

ĐẶC ĐIỂM METHYL HÓA CÁC GEN SỬA CHỮA SAI HỒNG DNA TRONG UNG THƯ VÚ

Vương Diệu Linh¹, Trần Hữu Thiện², Nguyễn Thị Việt An²,
Tạ Văn Tò³, Nguyễn Ngọc Quang⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư; đánh giá mối tương quan giữa methyl hóa DNA với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú.

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 162 mô ung thư vú và 32 mẫu mô vú không ung thư được thu thập tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử (GPB – SHPT), Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Xác định methyl hóa DNA bằng MS-PCR, đánh giá tương quan đặc điểm methyl hóa DNA và một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân bằng kiểm định Chi-square và Fisher. Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm GPB-SHPT, Bệnh viện K từ 12/2020– 12/2021.

Kết quả: Tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mô ung thư vú và mô vú không ung thư lần lượt là 53.7%; 22.8%; 38.9% và 12.5%;

15.6%; 6.25%. Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư cao hơn mô không ung thư ($p < 0.05$). Có mối liên quan giữa methyl hóa BRCA1 và bộc lộ HER2, methyl hóa MLH1 và bộc lộ Ki67. Methyl hóa MGMT thường xảy ra ở những trường hợp không bộc lộ ER, PR.

Kết luận: Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư vú khác biệt có ý nghĩa so với mẫu vú không ung thư. Mức độ methyl hóa các gen sửa chữa DNA trong nghiên cứu có liên quan đến sự bộc lộ một số dấu ấn ở bệnh nhân ung thư vú.

Từ khóa: Gen sửa chữa sai hồng DNA, methyl hóa DNA, ung thư vú.

SUMMARY

ABERRANT METHYLATION OF DNA REPAIR GENES IN BREAST CANCER

Objectives: This study evaluated the DNA hypermethylation of DNA repair genes including BRCA1, MLH1, and MGMT; clarified their correlation with clinicopathological parameters of breast cancer from Vietnamese patients.

Materials and methods: The methylation frequencies of BRCA1, MLH1 and MGMT were analyzed by methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) in 162 specimens of breast carcinomas and 32 specimens of benign breast disease. Chi-square and Fisher's tests were used to determine the methylation level of each gene and clinicopathological characteristics.

Results: The methylations of BRCA1, MLH1 and MGMT of tumor tissues and benign tissues were found in 53.7; 22.8; 38.9 and 12.5; 15.6; 6.25 percent, respectively. BRCA1 and MGMT methylation were higher concordances in

¹TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Sinh viên, Viện nghiên cứu và đào tạo Việt-Anh, Đại học Đà Nẵng

³PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

⁴TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vương Diệu Linh

Email: linhvuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

tumor tissues ($p < 0.05$). The methylation of BRCA1 and MLH1 was found to be significantly associated with HER2 and Ki67 biomarkers. MGMT methylation was inversely correlated with ER and PR expression.

Conclusion: The methylation of BRCA1 and MGMT were significantly higher in breast cancer tissues compared with benign breast disease. In this study, the methylation of DNA repair genes was correlated with immunohistochemistry biomarkers.

Keywords: DNA repair genes, DNA methylation, breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ác tính phổ biến nhất ở nữ giới và là nguyên nhân gây ra gần nửa triệu ca tử vong mỗi năm. Tiến bộ sinh y học hiện đại cung cấp những hiểu biết cụ thể về đặc điểm phân tử của khối u[4]. Khoảng 5 - 10% ung thư vú di truyền xuất phát chủ yếu từ đột biến gen BRCA1/2 và một số gen khác. Phần lớn các trường hợp còn lại (90 - 95%) phát sinh do các đột biến mắc phải và biến đổi di truyền ngoại gen[4]. Những hiểu biết về di truyền ngoại gen góp phần làm rõ cơ chế phát sinh cũng như cải thiện phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị ung thư[4-6]. Ở tế bào ung thư, các đảo CpG trong vùng promoter có thể bị methyl hóa dẫn đến thay đổi biểu hiện và ức chế hoạt động của gen ức chế khối u. Trong ung thư vú, hơn 40 gen được chứng minh là bị bất hoạt bởi quá trình methyl hóa bao gồm những gen liên quan đến sửa chữa DNA, điều hòa chu kỳ tế bào, ức chế khối u, kết dính tế bào và tín hiệu tế bào[4]. Hệ thống sửa chữa DNA của tế bào đóng vai trò quan trọng trong ức chế hình thành tế bào ác tính. Các gen mã hóa protein liên quan đến sửa chữa DNA bao gồm MLH1, MGMT, BRCA1/2...[4-5,8].

