Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ. Tập 31. Số 2 (2015) 36-43

Phân tích biến đổi A10398G ty thể trên bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam

Nguyễn Thị Tú Linh[1], Nguyễn Bình Hiếu[1], Đỗ Minh Hà[1], Tạ Văn Tờ[2], Trịnh Hồng Thái[1,*]

[1]*Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQĐHN, 334 Nguyễn Trãi, Hà Nội, Việt Nam*
[2]*Bệnh viên K, Hà Nội*

Nhận ngày 25 tháng 3 năm 2015
Chỉnh sửa ngày 2 tháng 4 năm 2015; Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 5 năm 2015

Tóm tắt: Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ trên toàn thế giới. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các biến đổi của ADN ty thể có liên quan đến bệnh ung thư, trong đó có ung thư vú. Biến đổi A10398G thuộc gen ND3 ty thể là một trong số các biến đổi của ADN ty thể liên quan đến ung thư vú được nghiên cứu rộng rãi trên thế giới nhưng chưa được thực hiện ở Việt Nam. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích biến đổi A10398G của các bệnh nhân ung thư vú người Việt Nam, từ đó xác định mối liên quan giữa biến đổi này với các đặc điểm bệnh học của bệnh ung thư vú. ADN tổng số được tách chiết từ các cặp mẫu mô u và mô lân cận u của 95 bệnh nhân đến khám tại bệnh viện K Hà Nội. Biến đổi A/G tại vị trí 10398 ty thể được xác định bằng phương pháp PCR-RFLP kết hợp với giải trình tự. Kết quả thu được cho thấy tần suất xuất hiện 10398A và 10398G trên các mẫu nghiên cứu tương ứng là 40% và 60% và không có mối liên quan giữa tần suất biến đổi A10398G với độ tuổi của bệnh nhân, vị trí mô và giai đoạn phát triển khối u. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biến đổi này với mức đô biệt hóa của khối u ($p<0.05$).

Từ khóa: Ung thư vú, NADH dehydrogenase 3 (ND3), biến đổi A10389G, ADN ty thể.

1. Mở đầu

Biến đổi A10398G nằm trên gen NADH dehydrogenase 3 (ND3) thuộc phức hệ I trong chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể, một nơi quan trọng trong sản xuất các gốc tự do của tế bào. Sự thay thế nucleotide A bằng nucleotide G tại vị trí 10398 trên gen ND3 làm thay đổi trình tự amino acid từ Threonine thành Alanine trong sản phẩm của gen ND3. Cơ chế chính xác của những tác động bất lợi của alen 10398A hoặc 10398G vẫn chưa được biết đến. Tuy nhiên đã có những kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng biến đổi này có thể làm thay đổi quá trình tạo các gốc oxy tự do (ROS) bằng cách tác động lên chức năng của phức hệ I – thành phần quan trọng trong chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể, và nó cũng đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của các bệnh khác nhau, trong đó có ung thư. Các nghiên cứu trước đây cũng đã chỉ ra mối liên quan giữa biến đổi A10398G và

* Tác giả liên hệ. ĐT. 84-912691460
Email: thaith@vnu.edu.vn

nguy cơ mắc ung thư vú, tuy nhiên kết quả vẫn còn gây nhiều tranh cãi (Canter và cs, 2005; Darvishi và cs, 2007; Bai và cs, 2007; Setiawan và cs, 2008).

Nghiên cứu của Canter và cs (2005) đã chỉ ra rằng những phụ nữ người Mỹ gốc Phi mang dạng 10398A có nguy cơ mắc ung thư vú xâm lấn cao hơn đáng kể so với những người không mang đạng này. Trong cùng nghiên cứu, họ thấy 10398A lại không có mối liên quan với nguy cơ mắc ung thư vú ở những người Mỹ da trắng. Người ta cũng tìm thấy dạng 10398A làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở những người Bắc Ấn Độ (Darvishi và cs, 2007). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác cũng trên đối tượng là phụ nữ Mỹ gốc Phi, Setiawan và cs (2008) lại không thấy bất kỳ mối liên quan nào giữa 10398A đối với sự phát triển của ung thư vú. Đối với dạng biến đổi 10398G, Bai và cs (2007) đã tìm thấy nó có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư vú khi nghiên cứu trên 156 người Mỹ gốc Âu mắc bệnh ung thư vú và 260 mẫu đối chứng. Kết quả tương tự cũng thu được trong nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú người Ba Lan (Czarnecka và cs, 2010). Dạng biến đổi 10398G cũng được xác định thấy làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở người Mã Lai (Nadial và cs, 2012). Do đó, mối liên quan giữa biến đổi A10398G của gen ND3 ty thể và nguy cơ mắc ung thư vú vẫn cần tiếp tục được nghiên cứu trên những nhóm đối tượng khác nhau để có thể cho được kết luận chính xác hơn.

Cho đến nay, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào trong nước liên quan đến biến đổi A10398G trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú. Do đó, nghiên cứu này sẽ cung cấp những số liệu ban đầu về tần suất của biến đổi A10398G trên đối tượng người Việt Nam, đồng thời tìm hiểu mối liên quan giữa biến đổi này với các đặc điểm bệnh học của bệnh ung thư vú, góp phần bổ sung thêm dữ liệu về ADN ty thể của bệnh ung thư ở Việt Nam.

2. Nguyên liệu và phương pháp

2.1. Nguyên liệu

Mẫu nghiên cứu là mẫu mô ung thư vú được lấy tại vị trí khối u và vị trí lân cận u, cách khối u khoảng 5 – 10 cm, kèm theo mô tả đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư vú như tuổi, giới tính, mức độ biệt hóa của u và phân giai đoạn phát triển của u (TNM). Các mẫu được thu thập từ 95 bệnh nhân đến điều trị tại Bệnh viện K Hà Nội trong năm 2012 – 2013.

