

NGHIÊN CỨU XÁC ĐỊNH CÁC ĐA HÌNH CODON 72 TRÊN GENE P53 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

Nguyễn Thị Túy Hà¹, Hà Thị Minh Thi²

(1) Trung tâm Chăm sóc sức khỏe sinh sản Thừa Thiên Huế

(2) Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề và mục tiêu: Vai trò của gene p53 trong ung thư dạ dày vẫn đang còn tranh cãi. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ các đa hình codon 72 trên gene p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày và đánh giá mối liên quan của các đa hình codon 72 trên gene p53 với một số đặc điểm thương tổn trên nội soi và phân loại mô bệnh học của ung thư dạ dày. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 68 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư dạ dày (nhóm bệnh) và 136 người không ung thư dạ dày (nhóm chứng). Các đa hình codon 72 trên gene p53 của cả hai nhóm được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP với DNA được chiết tách từ các mẫu mô niêm mạc dạ dày. **Kết quả:** Ở nhóm ung thư dạ dày, tỷ lệ các kiểu gene Arginine/Arginine, Arginine/Proline và Proline/Proline lần lượt là 29,4%; 42,7 và 27,9%, không có sự khác biệt so với nhóm không ung thư dạ dày. Riêng ở nam giới thì tỷ lệ kiểu gene Proline/Proline ở nhóm ung thư dạ dày là 38,1%, cao hơn so với nhóm không ung thư dạ dày (chỉ 15,7%, $p = 0,01$). Phân tích đường cong ROC cho thấy điểm cắt giới hạn ở kiểu gene Proline/Proline là 52 tuổi, sớm hơn ở kiểu gene Arginine/Proline là 65 tuổi. Tỷ lệ những bệnh nhân có kiểu gene Proline/Proline ở ung thư dạ dày Borrmann type III và IV là 41,9%, cao hơn so với nhóm type I và II (16,2%, $p = 0,037$) và cũng cao hơn so với nhóm không ung thư dạ dày (18,4%, $p = 0,01$). Tỷ lệ kiểu gene Proline/Proline ở nhóm ung thư dạ dày type lan tỏa là 41,7%, cao hơn nhóm không ung thư dạ dày ($p = 0,023$). **Kết luận:** Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gene Arginine/Arginine, Arginine/Proline và Proline/Proline giữa nhóm ung thư dạ dày và không ung thư dạ dày. Tuy nhiên, có mối liên quan giữa kiểu gene Proline/Proline và ung thư dạ dày ở nam giới, các nhóm ung thư dạ dày theo phân loại Borrmann, nhóm ung thư dạ dày type lan tỏa theo phân loại Lauren.

Từ khóa: Đa hình, codon 72, gene p53, PCR - RFLP, ung thư dạ dày.

Abstract

DETERMINATION OF p53 GENE CODON 72 POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Nguyen Thi Tuy Ha¹, Ha Thi Minh Thi²

(1) Thua Thien Hue Reproductive Health Care Central

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

Background: The role of p53 gene in the gastric cancer is still controversial. This study is aimed at determining the rate of the p53 gene codon 72 polymorphisms in gastric cancer patients and evaluating the relationship between these polymorphisms and endoscopic and histopathological features of gastric

- Địa chỉ liên hệ: Hà Thị Minh Thi, email: haminhthi@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.2.2

- Ngày nhận bài: 15/3/2013 * Ngày đồng ý đăng: 25/4/2013 * Ngày xuất bản: 30/4/2013

cancer. **Patients and methods:** Sixty eight patients with gastric cancer (cases) and one hundred and thirty six patients without gastric cancer (controls) were enrolled. p53 gene codon 72 polymorphisms were determined by PCR-RFLP technique with DNA extracted from samples of gastric tissue. **Results:** In the group of gastric cancer, Arginine/Arginine, Arginine/Proline and Proline/Proline genotypes were found in 29.4%, 42.7% and 27.9%, respectively. The differences of rates were not statistically significant between cases and controls ($p > 0,05$). In males, the Proline/Proline genotype was found in 38.1% in patients with gastric cancer and more frequent in patients without gastric cancer (15.7%, $p = 0,01$). An analysis of ROC curve showed that the cut-off was the age of 52 in the Proline/Proline genotype, but it was 65 years old in the Arginine/Proline genotype. The Proline/Proline genotype was found in 41.9% in Borrmann III/IV gastric cancer, this rate was higher than Borrmann I/II gastric cancer (16.2%, $p = 0.037$) and also higher than controls (18.4%, $p = 0,01$). The rate of Proline/Proline genotype was 41.7% in the diffuse gastric cancer, it was higher than in controls ($p = 0,023$). **Conclusion:** No significative difference of rate was found in genotypes between gastric cancer group and controls. However, there was the relationship between Proline/Proline genotype and gastric cancer in males, Borrmann types of gastric cancer, the diffuse gastric cancer.