Gen BRCA1 mã hóa một protein liên quan đến sửa chữa đứt gãy sợi đôi DNA, điều hòa phiên mã kiểm soát chu kỳ tế bào và tái cấu trúc nhiễm sắc thể[2,8]. Methyl hóa quá mức vùng promoter BRCA1 dẫn đến ức chế biểu hiện BRCA1, phát sinh ung thư vú[2]. Gen MLH1 mã hóa protein sửa chữa bắt cặp sai. Quá trình sửa chữa bắt cặp sai DNA của MLH1 xảy ra đồng thời với sự sao chép DNA, để sửa chữa các thiếu sót trong chức năng của DNA polymerase. MLH1 là 1 trong 7 thành viên hoạt động phối hợp với nhau trong hệ thống sửa chữa bắt cặp sai (Mismatch Repair – MMR). Ở các tế bào có hiện tượng thiếu hụt hệ thống MMR mang tỷ lệ đột biến cao hơn 100 lần so với tế bào bình thường[5]. Các biến đổi của hệ thống MMR bao gồm đột biến gen, methyl hóa quá mức, ức chế phiên mã hay thay đổi biểu hiện protein đã được quan sát trên bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính và ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính[2,5]. Ngoài MLH1, MGMT mã hóa methyltransferase O6 methylguanine-DNA tham gia sửa chữa tổn thương DNA do bị alkyl hóa. Phản ứng alkyl hóa dẫn đến hình thành nhóm methyl (CH₃-) ở vị trí O6 của guanine. O6-methylguanine có xu thế bắt cặp với thymine hơn là cytosine, do vậy thúc đẩy đột biến G-C thành A-T. MGMT sửa chữa sai hỏng này và bảo vệ DNA bằng cách chuyển nhóm methyl thành cysteine[6].

Hiện nay, methyl hóa DNA được nghiên cứu rộng rãi với vai trò như dấu ấn sinh học cho bệnh nhân ung thư[4]. Đánh giá đặc điểm methyl hóa DNA đồng thời một số gen có thể tăng đáng kể độ nhạy phát hiện ung thư mà không ảnh hưởng đến tính đặc hiệu. Chẳng hạn, phân tích methyl hóa 7 gen có khả năng dự đoán tiến triển ung thư vú với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 100%; trong khi

đó nếu phân tích riêng lẻ từng gen, độ nhạy và độ đặc hiệu đạt tương ứng 63 - 79% và 53 - 84%[4]. Bên cạnh đó, phân tích tổng hợp các biến đổi di truyền cho thấy rất nhiều đột biến gen được tìm thấy trong ung thư vú, chủ yếu liên quan đến hệ thống sửa chữa sai hỏng trong tế bào. Mặt khác, tần suất đột biến gen BRCA1 ở bệnh nhân ung thư vú Việt Nam tương đối thấp. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm với mục tiêu: (1) Đánh giá tỷ lệ methyl hóa ba gen tham gia quá trình sửa chữa sai hỏng DNA là BRCA1, MLH1, MGMT và (2) Phân tích mối tương quan giữa tình trạng methyl hóa các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 162 mẫu mô ung thư vú được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K.

- 32 mẫu mô vú không ung thư được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh phẩm đủ chất lượng (chứa ít nhất 30% tế bào u đảm bảo cho phân tích sinh học phân tử); còn đủ khối nền và tiêu bản H&E, được nhuộm 4 dấu ấn hóa mô miễn dịch (ER, PR, HER2, Ki67).

- Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh phẩm không đủ chất lượng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu tiện lợi được tiến hành tại Trung tâm GPB & SHPT từ 12/2020 – 12/2021.

- Xử lý bisulfite DNA tổng số: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô ung thư vú và mẫu mô vú không ung thư bằng QIAamp DNA FFPE Kit (Qiagen, Valencia, CA).

500ng DNA tổng số được xử lý bisulfite theo hướng dẫn của EpiTect Bisulfite Kit (Qiagen, Valencia, CA). Hiệu suất của quá trình xử lý bisulfite được đánh giá thông qua phản ứng PCR khuếch đại gen đơn bản β -globin.

- Xác định methyl hóa DNA: Methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT được phân tích bằng phương pháp PCR đặc hiệu methyl (MS-PCR). Phản ứng khuếch đại sử dụng khuôn là DNA đã được xử lý bisulfite cùng với các cặp mồi đặc hiệu tương ứng với trình tự methyl hóa và không methyl hóa cho mỗi gen. Sản phẩm của MS-PCR được điện di trên gel polyacrylamide 8%.