2.2. Phương pháp

Tách chiết ADN tổng số: ADN tổng số được tách chiết từ mẫu mô đông lạnh sử dụng kit tách chiết ADN từ mô – QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Đức) và Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit (THERMO, Mỹ) theo quy trình của nhà sản xuất. ADN tổng số được hòa tan trong 200µl đệm Tris-HCl 10mM có 0,5mM EDTA, pH 9,0 và bảo quản ở -20°C cho các thí nghiệm tiếp theo. Nồng độ của ADN tổng số được xác định bằng máy quang phổ NanoDrop 2000c (Thermoscientific, Mỹ).

Nhân bản đoạn ADN chứa vị trí biến đổi A10398G: Cặp mồi được sử dụng để nhân đoạn ADN chứa vị trí biến đổi A10398G có kích thước 246bp được đặt tổng hợp tại Hãng IDT có trình tự: Forward: 5'-CCTGCCACTAATAGTTATGTC-3', Reverse: 5'-GATATGAGGTGTGAGCGATA-3'. Chu trình nhiệt sử dụng để nhân đoạn gen ND3 như sau: 94°C, 30 giây; 35 chu kỳ (94°C, 30 giây;

54°C, 30 giây; 68°C, 45 giây); 68°C, 5 phút, sau đó giữ ở 4°C.

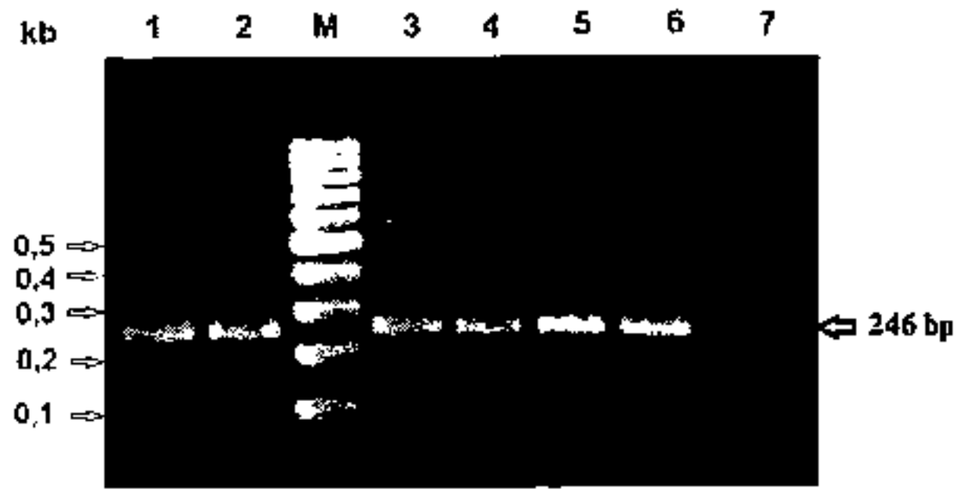
Xác định kiểu gen tại vị trí 10398 bằng phương pháp RFLP: Sử dụng enzyme FastDigest® *Dde*I có trình tự nhận biết 5'-C↓TNAG-3', 3'-GANT↑C-5'để phân cắt sản phẩm PCR thu được. Thành phần của phản ứng cắt như sau: 10X FastDigest® buffer: 2µl, Sản phẩm PCR: 10µl, FastDigest® *Dde*I: 1µl và bổ sung H_2O đến đủ 30µl. Trong trường hợp tại vị trí 10398 là nucleotide A thì enzyme *Dde*I sẽ cắt đoạn ADN ở một vị trí và tạo thành 2 đoạn có kích thước là 50bp và 196bp. Trong trường hợp tại vị trí 10398 là nucleotide G thì enzyme *Dde*I sẽ cắt đoạn ADN ở 2 vị trí và tạo thành 3 đoạn có kích thước 50bp, 158bp và 38bp. Sản phẩm cắt enzyme giới hạn được kiểm tra trên gel polyacrylamide 8%.

Giải trình tự ADN và phân tích thống kê: Sản phẩm PCR có kích thước 246bp được tinh sạch và giải trình tự theo nguyên lý của Sanger. Kết quả trình tự của mẫu được so sánh với trình tự ADN chuẩn của ty thể đã được công bố trên ngân hàng gen NCBI (mã số NC_012920.1) và phân tích bằng các phần mềm tin sinh học chuyên dụng như BioEdit v7.0, BLAST, ClustalX, Sequence Scanner 2... Phân tích số liệu theo các phương pháp thống kê thường dùng. So sánh các đặc trưng thống kê mẫu bằng phép kiểm định χ^2 với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

