

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE CỦA GEN RAD51 VÀ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ VÚ

Hoàng Văn Tuấn¹, Nguyễn Thu Thúy¹, Vương Vũ Việt Hà²,
Trần Huy Thịnh¹, Nguyễn Việt Tiến¹ và Trần Văn Khánh¹✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bưu Điện

Gen Rad51 mã hóa protein tham gia vào quá trình sửa chữa đứt gãy DNA thông qua tái tổ hợp tương đồng. Các đa hình đơn nucleotide (single nucleotide polymorphism-SNP) của gen Rad51 có thể làm thay đổi biểu hiện gen, mất ổn định DNA và phát triển ung thư. Nghiên cứu này nhằm mục đích xác định SNP rs1801320, rs1801321 trên gen Rad51 và nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam. 184 bệnh nhân nữ mắc ung thư vú và 196 phụ nữ khỏe mạnh được lựa chọn vào nghiên cứu. Kỹ thuật cắt enzym giới hạn (PCR - RFLP) được sử dụng để phân tích SNPs gen Rad51. Kết quả xác định tỉ lệ kiểu gen CC, GC và GG của rs1801320 ở nhóm bệnh lần lượt là 4,9%, 24,4% và 70,7%; nhóm chứng lần lượt là 1,0%, 30,6% và 68,4%. Tỉ lệ kiểu gen TT, GT và GG của rs1801321 ở nhóm bệnh lần lượt là 7,1%, 28,3% và 64,6%; nhóm chứng lần lượt là 10,2%, 41,8% và 48,0%. Kiểu gen CC (rs1801320) và GG, GT (rs1801321) làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư vú ($p < 0,05$).

Từ khóa: Ung thư vú, gen RAD51, rs1801320, 135G>C, rs1801321, 172G>T

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ, phổ biến thứ hai trên thế giới và tập trung nhiều ở khu vực châu Á (43,6%).¹ Ở Việt Nam, tỉ lệ mắc UTV có xu hướng tăng lên và có tỉ lệ tử vong cao (5,66%, năm 2018).²

Nhiều nghiên cứu gần đây chỉ rằng, nguy cơ mắc UTV có liên quan với tình trạng đột biến gen BRCA1, BRCA2 kết hợp với SNPs trên gen XRCC3 và Rad51. Cụ thể, SNPs trên gen Rad51 có khả năng làm tăng nguy cơ UTV ở người mang đột biến BRCA2.³ Rad51 tham gia vào quá trình sửa chữa DNA thông qua tái tổ hợp tương đồng, có vai trò duy trì ổn định nhiễm sắc thể.^{4,5} Các biến thể của gen Rad51

được cho là làm thay đổi biểu hiện gen, mất ổn định DNA và phát triển UT, bao gồm cả UTV.⁶

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa bệnh UTV và SNPs trên gen Rad51 đều tập trung vào SNPs rs1801320 và rs1801321, trong vùng không mã hóa 5'UTR, tuy nhiên kết quả không giống nhau. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để xác định mối liên quan giữa SNPs trên gen Rad51 và nguy cơ mắc bệnh UTV. Vì vậy đề tài được thực hiện với mục tiêu: *Xác định đa hình đơn nucleotide rs1801320, rs1801321 của gen Rad51 trên bệnh nhân ung thư vú và mối liên quan giữa các SNP này với nguy cơ mắc UTV ở Việt Nam.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nhóm bệnh: 184 bệnh nhân nữ chẩn đoán xác định mắc UTV dựa trên kết quả giải phẫu

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 11/06/2020

Ngày được chấp nhận: 06/07/2020

bệnh, khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, không có khối u ở cơ quan khác, điều trị tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều

Nhóm chứng: 196 phụ nữ khỏe mạnh, không có tiền sử bệnh về vú và ung thư, kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

2. Phương pháp

Các đối tượng thuộc hai nhóm được lấy 2 ml máu tĩnh mạch, chống đông bằng EDTA và được vận chuyển đảm bảo an toàn sinh học về Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Đại học Y Hà Nội để phân tích gen.

- Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần bằng kit PROMEGA. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được xác định bằng phương pháp đo mật độ quang,

- Kỹ thuật PCR-RFLP (PCR- Restriction fragment length polymorphism)

Các đoạn gen chứa rs1801320 và rs1801321 được khuếch đại bằng các cặp mồi đặc hiệu có trình tự như sau: rs1801320-F: 5'-AAGGGAAGAGGGCAGTCTGT-3', rs1801320-R: 5'-AGACTGAGGTCCACTTGTG-3' và rs1801321-F: 5'-TGGGAAGTCAACTCATCTGG-3', rs1801321-R: 5'-GCTCCGACTTCA CCCC GCGGG -3'. Thành phần phản ứng PCR gồm: 7,5 µl GodTaq master mix, 2,5 pmol mỗi mồi xuôi và ngược, 100 ng DNA và H₂O cho đủ 15 µl. Chu trình nhiệt phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [94°C/30 giây, 59°C/30 giây, 72°C/30 giây] x 40 chu kỳ, 72°C/5 phút. Sản phẩm PCR điện di trên gel agarose 2%, 100V/30 phút, nhuộm ethidiumbromide và chụp ảnh bằng máy EC3 Imaging System.

Sản phẩm PCR được sử dụng cho phản ứng PCR-RFLP để xác định các kiểu gen. Thành phần của phản ứng PCR-RFLP gồm:

0,5µl enzyme, 1,5µl Buffer, 1,0µl H₂O và 12µl sản phẩm PCR. Sử dụng enzyme BstNI, NEBuffer™ 3.1, ủ phản ứng ở 60°C/10 - 12h để xác định kiểu gen của rs1801320 và enzyme NgoMIV, CutSmart® Buffer, ủ phản ứng ở 37°C/10 - 12h để xác định kiểu gen của rs1801321. Sau đó điện di sản phẩm cắt trên gel agarose 3%, 60V/60 phút và 90V/60 phút, nhuộm ethidiumbromide và chụp ảnh bằng máy EC3 Imaging System.

3. Xử lý số liệu

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Kiểm định X² để so sánh tỉ lệ kiểu gen của nhóm bệnh và nhóm chứng. Để ước tính mối liên quan giữa các kiểu gen và khả năng mắc UTV dùng tỉ suất OR với khoảng tin cậy 95%. Các kiểm định ý nghĩa khi p < 0,05.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức của trường Đại Học Y Hà Nội chấp thuận theo quyết định số 107/HĐĐĐĐHYHN ngày 30/5/2017. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không đồng ý tiếp tục tham gia vào nghiên cứu. Các thông tin cá nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

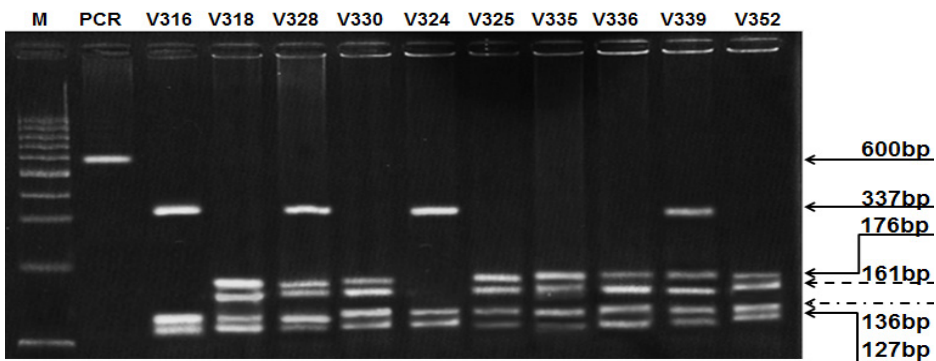
1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Phân bố về nhóm tuổi và độ tuổi trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng là giống nhau (p>0,05). Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 49,29 ± 10,14, nhóm chứng là 48,03 ± 11,59. Nhóm bệnh chủ yếu ở độ tuổi từ 40 - 49 (36,4%), 50 - 59 (28,3%) và nhóm ≥ 60 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất (16,8%).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

