



## Nghiên cứu mối liên quan giữa một số đa hình đơn nucleotide ở gen *CYP19A1* và nguy cơ mắc ung thư vú

Phạm Thị Huyền<sup>1</sup>, Trần Thị Thùy Anh<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Hồng Vân<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Bình, Thái Bình, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 334 Nguyễn Trãi, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 27 tháng 9 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 6 tháng 11 năm 2018; Chấp nhận đăng ngày 07 tháng 11 năm 2018

**Tóm tắt:** Gen *CYP19A1* mã hóa enzyme aromatase P450 tham gia vào con đường sinh tổng hợp hormone giới tính estrogen và androgen. Sự đa hình về trình tự nucleotide của gen này, trong đó có đa hình đơn nucleotide (SNP) được cho là có liên quan đến sự thay đổi hoạt tính của enzyme, dẫn đến thay đổi nồng độ hormone estrogen và androgen có thể làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú. Trong nghiên cứu này, 60 mẫu máu của bệnh nhân nữ mắc ung thư vú và 50 mẫu máu đối chứng được sử dụng để xác định tỉ lệ kiểu gen tại hai locus SNP rs10046 C>T và rs2236722 Trp39Arg (T>C) trên gen *CYP19A1* bằng phương pháp PCR-RFLP và PCR-CTPP và xác định mối liên quan giữa các SNP này với nguy cơ mắc ung thư vú trong nhóm mẫu nghiên cứu. Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểu gen tại SNP rs10046 ở nhóm đối chứng là: CC (14%), CT (48%), TT (38%), ở nhóm mắc bệnh là: CC (18,33%), CT (58,33%), TT (23,34%); tỷ lệ kiểu gen tại SNP rs2236722 ở nhóm đối chứng là: TT (94%), TC (6%), CC (0%), ở nhóm mắc bệnh là TT (90%), TC (10%). Phân tích các giá trị OR (odds ratio) nhận được với khoảng tin cậy CI 95% cho thấy tại locus rs10046, mô hình di truyền trội, so sánh tỉ lệ kiểu gen CC và CT với kiểu gen TT có OR= 2,01; 95% CI = 0,87–4,67. Ở locus rs2236722, tỉ lệ kiểu gen TC so với kiểu gen TT có OR = 1,74; 95% CI = 0,40 – 7,42. Kết quả này cho thấy, các locus SNP rs10046 và SNP rs2236722 ở gen *CYP19A1* không liên quan đến nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ trong nghiên cứu này.

**Từ khoá:** Ung thư vú, SNP, rs10046, rs2236722, gen *CYP19A1*.

### 1. Mở đầu

Các hormone steroid giới tính nội sinh đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh ung thư ở phụ nữ, trong đó đặc biệt là ung thư vú và

ung thư nội mạc tử cung [1, 2]. Đa hình trong các gen mã hóa các enzyme chủ chốt tham gia vào các con đường chuyển hóa tổng hợp các hormone này được biết là ảnh hưởng đến nguy cơ hình thành các dạng ung thư liên quan hormone [3, 4]. Nhiều nghiên cứu cho thấy đa hình di truyền ở gen liên quan đến hormone giúp giải thích tỉ lệ dễ mắc ung thư vú qua cơ chế điều hòa nồng độ hormone nội sinh. Tuy

\*Tác giả liên hệ. ĐT: 84-912627679.

Email: [nguyenthihongvan@hus.edu.vn](mailto:nguyenthihongvan@hus.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4796>

nhiên, bên cạnh một số đa hình có tác động, cũng có một số nghiên cứu cho thấy một số đa hình di truyền khác ở các gen này không có tác động đáng kể đối với nồng độ hormone trong máu [3, 4, 5-8].

Gen *CYP19A1* nằm tại vị trí 15q21 trên nhiễm sắc thể số 15, mã hoá enzyme aromatase liên quan đến quá trình chuyển hoá androgen thành estrogen. Estrogen hoạt động trong suốt giai đoạn tăng trưởng và phát triển quan trọng của vú, có vai trò trong việc kích thích phân chia tế bào vú, tuy nhiên, nồng độ estrogen có liên quan đến sự tăng trưởng của các khối u [2]. Gen *CYP19A1* là một trong số các gen tham gia tổng hợp hormone có tính đa hình. Một số đa hình đơn nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms–SNP) của gen *CYP19A1* làm thay đổi hoạt tính enzyme aromatase dẫn đến thay đổi hàm lượng estrogen được sản xuất, từ đó có thể ảnh hưởng đến sự hình thành và phát triển ung thư vú. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy một số SNP ở gen *CYP19A1* có mối liên quan với nguy cơ mắc phải và tiến triển ung thư vú chưa được chứng minh rõ ràng và cho kết quả khác nhau khi nghiên cứu ở các nhóm người khác nhau. Nghiên cứu của Lunardi et.al. (2008) cho rằng đa hình gen ở gen *CYP19A1* không ảnh hưởng đến chức năng của enzyme aromatase ở bệnh nhân [7]. Tuy nhiên Pineda et.al. (2013) [9] cho thấy, đa hình rs10046 có liên quan đến lượng estradiol và tỷ lệ estradiol/testosterone. Một nghiên cứu khác của Hirose (2004) [5] cũng khẳng định đa hình rs2236722 có liên quan đến tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ tiền mãn kinh có chỉ số khối cơ thể cao và sau mãn kinh. Cho dù còn chưa sáng tỏ, song việc xác định mối liên hệ giữa các đa hình của gen *CYP19A1* với nguy cơ mắc ung thư vú góp phần sàng lọc nguy cơ, chẩn đoán và hỗ trợ hướng điều trị cũng như tiên lượng bệnh.

Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu về sự liên quan giữa các SNP ở gen *CYP19A1* với nguy cơ ung thư vú. Nghiên cứu này phân tích hai SNP gồm rs10046 (C>T) ở vùng 3'UTR và rs2236722 (c.115 T>C, Trp39Arg) thuộc exon 2 của gen *CYP19A1*, xác định tần số alen tại hai

locus SNP rs10046 (C>T) và SNP rs2236722 (Trp39Arg) (T>C) ở nhóm bệnh nhân ung thư vú và nhóm đối chứng, từ đó xác định sự liên quan giữa hai SNP rs10046 (C>T) và rs2236722 (T>C) trên gen *CYP19A1* và nguy cơ mắc ung thư vú ở nhóm mẫu phụ nữ Việt Nam.

## 2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thu thập 60 mẫu máu của bệnh nhân nữ đã được xác định mắc ung thư vú từ bệnh viện Đa khoa Phú Thọ và bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 7 năm 2016 đến tháng 12 năm 2017. Đối chứng là 50 mẫu máu của những người không mắc ung thư. Toàn bộ mẫu nghiên cứu được bảo quản ở -20°C cho đến khi tách DNA tổng số. Việc lấy mẫu nghiên cứu tuân thủ các quy định về y đức.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

*Tinh sạch DNA tổng số và xác định kiểu gen tại các locus SNP*

DNA tổng số được tinh sạch với bộ kit Wizard® Genomic DNA Purification (Promega Corporation, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, kiểm tra độ tinh sạch và nồng độ bằng máy đo quang phổ (Bimate 3, Thermo Scientific), bảo quản ở -20°C đến khi sử dụng.

Để xác định kiểu gen tại locus SNP rs10046, đoạn gen chứa vị trí đa hình này được nhân bản bằng PCR với cặp mồi gồm mồi xuôi F:

5'-CTGGAACACTAGAGAAGGCTGGTCAGTGC-3'; mồi ngược R: 5'-GTTCTCTGGTGTGAACAGGAGATGAC-3'.

Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR: giai đoạn biến tính 94°C, 2 phút, lặp lại 35 chu kỳ (biến tính 94°C, 30 giây, gắn mồi 59°C, 40 giây, kéo dài 72°C, 40 giây), kéo dài 72°C trong 5 phút. Kiểu gen tại SNP rs10046 của gen *CYP19A1* được xác định bằng PCR–RFLP. Trong đó, sản phẩm PCR được xử lý với enzyme cắt giới hạn FastDigest®*SduI* ở 37°C trong 15 phút, sau đó

điện di sản phẩm cắt trên gel agarose 1% để xác định kiểu gen.

Kiểu gen tại locus SNP rs2236722 của gen *CYP19A1* được xác định bằng phương pháp PCR-CTPP, trong đó trình tự của hai cặp mỗi đầu sử dụng trong phản ứng PCR là: Cặp 1 gồm mỗi xuôi F1, 5'-ATCTGTAAGTACAGCACC-3'; Mỗi ngược R1, 5'-ATGTGCCCTCATAATTCCG-3'; Cặp 2 gồm mỗi xuôi F2, 5'-GGCCTTTTCTCTTGGTGT-3' và mỗi ngược R2, 5'-CTCCAAGTCCTCATTTGCT-3'. Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR: biến tính 95°C–10 phút, lặp lại 30 chu kỳ (biến tính 95°C–1 phút, gắn mỗi 54°C–1 phút, kéo dài 72°C–1 phút), sau đó là 72°C–5 phút. Kiểu gen TT được xác định với hai băng kích thước 427 bp và 200 bp, kiểu gen TC hiển thị với ba băng dài 427 bp, 264 bp và 200 bp, kiểu gen CC gồm hai băng 427 bp và 264 bp khi điện di sản phẩm PCR-CTPP trên gel agarose.

Các kiểu gen tại hai locus SNP được kiểm tra lại bằng giải trình tự DNA sản phẩm PCR của một số mẫu tại hãng FirstBASE (Malaysia).