3. Kết quả và thảo luận

Tần suất xuất hiện biến đổi A10398G trong các mẫu nghiên cứu

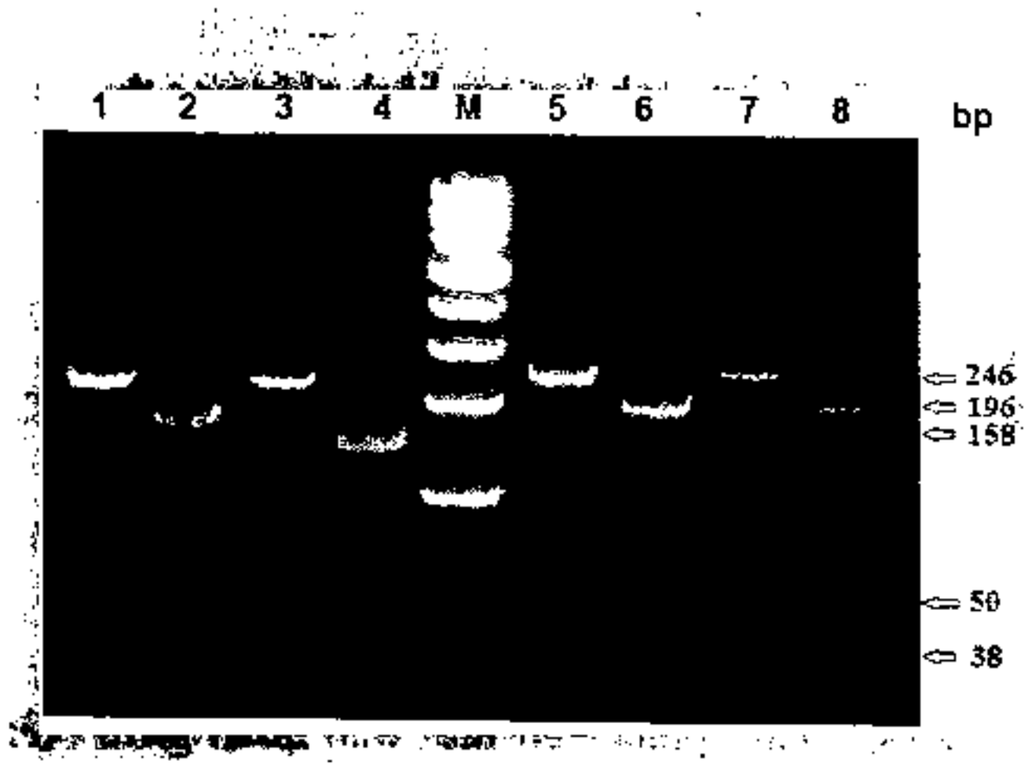
ADN tổng số đã được tách chiết, tinh sạch và kiểm tra nồng độ bằng quang phổ được dùng làm khuôn để nhân đoạn ADN chứa vị trí 10398 của ADN ty thể. Kết quả điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 1,5% (hình 1) cho thấy tất cả các giếng 1 → 6 đều thu được sản phẩm PCR có kích thước khoảng 246 bp. Các băng sáng, rõ nét và không xuất hiện băng phụ chứng tỏ không có hiện tượng bắt cặp không đặc hiệu. Kích thước băng phù hợp với các tính toán lý thuyết ban đầu. Sản phẩm PCR tiếp tục được cắt bằng enzyme giới hạn *Dde*I để xác định biến đổi tại vị trí 10398 của ADN ty thể.



Hình 1. Ảnh điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 1,5%
M: Thang chuẩn ADN 100bp. 1, 3, 5: Sản phẩm PCR của mẫu mô lân cận u. 2, 4, 6: Sản phẩm PCR của mẫu mô u. 7: Đối chứng âm (khuôn là nước)

Kết quả điện di sản phẩm cắt bằng enzyme *Dde*I ở hình 2 cho thấy: tại giếng số 2 xuất hiện 2 băng có kích thước khoảng 196 bp và 50 bp, chứng tỏ mẫu này mang 10398A. Trong khi đó, giếng số 4 xuất hiện 3 băng có kích thước khoảng 158 bp, 50 bp và 38 bp, chứng tỏ mẫu này mang 10398G. Đặc biệt, giếng số 6 và 8 lại xuất hiện cả 4 băng có kích thước khoảng 196 bp, 158 bp, 50 bp và 38 bp. Như vậy có thể ở các mẫu này đã xảy ra hiện tượng dị tế bào chất (heteroplasmy), tức là có cả 2 dạng biến đổi 10398A và 10398G.

Thống kê kết quả cho thấy 57/95 bệnh nhân có dạng 10398G, chiếm tỉ lệ 60% và 38/95 bệnh nhân có dạng 10398A, chiếm tỉ lệ 40%.

