**TÓM TẮT THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: **NGHIÊN CỨU MỨC ĐỘ METHYL HÓA CỦA MỘT SỐ GEN   
LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH UNG THƯ VÚ VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG**

Ngành: Công nghệ sinh học

Mã số ngành: 62420201

Họ tên nghiên cứu sinh: Trương Kim Phượng

Khóa đào tạo: năm 2013 (Đợt 2)

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Lê Huyền Ái Thúy

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQG.HCM

1. **TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN**

Khảo sát mức độ methyl hóa của một số gen liên quan đến bệnh ung thư vú và ung thư cổ tử cung, nghiên cứu đã được thực hiện bằng: phân tích tổng hợp (meta-analysis) kết hợp thực nghiệm (nghiên cứu ca chứng), nhằm khảo sát tính chất methyl hóa bất thường tại các đảo CpG thuộc vùng promoter của các gen ức chế khối u; các gen *BRCA1*, *p16INK4a*, *cyclin D2*, *GSTP1* và *RASSF1A* (ung thư vú) và *DcR1*, *p16INK4a*, *DAPK*, *RARβ* và *APC* (ung thư cổ tử cung).

Kết quả phân tích tổng hợp ghi nhận sự tương quan mạnh giữa tính chất methyl hóa vượt mức (hypermethylation) tại các đảo CpG thuộc vùng promoter các gen *BRCA1*, *cyclin D2, p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* và bệnh ung thư vú; cũng như sự tương quan mạnh giữa tính chất methyl hóa vượt mức (hypermethylation) tại các đảo CpG thuộc vùng promoter các gen *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* và bệnh ung thư cổ tử cung.

Kết quả thực nghiệm trên mẫu bệnh phẩm người bệnh Việt Nam ghi nhận: tính chất methyl hóa bất thường tại đảo CpG thuộc vùng promoter các gen *BRCA1*, *cyclin D2*, *p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* lần lượt là 82,1%, 62,1%, 49,5%, 43,2%, 42,1% trên mẫu bệnh mô ung thư vú và 0%, 10%, 15%, 0%, 15% trên bộ mẫu mô (vú) lành. Tính chất hypermethylation xảy ra trên bất kỳ 1 trong 5 gen mục tiêu (MI≥0,2) là 100%.

Tính chất methyl hóa bất thường tại đảo CpG thuộc vùng promoter các gen *APC*, *DcR1*, *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* lần lượt là 75%, 50%, 63,9%, 66,7%, 77,8% trên bộ mẫu dịch phết tế bào cổ tử cung nhiễm HPV (Human papilloma virus) type độc; 12,5%, 16%, 8%; 12%, 4% trên bộ mẫu dịch phết tế bào cổ tử cung nhiễm HPV type lành; 30%, 14,6%, 22,9%, 2,1%, 2,1% trên bộ mẫu dịch phết tế bào cổ tử cung không nhiễm HPV. Tính chất hypermethylation xảy ra trên bất kỳ 1 trong 4 gen mục tiêu *DcR1*, *p16INK4α*, *DAPK* và *RARβ* (MI≥0,25) là 100%.

1. **NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN**

Các kết quả của luận án đóng góp cơ sở dữ liệu khoa học cho lĩnh vực nghiên cứu ung thư vú và cổ tử cung ở cấp độ phân tử, tập trung vào tính chất epigenetic - hypermethylation.

* Tần số methyl hóa cao vượt mức ở các gen ức chế khối u *BRCA1*, *cyclin D2, p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* có tính tương quan mạnh với ung thư vú, người bệnh Việt Nam.
* Tần số methyl hóa cao vượt mức ở các gen ức chế khối u *APC*, *DcR1*, *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* có tính tương quan mạnh với tiền ung thư cổ tử cung, người bệnh Việt Nam.

1. **CÁC ỨNG DỤNG/KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGÕ TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU**

Việc phân tích kết hợp tính chất hypermethylation của nhóm các gen ức chế khối u (5 gen cho ung thư vú và 5 gen cho ung thư cổ tử cung) đã cung cấp một cơ sở khoa học về tính chất epigenetic này - xác định được yếu tố nguy cơ mang tính đặc trưng ở bệnh ung thư vú và tiền ung thư cổ tử cung ở người Việt Nam. Cơ sở khoa học về tính chất epigenetic này làm tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo trên nhiều loại mẫu lâm sàng khác nhau, nhiều cộng đồng dân cư với điều kiện sinh môi khác nhau, nhằm hướng tới việc sử dụng chúng như một dấu chứng sinh học đặc trưng cho từng bệnh ung thư, xác nhận cơ sở khoa học cho các thử nghiệm lâm sàng trong tiên đoán, chẩn đoán sớm, thử nghiệm các phương thức điều trị bệnh mới, trên người bệnh Việt Nam.