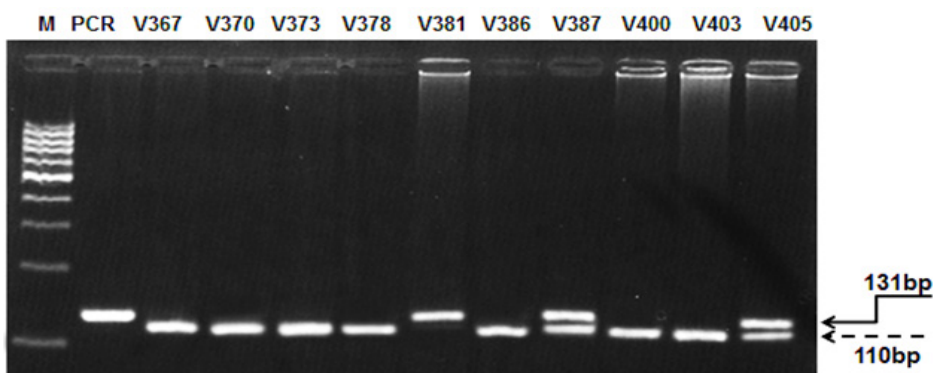
Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 184)		Nhóm chứng (n = 196)		p	
	n	%	n	%		
Tuổi	10 – ≤ 39	34	18,5	52	26,5	0,246
	40 – 49	67	36,4	71	36,2	
	50 - 59	52	28,3	46	23,5	
	≥ 60 – 88	31	16,8	27	13,8	
Tuổi trung bình	49,29 ± 10,14		48,03 ± 1 1,59		0,262	

2. Mối liên quan giữa rs1801320 và rs1801321 với một số yếu tố trong bệnh ung thư vú



Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt đoạn genRad51 bằng enzym BstNI trên mẫu bệnh nhân UTV

M: Marker 100 bp; PCR: sản phẩm PCR rs1801320 không cắt enzym; kiểu gen CC (V316, V324), kiểu gen GC (V328, V339), kiểu gen GG (V318, V330, V325, V335, V336, V352)

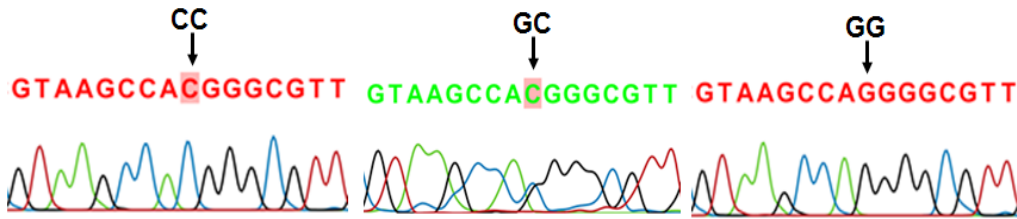


Hình 2. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt đoạn gen Rad51 bằng enzym NgoMIV của rs1801321 trên mẫu bệnh nhân UTV

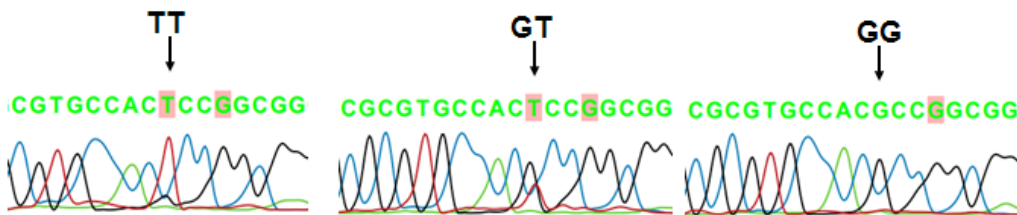
M: Marker 100 bp, PCR: sản phẩm PCR rs1801321 không cắt enzym, kiểu gen GT (V387, V405), kiểu gen TT (V381), kiểu gen GG (V367, V370, V373, V378, V386, V400, V403)

Đoạn gen Rad51 chứa rs1801320 và rs1801321 được khuếch đại bằng các cặp mồi đặc hiệu.