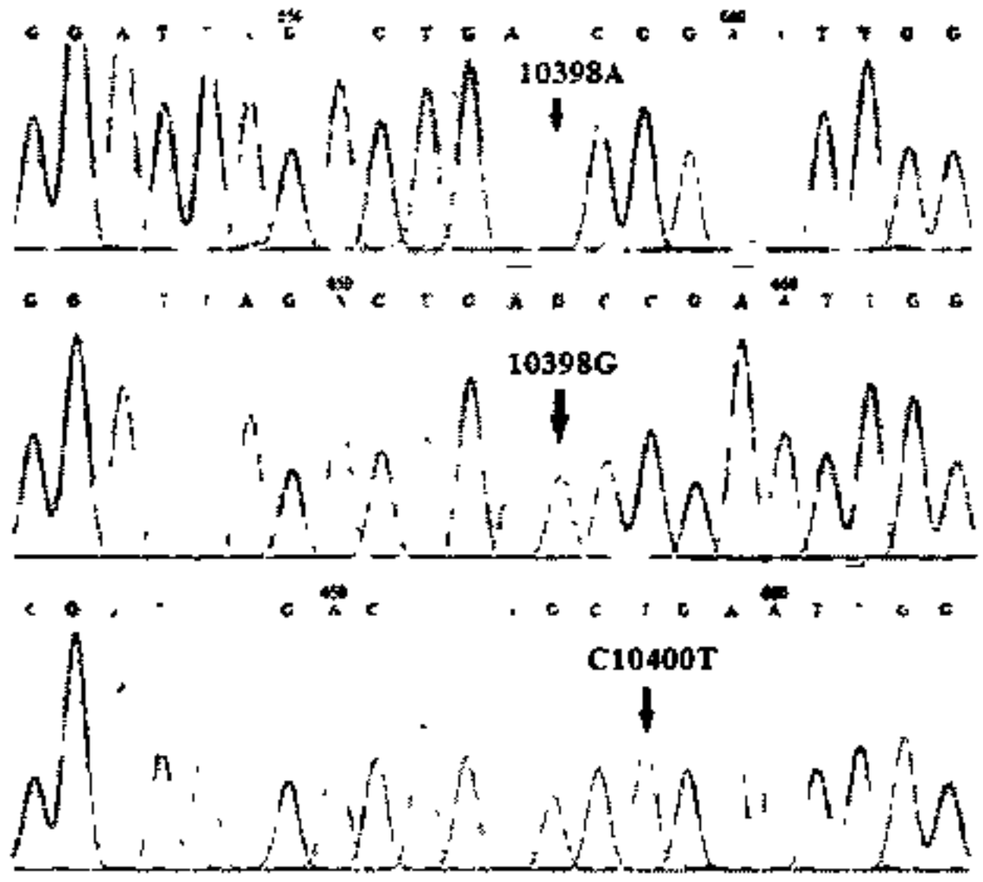


Hình 2. Ảnh điện di sản phẩm PCR được cắt bằng enzyme *Dde*I trên gel polyacrylamide 8%
M: Thang chuẩn ADN 100bp. 1, 3, 5, 7: Sản phẩm PCR. 2, 4, 6, 8: Sản phẩm cắt bằng enzyme *Dde*I

Kết quả này khác biệt so với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới. Trong nghiên cứu của Czarnecka và cs (2010) trên đối tượng phụ nữ Ba Lan, tỉ lệ 10398G là 23% và 10398A là 77%. Nghiên cứu của Nadiah và cs (2012) trên phụ nữ Mã Lai thấy tần suất của dạng 10398A là 27% và 10398G là 73% trong nhóm bệnh nhân. Jiang và cs (2014) nghiên cứu trên máu ngoại vi của các bệnh nhân ung thư vú người Hán Trung Quốc thấy rằng không có sự khác biệt về biến đổi A10398G trong máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân (10398A 48,6%, 10398G = 51.4%) so với nhóm đối chứng. Tỉ lệ này ở nhóm bệnh nhân người Bangladesh là 75% 10398A và 25% 10398G (Ismaeel và cs, 2013). Như vậy, có thể thấy rằng tần suất dạng 10398A và 10398G phụ thuộc vào các nhóm tộc người khác nhau.

Giải trình tự ADN và phân tích các dạng biến đổi

Sản phẩm PCR được tinh sạch và giải trình tự trực tiếp nhằm khẳng định độ chính xác của phương pháp PCR-RFLP, đồng thời xác định các dạng biến đổi nucleotide trên các mẫu nghiên cứu. Kết quả trình tự các mẫu được đối chiếu, so sánh với trình tự ADN chuẩn của ty thể đã được công bố trên ngân hàng gen NCBI (mã số NC_012920.1). Kết quả cho thấy ngoài biến đổi A10398G, kết quả giải trình tự còn phát hiện thấy biến đổi **C10400T** ở một số mẫu. Biến đổi này đã được công bố trên ngân hàng gen thế giới và được cho là có mối liên quan với nhiều bệnh khác nhau (hình 3).



Hình 3. Trình tự đoạn ADN ty thể có vị trí 10398 và 10400 đối với mẫu nghiên cứu.

Mối liên quan giữa biến đổi A10398G với các đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư vú

Mối liên quan giữa biến đổi A10398G và các đặc điểm bệnh học của bệnh ung thư vú như độ tuổi của bệnh nhân, vị trí mô, phân loại TNM theo các giai đoạn phát triển của bệnh và mức độ biệt hóa của u được phân tích dựa trên các kết quả thống kê về số lượng mẫu có biến đổi A10398G được trình bày trong bảng 1.

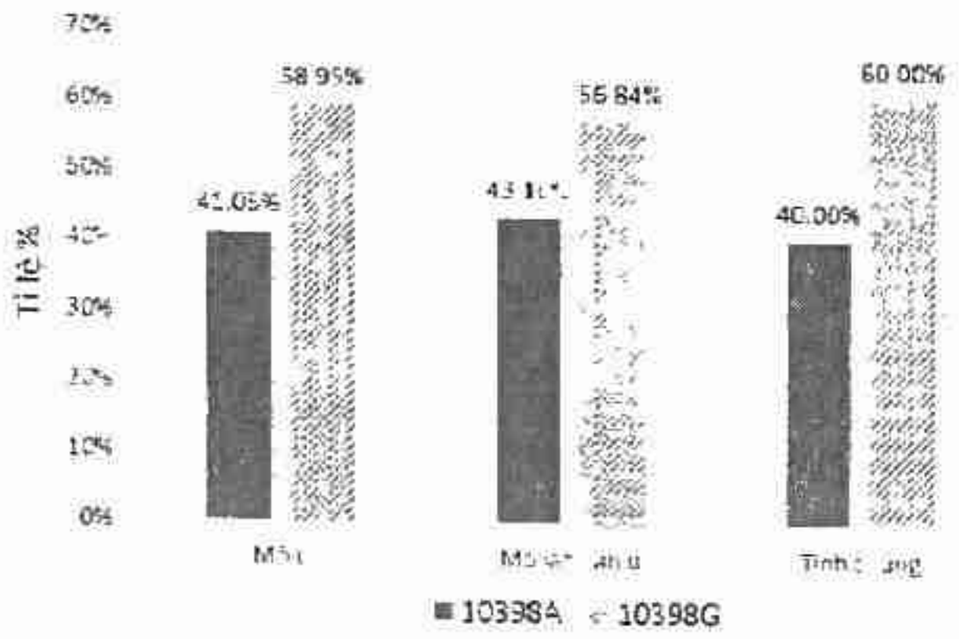
Bảng 1. Thống kê biến đổi A10398G của ADN ty thể theo các đặc điểm bệnh học của bệnh nhân ung thư vú