- Xử lý số liệu: Phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS 22.0 nhằm phân tích tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mẫu ung thư vú và mẫu mô vú không ung thư; đồng thời đánh giá tương quan giữa methyl hóa các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân thông qua kiểm định Chi-square và Fisher. Đạo đức nghiên cứu: Đề tài tuân theo Hội đồng y đức Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú được tóm tắt trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình của 162 bệnh nhân khi chẩn đoán có ung thư vú là 50.8 tuổi (từ 23 đến 82 tuổi). Theo phân típ mô học, 82.1% khối u là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập; 35.8% bệnh nhân có sự di căn hạch Lympho; 74.7% các khối u có đường kính nhỏ hơn 5cm. Ngoài ra, đặc điểm hóa mô miễn dịch các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67 của bệnh nhân ung thư vú được thể hiện trong Bảng 1. Ngoài ra, 32 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân

được chẩn đoán không ung thư có độ tuổi trung bình là 40.2 tuổi (từ 24 đến 79 tuổi).

3.2. Tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1 và MGMT trên mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên 162 mẫu ung thư vú trong nghiên cứu lần lượt là 53.7%; 22.8% và 38.9%; trong khi đó ở nhóm mô vú không ung thư tỷ lệ tương ứng là 12.5%; 15.6% và 6.25% (Bảng 2). Bên cạnh đó, methyl hóa ít nhất 1 trong 3 gen BRCA1, MLH1, MGMT ở mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư lần lượt là 112/162 (69.1%) và 9/32 (28.1%). Ngoài ra, 15/162 mẫu ung thư vú và 0/32 mẫu mô vú không ung thư có hiện tượng methyl hóa trên cả 3 gen nghiên cứu. Methyl hóa BRCA1 và MGMT có sự khác biệt có ý nghĩa giữa mô vú ung thư và mô vú không ung thư ($p < 0.01$).

3.3. Tương quan methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT và một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú

Tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với một số đặc điểm bệnh

học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú được trình bày trong Bảng 1. Không có mối tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với yếu tố tuổi và kích thước khối u của bệnh nhân ($p > 0.05$). Trong số 87 mẫu bệnh phẩm có methyl hóa BRCA1, 82 bệnh nhân thuộc dạng ung thư vú thể ống xâm nhập, chiếm >94%. Ngoài ra, methyl hóa BRCA1 chủ yếu xuất hiện ở các trường hợp có di căn hạch Lympho với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Khi đánh giá độ mô học, methyl hóa BRCA1 có xu hướng xảy ra phổ biến ở độ mô học III, so với các độ mô học I, II cũng như các bệnh phẩm không đánh giá được độ mô học. Phân tích đặc điểm hóa mô miễn dịch các dấu ấn ER, PR, HER-2 và Ki-67 nhận thấy methyl hóa MGMT có mối liên hệ với các trường hợp không bộc lộ dấu ấn ER, PR và methyl hóa MLH1 thường xảy ra ở các bệnh nhân bộc lộ Ki-67 ở mức độ thấp ($< 20%$); trong khi đó methyl BRCA1 có tương quan thuận với bộc lộ HER-2 ($p < 0.05$).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú

Đặc điểm	N (%)	Methyl BRCA1		Giá trị p	Methyl MLH1		Giá trị p	Methyl MGMT		Giá trị p
		Có	Không		Có	Không		Có	Không	
N	162 (100)	87	75		37	125		63	99	
Tuổi				0.911			0.826			0.203
< 50.8	77 (47.5)	41	36		17	60		26	51	
> 50.8	85 (52.5)	46	39		20	65		37	48	
Phân típ mô học				< 0.01			0.854			0.072
TOXN	133 (82.1)	82	51		30	103		56	77	
Loại khác	29 (17.9)	5	24		7	22		7	22	
Độ mô học				< 0.01			0.072			< 0.01
1	4 (2.5)	1	3		3	1		3	1	
2	79 (48.8)	43	36		15	64		25	54	

3	56 (34.5)	40	16		15	41		32	24	
Không xác định	23 (14.2)	3	20		4	19		3	20	
Di căn hạch Lymph										
Có	58 (35.8)	44	14	0.01	12	46	0.626	25	33	0.411
Không	104 (64.2)	43	61		25	79		38	66	
Kích thước U										
< 5cm	121 (74.7)	67	54	0.655	31	90	0.126	47	74	0.922
≥ 5cm	20 (12.3)	10	10		2	18		8	12	
Không xác định	21 (13.0)	10	11		4	17		8	13	
ER										
Âm tính	69 (42.6)	40	29	0.348	11	58	0.072	41	28	< 0.01
Dương tính	93 (57.4)	47	46		26	67		22	71	
PR										
Âm tính	88 (54.3)	49	39	0.582	15	73	0.055	44	44	< 0.01
Dương tính	74 (45.7)	38	36		22	52		19	55	
HER2										
Âm tính	95 (58.6)	42	53	0.01	19	76	0.305	32	63	0.106
Dương tính	67 (41.4)	45	22		18	49		31	36	
Ki67										
< 20%	41 (25.3)	21	20	0.712	15	26	0.05	13	28	0.275
≥ 20%	121 (74.7)	66	55		22	99		50	71	

