

MỐI LIÊN QUAN PHỐI HỢP CỦA ĐA HÌNH CODON 72 GENE TP53 VÀ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI* VỚI UNG THƯ DẠ DÀY

Hà Thị Minh Thi¹, Trần Văn Huy², Nguyễn Việt Nhân¹

(1) Bộ môn Di truyền Y học, trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Nội, trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Sự tương tác của yếu tố môi trường và vật chủ chưa được nghiên cứu nhiều trong bệnh sinh UTDD ở nước ta. **Đề tài này nhằm mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan phối hợp của đa hình codon 72 gene TP53 và nhiễm *Helicobacter pylori* với ung thư dạ dày. **Đối tượng và phương pháp:** 112 bệnh nhân UTDD và 136 bệnh nhân không UTDD được tách DNA từ mẫu mô niêm mạc dạ dày để xác định codon 72 gene TP53 của người bằng kỹ thuật PCR-RFLP và chẩn đoán nhiễm *H. pylori* bằng PCR với cặp mồi đặc hiệu gene ureC của vi khuẩn này. **Kết quả:** Không có mối liên quan giữa đa hình codon 72 gene TP53 và nguy cơ UTDD; không có mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* và nguy cơ UTDD. Có mối liên quan phối hợp của đa hình codon 72 gene TP53 và nhiễm *H. pylori* với nguy cơ UTDD: Người mang kiểu gene Pro/Pro kết hợp *H. pylori* (+) là một yếu tố nguy cơ UTDD với OR = 2,62 (95% CI: 1,20 – 5,71) khi so với các kiểu phối hợp còn lại. Trong nhóm những người nhiễm *H. pylori* thì người mang kiểu gene Pro/Pro có nguy cơ cao UTDD với OR = 2,42 (95%CI:1,05 – 5,59) khi so với nhóm bao gồm kiểu gene Arg/Arg + Arg/Pro, và OR = 3,48 (95%CI: 1,23 – 9,78) khi so với kiểu gene Arg/Arg. **Kết luận:** Các yếu tố đa hình codon 72 gene TP53 và nhiễm *H. pylori* không có mối liên quan với UTDD khi khảo sát riêng lẻ nhưng có vai trò phối hợp trong bệnh lý này.

Từ khóa: đa hình codon 72 gene TP53, *Helicobacter pylori*, ung thư dạ dày

Abstract

THE ASSOCIATION OF THE COMBINATION OF TP53 GENE CODON 72 POLYMORPHISM AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION WITH GASTRIC CANCER

Hà Thị Minh Thi¹, Trần Văn Huy², Nguyễn Việt Nhân¹

(1) Dept of Human Genetics, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Dept of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The interaction of environment factor and host factor plays the important role in the pathogenesis of gastric cancer (GC). This study aimed to evaluate the association of the combination of TP53 gene codon 72 polymorphism and the *H. pylori* infection with GC risk. Patients and methods: 112 patients with GC and 136 patients without GC were extracted DNA from specimens of gastric mucosa, then were determined TP53 gene codon 72 polymorphism by PCR-RFLP and diagnosed *H. pylori* infection by PCR with ureC gene-specific primers. **Results:** There was no significant association between TP53 gene codon 72 polymorphism and GC risk, as well as between *H. pylori* infection and GC risk. The combination of two factors (TP53 gene codon 72 polymorphism and *H. pylori* infection) was found to be associated with GC risk: The combination of Pro/Pro genotype and *H. pylori* (+) was the GC risk factor, OR = 2.62 (95%CI: 1.20–5.71) as compared to other combinations. In the group of *H. pylori*-positive patients, Pro/Pro genotype was the GC risk factor, OR = 2.42 (95%CI: 1.05 – 5.59) as compared to (Arg/Arg + Arg/Pro) group, and OR = 3.48 (95%CI: 1.23 – 9.78) as compared to Arg/Arg genotype. Conclusion: The factors of TP53 gene codon 72 polymorphism and *H. pylori* infection were not associated with GC risk as assessed separately, but they had the interaction associated with GC risk.