	Tuổi		**Vị trí**		**Phân loại TNM**			**Mức độ biệt hóa**		
	≥ 50 (n)	*< 50 (n)*	*Mô u (n)*	*Mô lân cận u (n)*	*Giai đoạn I*	*Giai đoạn II*	*Giai đoạn III*	*Rõ*	*Vừa*	*Kém*
10398A	24	14	39	41	5	24	9	4	13	11
10398G	35	22	56	54	3	41	13	1	35	7

Chú thích: Giai đoạn I: $T_1N_0M_0$. Giai đoạn II: $T_{2-3}N_0M_0$, $T_{0-2}N_1M_0$. Giai đoạn III: $T_3N_1M_0$, $T_{0-3}N_{2-3}M_0$, $T_4N_{bất\ kỳ}M_0$.

Phân bố biến đổi A10398G theo vị trí mô

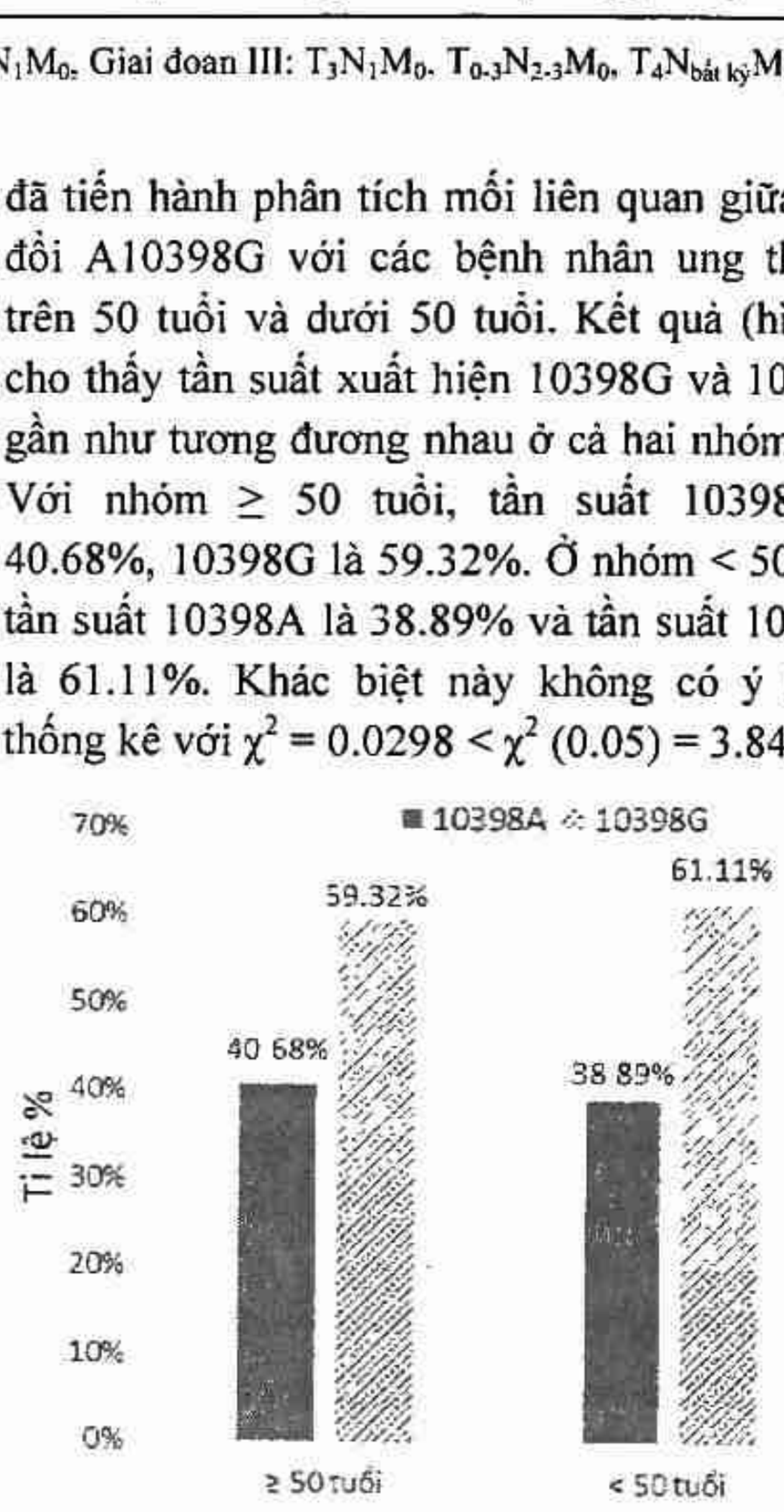
Chúng tôi đã khảo sát sự phân bố biến đổi A10398G theo mẫu mô u và mẫu mô lân cận u. Kết quả (hình 5) cho thấy tần suất 10398A và 10398G giữa mô u và mô lân cận u có sự khác biệt không đáng kể. Trong đó tần suất xuất hiện ở mô u của 10398A là 41.05% và 10398G là 58.95%. Ở mô lân cận u thì tần suất 10398A là 43.16% và 10398G là 56.84%. Tính chung trên số bệnh nhân, tần suất của 10398A là 40% và 10398G là 60%. Khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $\chi^2 = 0.086 < \chi^2\ (0.05) = 3.84146$.