Kết quả điện di sản phẩm PCR ở hình 1 và 2 cho thấy, các băng DNA xuất hiện rõ nét, đặc hiệu, kích thước phù hợp với vị trí 131bp và 600bp của mỗi SNP. Sản phẩm PCR của SNPs được cắt bằng các enzyme BstNI (rs1801320) và NgoMIV (rs1801321) để xác định kiểu gen. Điện di sản phẩm cắt của SNPs cho thấy các băng DNA rõ nét, phân tách rõ ràng, kích thước phù hợp với từng kiểu gen.



Hình 3. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR đoạn gen Rad51 chứa rs1801320 của các bệnh nhân mang kiểu gen CC, GC và GG



Hình 4. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR đoạn gen Rad51 chứa rs1801321 của các bệnh nhân mang kiểu gen TT, GT và GG

Lựa chọn ngẫu nhiên các mẫu bệnh UTV đại diện các kiểu gen đã được xác định bằng kỹ thuật PCR - RFLP để kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen. Kết quả kiểm tra được chỉ ra ở hình 3 và hình 4 cho thấy, kết quả giải trình tự gen thu được trùng khớp với kết quả xác định kiểu gen của các SNP bằng phương pháp PCR - RFLP.

Bảng 2. Phân bố tỉ lệ alen, kiểu gen và nguy cơ mắc bệnh của các cặp kiểu gen rs1801320 trong nhóm nghiên cứu

	rs1801320 (G > C)	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Alen	C	63	17,1	64	16,3	1,059 (0,723 – 1,550)	0,770
	G	305	82,9	328	83,7		
Kiểu gen	CC	9	4,9	2	1,0	-	0,043
	GC	45	24,4	60	30,6		
	GG	130	70,7	134	68,4		
CC với GC	CC	9	16,7	2	3,2	6,000 (1,236 – 29,135)	0,014
	GC	45	83,3	60	96,8		
CC với GG	CC	9	6,5	2	1,5	4,638 (0,983 – 21,877)	0,034
	GG	130	93,5	134	98,5		

rs1801320 (G > C)		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
CC với (GC + GG)	CC	9	4,9	2	1,0	4,989 (1,063 – 23,404)	0,024
	GC + GG	175	95,1	194	99,0		
GG với (CC + GC)	GG	130	70,7	134	68,4	0,898 (0,580 – 1,390)	0,629
	CC + GC	54	29,3	62	31,6		

Phân tích kết quả ở bảng 2 cho thấy, tỉ lệ alen G của rs1801320 cao hơn alen C ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng, với tỉ lệ lần lượt là 82,9% và 83,7%. Tỉ lệ alen không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$). Tuy nhiên phân bố các kiểu gen lại khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), với tỉ lệ kiểu gen GG, GC và CC ở nhóm bệnh lần lượt là 70,7%, 24,4% và 4,9%; ở nhóm chứng lần lượt là 68,4%, 30,6% và 1,0%. Phân tích nguy cơ mắc bệnh của các kiểu gen chứa alen hiếm C với các kiểu gen còn lại cho thấy, kiểu gen CC làm tăng nguy cơ mắc UTV so với các kiểu gen GG và GC, với sự phân bố tỉ lệ kiểu gen CC khác biệt có ý nghĩa thống kê so với tỉ lệ kiểu gen GG và GC ($p = 0,024$, OR = 4,989, 95%CI: 1,063 – 23,404).