Keywords: TP53 gene codon 72 polymorphism, *Helicobacter pylori*, gastric cancer

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến ở trên toàn thế giới, là bệnh ung thư đứng hàng thứ hai trong số các bệnh lý ung thư tiêu hóa, sau ung thư đại-trực tràng, với mỗi năm có 951.000 trường hợp mới mắc [5]. Việt Nam là nước nằm trong khu vực có tỷ lệ ung thư dạ dày cao. Về phương diện cơ chế bệnh sinh, ung thư dạ dày là bệnh lý khá phức tạp và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố bao gồm yếu tố môi trường do nhiễm *Helicobacter pylori*, chế độ ăn và yếu tố di truyền. Các yếu tố này tác động gây thương tổn niêm mạc dạ dày và ức chế khả năng tự sửa chữa thương tổn [20]. Những đáp ứng này được điều hòa một phần bằng các yếu tố ức chế hoặc kích thích, đó là sản phẩm mã hóa của các gene tiền ung thư (proto-oncogene) hoặc gene ức chế ung thư (tumor suppressor gene) [21].

Một trong những gene được nghiên cứu nhiều nhất trong các bệnh lý ung thư ở người là gene TP53 (Tumor Protein 53, còn gọi là gene P53) nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17 (17p13.1), đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát chu kỳ tế bào và quá trình apoptosis, giúp ngăn ngừa được ung thư [10]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy đa hình (polymorphism) codon 72 gene TP53 có liên quan đến nguy cơ ung thư dạ dày. Bên cạnh đó vẫn có những nghiên cứu có kết quả trái chiều.

Mặc khác, từ năm 1994, vi khuẩn *Helicobacter pylori* đã được Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) xếp vào loại tác nhân gây ung thư nhóm I tức là nhóm đã xác định rõ ràng [7]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nhiễm *Helicobacter pylori* là một yếu tố nguy cơ cao ung thư dạ dày, nhất là khi nhiễm những chủng có mang các gene độc lực cao như gene *cagA* (cytotoxin-associated gene A) và gene *vacA* (vacuolating cytotoxin gene A) với kiểu gene *s1/m1* [13]. Tuy nhiên, vai trò của *Helicobacter pylori* và các gene độc lực của nó trong ung thư dạ dày vẫn đang còn tranh cãi.

Một vấn đề đặt ra là yếu tố di truyền của vật chủ và yếu tố môi trường (*Helicobacter pylori* với các độc tố của nó) có tương tác như thế nào trong cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày. Việc tìm hiểu các yếu tố nguy cơ nói trên và sự tương tác của chúng trong ung thư dạ dày sẽ góp phần hiểu rõ cơ chế bệnh sinh, từ đó giúp xây dựng chiến lược phát hiện sớm, dự phòng ung thư dạ dày. Năm 2013, chúng tôi đã khảo sát vai trò của từng yếu tố là đa hình codon 72 và nhiễm *Helicobacter pylori* trong ung thư dạ dày, tuy nhiên kết quả cho thấy mỗi yếu tố riêng lẻ đều không có mối liên quan với ung thư dạ dày [2], [3]. Trong đề tài này chúng tôi tiếp tục mở rộng nghiên cứu nhằm mục tiêu: Khảo sát mối liên quan

phối hợp của đa hình codon 72 gene TP53 ở người và nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* với ung thư dạ dày.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 112 bệnh nhân đã được chẩn đoán UTDD dựa trên thương tổn nội soi và kết quả mô bệnh học.

- Nhóm chứng: 136 bệnh nhân mắc các bệnh lý dạ dày khác (viêm dạ dày mạn, loét dạ dày...) có chỉ định nội soi sinh thiết và không có hình ảnh UTDD trên nội soi cũng như kết quả mô bệnh học.