Bảng 2. Tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư

Loại mẫu	Gen BRCA1		Gen MLH1		Gen MGMT	
	Methyl	Không methyl	Methyl	Không methyl	Methyl	Không methyl
Mẫu ung thư vú (n = 162)	87	75	37	125	63	99
Mẫu vú không ung thư (n=32)	4	28	5	27	2	30
Giá trị p	< 0.00001		0.365		0.004	

IV. BÀN LUẬN

Những thay đổi di truyền liên quan đến ung thư vú, bao gồm khuếch đại gen, mất đoạn, đột biến điểm, sắp xếp lại nhiễm sắc thể và thể dị bội, đã được nghiên cứu rộng rãi. Bên cạnh đó, thay đổi di truyền ngoại gen được xem là nguyên nhân chính dẫn tới phát sinh ung thư vú. Trong số các dấu ấn di

truyền ngoại gen, sự phân bố bất thường của quá trình methyl hóa DNA được biết là đóng vai trò quan trọng trong bệnh ung thư, bằng cách thay đổi biểu hiện gen, ghép nối và ổn định bộ gen[4]. Phân tích đặc điểm phân tử khối u trở thành xu hướng của sinh y học hiện đại cùng với điều trị đa mô thức, hướng tới y học cá thể hóa cho từng bệnh nhân ung

thư. Hiện nay, những thay đổi methyl hóa DNA liên quan đến ung thư vú đã được nghiên cứu rộng rãi bằng nhiều phương pháp khác nhau hỗ trợ phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Các liệu pháp điều trị ung thư vú hiện đang được tập trung vào việc đảo ngược quá trình methyl hóa DNA bất thường và acetyl hóa histone của các gen ức chế khối u cũng như gen liên quan đến đáp ứng điều trị. Dựa vào đặc điểm methyl hóa của một hoặc một vài gen có thể phân biệt mô ung thư và mô liền kề không ung thư hoặc mô ung thư ở các giai đoạn bệnh khác nhau[3,4]. Trong số các gen có hiện tượng methyl hóa bất thường, các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA bao gồm BRCA1, MLH1, MGMT thường tham gia vào quá trình phát sinh ung thư, trong đó có ung thư vú. Vì vậy, trạng thái methyl hóa của những gen này được xem như dấu ấn sinh học tiềm năng hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng cho bệnh nhân ung thư.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở bệnh nhân ung thư vú Việt Nam và mẫu mô không ung thư sử dụng kỹ thuật MS-PCR, là một trong số các phương pháp phổ biến. Hiện tượng methyl hóa 3 gen này xảy ra ở cả mẫu ung thư vú với tần suất 53.7%; 22.8%; 38.9% và mẫu mô vú không ung thư với tần suất 12.5%; 15.6%; 6.25%. Tuy nhiên, methyl hóa BRCA1 và MGMT có liên quan đáng kể với khối u ($p < 0.05$) (Bảng 2), tương đồng với báo cáo của Paydar và cs. (2019)[6]. Không có sự khác biệt về methyl hóa MLH1 giữa mẫu mô ung thư và mẫu mô không ung thư. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, tần suất methyl hóa BRCA1 trong nghiên cứu này tương đối cao[4]. Sự khác biệt về tần suất methyl hóa các gen sửa chữa sai hỏng DNA bao gồm

BRCA1, MLH1, MGMT có thể liên quan đến một số yếu tố, bao gồm: kỹ thuật sử dụng phân tích methyl hóa, loại mẫu bệnh phẩm nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu, đặc điểm về chủng tộc và vùng địa lý...[1,3-5,7-8].