Hình 5. Phân bố biến đổi A10398G ty thể theo vị trí mô (p > 0.05)

Phân bố biến đổi A10398G theo tuổi

Từ tuổi trung niên trở đi, sức đề kháng của cơ thể phụ nữ với các tác nhân bên ngoài càng kém, do đó nguy cơ mắc các bệnh, trong đó có ung thư vú, càng tăng. Từ thực tế đó chúng tôi đã tiến hành phân tích mối liên quan giữa biến đổi A10398G với các bệnh nhân ung thư vú trên 50 tuổi và dưới 50 tuổi. Kết quả (hình 6) cho thấy tần suất xuất hiện 10398G và 10398A gần như tương đương nhau ở cả hai nhóm tuổi. Với nhóm ≥ 50 tuổi, tần suất 10398A là 40.68%, 10398G là 59.32%. Ở nhóm < 50 tuổi, tần suất 10398A là 38.89% và tần suất 10398G là 61.11%. Khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $\chi^2 = 0.0298 < \chi^2\ (0.05) = 3.8415$.



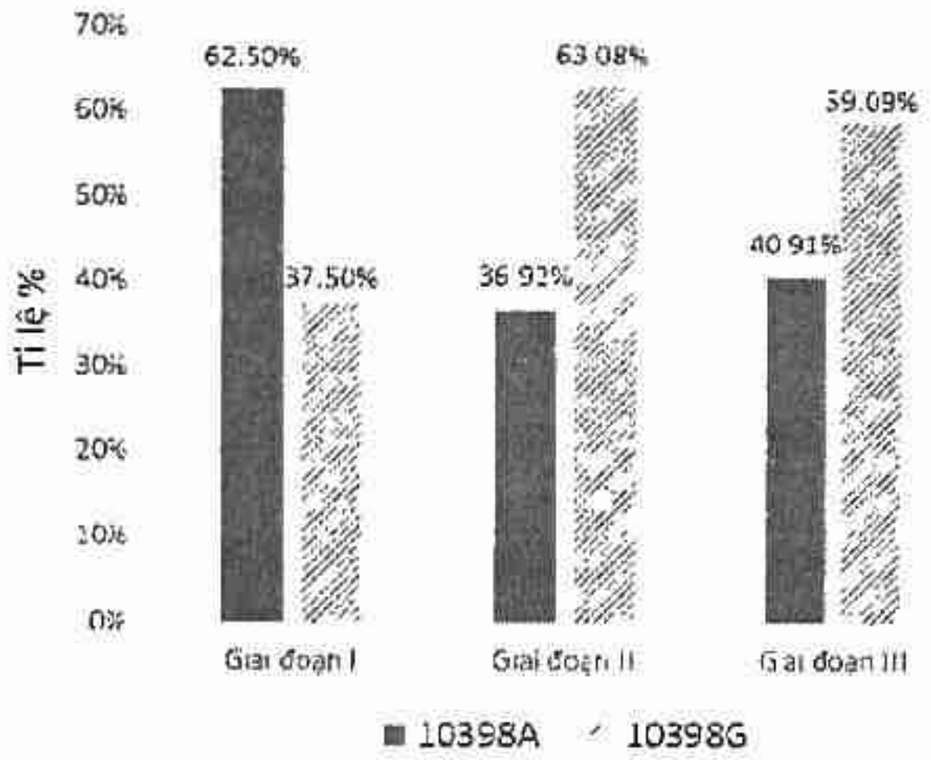
Hình 6. Phân bố biến đổi A10398G ty thể theo tuổi (p > 0.05)

Phân bố biến đổi A10398G theo giai đoạn phát triển khối u

Việc phân giai đoạn phát triển của bệnh trên cơ sở phân loại TNM có ý nghĩa rất lớn trong tiên lượng và đưa ra phác đồ điều trị phù hợp. Chúng tôi đã tiến hành khảo sát, tìm hiểu mối

liên quan giữa biến đổi A/G tại vị trí 10398 của gen ND3 ty thể với các giai đoạn phát triển của khối u. Kết quả phân tích được biểu diễn ở hình 7.

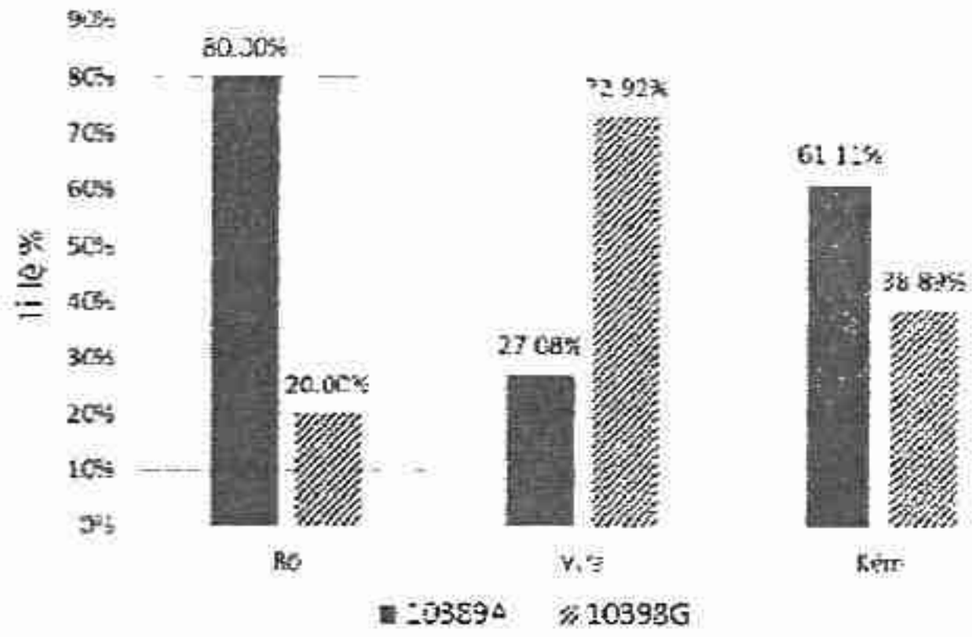
Số liệu ở hình 7 cho thấy ở giai đoạn I, tần suất dạng 10398A cao hơn 10398G. Ngược lại, ở giai đoạn II và III, tần suất 10398G lại cao hơn 10398A. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa tần suất 10398A so với 10398G ở cả 3 giai đoạn. Hay nói cách khác là sự khác biệt giữa phân bố biến đổi A10398G với các giai đoạn phát triển của bệnh ung thư không có ý nghĩa thống kê với $\chi^2 = 1.95 < \chi^2 (0.05) = 5.9915$.