#### Phương pháp phân tích thống kê

Số liệu thu được được phân tích bằng phương pháp thống kê, gồm kiểm định Khi bình phương để kiểm tra tần số của các alen theo cân bằng Hardy –Weinberg, xác định mối liên quan giữa kiểu gen ở hai locus SNP nghiên cứu với

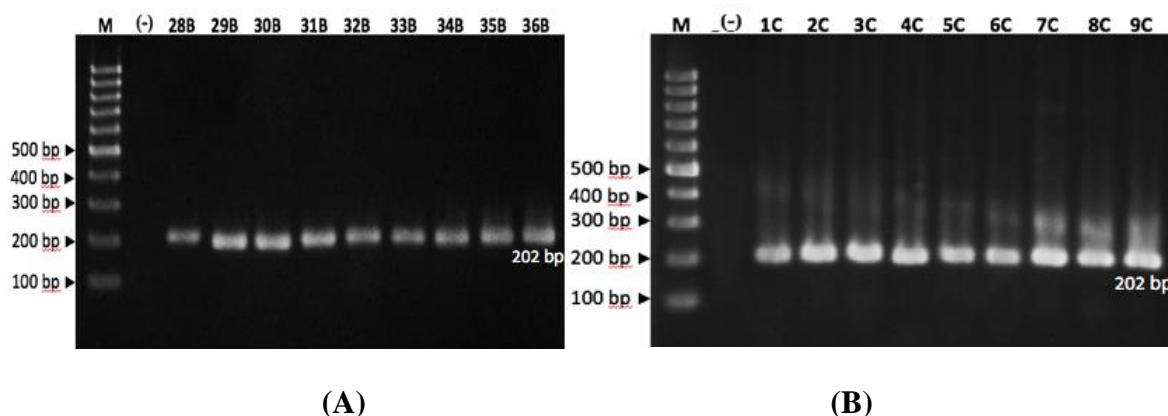
nguy cơ mắc ung thư bằng các giá trị OR và khoảng tin cậy 95% (CI 95%), sử dụng phần mềm Stata 12 (<http://vassarstats.net/odds2x2.html>).

### 3. Kết quả

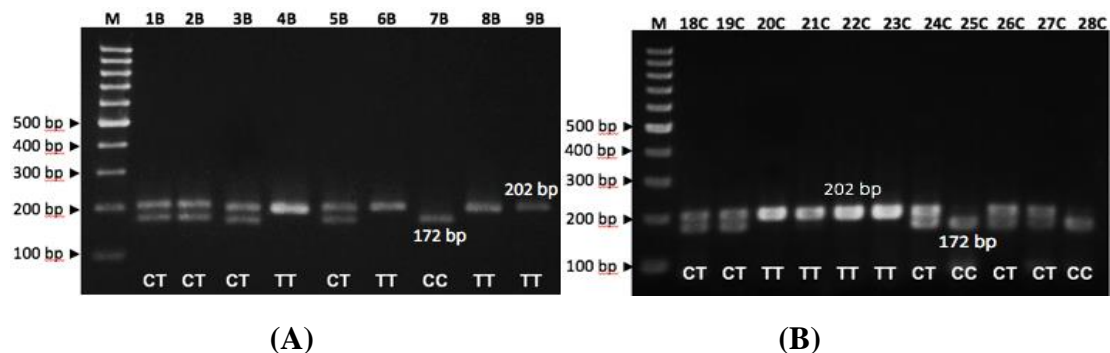
#### 3.1. PCR nhân bản đoạn gen *CYP19A1* và xác định kiểu gen tại SNP rs10046

Toàn bộ 60 mẫu DNA bệnh và 50 mẫu DNA chứng được dùng làm khuôn cho các phản ứng PCR. Kết quả PCR được điện di trên gel agarose cho thấy, đoạn DNA được khuếch đại có kích thước ước tính 202 bp với băng sáng, rõ nét, chứng tỏ đoạn gen quan tâm đã được nhân bản ở cả các mẫu nhóm bệnh (Hình 1A) và nhóm chứng (Hình 1B).

Các sản phẩm PCR thu được sau khi xử lý với *SduI* được điện di trên gel agarose 1% cho thấy các mẫu đều bị cắt hoàn toàn, tạo ra các băng rõ nét với kích thước hiển thị lớn hơn 100 bp. Kiểu gen CC được xác định bằng sự xuất hiện của băng 172 bp, do băng 30 bp kích thước nhỏ nên không quan sát được. Kiểu gen TT được xác định bằng đoạn 202 bp không bị cắt. Kiểu gen CT được xác định bằng các băng 202 bp và 172 bp (Hình 2).



Hình 1. Sản phẩm PCR của đại diện một số mẫu nghiên cứu [gel agarose 2%, M: marker 100 bp, (-): đối chứng âm]. (A) nhóm bệnh, (B) nhóm đối chứng.