- Tiêu chuẩn loại trừ: những trường hợp DNA được chiết tách từ các mẫu sinh thiết dạ dày không đạt về số lượng và chất lượng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thu thập mẫu: Các bệnh nhân được lấy mẫu mô dạ dày qua nội soi hoặc qua phẫu thuật. Tách chiết DNA từ mẫu mô dạ dày (kit Wizard Genomic DNA Purification), lưu trữ trong dung dịch TE ở -20°C.

- Xác định đa hình codon 72 trên gene TP53 bằng kỹ thuật PCR-RFLP:

+ Khuếch đại đoạn gene TP53 có chứa codon 72, với cặp mồi:

TP53-F: 5'-CGCAGTCAGATCCTAGCGTCGA-3'

TP53-R: 5'-AGTCACAGACTTGGCTGTCCCAG-3' [1]

Thành phần phản ứng gồm 12,5 µl GoTaq Green MasterMix 2X (Promega); 10 pmol mỗi mồi; 100 ng DNA khuôn mẫu; nước cất cho đủ thể tích phản ứng 25 µl. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Applied Biosystem 2720 với điều kiện nhiệt độ là: 95°C trong 5 phút, tiếp theo sau là 35 chu kỳ gồm biến tính ở 94°C trong 1 phút, gắn mồi ở 60°C trong 1 phút, kéo dài mồi ở 72°C trong 1 phút 30 giây.

+ Cắt sản phẩm PCR bằng enzyme Bsh1236I (Fermentas) với thành phần gồm 13 µl sản phẩm PCR, 0,5 µl enzyme và 1,5 µl dung dịch đệm 10X. Ủ 37°C trong 16 giờ.

+ Điện di sản phẩm cắt trên gel agarose 2% trong 90 phút ở điện thế 80 V, nhuộm ethidium bromide và đọc dưới đèn cực tím.

+ Cách đọc kết quả: Kiểu gene Arginine/Arginine có 2 sản phẩm cắt kích thước 415 bp và 154 bp. Kiểu gene Proline/Proline có 1 sản phẩm cắt kích thước 569 bp. Kiểu gene Arginine/Proline có 3 sản phẩm cắt kích thước 569 bp, 415 bp và 154 bp.

- Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* bằng kỹ thuật PCR với cặp mồi đặc hiệu gene *ureC* được thiết kế bởi Brisou và sau đó Bickley đánh giá giá trị chẩn đoán

Hp-F: 5'-AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT-3'

Hp-R: 5'-AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC-3' [4]

Thành phần phản ứng gồm 12,5 µl GoTaq Green

MasterMix (Promega), 10 pmol mỗi mồi, 100 ng DNA khuôn mẫu và nước cất cho đủ 25 μ l. Điều kiện luân nhiệt: 95°C trong 5 phút; tiếp theo là 30 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm: giai đoạn biến tính 94°C trong 1 phút, giai đoạn gắn mồi 52°C trong 1 phút, giai đoạn kéo dài mồi 72°C trong 1 phút; cuối cùng thêm 72°C trong 10 phút. Thực hiện trên máy Applied Biosystems 2720. Điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 0,8%, điện thế 80 V, 30 phút. Nhuộm ethidium bromide và đọc

dưới đèn cực tím. Kích thước sản phẩm là 294 bp.

Các kỹ thuật sinh học phân tử được thực hiện tại Bộ môn Di truyền Y học Trường Đại học Y Dược Huế. Xử lý số liệu bằng phần mềm Medcalc v12.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 112 bệnh nhân UTDD gồm 71 nam và 41 nữ; 136 bệnh nhân thuộc nhóm chứng gồm 83 nam và 53 nữ.