Bảng 3. Phân bố tỉ lệ alen, kiểu gen và nguy cơ mắc bệnh của các cặp kiểu gen rs1801321 trong nhóm nghiên cứu

Các cặp kiểu gen		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Alen	T	78	21,2	122	31,1	0,595 (0,428 – 0,827)	0,002
	G	290	78,8	270	68,9		
Kiểu gen	TT	13	7,1	20	10,2	-	0,005
	GT	52	28,3	82	41,8		
	GG	119	64,6	94	48,0		
TT với GG	TT	13	9,8	20	17,5	0,513 (0,243 - 1,086)	0,077
	GG	119	90,2	94	82,5		
GT với GG	GT	52	30,4	82	46,6	0,501 (0,323 – 0,778)	0,002
	GG	119	69,6	94	53,4		
TT với (GT + GG)	TT	13	7,1	20	10,2	0,669 (0,323 – 1,387)	0,278
	GT + GG	171	92,9	176	89,8		
GG với (TT + GT)	GG	119	64,7	94	48,0	0,503 (0,333 – 0,760)	0,001
	TT + GT	65	35,3	102	52,0		
GT với (TT + GG)	GT	52	28,3	82	41,8	1,826 (1,190 – 2,802)	0,006
	TT + GG	132	71,7	114	58,2		

Phân bố tỉ lệ alen và kiểu gen của rs1801321 ở nhóm bệnh và chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỉ lệ alen G cao hơn alen T ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng, với tỉ lệ lần lượt

là 78,8% và 68,9%. Tỷ lệ kiểu gen GG, GT và TT ở nhóm bệnh lần lượt là 64,6%, 28,3% và 7,1%; ở nhóm chứng lần lượt là 48,0%, 41,8% và 10,2%. Phân tích nguy cơ mắc bệnh của các kiểu gen rs1801321 nhận thấy kiểu gen chứa alen G làm tăng nguy cơ UTV, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố tỷ lệ kiểu gen GG ($p = 0,001$, OR = 0,503, 95%CI: 0,333 – 0,76) và GT ($p = 0,006$, OR = 1,826, 95%CI: 1,190 – 2,802) giữa nhóm bệnh UTV và đối chứng.

Các bệnh nhân UTV được phân nhóm dựa theo độ tuổi có kinh nguyệt lần đầu tiên, tuổi có con lần đầu, tình trạng kinh nguyệt và các trạng thái của thụ thể ER, PR và HER2. Kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen của rs1801320 và rs1801321 với các yếu tố nguy cơ trên ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTV có tuổi trung bình là $49,29 \pm 10,14$, chủ yếu tập trung ở nhóm 40 - 49 tuổi (35,9%), 50 - 59 tuổi (27,7%) và ít gặp ≥ 60 tuổi (19%). Kết quả nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Lan (2013) cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTV ở Việt Nam là $50 \pm 9,2$, chủ yếu ở nhóm 40 - 49 tuổi (43%), 50 - 59 tuổi (28,5%) và ít gặp < 40 tuổi (10,9%).⁷ Nghiên cứu trên phụ nữ UTV ở Đông Á của Hui Li (2016) cho thấy độ tuổi từ 40 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (60,4%).⁸