Key words: Polymorphism, codon 72, p53 gene, PCR - RFLP, gastric cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến hàng thứ tư và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ hai trên toàn thế giới [9]. Đây là một bệnh lý phức tạp và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Phần lớn các yếu tố này tác động bằng cách gây thương tổn niêm mạc dạ dày và ức chế khả năng tự sửa chữa của nó. Cơ thể người bệnh cũng có những đáp ứng điều hòa để bảo vệ thông qua các yếu tố ức chế và kích thích, đó là sản phẩm của các gene tiền ung thư và gene ức chế ung thư [15]. Một trong những gene ức chế ung thư quan trọng ở người là gene p53, khu trú trên nhiễm sắc thể 17 (17p13.1). Gene này mã hóa cho protein p53 là một yếu tố phiên mã của nhiều gene có vai trò thúc đẩy hiện tượng ngừng chu kỳ tế bào hoặc chết theo chương trình. Khi có những biến đổi trên gene p53 chức năng protein tương ứng sẽ mất hoặc suy giảm, chu kỳ và tuổi thọ của tế bào bị ảnh hưởng, từ đó tạo điều kiện hình thành khối u.

Gene p53 có khá nhiều đột biến và đa hình, đa hình tại codon 72, thuộc exon 4 của gene là một trong những đa hình có liên quan đến ung thư dạ dày. Đa hình này liên quan đến sự biến đổi nucleotide của bộ ba mã từ CGC thành CCC đã tạo nên một sự thay thế acid amin thứ 72 từ Arginine (Arg) thành Proline (Pro) [10], [11].

Trong những năm qua, đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới nhằm khảo sát mối liên quan của đa hình codon 72 trên gene p53 với nguy cơ mắc ung thư dạ dày nhưng các kết quả còn chưa thống nhất. Tuy nhiên, nghiên cứu của nhiều nhà khoa học đã cho thấy các đa hình codon 72 trên gene p53 có mối liên quan rõ với tiến triển bệnh ung thư, tuổi khởi phát bệnh, thời gian sống còn và khả năng đáp ứng với hóa trị liệu như paclitaxel, cisplatin, oxaliplatin, fluorouracil... Điều này đóng vai trò hết sức quan trọng trong tiên lượng bệnh, theo dõi và điều trị [5], [6], [8], [13]. Xuất phát từ những thực tế trên, bước đầu chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu xác định các đa hình của codon 72 trên gene p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày” nhằm các mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ các đa hình codon 72 trên gene p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày.

2. Đánh giá mối liên quan của các đa hình codon 72 trên gene p53 với một số đặc điểm thương tổn trên nội soi và phân loại mô bệnh học của ung thư dạ dày.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 68 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

- Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang có đối chứng.

- Thu thập mẫu: Các bệnh nhân được lấy mẫu mô dạ dày qua nội soi hoặc qua phẫu thuật.

- Thực hiện kỹ thuật PCR-RFLP để xác định đa hình codon 72 trên gene p53:

+ Tách chiết DNA từ mẫu mô dạ dày (kit Wizard Genomic DNA Purification).

+ Thực hiện kỹ thuật PCR để khuếch đại đoạn gen p53 có chứa codon 72, với cặp mồi gồm mồi xuôi là 5' -CGCAGTCAGAT CCTAGCGTCTGA-3' và mồi ngược là 5' -AGTCACAGACTT GGCTGTCCCAG-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 80V, 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.

Thực hiện tại Bộ môn Di truyền Y học Trường Đại học Y Dược Huế.