Hình 7. Phân bố biến đổi A10398G ty thể theo giai đoạn phát triển u ($p > 0.05$).

Phân bố biến đổi A10398G theo mức độ biệt hóa của u

Mức độ biệt hóa là một khái niệm dùng để chỉ mức độ giống các tế bào bình thường cùng một loại mô của các tế bào u. Mức độ ác tính của ung thư có liên quan trực tiếp đến sự phát triển, xâm lấn và di căn của tế bào ung thư. Thông thường, những khối u có tính biệt hóa cao, tế bào ung thư thường phát triển chậm, mức độ ác tính thấp, di căn chậm. Mặt khác những khối u có tính biệt hóa thấp thì độ ác tính lại cao, di căn nhanh.



Hình 8. Phân bố biến đổi A10398G ty thể theo mức độ biệt hóa u ($p < 0.05$).

Kết quả khi phân tích biến đổi A10398G theo mức độ biệt hóa của u được biểu diễn trong hình 8. Biểu đồ cho thấy sự khác biệt của 10398A và 10398G ở các mức độ biệt hóa khác nhau là khác nhau. Ở mức độ biệt hóa rõ và kém, tần suất 10398A cao hơn so với tần suất 10398G. Trong khi đó ở mức độ biệt hóa vừa, tần suất xuất hiện 10398G (72.92%) lại cao hơn rõ rệt so với 10398A (27.08%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với mức ý nghĩa $\alpha = 0.05$ ($\chi^2 = 10.05 > \chi^2 (0.05) = 5.9915$).

Mối liên quan giữa biến đổi A10398G và bệnh ung thư vú đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu trước đây, tuy nhiên kết quả vẫn còn gây tranh cãi.

Ismaeel và cs (2013) nghiên cứu mối liên quan giữa biến đổi A10398G và nguy cơ mắc ung thư vú trên 59 bệnh nhân người Iraq và không thấy có biến đổi A10398G trong nhóm u ác tính và nhóm đối chứng. Trong khi ở nhóm u lành thì phát hiện thấy tỉ lệ của biến đổi A10398G là 9%. Nhóm tác giả cho rằng không có mối liên quan giữa biến đổi này và nguy cơ mắc ung thư vú trên đối tượng phụ nữ Iraq.

Nghiên cứu của Jiang và cs (2014) trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú người Hán Trung Quốc cho thấy không có sự khác biệt về biến

đổi A10398G trong nhóm bệnh nhân và nhóm đối chứng. Tuy nhiên, nhóm tác giả lại thấy nguy cơ mắc ung thư vú có liên quan đến giảm lượng ADN ty thể ở nhóm phụ nữ tiền mãn kinh và tăng lượng ADN ty thể ở nhóm phụ nữ hậu mãn kinh. Đối với nhóm bệnh nhân, sự khác biệt về hàm lượng ADN ty thể có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi, tình trạng mãn kinh, số lần mang thai và số con sinh ra còn sống, tuy nhiên lại không có ý nghĩa thống kê trong các nhóm được phân theo độ tuổi có kinh, kích thước khối u, giai đoạn TNM, loại mô học và biến đổi A10398G.

Ngược lại, khi nghiên cứu trên người Mã Lai, Nadiah và cs (2012) phát hiện thấy dạng biến đổi 10398G lại làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú. Nghiên cứu này cho rằng biến đổi 10398A>G ảnh hưởng đến quá trình apoptosis (chết theo chương trình) của tế bào, thể hiện thông qua mức độ biểu hiện của protein tiền apoptosis Bax và protein ức chế apoptosis Bcl-2. Kết quả phân tích cho thấy mức độ biểu hiện của Bax cao hơn đáng kể so với Bcl-2 ở những bệnh nhân có biến đổi 10398G (P = 0.016). Điều này không thấy ở những bệnh nhân mang biến đổi 10398A. Kết quả này cho thấy biến đổi A10398G có thể không phải là một yếu tố độc lập gây ra nguy cơ mắc ung thư vú.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của Sultana và cs (2011) phát hiện thấy sự có mặt của biến đổi G10398A và biến đổi T10400C trong nhóm bệnh nhân ung thư vú người Bangladesh. Nhóm tác giả cho rằng biến đổi G10398A và T10400C làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú với 75% bệnh nhân mang dạng 10398A (P = 0.0182).