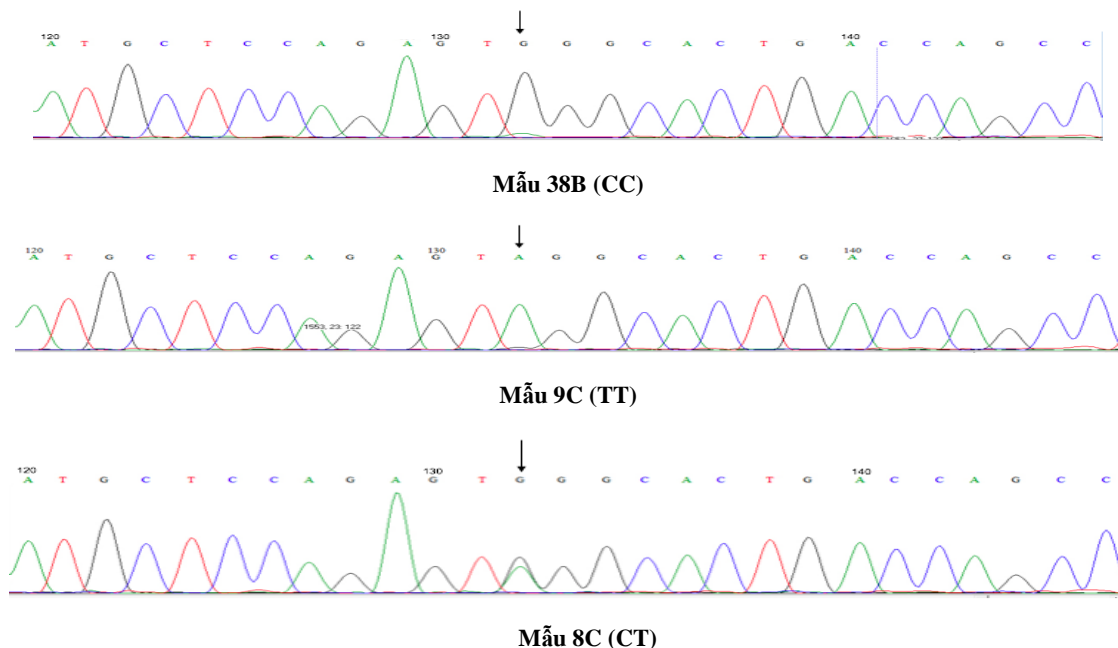


Hình 2. Kết quả phân ứng cắt với enzyme giới hạn của đại diện một số mẫu nghiên cứu [gel agarose 2%, M: marker 100 bp, (-): đối chứng âm]. (A) nhóm bệnh, (B) nhóm đối chứng.

Để khẳng định kiểu gen có thể xác định bằng PCR-RFLP, một số mẫu được lựa chọn ngẫu nhiên để giải trình tự DNA gồm các mẫu 38B (có kiểu gen CC), 9C (kiểu gen TT) và 8C (kiểu gen CT). Trình tự DNA thu được được so sánh với trình tự gốc trên Genbank (NC\_000015.10:g.51210789G>A) (Hình 3) khẳng định kiểu gen của các mẫu được xác định bằng PCR-RFLP là chính xác.

### 3.2. Phân tích mối liên quan giữa SNP rs10046 gen CYP19A1 với nguy cơ mắc ung thư vú

Tỉ lệ kiểu gen và tần số alen SNP rs10046 của gen CYP19A1 trong nhóm bệnh và nhóm đối chứng được trình bày trong Bảng 1. Kiểm định Khi bình phương về tần số kiểu gen và tần số alen cho thấy các nhóm mẫu nghiên cứu đều tuân theo cân bằng Hardy – Weinberg ( $p > 0.05$ ).



Hình 3. Trình tự đoạn gen CYP19A1 chứa vị trí SNP rs10046 được xác định bằng giải trình tự khẳng định kiểu gen của một số mẫu nghiên cứu (đấu “↓” chỉ SNP rs 10046).

Bảng 1. Phân bố kiểu gen và tần số alen của gen *CYP19A1* tại SNP rs10046

	Tần số kiểu gen			Tần số alen	
	CC	CT	TT	C	T
Nhóm bệnh	11 (18,33%)	35 (58,33%)	14 (23,34%)	57 (47,50%)	63 (52,50%)
Nhóm đối chứng	7 (14,00%)	24 (48,00%)	19 (38,00%)	38 (38,00%)	62 (62,00%)

So sánh tỉ lệ các kiểu gen chứa C (CC và CT) ở nhóm bệnh ung thư vú (76,66%) cao hơn 14,66% so với nhóm đối chứng (62%), tần số alen C ở nhóm bệnh (47,5%) lớn hơn 9,5% so với tỷ lệ đó ở nhóm đối chứng (38%).

Phân tích mối liên quan giữa SNP rs10046 trên gen *CYP19A1* với nguy cơ mắc ung thư vú

ở tập hợp mẫu nghiên cứu được trình bày ở Bảng 2. Kết quả cho thấy tần số alen C tại vị trí SNP rs10046 ở nhóm ung thư vú cao gấp 1,48 lần so với ở nhóm chứng (OR= 1,48, 95% CI = 0,86–2,54).