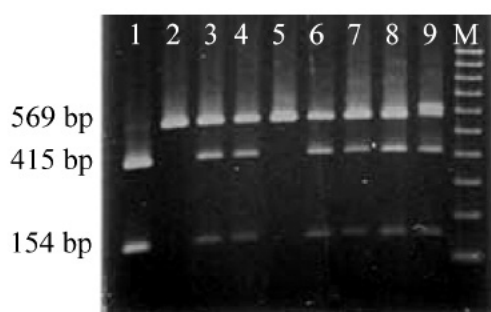
3. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ các đa hình codon 72 trên gene p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày

Bảng 3.1. Tỷ lệ các đa hình của codon 72 trên gene p53 ở hai nhóm nghiên cứu

Kiểu gene	Không UTDD		UTDD		p
	n	%	n	%	
Arginine/Arginine	42	30,9	20	29,4	p = 0,954
Arginine/Proline	69	50,7	29	42,7	p = 0,353
Proline/Proline	25	18,4	19	27,9	p = 0,169
Tổng	136	100	68	100	

Nhận xét: Tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Proline/Proline ở nhóm bệnh là 27,9% trong khi nhóm chứng chỉ là 18,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.



Cột 1: Kiểu gene Arg/Arg
Cột 2 và 5: Kiểu gene Pro/Pro
Cột 3, 4, 6, 7, 8, 9: Kiểu gene Arg/Pro
M: Thang chuẩn 100 bp

Hình 3.1. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt tương ứng với các đa hình codon 72 trên gene p53

Bảng 3.2. Tỷ lệ các đa hình của codon 72 trên gene p53 theo giới

Kiểu gene	Nam			Nữ		
	Không UTDD	UTDD	p	Không UTDD	UTDD	p
Arg/Arg	25 (30,1%)	9 (21,4%)	0,412	17 (32,1%)	11 (42,3%)	0,522
Arg/Pro	45 (54,2%)	17 (40,5%)	0,209	24 (45,3%)	12 (46,2%)	0,869
Pro/Pro	13 (15,7%)	16 (38,1%)	0,010	12 (22,6%)	3 (11,5%)	0,380
Tổng	83 (100%)	42 (100%)		53 (100%)	26 (100%)	

Nhận xét: Tỷ lệ kiểu gene Pro/Pro ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở nam nhưng ở nữ sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gene giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.3. Thông số đường cong ROC về giới hạn tuổi UTDD theo kiểu gene

Các thông số đường cong ROC	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro
Diện tích dưới đường cong ROC	0,599	0,727	0,703
Sai số chuẩn	0,082	0,0555	0,0814
Khoảng tin cậy 95%	0,467-0,722	0,627-0,813	0,541-0,836
Điểm cắt giới hạn (tuổi)	>59	>65	>52
Hiệu quả của ngưỡng kết luận	Không hiệu quả	Hiệu quả - Mức trung bình	Hiệu quả - Mức trung bình

Nhận xét: Ở các nhóm kiểu gene Arg/Pro và Pro/Pro có điểm cắt giới hạn theo tuổi với hiệu quả ngưỡng kết luận ở mức trung bình. Điểm cắt giới hạn theo tuổi của nhóm Arg/Pro là 65 tuổi, còn của nhóm Pro/Pro xảy ra sớm hơn, ở 52 tuổi.

3.2. Mối liên quan giữa đa hình codon 72 trên gene p53 với một số đặc điểm thương tổn trên nội soi và phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày

Bảng 3.4. Phân bố các đa hình codon 72 gene p53 theo các type phân loại Borrmann

Kiểu gene	Không UTDD (a)		UTDD				p
			Borrmann Type I và II (b)		Borrmann Type III và IV (c)		
	n	%	n	%	n	%	
Arg /Arg	42	30,9	12	32,4	8	25,8	$p_{a-b} = 0,980$ $p_{b-c} = 0,743$ $p_{a-c} = 0,732$
Arg / Pro	69	50,7	19	51,4	10	32,3	$p_{a-b} = 0,913$ $p_{b-c} = 0,180$ $p_{a-c} = 0,098$
Pro / Pro	25	18,4	6	16,2	13	41,9	$p_{a-b} = 0,946$ $p_{b-c} = 0,037$ $p_{a-c} = 0,010$
Tổng	136	100	37	100	31	100	