Số liệu các kiểu gen của SNPs rs1801320 và rs1801321 sẽ được phân tích với phép kiểm định X^2 và đo OR với độ tin cậy 95%. Phân tích mối liên quan giữa SNPs với nguy cơ mắc UTV bằng tỷ lệ phân bố kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Đối với rs181320, phân bố các kiểu gen khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,043$. Kiểu gen CC làm tăng đáng kể nguy cơ mắc UTV so với các kiểu gen còn lại ($p = 0,024$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu trên bệnh nhân UTV ở châu Âu của tác giả Peter Gresner (2020), kiểu gen CC làm tăng nguy cơ mắc UTV ($p < 0,02$, OR = 8,4, 95%CI: 1,9 - 198).⁹ Romanowicz-Makowska (2011) và Hosseine (2013) phát hiện vai trò của các kiểu gen chứa alen C (CC và GC) trong việc làm tăng nguy cơ mắc UTV ở Ba Lan¹⁰ và Iran.¹¹ Mâu thuẫn với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, các nghiên cứu trước đó trên quần thể người Thổ Nhĩ Kỳ (2017), Ý (2017) và Ả Rập (2016) không tìm thấy mối liên quan giữa các kiểu gen rs1801320 với bệnh UTV ($p > 0,05$).^{12,13,14}

Phân bố kiểu alen và kiểu gen của SNP rs1801321 khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTV và đối chứng ($p < 0,05$). Phân tích nguy cơ mắc bệnh UTV với các cặp kiểu gen rs1801321, kết quả cho thấy kiểu gen chứa alen G (GG và GT) làm tăng nguy cơ mắc bệnh ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Tulbah trên bệnh nhân UTV người Ả Rập (2016), với alen G và kiểu gen GG làm tăng nguy cơ mắc UTV, alen T có vai trò chống lại sự phát triển của UTV. Tuy nhiên, nghiên cứu trên quần thể người Ba Lan (2015) và Ý (2017) lại chỉ ra vai trò của alen T trong việc làm tăng nguy cơ mắc UTV.^{13,15} Trái ngược với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu tại Châu Âu (2020) không tìm thấy mối liên quan giữa rs1801321 và UTV.⁹ Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy các alen và kiểu gen của rs1801321 có vai trò khác nhau trong mối liên quan với nguy cơ mắc UTV ở các quần thể nghiên cứu khác nhau.

Các kiểu gen/kiểu alen của SNPs trên gen Rad51 có thể làm tăng hoặc bảo vệ hoặc không có mối liên quan với bệnh UTV ở các quần thể nghiên cứu khác nhau. Sự khác biệt này có thể được giải thích dựa vào đặc điểm đặc thù của SNPs ở các chủng người khác nhau. Một SNP

có thể có vai trò ở chủng tộc này nhưng có thể không có vai trò ở chủng tộc khác. Tác động của alen hay kiểu gen có thể bị hạn chế bởi một số gen khác có liên quan đến sự phát triển của UTV. Bên cạnh đó, UTV là một bệnh lý phức tạp, đa yếu tố, nền tảng di truyền khác nhau ở các nhóm dân tộc, các yếu tố môi trường sống, phong cách sống có thể gây ra kết quả không nhất quán này. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra mối liên quan giữa SNPs tại vùng 5'UTR trên gen Rad51 và nguy cơ phát triển UTV. SNPs có thể làm ảnh hưởng đến sự ổn định của mRNA và quá trình dịch mã, có thể ảnh hưởng đến nồng độ protein và chức năng của Rad51, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng sửa chữa DNA ở mức độ nào đó và gây ung thư.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy mối quan hệ giữa rs1801320, rs1801321 của gen Rad51 và khả năng phát triển ung thư vú. Phân tích dữ liệu cho thấy có sự khác biệt về phân bố kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p < 0,05$), đồng thời kiểu gen CC (rs1801320) và GG, GT (rs1801321) làm tăng đáng kể nguy cơ mắc UTV so với các kiểu gen còn lại.