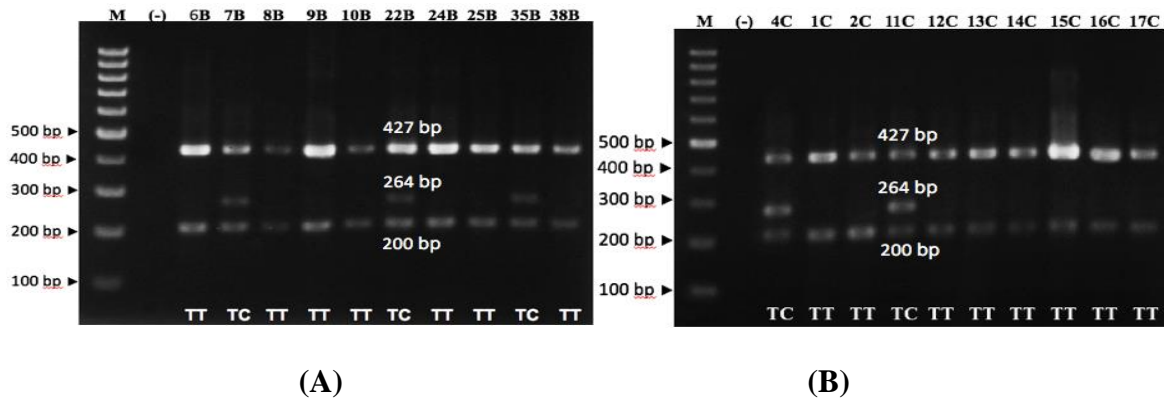
Bảng 2. Mối liên hệ giữa alen, kiểu gen tại locus SNP rs10046 của gen *CYP19A1* với nguy cơ mắc ung thư vú

SNP rs10046	Nhóm bệnh	Nhóm đối chứng	OR	95% CI
<i>Alen</i>				
T	63	62	1,00	
C	57	38	1,48	(0,86–5,17)
<i>Kiểu gen</i>				
TT	14	19	1,00	
CT	35	24	1,98	(0,82–4,77)
CC	11	7	2,13	(0,64–7,10)
CT+CC	46	31	2,01	(0,87–2,54)

Kiểu gen CT và CC được coi là có ảnh hưởng đối với bệnh ung thư vú theo mô hình trội, nhóm hai kiểu gen này được phân tích riêng khi so sánh với kiểu gen TT làm tham chiếu. Nhóm bệnh ung thư vú có kiểu gen CC và CT đều cao hơn so với ở nhóm chứng (tương ứng với OR = 2,13; 95% CI = 0,64–7,10 và OR = 1,98; 95% CI = 0,82–4,77). Xét chung cả hai kiểu gen CC và CT cao hơn ở nhóm người bệnh so với nhóm chứng (OR= 2,01; 95% CI = 0,87–4,67) (Bảng 2). Tuy nhiên, kết quả này cho thấy sự khác biệt chưa ý nghĩa để khẳng định các kiểu gen CC và CT làm tăng nguy cơ ung thư vú ở nhóm mẫu nghiên cứu.

### 3.3. PCR–CTPP và xác định kiểu gen tại SNP rs2236722

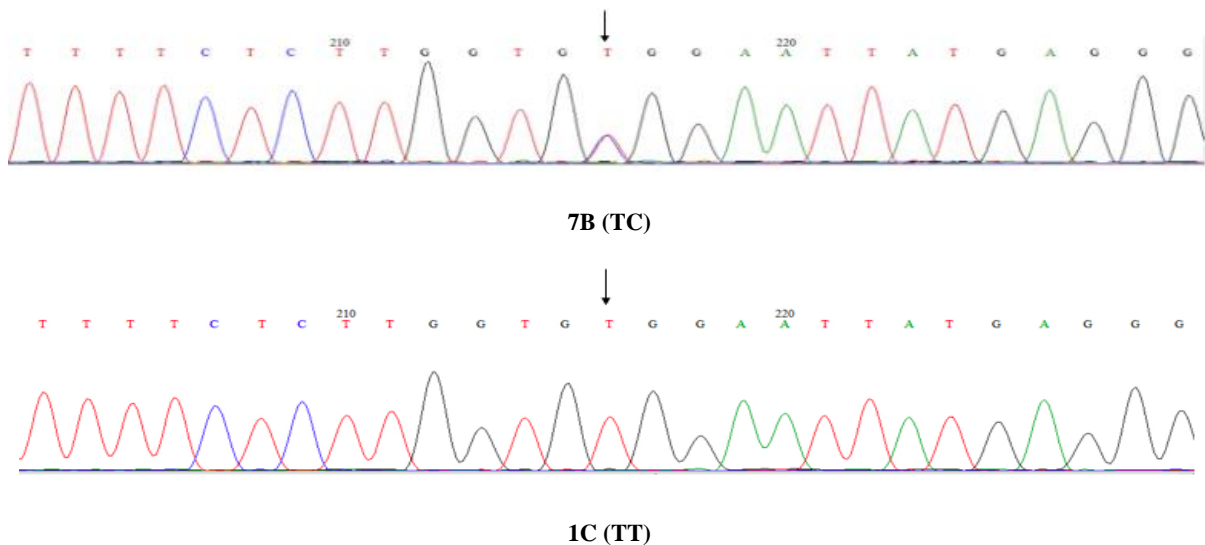
Hình 4 biểu diễn kết quả điện di sản phẩm PCR–CTPP. Từ phân tích các bản điện di, kiểu gen của SNP rs2236722 ở các mẫu bệnh và mẫu đối chứng đã được xác định. Một số mẫu phân tích được trình bày ở Hình 4 (A và B). Trong đó, kiểu gen TT được thể hiện ở mô hình điện di với hai băng kích thước 427 bp và 200 bp, kiểu gen TC được xác định bằng ba băng có kích thước 427 bp, 264 bp và 200 bp như tính toán lý thuyết. Trong nghiên cứu này, kiểu gen CC không được phát hiện ở tất cả các mẫu nghiên cứu.