Bảng 3.1. Phân tích nguy cơ UTDD của đa hình codon 72 gene TP53

Mô hình phân tích		n		OR (95%CI)
		UTDD	Nhóm chứng	
Mô hình 1	Pro/Pro	31	25	1,70 (0,93 – 3,10)
	Arg/Arg + Arg/Pro	81	111	
Mô hình 2	Pro/Pro + Arg/Pro	79	94	1,07 (0,62 – 1,85)
	Arg/Arg	33	42	
Mô hình 3	Pro/Pro	31	25	1,58 (0,79 – 3,17)
	Arg/Arg	33	42	

Chú thích: Trong mỗi mô hình, hàng trên là kiểu gene phân tích, hàng dưới là kiểu gene tham chiếu.

Nhận xét: Các tỷ suất chênh (OR) trong cả 3 mô hình phân tích đều lớn hơn 1, tuy nhiên không có mô hình nào có khoảng tin cậy (95%CI) có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Phân tích nguy cơ UTDD của tình trạng nhiễm Helicobacter pylori

H. pylori	UTDD		Nhóm chứng		OR (95%CI)
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
(+)	62	55,36	63	46,32	1,44 (0,87 – 2,38)
(-)	50	44,64	73	53,68	
Tổng	112	100	136	100	

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm H. pylori ở nhóm UTDD là 55,36%, trong khi ở nhóm chứng là 46,32%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.3. Phân tích nguy cơ UTDD của sự kết hợp giữa nhiễm H. pylori và đa hình codon 72 gene p53 ở người

Kiểu phối hợp được phân tích nguy cơ (so với các kiểu còn lại)		UTDD n = 112	Nhóm chứng n = 136	OR (95%CI)
Pro/Pro kết hợp H. pylori (+)	Có	21	11	OR = 2,62 (1,20 – 5,71)
	Không	91	125	
Pro/Pro kết hợp H. pylori (-)	Có	10	14	OR = 0,85 (0,36 – 2,01)
	Không	102	122	
Arg/Arg kết hợp H. pylori (+)	Có	11	20	OR = 0,63 (0,29 – 1,38)
	Không	101	116	
Arg/Arg kết hợp H. pylori (-)	Có	22	22	OR = 1,27 (0,66 – 2,43)
	Không	90	114	

Nhận xét: Sự phối hợp kiểu gene Pro/Pro ở người và nhiễm vi khuẩn H. pylori có nguy cơ cao mắc UTDD, với OR = 2,62 và 95%CI = 1,20 – 5,71.

Bảng 3.4. Phân tích nguy cơ UTDD của đa hình codon 72 gene p53 ở người có nhiễm H. pylori

Mô hình phân tích		UTDD (n = 62)	Nhóm chứng (n = 63)	OR (95%CI)
Mô hình 1	Pro/Pro	21	11	OR = 2,42 (1,05 – 5,59)
	Arg/Arg + Arg/Pro	41	52	
Mô hình 2	Pro/Pro + Arg/Pro	51	43	OR = 2,16 (0,93 – 5,00)
	Arg/Arg	11	20	
Mô hình 3	Pro/Pro	21	11	OR = 3,48 (1,23 – 9,78)
	Arg/Arg	11	20	

Chú thích: Trong mỗi mô hình, hàng trên là kiểu gene phân tích, hàng dưới là kiểu gene tham chiếu.

Nhận xét: Ở người nhiễm H. pylori, nếu mang kiểu gene Pro/Pro thì có nguy cơ cao mắc UTDD.

4. BÀN LUẬN

Vai trò của đa hình codon 72 gene TP53 trong ung thư dạ dày.

Chúng tôi đã phân tích nguy cơ ung thư dạ dày của đa hình codon 72 bằng cách tính tỷ suất chênh (OR) và 95%CI theo các mô hình di truyền khác nhau (Bảng 3.1). Tất cả các mô hình phân tích trên đều cho thấy OR tuy lớn hơn 1 nhưng không có ý nghĩa thống kê (các 95%CI đều chứa giá trị 1). Như vậy, nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa đa hình codon 72 gene TP53 với nguy cơ UTDD.