Vấn đề cần được tiếp tục nghiên cứu:

* Tiếp tục phát triển nghiên cứu, tập trung vào loại mẫu không xâm lấn như huyết thanh, nước tiểu, v.v, ... thu nhận từ các bệnh nhân nghi ngờ mắc ung thư vú hay ung thư cổ tử cung, hoặc ung thư vú hay ung thư cổ tử cung ở các giai đoạn sớm (I hoặc II) nhằm củng cố các dữ liệu phân tử này.
* Tiến tới ứng dụng kết quả nghiên cứu trong việc thiết kế các chương trình nghiên cứu mang tính thử nghiệm lâm sàng như sàng lọc hay chẩn đoán sớm bệnh, hoặc thử nghiệm các phương pháp chẩn đoán hay điều trị dựa trên tính chất epigenetic – hypermethylation trên các gen ức chế khối u này.

|  |  |
| --- | --- |
| **Cán bộ hướng dẫn**  **Lê Huyền Ái Thúy** | **Nghiên cứu sinh**  **Trương Kim Phượng** |
| **XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**  **KT. HIỆU TRƯỞNG**  **PHÓ HIỆU TRƯỞNG**  **Trần Lê Quan** | |

**THESIS INFORMATION**

Thesis title: **STUDY ON HYPERMETHYLATION OF CANDIDATE GENES IN BREAST CANCER AND CERVICAL CANCER**

Speciality: Biotechnology

Code: 62420201

Name of PhD student: Trương Kim Phượng

Academic year: 2013 (Second course)

Supervisor: Assoc. Prof. PhD. Le Huyen Ai Thuy

At: VNUHCM - University of Science

1. **SUMMARY**

This study is performed to evaluate the hypermethylation status of the promoter of breast cancer-related and cervical cancer-related tumor suppressor genes through: (1) meta-analysis; and (2) case-control study. The candidate genes, which are associated to the breast cancer tumorigenesis, are *BRCA1*, *p16INK4a*, *cyclin D2*, *GSTP1* and *RASSF1A*; and are associated to the cervical cancer tumorigenesis, are *DcR1*, *p16INK4a*, *DAPK*, *RARβ* and *APC*, respectively.

As the results, based on the meta-analysis, it demonstrates that there are the strong correlation between the hypermethylation of *BRCA1*, *Cyclin D2*, *p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* and breast cancer; as well as the strong correlation between the hypermethylation of *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* and cervical cancer.

Based on the results of case-control study, the frequency of hypermethylation of *BRCA1*, *cyclin D2*, *p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* are 82,1%, 62,1%, 49,5%, 43,2%, 42,1%, in Vietnamese breast cancer tissue samples, and 0%, 10%, 15%, 0%, 15% in non-cancerous samples, respectively. In particular, the aberrant methylation in one of five candidate genes (MI≥0,2) is 100% in cancer samples. The frequency of hypermethylation of *APC*, *DcR1*, *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* are 75%, 50%, 63,9%, 66,7%, 77,8% in high-risk human papilloma virus (HPV) infected Pap’ smear samples, 12,5%, 16%, 8%; 12%, 4% in low-risk HPV infected Pap’ smear samples, and 30%, 14,6%, 22,9%, 2,1%, 2,1% in non-HPV infected Pap’ smear samples, respectively. Notably, DNA hypermethylation in one of four candidate genes (MI ≥0,25) is 100% in high-risk HPV infected Pap’ smear samples.

1. **NOVELTY OF THESIS**

The results of current study provided the scientific premises of breast cancer and cervical cancer at molecular level, focusing in the characteristic of hypermethylation:

* The high frequencies of hypermthylation of tumor suppressor genes, including *BRCA1*, *cyclin D2, p16INK4α*, *GSTP1*, *RASSF1A* are significantly associated with Vietnamese breast cancer patients.
* The high frequencies of hypermthylation of tumor suppressor genes, including *APC*, *DcR1*, *p16INK4α*, *DAPK,* *RARβ* are significantly associated with Vietnamese pre-cervical cancer cancer patients.

1. **APPLICATIONS/APPLICABILTIY/PERSPECTINE**

The combined analysis of hypermethylation of tumor suppressor genes (five candidate genes for breast cancer, and five candidate genes for cervical cancer) provided a better understanding of this characteristic in Vietnamese breast cancer and cervical cancer patients. This scientific information were the prerequisite for further studies on different sources of tumor, ethnicity, etc. in order to find out the potential biomarker and development of novel treatment of cancer for Vietnamese breast cancer and cervical cancer patients.

For further studies:

* Study on the non-/or less- invasive sources of samples, such as serum, blood, etc. as well as on the early stages (stage I and stage II) of breast cancer and cervical cancer.
* Towards the application of current results on the development of clinical trial research programs, including early screening or diagnosis of breast cancer and cervical cancer as well as experiments on the novel therapeutic methods based on the properties of epigenetics – hypermethylation on tumor suppressor genes.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | **SUPERVISORS**  **Le Huyen Ai Thuy** | **PhD STUDENT**  **Truong Kim Phuong** |   **CONFIRMATION OF THE UNIVERSITY OF SCIENCE**  **VICE PRESIDENT**  **Tran Le Quan** |