Hình 4. Kết quả phản ứng PCR-CTPP ở nhóm mẫu bệnh (A) và nhóm chứng (B) với đại diện một số mẫu nghiên cứu [gel agarose 2%, M: marker 100 bp, (-): đối chứng âm].

Khi lựa chọn một số mẫu ngẫu nhiên để giải trình tự DNA để kiểm tra kiểu gen đã xác định bằng PCR-CTPP, mẫu 7B (kiểu gen TC) và 1C (kiểu gen TT), kết quả giải trình tự như trong

Hình 5 cho thấy, kiểu gen đã xác định ở từng mẫu là hoàn toàn chính xác. Trình tự DNA đã xác định được so sánh với trình tự tương ứng trên Genbank (mã số NC\_000015.10:g.51242798A>G).



Hình 5. Một phần trình tự đoạn gen *CYP19A1* dài 427 bp được xác định từ các mẫu nghiên cứu (7B và 1C) để kiểm tra kiểu gen tại locus SNP rs 2236722 (vị trí có mũi tên “↓”).

### 3.4. Phân tích ảnh hưởng SNP rs2236722 (*Trp339Arg*) trên gen *CYP19A1* đối với nguy cơ mắc ung thư vú

Kết quả xác định tỷ lệ kiểu gen và tần số alen của gen *CYP19A1* tại SNP rs2236722

(*Trp39Arg*) trong nhóm bệnh và nhóm đối chứng được trình bày ở Bảng 3.

Tỷ lệ kiểu gen và tần số alen tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg ở từng nhóm bệnh và nhóm đối chứng ( $p > 0,05$ ). Trong nghiên cứu này, chỉ có kiểu gen TT và TC được phát hiện ở

cả mẫu bệnh và mẫu đối chứng, không có cá thể nào mang kiểu gen CC tại vị trí đa hình rs2236722.

Mối liên quan giữa các alen và kiểu gen tại SNP rs2236722 trên gen *CYP19A1* với nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam được xác định (Bảng 4).

Bảng 3. Phân bố kiểu gen và tần số alen của gen *CYP19A1* tại SNP rs2236722

	Tần số kiểu gen			Tần số alen	
	TT	TC	CC	T	C
Nhóm bệnh	54 (90%)	6 (10%)	0 (0%)	114 (95%)	6 (5%)
Nhóm đối chứng	47 (94%)	3 (6%)	0(0%)	97 (97%)	3 (3%)

Bảng 4. Mối tương quan giữa alen, kiểu gen tại SNP rs2236722 của gen *CYP19A1* với nguy cơ mắc ung thư vú

SNP rs2236722	Nhóm bệnh	Nhóm đối chứng	OR	95% CI
<i>Kiểu gen</i>				
TT	54	47	1,00	
TC+CC	6	3	1,74	(0,40 – 7,42)
<i>Alen</i>				
T	114	97	1,00	
C	6	3	1,7	(0,31–5,17)

Phân tích thống kê cho thấy, tần số kiểu gen TC là cao hơn ở nhóm bệnh so với ở nhóm chứng, điều này cũng tương tự như khi so sánh tần số alen C với tần số alen T khi ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Tuy nhiên, sự sai khác để khẳng định về mối liên quan giữa locus rs2236722 với nguy cơ ung thư vú là chưa đủ mức có ý nghĩa thống kê.