Lời cảm ơn

Đề tài 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 nucleotid trên một số gen liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng”. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương và Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(6): 394 - 424. doi:10.3322/caac.21492

2. Breast Cancer Fact Sheets: Viet Nam. Accessed May 24, 2019. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>

3. Vral A, Willems P, Claes K, Poppe B, Perletti G, Thierens H. Combined effect of polymorphisms in Rad51 and Xrcc3 on breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity. *Mol Med Rep*. 2011; 4(5): 901 - 912. doi:10.3892/mmr.2011.523

4. Zhao M, Chen P, Dong Y, Zhu X, Zhang X. Relationship between Rad51 G135C and G172T variants and the susceptibility to cancer: a meta-analysis involving 54 case-control studies. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e87259. doi:10.1371/journal.pone.0087259

5. Helleday T. Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2003; 532(1): 103 - 115. doi:10.1016/j.mrfmmm.2003.08.013

6. Thacker J. The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. *Cancer Lett*. 2005; 219(2): 125 - 135. doi:10.1016/j.canlet.2004.08.018

7. Lan Nguyen H, Laohasiriwong W, Stewart John F. Survival probability and prognostic factors for breast cancer patients in Vietnam. *Global Health Action*. 2013; 6(1): 18860. doi:10.3402/gha.v6i0.18860

8. Huang Z, Beeghly-Fadiel A, Gao Y-T, et al. Associations of reproductive time events and intervals with breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer*. 2014; 135(1): 186 - 195. doi:10.1002/ijc.28644

9. Grešner P, Jabłońska E, Gromadzińska

J. Rad51 paralogs and the risk of unselected breast cancer: A case-control study. *PLOS ONE*. 2020; 15(1): e0226976. doi:10.1371/journal.pone.0226976

10. Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Homologous Recombination Repair Genes and Breast Cancer Risk in Polish Women. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2011; 224(3): 201 - 208. doi:10.1620/tjem.224.201

11. Hosseini M, Houshmand M, Ebrahimi A. RAD51 polymorphisms and breast cancer risk. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(1): 665 - 668. doi:10.1007/s11033-012-2105-y

12. Korak T, Ergül E, Uren N, et al. Original Article RAD51 (rs1801320) gene polymorphism and breast cancer risk in Turkish population. *International journal of clinical and experimental*

pathology. 2017; 10(2).

13. Al Zoubi MS, Zavaglia K, Mazanti C, et al. Polymorphisms and mutations in GSTP1, RAD51, XRCC1 and XRCC3 genes in breast cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2017; 32(3): e337-e343. doi:10.5301/ijbm.5000258

14. Tulbah S, Alabdulkarim H, Alanazi M, et al. Polymorphisms in RAD51 and their relation with breast cancer in Saudi females. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 269 - 277. doi:10.2147/OTT.S93343

15. Michalska MM, Samulak D, Romanowicz H, Smolarz B. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of RAD51-G172T and XRCC2-41657C/T Homologous Recombination Repair Genes and the Risk of Triple- Negative Breast Cancer in Polish Women. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(4): 935 - 940. doi:10.1007/s12253-015-9922-y

Summary

ASSOCIATION BETWEEN RAD51 GENE POLYMORPHISMS AND BREAST CANCER RISK

Rad51 has been considered as a possible element due to its central involvement in the repair of double-strand DNA breaks by facilitating homologous pairing. Rad51 gene polymorphisms can alter the composition of encoded proteins, and may affect DNA repair function, thereby related to an increase or decrease in cancer risk. The present study aimed at investigating the relationship between rs1801320 (G>C) and rs1801321 (G>T) Rad51 gene polymorphisms and the risk of breast cancer development in Vietnamese females. 184 patients with breast cancer and 196 healthy women were selected for the study. The genotypes were analyzed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technic. The genotype frequencies of the rs1801320 (G>C) variant were 70.7% GG, 24.4% GC and 4.9% CC in the cases and 68,4% GG, 30.6% GC and 1.0% CC in the control group. The genotype frequencies of the rs1801321 (G>T) variant were 64.6% GG, 28.3% GT and 7.1% TT in the cases and 48.0% GG, 41.8% GT and 10.2% TT in the control group. The CC (rs1801320) and GG, GT (rs1801321) genotypes were strongly related to an elevated risk of breast cancer ($p < 0.05$)

Keywords: breast cancer, RAD51 gene, rs1801320, 135G>C, rs1801321, 172G>T