Một phân tích tổng hợp của Qi Zhang năm 2013 bao gồm dữ liệu từ nhiều nghiên cứu trên thế giới (gồm 15 nghiên cứu ở người Châu Á và 6 nghiên cứu ở người da trắng) cho thấy một số tác giả ở châu Á (Engin, Thổ Nhĩ Kỳ và Kim, Hàn Quốc), ở châu Mỹ (Gomes, Brazil và Sul, Hoa Kỳ) cũng không tìm thấy mối liên quan giữa đa hình codon 72 và UTDD [19].

Tuy nhiên, khi khảo sát theo chủng tộc, Qi Zhang nhận thấy, ở người Châu Á bị UTDD có sự tăng cao có ý nghĩa của tần suất allele Pro (OR = 1,136; 95%CI = 1,051 – 1,229), Pro/Pro (OR = 1,314; 95%CI = 1,110 – 1,555), Pro/Arg (OR = 1,099; 95%CI = 1,009 – 1,197), Pro/Pro + Pro/Arg (OR = 1,153; 95%CI = 1,059 – 1,255) so với nhóm không ung thư dạ dày [19].

Một số nghiên cứu khác ở châu Á cũng cho thấy allele Pro72 là một yếu tố nguy cơ UTDD. Nghiên cứu của Yang (Trung Quốc, 2007) trên 500 bệnh nhân UTDD và 1000 chứng cho thấy allele Pro là yếu tố nguy cơ, trong đó đối với người mang kiểu gene dị hợp tử Pro/Arg thì OR = 1,32 (95%CI: 1,02 – 1,72) và đối với người mang kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro thì OR = 1,72 (95%CI: 1,27 – 2,33) [17]. Nghiên cứu

của Yi (2006, Hàn Quốc) đã phân tích nguy cơ UTDD của kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro trên 291 bệnh nhân ung thư dạ dày và 216 người nhóm chứng, tác giả nhận thấy nguy cơ này tăng gấp 3,9 lần so với các kiểu gene Arg/Arg và Arg/Pro. Đặc biệt, khi tác giả khảo sát riêng nhóm ung thư dạ dày sớm thì thấy nguy cơ này tăng gấp 5,25 lần [18].

Ngược lại, có một số nghiên cứu kết luận khác như nghiên cứu của Perez-perez (2005, Mexico) trên 65 bệnh nhân ung thư dạ dày và 182 bệnh nhân không ung thư dạ dày cho thấy kiểu gene Arg/Arg liên quan đến UTDD với OR = 2,29 (95%CI: 1,22 – 4,32) [11].

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, tùy theo kiểu đa hình của gene, các protein p53 tương ứng sẽ có các đặc tính hóa sinh khác nhau [12], [20]. Đặc biệt, loại protein p53 mang Arg72 cảm ứng apoptosis hiệu quả hơn loại mang Pro72. Ngược lại, loại mang Pro72 lại cảm ứng làm ngừng G1 ở mức độ cao hơn [12]. Theo Zhang, người mang kiểu gene Arg/Arg sẽ có tiên lượng tốt hơn trong ung thư dạ dày [19]. Vì vậy, các đa hình codon 72 này thường được quan tâm nghiên cứu như là một yếu tố liên quan đến nguy cơ UTDD, trong đó các allele Pro72 được xem là một yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, cho đến nay các nghiên cứu vẫn còn đưa ra các kết luận chưa đồng thuận. Hầu hết sự khác biệt về kết quả nghiên cứu là có liên quan đến yếu tố chủng tộc (bao gồm cả tổ chất di truyền, môi trường sống và tập quán), ngoài ra tình trạng nhiễm Helicobacter pylori cũng là một yếu tố ảnh hưởng đáng kể [20].