Nhận xét: Tỷ lệ những bệnh nhân có kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro ở UTDD Borrmann type III/IV cao hơn nhóm chứng và nhóm Borrmann type I/II có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Phân bố đa hình codon 72 với UTDD theo phân loại Lauren

Kiểu gene	Không UTDD (a)		UTDD				p
			Type ruột (b)		Type lan tỏa (c)		
	n	%	n	%	n	%	
Arg/Arg	42	30,9	15	34,1	5	20,8	$p_{a-b} = 0,834$ $p_{b-c} = 0,383$ $p_{a-c} = 0,448$
Arg/Pro	69	50,7	20	45,5	9	37,5	$p_{a-b} = 0,670$ $p_{b-c} = 0,703$ $p_{a-c} = 0,331$
Pro/Pro	25	18,4	9	20,4	10	41,7	$p_{a-b} = 0,942$ $p_{b-c} = 0,112$ $p_{a-c} = \mathbf{0,023}$
Tổng	136	100	44	100	24	100	

Nhận xét: UTDD type lan tỏa có tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro là 41,7% cao hơn so với nhóm không UTDD là 18,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Phân bố đa hình codon 72 với độ biệt hóa UTDD

Codon 72 trên gene p53	Tốt		Vừa		Kém		p
	n	%	n	%	n	%	
Arginine/Arginine	9	47,4	1	8,3	10	27,8	$p = 0,060$
Arginine/Proline	3	15,8	7	58,4	18	50,0	$p = 0,025$
Proline/Proline	7	36,8	4	33,3	8	22,2	$p = 0,437$
Tổng	19	100	12	100	36	100	

Nhận xét: Tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro ở UTDD biệt hóa kém (22,2%) thấp hơn khi so sánh với các thể biệt hóa vừa (33,3%) và tốt (36,8%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Trong những năm qua, mối liên quan giữa các đa hình codon 72 trên gene p53 với nguy cơ mắc bệnh ung thư trong đó có UTDD được nhiều nhà khoa học đặc biệt quan tâm nghiên cứu, tuy nhiên vẫn chưa nhận được sự đồng thuận trong các kết quả này. Các kiểu gene đồng hợp tử Arg/Arg hoặc Pro/Pro đều có vai trò nhất định trong một số bệnh ung thư như ung thư dạ dày, vú, buồng trứng, thực quản, tuyến giáp, vòm họng, tiền liệt tuyến, da...[11].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ các kiểu gene Arg/Arg, Arg/Pro

và Pro/Pro ở nhóm chứng (không có UTDD) lần lượt là 30,9%; 50,7% và 18,4%. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới như Hiyama (2002) với các kiểu gene có tỷ lệ lần lượt là 43,1%; 44,8% và 12,1% [4] và Chung (2006) với các tỷ lệ là 39,5%; 41,9% và 18,6% [2]...

Tỷ lệ của các kiểu gene trên ở nhóm bệnh nhân UTDD lần lượt là 29,4%; 42,7% và 27,9%. Sự khác biệt về phân bố các kiểu gene Arg/Arg, Arg/Pro và Pro/Pro giữa hai nhóm UTDD ($n = 68$) và không UTDD ($n = 136$) trong nghiên cứu của chúng tôi không có ý nghĩa thống kê. Trên thế

giới cũng có nhiều nghiên cứu nhận định kết quả tương tự như Hiyama (nghiên cứu trên 117 người UTDD và 116 người không UTDD) [4] và Khayat (nghiên cứu trên 54 người UTDD và 54 người không UTDD) [7]. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Yi (2006) thực hiện với cỡ mẫu khá lớn là 292 bệnh nhân UTDD và 216 bệnh nhân không UTDD cho thấy tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro ở nhóm UTDD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không UTDD, 22,3% so với 11,1% ($p < 0,05$) [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ kiểu gene Pro/Pro trong nhóm UTDD là 27,9%, trong khi ở nhóm không UTDD chỉ 18,4%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa không kê, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu này còn khá nhỏ.

