổi trung bình nhóm bệnh là 50,53, và tuổi trung bình nhóm đối chứng là 49,53. Ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng, nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất

là nhóm tuổi từ 40 đến 60 tuổi chiếm 46,9% và ít nhất là nhóm tuổi < 40 tuổi chiếm 22,5%. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh đã mãn kinh chiếm 58,1%, nhiều hơn so với những bệnh nhân chưa mãn kinh hoặc chưa có kinh chiếm 41,9% và tỷ lệ này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu.

Phân loại theo giải phẫu bệnh, kết quả 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) chiếm tỉ lệ cao hơn so với nhóm bệnh nhân phát hiện bệnh sớm (I và II).

2. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng



Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt đoạn gen XRCC3 bằng enzyme NlaIII mẫu bệnh nhân ung thư buồng trứng và mẫu đối chứng

M: Marker 100 bp; Sản phẩm PCR của đoạn gen chứa rs861539 (1); Kiểu gen TT (2); Kiểu gen CC (3, 4, 6, 8, 9, 11); kiểu gen CT (5, 7, 10).

Sản phẩm PCR-RLFP của các kiểu gen CC, CT và TT được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen và so sánh với trình tự chuẩn của gen XRCC3 trên ngân hàng Genbank (NG_011516.1:g.21071C>T). 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 đa hình đơn nucleotide rs861539 của các bệnh nhân mang kiểu gen CC, CT, TT.

Kết quả xác định đa hình nucleotide rs861539 trên bệnh nhân ung thư buồng trứng và nhóm đối chứng được thể hiện ở bảng 2. Alen T chiếm tỉ lệ thấp hơn nhiều so với alen C lần lượt ở nhóm bệnh là 0,053 và nhóm chứng là 0,065. Tỉ lệ các kiểu gen CC, CT, TT lần lượt ở nhóm bệnh là 90,0%, 9,4%, 0,6% và ở nhóm chứng là 87,8%, 11,4%, 0,7%. Không 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 $p > 0,05$.

Chúng tôi tiếp tục tiến hành so sánh khả năng mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen hiếm T với các kiểu gen khác theo cặp mô hình di truyền khác. Đối với mô hình so sánh đồng hợp (TT với CC), mô hình so sánh dị hợp (CC và CT), mô hình di truyền trội (CC + CT và nhóm TT) và mô hình di truyền lặn (CC và nhóm CT + TT) đều cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh và chứng với $p > 0,05$, khoảng tin cậy 95% của OR chứa 1.

Bảng 2. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 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	682	94,7	673	93,5	1253 (0,807-1,947)	0,314
	T	38	5,3	47	6,5		
Kiểu gen	CC	324	90,0	316	87,8		0,621
	CT	34	9,4	41	11,4		
	TT	2	0,6	3	0,8		
CC và TT	CC	324	99,4	316	99,1	1538 (0,255-9,266)	0,636
	TT	2	0,6	3	0,9		
CC và CT	CC	324	90,5	316	88,5	1236 (0,765-1,999)	0,386
	CT	34	9,5	41	11,5		
CC+CT và TT	TT	2	0,6	3	0,8	0,665 (0,110-4,003)	0,654
	CC+CT	358	99,4	357	99,2		
CC và CT+TT	CT+TT	36	10,0	44	12,2	0,798 (0,500-1,273)	0,343
	CC	324	90,0	316	87,8		

3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học**Bảng 3. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 với giai đoạn bệnh và mô bệnh học**

	CC		CT		TT		p
	n	%	n	%	n	%	
Giai đoạn ung thư:							
Giai đoạn I	94	29,0	8	23,5	1	50,0	0,671
Giai đoạn II	42	13,0	5	14,7	1	50,0	
Giai đoạn III	156	48,1	17	50,0	0	0,0	
Giai đoạn IV	32	9,9	4	11,8	0	0,0	
Mô bệnh học:							
UT biểu mô	267	82,4	26	76,5	2	100,0	0,689
UT tế bào mầm	38	11,7	4	11,8	0	0,0	
UT mô đệm-sinh dục	19	5,9	4	11,8	0	0,0	

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 ($p = 0,671$). 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 ($p = 0,689$).

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.¹² 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%.¹³ 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.^{12,13}

Sau khi xác định được kiểu gen bằng phương pháp PCR-RFLP và kiểm tra lại một số kết quả kiểu gen bằng kỹ thuật giải trình tự gen, các số liệu đã được phân tích với phép kiểm định χ^2 và tính tỉ số nguy cơ OR với độ tin cậy trong khoảng 95%. Phân tích mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 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 theo Hardy-Weinberg.

Tỉ lệ alen T chiếm tỉ lệ rất thấp trong cả hai nhóm nghiên cứu, và sự phân bố tỉ lệ alen và kiểu gen giữa hai nhóm nghiên cứu không 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 T và các kiểu gen còn lại bằng các mô hình di truyền đồng hợp, dị hợp, di truyền trội, di truyền lặn chúng tôi cũng ghi nhận được không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu. Các kết quả này cho thấy có không có mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi.