Vai trò của nhiễm Helicobacter pylori trong ung thư dạ dày

Từ năm 1994, IARC (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế) đã xếp Helicobacter pylori vào nhóm tác nhân gây ung thư dạ dày nhóm I (là nhóm đã được xác định rõ ràng) [7]. Năm 2001, nhóm nghiên cứu H. pylori và ung thư do Webb chủ trì đã phân tích tổng hợp 12 nghiên cứu khác nhau với tổng cỡ mẫu

là 1228 bệnh nhân ung thư dạ dày và 3406 người nhóm chứng. Kết quả cho thấy *H. pylori* là yếu tố nguy cơ của ung thư dạ dày với OR = 3,0 và 95%CI: 2,3 – 3,8 (đối với ung thư dạ dày không phải tâm vị) [15].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 đã phân tích mối liên quan của nhiễm *H. pylori* với UTDD, kết quả cho thấy OR = 1,44 (95%CI: 0,87 – 2,38). Vì vậy, không thể kết luận vi khuẩn *H. pylori* là yếu tố nguy cơ UTDD trong nghiên cứu này. Có thể nhận thấy rằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với phân tích và nhận định nêu trên. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số tác giả khác trong khu vực như Shin (2005, Hàn Quốc) nghiên cứu trên 86 bệnh nhân UTDD và 344 người nhóm chứng, nhiễm *H. pylori* được xác định bằng xét nghiệm IgG huyết thanh, tỷ lệ lần lượt là 83,7% và 80,0%; OR = 1,06 (95%CI: 0,80 – 1,40) [14]. Nghiên cứu của Webb (1996, Trung Quốc) có các tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong nhóm bệnh (n = 85) và nhóm chứng (n = 255) lần lượt là 54,1% và 56,1%, với OR = 0,93 (95%CI: 0,57 – 1,54) [16].

Như vậy mặc dù *Helicobacter pylori* đã được xem là tác nhân nhóm I gây UTDD, tuy nhiên vẫn có những người nhiễm vi khuẩn này mà không bị UTDD. Một nghiên cứu của chúng tôi công bố năm 2013 đã cho thấy không có mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD nhưng lại có mối liên quan giữa yếu tố độc lực của *H. pylori* như gene *cagA* (+) và kiểu gene *vacA* s1/m1 với nguy cơ UTDD [3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tăng cỡ mẫu nhóm UTDD và phân tích vai trò phối hợp của codon 72 gene TP53 với nhiễm *H. pylori* với UTDD.

Vai trò phối hợp của codon 72 gene TP53 và nhiễm *Helicobacter pylori* trong ung thư dạ dày

Kết quả phân tích ở bảng 3.3 của chúng tôi cho thấy người mang kiểu gene Pro/Pro kết hợp *H. pylori* (+) là một yếu tố nguy cơ UTDD với OR = 2,62 (95%CI: 1,20 – 5,71). Các phối hợp giữa kiểu gene còn lại và tình trạng nhiễm *H. pylori* không có mối liên quan với UTDD.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ke-Xiang (2012, Trung Quốc) trên 140 bệnh nhân ung thư dạ dày và 125 người nhóm chứng cho thấy tỷ lệ những người mang allele Pro72 phối hợp với nhiễm *H. pylori* ở nhóm UTDD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, OR = 4,182 và 95%CI: 1,850–9,454 [8].

Một nghiên cứu tương tự của Kim (2010, Hàn Quốc) được tiến hành trên 1852 người, gồm các nhóm bệnh lý dạ dày – tá tràng khác nhau và nhóm chứng. Tác giả không tìm thấy nguy cơ của sự phối hợp kiểu gene Pro/Pro với nhiễm *H. pylori* trong

UTDD, tuy nhiên tác giả lại nhận thấy sự phối hợp này là yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh nhân bị loạn sản niêm mạc dạ dày (đây là nhóm dễ dẫn đến UTDD) với OR = 1,9 (95%CI: 1,1 – 3,3) [9].