Khi phân tích sự phân bố các kiểu gene của cả hai nhóm theo giới (bảng 3.2) chúng tôi nhận thấy ở nam giới tỷ lệ kiểu gene Pro/Pro của nhóm UTDD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không UTDD, 38,1% so với 15,7% ($p = 0,010$). Trong khi đó ở nữ giới thì sự khác biệt giữa các kiểu gene giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả các thông số đường cong ROC ở bảng 3.3 cho thấy điểm cắt giới hạn theo tuổi ở các nhóm kiểu gene Arg/Arg, Arg/Pro và Pro/Pro lần lượt là >59 tuổi, >65 tuổi và > 52 tuổi. Đặc biệt ngưỡng kết luận theo tuổi ở hai kiểu gene sau đều có hiệu quả, và đạt mức trung bình. Điều này gợi ý nguy cơ xuất hiện UTDD ở những người mang kiểu gene Pro/Pro là sớm hơn so với các kiểu gene còn lại. Một nghiên cứu của Zun-Wu Zhang và cộng sự (2003) trên 120 người được chẩn đoán UTDD và 277 người nhóm chứng đã có nhận định kiểu gene Arg/Arg có thể liên quan với một sự khởi phát muộn bệnh UTDD hoặc với một khả năng sống còn lâu hơn [14]. Như vậy, có thể thấy những nhận định trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Zun-Wu Zhang cũng có sự tương đồng nhất định. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác nhận những nhận định trên.

Để đánh giá mối liên quan giữa đa hình codon 72 ở gene p53 với UTDD theo phân loại Borrmann, chúng tôi chia thành hai nhóm, một

nhóm gồm Borrmann type I và type II và nhóm còn lại gồm Borrmann type III và type IV. Bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ những bệnh nhân có kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro ở nhóm UTDD theo phân loại Borrmann type III và IV là 41,9% cao hơn so với UTDD Borrmann type I và II là 16,2% ($p = 0,037$) và cũng cao hơn so với nhóm không UTDD là 18,4% ($p = 0,01$).

Ở bảng 3.5, chúng tôi phân tích các kiểu gene Arg/Arg, Arg/Pro và Pro/Pro theo các type của phân loại Lauren. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các kiểu gene giữa hai nhóm UTDD type lan tỏa và UTDD type ruột. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Chung (2006) [2]. Khi so sánh từng nhóm UTDD theo phân loại Lauren với nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy chỉ có ở nhóm UTDD type lan tỏa là có tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro cao hơn có ý nghĩa thống kê, 41,7% so với 18,4% ($p = 0,023$). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Hiyama (2002) cho thấy tỷ lệ Pro/Pro ở type lan tỏa là 22,2%, cao hơn so với nhóm chứng 12,1% với $p < 0,05$ [4]. Năm 2009, Gao và cộng sự đã phân tích tổng hợp kết quả của 55 nghiên cứu và đã nhận định kiểu gene Pro/Pro có liên quan đến tăng nguy cơ UTDD type lan tỏa ở người châu Á [3].

Về mối liên quan giữa các đa hình codon 72 trên gene p53 với độ biệt hóa của UTDD, kết quả ở bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ kiểu gene đồng hợp tử Pro/Pro ở bệnh nhân UTDD thể biệt hóa kém chỉ là 22,2% trong khi ở các thể biệt hóa tốt là 36,8% và biệt hóa vừa là 33,3% nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, năm 2007 qua phân tích tổng hợp từ số liệu của 12 nghiên cứu bệnh-chứng, tác giả Zhou nhận thấy ở những bệnh nhân da trắng thì UTDD thể biệt hóa kém có tần số xuất hiện kiểu gene Pro/Pro thấp hơn so với biệt hóa tốt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ (OR = 0,13; 95%CI = 0,03-0,64) [15]. Vì vậy, trong thời gian tới chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu thêm để xác nhận sự khác biệt này được chính xác hơn.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các đa hình codon 72 của gene p53 trên 68 bệnh nhân ung thư dạ dày và 136 bệnh nhân không ung thư dạ dày, chúng tôi có những kết luận như sau:

- Ở nhóm ung thư dạ dày, tỷ lệ kiểu gene dị hợp tử Arginine/Proline là 42,7%, kiểu gene đồng hợp tử Arginine/Arginine là 29,4% và Proline/Proline là 27,9%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gene so với nhóm không ung thư dạ dày. Riêng

ở nam giới thì tỷ lệ kiểu gene Proline/Proline ở nhóm ung thư dạ dày là 38,1%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không ung thư dạ dày (chỉ 15,7%). Kiểu gene Proline/Proline có điểm cắt giới hạn theo tuổi là 52 tuổi, sớm hơn các kiểu gene kia (phân tích đường cong ROC).