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 Thr241Met 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 1665 ca ung thư buồng trứng và 4241 ca đối chứng không tìm ra mối liên quan giữa SNP này với nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ($p = 0,24$).⁹ Công bố năm 2014 của nhóm nghiên cứu Monteiro và cộng sự cũng không tìm thấy sự tương quan có ý nghĩa giữa đa hình codon 241 gen XRCC3 với ung thư buồng trứng và u lạc nội mạc tử cung ở bệnh nhân người Brasil.¹⁴ Kết quả này cũng tương tự kết quả phân tích tổng hợp dữ liệu của nhóm Yan (2014), không có sự tương quan giữa đa hình gen này với nguy cơ ung thư buồng trứng ở người da trắng.¹⁵ Nghiên cứu của Beesly năm 2007 tổng hợp hai nghiên cứu lớn ở Australia gồm 1466 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng và 1821 ca đối chứng người da trắng cho thấy đa hình này không liên quan đến nguy cơ ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.¹⁰ Nghiên cứu của Webb và cộng sự năm 2005 phân tích bệnh chứng cho thấy đa hình rs861539 không ảnh hưởng lên nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ tất cả các chủng tộc ($p = 0,3$).¹⁶

Tuy nhiên, nghiên cứu của Cheng năm 2012

trên 310 bệnh nhân ung thư buồng trứng người Trung Quốc cho thấy bệnh nhân mang kiểu gen Thr/Thr của SNP rs861539 gen XRCC3 có nguy cơ tử vong cao hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen Met/Met. Kết quả nghiên cứu này cũng khẳng định đa hình gen XRCC3 có vai trò trong khả năng mắc bệnh và khả năng sống sót của bệnh nhân ung thư buồng trứng.¹⁷ Nghiên cứu của Smolarz (2019) ở phụ nữ Ba Lan với 600 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 600 người khỏe mạnh đối chứng cho kết quả SNP Thr241Met của gen XRCC3 có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư buồng trứng với OR = 0,85 (95%CI [0,72 - 0,99], p < 0,045) và không có mối liên quan giữa đa hình gen với phân giai đoạn theo FIGO.¹⁸

V. KẾT LUẬN

Gen XRCC3 đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định bộ gen. Đã có nhiều nghiên cứu báo cáo đa hình đơn nucleotide rs861539 gen XRCC3 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 chưa tìm thấy mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs861539 gen XRCC3 và 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, 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. Tebbs RS, Zhao Y, Tucker JD, et al. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995; 92(14): 6354 - 6358.

3. 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.

4. 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.

5. Zhan P, Wang Q, Qian Q, Yu LK. XRCC3 Thr241Met gene polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2013; 32(1): 1.

6. Tian X, Tian Y, Ma P, et al. Association between the XRCC3 C241T polymorphism and lung cancer risk in the Asian population. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013; 34(5): 2589 - 2597.

7. 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.

8. Yin QH, Liu C, Li L, Zu XY, Wang YJ. Association between the XRCC3 T241M polymorphism and head and neck cancer susceptibility: a meta-analysis of case-control studies. *Asian Pacific journal of cancer*

prevention: APJCP. 2012; 13(10): 5201 - 5205.

9. 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.

10. Beesley J, Jordan SJ, Spurdle AB, et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in hormone metabolism and DNA repair genes and epithelial ovarian cancer: results from two Australian studies and an additional validation set. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007; 16(12): 2557 - 2565.

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. 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.

13. 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.

14. Monteiro MS, Vilas Boas DB, Gigliotti

CB, Salvadori DM. Association among XRCC1, XRCC3, and BLHX gene polymorphisms and chromosome instability in lymphocytes from patients with endometriosis and ovarian cancer. *Genetics and molecular research: GMR*. 2014; 13(1): 636 - 648.

15. Yan Y, Liang H, Li R, et al. XRCC3 Thr241Met polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35(3): 2711 - 2715.

16. Webb PM, Hopper JL, Newman B, et al. Double-strand break repair gene polymorphisms and risk of breast or ovarian cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005; 14(2): 319 - 323.

17. Cheng CX, Xue M, Li K, Li WS. Predictive value of XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms for risk of ovarian cancer death after chemotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012; 13(6): 2541 - 2545.

18. Smolarz B, Michalska MM, Samulak D, Romanowicz H, Wojcik L. Polymorphism of DNA Repair Genes via Homologous Recombination (HR) in Ovarian Cancer. *Pathology oncology research: POR*. 2019; 25(4): 1607 - 1614.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN XRCC3 GENE POLYMORPHISM RS861539 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. Gene XRCC3 is involved in HRR (homologous recombinational repair) for DBSs

(double strand breaks of DNA), so its polymorphisms and mutations are associated with cancer risk. We performed a case-control study, genotyping of XRCC3 polymorphism rs861539 in 360 ovarian cancer patients and 360 age-matched controls, then analyzed the distributions of the genotypic or allelic frequencies and their association with ovarian cancer risk. The distributions of genotype CC, CT and TT are 90.0%, 9.4%, 0.6% for the study group and are 87.8%, 11.4%, 0.8% for the control group, respectively ($p=0.621$). WE conclude that the XRCC3 rs861539 polymorphism was not associated with risk of ovarian cancer in Vietnamese females.

Keywords: Ovarian cancer, XRCC3 gene, rs861539, polymorphism.