#### 4. Thảo luận

Kết quả nghiên cứu của Farzaneh và cs (2016) ở phụ nữ Iran [10], nghiên cứu của Yang và cs (2015) [12], Chen và cs (2008) [2] ở phụ nữ Trung Quốc và của Samson [12] ở phụ nữ Ấn Độ cho thấy những phụ nữ mang kiểu gen CC hoặc CT có nguy cơ mắc ung thư vú cao hơn so với phụ nữ mang kiểu gen TT tại SNP rs10046 của gen *CYP19A1*. Nghiên cứu của Yoshimoto và cs (2011) cho rằng alen C có thể coi là yếu tố dự báo nguy cơ ung thư vú ( $p = 0,007$ ) [13]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Kristensen và cs (2000) ở phụ nữ Na Uy, kết

luận rằng phụ nữ có alen C tại SNP rs10046 có nguy cơ mắc ung thư vú giảm so với phụ nữ có alen T [6]. Nghiên cứu của Zins và cs gần đây, kiểu gen TT được cho là làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ tuổi dưới 50, nhưng không làm tăng nguy cơ mắc ở nhóm bệnh nhân tuổi trên 50 [14]. Các nghiên cứu của Ghisari và cs (2014) ở phụ nữ bản địa (sinh sống tại vùng Bắc cực) [15], Ralp và cs (2007) ở Mỹ [16], Dunning và cs (2004) [4] ở phụ nữ Bồ Đào Nha, đều kết luận SNP rs10046 của gen *CYP19A1* không có ảnh hưởng nào đến nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ. Trong nghiên cứu này, SNP rs10046 cũng không có ảnh hưởng đến nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam.

Đa hình của gen *CYP19A1* tại rs 2236722 là một đa hình hiếm gặp. Kiểu gen đồng hợp tử CC chỉ có ở một số ít người, như người Hawaii (2,1%) [9] và Nhật Bản (2,9%) [16]. Nghiên cứu của Hirose và cs (2004), đã chỉ ra rằng phụ nữ Nhật (trước tuổi mãn kinh) có kiểu gen CC và TC có nguy cơ mắc ung thư vú cao gấp 1,63

lần so với phụ nữ có kiểu gen TT (OR= 1,63, 95% CI = 0,77–3,44) [5]. Một nghiên cứu khác của Bora và cs (2010) kết luận, kiểu gen TT là kiểu gen bảo vệ, người mang alen C có nguy cơ mắc ung thư vú tăng [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Miyoshi và cs (2000), kết luận rằng người có kiểu gen CC hoặc CT giảm nguy cơ mắc ung thư vú so với phụ nữ có kiểu gen TT (OR=0,39; 95% CI=0,17–0,89) [8]. Các nghiên cứu khác đã công bố thường sử dụng cỡ mẫu từ 250 – 500 cá thể. Trong nghiên cứu này, kiểu gen CC của gen *CYP19A1* tại SNP rs2236722 không xuất hiện trong nhóm mẫu nghiên cứu và kết quả cho thấy SNP rs2236722 không liên quan với nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam.

Những kết luận khác nhau trong các nghiên cứu về SNP có thể là do sự khác biệt về quần thể, dân tộc nghiên cứu và cỡ mẫu nghiên cứu.

## 5. Kết luận

Tần số alen C và T tại SNP rs10046 của gen *CYP19A1* tương ứng là 38% và 62% ở nhóm đối chứng; 47,50% và 52,50% ở nhóm mắc bệnh. Tại SNP rs2236722 của gen *CYP19A1*, tần số alen T và C tương ứng là 97% và 3% ở nhóm đối chứng; 95% và 5% ở nhóm mắc bệnh; tần số kiểu gen TT và TC ở nhóm chứng tương ứng là 90% và 10%, ở nhóm bệnh là tương ứng là 94% và 6%. Tóm lại, các locus SNP rs10046 và SNP rs2236722 của gen *CYP19A1* không liên quan đến nguy cơ mắc ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam trong nhóm mẫu của nghiên cứu này.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Bora M. T., Tülin Ö., Halil I. K., Sennur I., Calay Z., Oğuz Ö., Turgay I. (2010), “*CYP17* (T-34C) and *CYP19* (Trp<sup>39</sup>Arg) Polymorphisms and their Cooperative Effects on Breast Cancer Susceptibility”, *In vivo*, 24, pp.71–74.
- [2] Henderson B. E., Ross R., Bernstein L. (1988), “Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture”, *Cancer Research*, 48, pp.246–253.
- [3] Chen C., Sakoda L. C., Doherty J. A., Loomis M. M., Fish S., Ray R. M. (2008), “Genetic variation in *CYP19A1* and risk of breast cancer and brocystic breast conditions among women in Shanghai, China”, *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 17(12), pp.3457–3466.
- [4] Dunning A. M., Dowsett M., Healey C. S., Tee L., Luben R. N., Folkard E., Novik K. L., Kelemen L., Ogata S., Pharoah P. D., Easton D. F., Day N. E., Ponder B. A. (2004), “Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women”, *J. Natl. Cancer Inst.*, 96(12), pp.936–945.
- [5] Hirose K., Matsuo K., Toyama T. (2004), “The *CYP19* gene codon 39 Trp/Arg polymorphism increases breast cancer risk in subsets of premenopausal Japanese”, *Cancer Epidemiol BiomarkPrev*, 13, pp.1407–1411.
- [6] Kristensen V. N., Harada N., Yoshimura N., Haraldsen E., Lonning P. E. (2000), “Genetic variants of *CYP19* (aromatase) and breast cancer risk”, *Oncogene*, 19, pp.1329–1333.
- [7] Lunardi G., Piccioli P., Bruzzi P., Notaro R., Lastraioli S., Serra M. (2013), “Plasma estrone sulfate concentrations and genetic variation at the *CYP19A1* locus in postmenopausal women with early breast cancer treated with letrozole”, *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(1), pp.167–174.
- [8] Miyoshi Y., Iwao K., Ikeda N., Egawa C., Noguchi S., (2000), “Breast cancer risk associated with polymorphism in *CYP19* in Japanese women”, *Int J Cancer*, 89, pp.325–328.
- [9] Pineda B., García-Pérez M.Á., Cano A., Lluch A., Eroles P. (2013), “Associations between Aromatase *CYP19* rs10046 Polymorphism and Breast Cancer Risk: From a Case-Control to a Meta-Analysis of 20.098 Subjects”, *PLoS One*, 8(1), pp.1–9.
- [10] Farzaneh F., Noghabaei G., Barouti E., Pouresmaili F., Jamshidi J., Fazeli A. (2016), “Analysis of *CYP17*, *CYP19* and *CYP1A1* gene polymorphisms in Iranian women with breast cancer”, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17, pp.23–26.
- [11] Yang L., Wang X. Y., Li Y. T., Wang H. L., Wu T., Wang B. (2015), “*CYP19* gene polymorphisms and the susceptibility to breast cancer in Xinjiang Uigur women”, *Genetics and Molecular Research*, 14(3), pp.8473–8482.
- [12] Samson M., Rama R., Swaminathan R., Sridevi V., Nancy K. N., Rajkumar T., (2009), “*CYP17* (T-34C), *CYP19* (Trp39Arg), and *FGFR2* (C-