- Có mối liên quan giữa kiểu gene Proline/Proline với các nhóm ung thư dạ dày theo phân loại Borrmann và ung thư dạ dày type lan tỏa theo phân loại Lauren.

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. Chung W.C., Lee K.M., Lee B.I., Chun J.S., Lee S.Y., Chung U.I., Park S.H., Yang J.M., Choi K.Y., Chung I.S. (2006), “P53 genetic polymorphism of gastric cancer in Korea”, *Korean Journal Internal Medicine*, 21(1), pp. 28-32.
3. Gao L., Nieters A., Brenner H. (2009), “Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis”, *European Journal of Human Genetics*, 17, pp. 1658-1667.
4. Hiyama T., Tanaka S., Kitadai Y., Ito M., Sumii M., Yoshihara M., Shimamoto F., Haruma K and Chayama K. (2002), “P53 codon 72 polymorphism in Gastric cancer susceptibility in patients with Helicobacter pylori-associated Chronic Gastritis”, *Int. J. Cancer*, 100, pp. 304-308.
5. Huang Z.H., Hua D., Li H.L., Zhu J.D. (2008), “Prognostic role of p53 codon 72 polymorphism in gastric cancer patients treated with fluorouracil-base adjuvant chemotherapy”, *J Cancer Res Clin Oncol*, 134, pp. 1129-1134.
6. Huang Z.H., Hua D., Du X. (2009), “Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin-base adjuvant chemotherapy”, *Cancer Chemother Pharmacol*, 64, pp. 1001-1007.
7. Khayat A.S., Gatti L.L., Lima E.M., Assumpcao P.P., Nascimento Motta F.J., Harada M.L., Casartelli C., Marques Payao S.L., Cardoso Smith M.A., Burbano R.R. (2005), “Polymorphisms of the TP53 codon 72 and WRN codon 1367 in individuals from Northern Brazil with Gastric Adenocarcinoma”, *Clin Exp Med*, 5, pp. 161-168.
8. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S., Song H.S., Kwon K.Y., Do Y.R., Kim M.K., Lee K.H., Hyun M.S., Lee W.S., Sohn C.H., Jung J.S., Kim G.C., Chung H.Y., Yu W. (2009), “TP53 codon 72 polymorphism associated with prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with paclitaxel and cisplatin”, *Cancer Chemother Pharmacol*, 64, pp. 355-360.
9. Neugut A.I., Crew K.D. (2006), “Epidemiology of Gastric Cancer”, *World Journal of Gastroenterology*, 12(3), pp. 354-362.
10. Pietsch E.C., Humbey O., Murphy M.E. (2006), “Polymorphisms in the p53 pathway”, *Oncogene*, 25, pp. 1602-1611.
11. Whibley C., Pharoah P.D.P and Hollstein M (2009), “p53 polymorphisms: cancer implications”, *Nature Reviews Cancer*, 9, pp. 95-107.
12. Yi S.Y., Lee W.J. (2006), “A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer”, *World J Gastroenterol*, 12(40), pp. 6536-6539.
13. Zhang Q., Ma Y.Y., Wang H.J., Shao C.M., Zhang J., Ye Z.Y. (2012), “Meta-analysis of the Association Between P53 codon 72 polymorphism and Gastric cancer”, *Journal of Surgical Oncology*, pp. 1-7.
14. Zhang Z.W., Newcomb P., Hollowood A., Roger F., Moorghen M., Storey A., Michel J.G., Alderson D., Holly J. (2003), “Age-associated increase of codon 72 Arginine p53 frequency in gastric Cardia and Non-Cardia Adenocarcinoma.” *Clinical Cancer Research*, 9, pp. 2151-2156.
15. 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”, *Int. J. Cancer*, 121, pp. 1481-1486.