Về vấn đề phối hợp đa hình codon 72 với *H. pylori* trong UTDD, chúng tôi còn phân tích các mô hình yếu tố nguy cơ của codon này trong các nhóm có nhiễm *H. pylori*, được trình bày ở bảng 3.4. Kết quả cho thấy ở người nhiễm *H. pylori*, nếu mang kiểu gene Pro/Pro thì có nguy cơ cao UTDD với OR = 2,42 (95%CI: 1,05 – 5,59) khi so với các kiểu gene còn lại, và OR = 3,48 (95%CI: 1,23 – 9,78) khi so với kiểu gene Arg/Arg.

Một nghiên cứu của Hiyama (2002, Nhật Bản) trên 117 bệnh nhân UTDD có nhiễm *H. pylori* và nhóm chứng gồm 116 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có nhiễm *H. pylori* nhưng không UTDD (làm nhóm chứng), tác giả đã nhận thấy không có sự khác biệt về tần suất các kiểu gene trong hai nhóm, tuy nhiên khi xét riêng nhóm UTDD thể lan tỏa (theo phân loại Lauren) thì kiểu gene Pro/Pro có nguy cơ cao hơn kiểu gene Arg/Arg, OR = 2,98 (95%CI: 1,07 – 8,32) [6].

Như vậy, khi chỉ xét đơn độc một yếu tố là đa hình codon 72 gene TP53 hoặc nhiễm *H. pylori* thì không thấy có mối liên quan với UTDD nhưng sự phối hợp hai yếu tố vật chủ (codon 72 gene TP53) và yếu tố môi trường (nhiễm *H. pylori*) thì có liên quan với nguy cơ UTDD. Trong tương lai, chúng tôi hy vọng có điều kiện để khảo sát các mối liên quan này trong một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, để có những kết luận có độ tin cậy cao hơn nữa.

5. KẾT LUẬN

Qua phân tích codon 72 gene TP53 và tình trạng nhiễm *H. pylori* trên 112 người ung thư dạ dày và 136 người không ung thư dạ dày, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

- Không có mối liên quan giữa codon 72 gene TP53 và nguy cơ ung thư dạ dày; không có mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* và nguy cơ ung thư dạ dày.

- Có mối liên quan phối hợp của codon 72 gene TP53 và nhiễm *Helicobacter pylori* với nguy cơ ung thư dạ dày:

- + Người mang kiểu gene Pro/Pro kết hợp *H. pylori* (+) là một yếu tố nguy cơ ung thư dạ dày với OR = 2,62 (95%CI: 1,20 – 5,71) khi so với các kiểu phối hợp còn lại.