- 906T) polymorphisms and the risk of breast cancer in South Indian women”, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10, pp.111–116.
- [13] Yoshimoto N., Nishiyama T., Toyama T., Takahashi S., Shiraki N., Sugiura H., (2011), “Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor positive breast cancer in Japanese women”, *Cancer Science*, 102(11), pp.2065–2072.
- [14] Zins K., Mogg M., Schneeberger C., Abraham D., (2014), “Analysis of the rs10046 polymorphism of aromatase (CYP19) in premenopausal onset of human breast cancer”, *International Journal of Molecular Sciences*, 15(1), pp.712–724.
- [15] Ghisari M., Eiberg H., Long M. (2014), “Polymorphisms in phase I and phase II genes and breast cancer risk and relations to persistent organic pollutant exposure: A case-control study in Inuit women”, *Environmental Health*, 13(1), pp.19.
- [16] Ralph D. A., Zhao L. P., Aston C. E., Manjeshwar S., Pugh T. W. (2007), “Age-specific association of steroid hormone pathway gene polymorphisms with breast cancer risk”, *Cancer*, 109, pp.1940–1948.

## The Association of Some Single Nucleotide Polymorphisms of *CYP19A1* Gene with Breast Cancer in Vietnamese Women

Pham Thi Huyen<sup>1</sup>, Tran Thi Thuy Anh<sup>2</sup>, Nguyen Thi Hong Van<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Thai Binh University of Pharmacy and Medicine, Vietnam*

<sup>2</sup>*VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam*

**Abstract:** The *CYP19A1* gene encoding aromatase P450, a key enzyme in estrogen metabolism, catalyzes the conversion of testosterone to estradiol and androstenedione to estrone. It is generally believed that polymorphisms in genes encoding key enzymes involved in these pathways could affect the activity of enzymes, which can change the level of endogenous hormones. Therefore, genetic polymorphisms in hormone-related genes could increase the breast cancer susceptibility. In this study, 60 breast cancer women’s blood samples and 50 control blood samples were analyzed to identify the genotype frequencies at SNP loci rs10046 C>T and rs2236722 Trp39Arg (T>C) on *CYP19A1* using PCR-RFLP and PCR-CTPP, respectively. The data were analyzed to determine the association between these polymorphism loci and susceptibility to breast cancer. The result shows that, the genotype frequencies at SNP rs10046 in the controls were CC (14%), CT (48%), TT (38%); in the infected group were CC (18.33%), CT (58.33%) and TT (23.34%); and at SNP rs2236722, in the control group: TT (94%), TC (6%); in the infected group: TT (90%), TC (10%). The OR analysis of the gene carrying the CC and TC genotypes compared with TT genotype at both loci (OR=2.01; 95% CI=0.87–4.67 with rs10046 and OR = 1.74; 95%CI= 0.40 – 7.42 with rs2236722) indicated that these SNP loci in *CYP19A1* had no effect on breast cancer susceptibility.

**Keywords:** Breast cancer, SNP, rs10046, rs2236722, *CYP19A1* gene