Như vậy, trong nghiên cứu này, kết quả phân tích PCR – RFLP trên 95 cặp mẫu mô u và mô lân cận u của bệnh nhân đã cho thấy tần suất xuất hiện của 10398A và 10398G, tương ứng là 40% và 60%. Kết quả cũng cho thấy không có mối liên quan giữa biến đổi A10398G với các đặc điểm bệnh học của bệnh ung thư vú như vị trí mô u hay mô lân cận u, độ tuổi của bệnh nhân, giai đoạn phát triển của bệnh nhưng lại có liên quan đến mức độ biệt hóa của khối u ($p < 0.05$). Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là dữ liệu đầu tiên được công bố liên quan đến biến đổi A10398G trên bệnh nhân ung thư vú người Việt Nam. Kết quả nghiên cứu này có sự khác biệt so với một số nghiên cứu khác trên thế giới có thể là do sự tương tác giữa biến đổi A10398G với một yếu tố di truyền nào đó (ví dụ như C10400T) hoặc với yếu tố môi trường chưa được xác định rõ. Do đó, cần phải tiếp tục điều tra biến đổi A10398G trên nhóm phụ nữ bị ung thư vú và người bình thường cũng như các biến đổi khác của ADN ty thể để xác định mối liên quan giữa các biến đổi này với bệnh ung thư vú ở Việt Nam.

4. Kết luận

Bằng phương pháp PCR-RFLP đã xác định được tần suất xuất hiện của 10398A là 40% và 10398G là 60% trong số 95 bệnh nhân ung thư vú được nghiên cứu. Đa hình A10398G ty thể không có mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng của bệnh ung thư vú như vị trí mô u hay mô lân cận u, độ tuổi của bệnh nhân và giai đoạn tiến triển bệnh mà có mối liên quan với mức độ biệt hóa của khối u ($p < 0.05$). Trong đó, tần suất 10398A cao hơn so với 10398G ở mức độ biệt hóa rõ và kém. Ngược lại, đối với mức độ biệt hóa vừa thì tỉ lệ 10398A (27.08%) lại thấp hơn so với 10398G (72.92%).

Lời cảm ơn

Công trình được hoàn thành với kinh phí của Đề tài TN-13-19 và Đề tài cấp nhà nước KC.04.10/11-15.

Tài liệu tham khảo

[1] J.A. Canter, A.R Kallianpur., F.F. Parl and R.C. Millikan, Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African-American women, Cancer Res. 65 (2005), 8028-8033.

[2] K. Darvishi, S. Sharma, A.K. Bhat, E. Rai, R.N. Bamezai, Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal Haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer, Cancer Lett, 249 (2) (2007), 249-255.

[3] V.W. Setiawan, L.H. Chu and E.M. John, Mitochondrial DNA G10398A variant is not associated with breast cancer in African-American women, Cancer Genet Cytogenet, 181 (2008), 16-19.

[4] R.K. Bai, S.M. Leal, D. Covarrubias et al, Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk, Cancer Res, 67 (2007), 4687-4694.

[5] A.M. Czarnecka, T. Krawczyk, M. Zdrozny, J. Lubinski, R.S. Arnold, W. Kukwa, et al., Mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit 3 (ND3) polymorphism (A10398G) and sporadic breast cancer in Poland, Breast Cancer Res Treat, 121 (2) (2010), 511-518.

[6] T.B. Nadiah, J. Hasnan, Z. Zafarina, Association of mitochondrial DNA 10398 polymorphism in invasive breast cancer in malay population of peninsular malaysia, Malays J Med Sci, 19 (1) (2012), 36-42.

[7] H. Jiang, H. Zhao, H. Xu, L. Hu, W. Wang, Y. Wei, Y. Wang, X. Peng and F. Zhou. Peripheral blood mitochondrial DNA content. A10398G polymorphism, and risk of breast cancer in a Han Chinese population, Cancer Sci, 105 (6) (2014), 639-645.

[8] G.N.N. Sultana, A. Rahman, M.M. Karim, A.D.A. Shahinuzzaman, R. Begum and R.A. Begum, Breast cancer risk associated mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit-3 (ND3) polymorphisms (G10398A and T10400C) in Bangladeshi women, J. Med. Genet. Genomics, 3 (8) (2011). 131-135.

[9] H.M. Ismaeel, H Q. Younan and R.A. Zahid. Mitochondrial DNA A10398G Mutation is not Associated with Breast Cancer Risk in a Sample of Iraqi Women, Curr. Res. J. Biol. Sci., 5 (3) (2013), 126-129.

Mitochondrial DNA A10398G Alteration in Breast Cancer Patients in Vietnam

Nguyễn Thị Tú Linh[1], Nguyễn Bình Hiếu[1], Đỗ Minh Hà[1], Tạ Văn Tờ[2], Trịnh Hồng Thái[1]

[1] *VNU University of Science, 334, Nguyễn Trãi, Hanoi, Vietnam*
[2] *Vietnam National Cancer Hospital*

Abstract: Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death among women worldwide. Many studies have shown that mitochondrial DNA variations are related to different types of cancers, including breast cancer. Mitochondrial DNA A10398G alteration in NADH dehydrogenase 3 (ND3) which is one of the most widely studied alterations associated with breast cancer has not been studied in Vietnam. In this study, we analyzed the A10398G alteration in Vietnamese breast cancer patients and then determined the association between this alteration and some clinical characteristics of breast cancer. Total DNA was extracted from pairs of tumor tissues and adjacent tissues of 95 patients diagnosed at Vietnam National Cancer Hospital in Hanoi. Single nucleotide alteration A/G at position 10398 was determined by PCR-RFLP method and sequencing. The results showed that the frequency of 10398A and 10398G variants was 40% and 60% respectively. There was no statistically significant difference between A10398G and subgroups of age, location (tumor tissues or adjacent tissues) and TNM (lymph – node – metastasis) stage, but statistically significant difference in subgroup of tumor differentiation level ($p < 0.05$).

Keywords: Breast cancer, NADH dehydrogenase 3 (ND3), A10398G alteration, mitochondrial DNA.