- + Trong nhóm những người nhiễm *H. pylori* thì người mang kiểu gene Pro/Pro có nguy cơ cao ung thư dạ dày với OR = 2,42 (95%CI: 1,05 – 5,59) khi so với các kiểu gene còn lại, và OR = 3,48 (95%CI: 1,23 – 9,78) khi so với kiểu gene Arg/Arg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thanh Nhã Uyên, Hà Thị Minh Thi (2010), "Nghiên cứu xác định các đa hình của codon 72 trên gen p53 bằng kỹ thuật PCR-RFLP", Tạp chí Nghiên cứu Y học, 68(3), tr. 400-405.
2. Nguyễn Thị Túy Hà, Hà Thị Minh Thi (2013), "Nghiên cứu xác định các đa hình codon 72 trên gene p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, 14, tr. 11- 17.
3. Lê Quý Hưng, Hà Thị Minh Thi (2013), "Nghiên cứu xác định kiểu gene cagA và vacA của Helicobacter pylori ở bệnh nhân ung thư dạ dày", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, 14, tr. 118-125.
4. Bickley J., Owen R., Fraser A., Pounder R. (1993), "Evaluation of the polymerase chain reaction for detecting the urease C gene of Helicobacter pylori in gastric biopsy samples and dental plaque", Journal of medical microbiology, 39(5), pp. 338-344.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", International journal of cancer, 136(5), pp. E359-E386.
6. Hiyama T., Tanaka S., Kitadai Y., Ito M., Sumii M., Yoshihara M., Shimamoto F., Haruma K., Chayama K. (2002), "p53 Codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis", International journal of cancer, 100(3), pp. 304-308.
7. IARC (1994), "Infection with Helicobacter pylori", Schistosomes, Liver Fluke and Helicobacter pylori, 61, pp. 177-179.
8. Ke-Xiang Z., Yu-Min L., Xun L., Wen-Ce Z., Yong S., Tao L. (2012), "Study on the association of p53 codon 72 polymorphisms with risk of gastric cancer in high incidence Hexi area of Gansu Province in China", Molecular Biology Reports, 39(1), pp. 723-728.
9. Kim N., Cho S.-I., Lee H. S., Park J. H., Kim J. H., Kim J. S., Jung H. C., Song I. S. (2010), "The discrepancy between genetic polymorphism of p53 codon 72 and the expression of p53 protein in Helicobacter pylori-associated gastric cancer in Korea", Digestive diseases and sciences, 55(1), pp. 101-110.
10. Levine A. J. (1997), "p53, the cellular gatekeeper for growth and division", cell, 88(3), pp. 323-331.
11. Pérez-pérez G. I., Bosques-padilla F. J., Crosatti M. L., Tijerina-menchaca R., Garza-gonzález E. (2005), "Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer", Scandinavian journal of gastroenterology, 40(1), pp. 56-60.
12. Pim D., Banks L. (2004), "p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression", International journal of cancer, 108(2), pp. 196-199.
13. Shimoyama T., Yoshimura T., Mikami T., Fukuda S., Crabtree J., Munakata A. (1998), "Evaluation of Helicobacter pylori vacA genotype in Japanese patients with gastric cancer", Journal of clinical pathology, 51(4), pp. 299-301.
14. Shin A., Shin H., Kang D., Park S., Kim C., Yoo K. (2005), "A nested case-control study of the association of Helicobacter pylori infection with gastric adenocarcinoma in Korea", British journal of cancer, 92(7), pp. 1273-1275.
15. Webb P., Law M., Varghese C., Forman D., Yuan J., Yu M., Ross R., Limberg P., Mark S., Taylor P. (2001), "Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts", Gut, 49(3), pp. 347-353.
16. Webb P. M., Yu M. C., Forman D., Henderson B. E., Newell D. G., Yuan J. M., Gao Y. T., Ross R. K. (1996), "An apparent lack of association between Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer in China", International journal of cancer, 67(5), pp. 603-607.
17. Yang M., Guo Y., Zhang X., Miao X., Tan W., Sun T., Zhao D., Yu D., Liu J., Lin D. (2007), "Interaction of P53 Arg72Pro and MDM2 T309G polymorphisms and their associations with risk of gastric cardia cancer", Carcinogenesis, 28(9), pp. 1996-2001.
18. Yi S. Y., Lee W. J. (2006), "A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer", World Journal of Gastroenterology, 12(40), pp. 6536.
19. Zhang Q., Ma Y. Y., Wang H. J., Shao C. M., Zhang J., Ye Z. Y. (2013), "Meta-analysis of the association between P53 codon 72 polymorphisms and gastric cancer", Journal of surgical oncology, 107(4), pp. 360-6.
20. Zhou Y., Li N., Zhuang W., Liu G. J., Wu T. X., Yao X., Du L., Wei M. L., Wu X. T. (2007), "P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: A meta-analysis of the literature", International journal of cancer, 121(7), pp. 1481-1486.
21. Zhou Y., Li N., Zhuang W., Wu X. (2010), "p53 Codon 72 polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese Han population", Genetic testing and molecular biomarkers, 14(6), pp. 829-833.