Mối tương quan đáng kể giữa đặc điểm methyl hóa với các đặc điểm mô bệnh học bao gồm phân tít ung thư vú và tình trạng di căn hạch Lymph được quan sát ở BRCA1; độ mô học với methyl hóa BRCA1 và MGMT (Bảng 1). Kết quả thu được tương tự với các báo cáo ở bệnh nhân Hàn Quốc, Trung Quốc và Thái Lan, gợi ý rằng methyl hóa BRCA1 liên quan chặt chẽ đến sự tiến triển cũng như xâm lấn, di căn ở giai đoạn muộn của bệnh nhân ung thư vú[1,3,7]. Ngoài ra, methyl hóa MLH1 hoàn toàn ngẫu nhiên với các đặc điểm bệnh nhân ung thư vú, khác biệt so với nghiên cứu của Naqvi R.A. và cs. (2008) khẳng định methyl hóa MLH1 liên quan đáng kể với bệnh nhân giai đoạn muộn và di căn hạch Lympho[5]. Phân tích mối liên hệ giữa methyl hóa DNA với các dấu ấn hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân ung thư vú, chúng tôi nhận thấy methyl hóa MGMT thường xảy ra ở các trường hợp không biểu hiện ER, PR; trong khi đó methyl hóa BRCA1 tương quan với bộc lộ HER-2, methyl hóa MLH1 thường xuất hiện ở các bệnh nhân có Ki-67 biểu hiện ở mức độ thấp. Kết quả này có sự khác biệt so với công bố của Daniels S.L. và cs. (2016) cho rằng methyl hóa BRCA1 phổ biến ở các trường hợp âm tính ER, PR, HER-2[2]. Đề tài lựa chọn MS-PCR để đánh giá trạng thái methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở bệnh nhân ung thư vú với ưu điểm đơn giản, độ nhạy cao và tiết kiệm chi phí. Những kết quả ban đầu mở ra hướng nghiên cứu định lượng methyl hóa tại các vị trí CpG trong vùng

promoter của gen BRCA1, MLH1, MGMT của bệnh nhân ung thư vú. Độ tuổi mắc ung thư vú và độ ác tính khối u ở phụ nữ Việt Nam ngày càng tăng. Do đó, việc lựa chọn các dấu chuẩn methyl hóa DNA phù hợp và việc tối ưu hóa các kỹ thuật phát hiện sẽ góp phần đáng kể hỗ trợ chẩn đoán, điều trị ung thư vú hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên 162 mẫu ung thư vú lần lượt là 53.7%; 22.8% và 38.9%. Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư cao hơn đáng kể so với mô không ung thư ($p < 0.05$). Mức độ methyl hóa các gen sửa chữa DNA có liên quan đến sự bộc lộ một số dấu ấn ở bệnh nhân ung thư vú. Cụ thể, methyl hóa BRCA1 và bộc lộ HER2, methyl hóa MLH1 và bộc lộ Ki67. Methyl hóa MGMT xảy ra ở những trường hợp không bộc lộ ER, PR. Mặc dù cỡ mẫu còn hạn chế, kết quả nghiên cứu bước đầu có thể là tiền đề cho các phân tích sâu hơn về ứng dụng các dữ liệu này trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen Y., Zhou J., Xu Y., et al.** (2009). BRCA1 promoter methylation associated with poor survival in Chinese patients with sporadic breast cancer. *Cancer Sci*, 100, 1663-7.
2. **Daniels S.L., Burghel G.J., Chambers P., et al.** (2016). Levels of DNA methylation vary at CpG sites across the BRCA1 promoter, and differ according to triple negative and “BRCA-like” status, in both blood and tumour DNA. *PLoS One*, 11, e0160174.
3. **Jung E.J., Kim I.S., Lee E.Y., et al.** (2013). Comparison of methylation profiling in cancerous and their corresponding normal tissues from Korean patients with breast cancer. *Ann Lab Med*, 33, 431-40.
4. **Li Y., Melnikov A.A., Levenson V., et al.** (2015). A seven-gene CpG-island methylation panel predicts breast cancer progression. *BMC Cancer*, 15, 417-8.
5. **Naqvi R.A., Hussain A., Deo S.S.V. et al.** (2008). Hypermethylation analysis of mismatch repair genes (hmlh1 and hmsh2) in locally advanced breast cancers in Indian women. *Human Pathology*, vol. 39, no. 5, pp. 672–680.
6. **Paydar P., Asadikaram G., Nejad H., et al.** (2019). Epigenetic modulation of BRCA-1 and MGMT genes, and histones H4 and H3 are associated with breast tumors. *J Cell Biochem*; 120:13726–36.
7. **Saelee P., Chaiwerawattana A., Ogawa K., et al.** (2014). Clinicopathological significance of BRCA1 promoter hypermethylation in Thai breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 10585-9.
8. **Tapia T., Smalley S.V., Kohen P., et al.** (2008). Promoter hypermethylation of BRCA1 correlates with absence of expression in hereditary breast cancer tumors. *Epigenetics*, 3, 157-63.