

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH GEN CYP1A1, GSTM1, GSTT1 VÀ TÌNH TRẠNG SUY GIẢM MIỄN DỊCH TRÊN CÁC ĐỐI TƯỢNG PHƠI NHIỄM CHẤT ĐỘC DA CAM / DIOXIN

NGUYỄN NHƯ NGHĨA⁽¹⁾, UMMOVA N.A.⁽¹⁾, VÕ VIỆT CƯỜNG⁽¹⁾, LÃ THỊ HUYỀN⁽²⁾

I. MỞ ĐẦU

Các ảnh hưởng lâu dài của chất độc Da cam/Dioxin lên cơ thể sống diễn ra ở nhiều mức độ khác nhau, có sự dao động rất lớn giữa các loài, các cá thể, dẫn đến những rối loạn chức năng và bệnh lý ở nhiều mức độ phụ thuộc vào đặc điểm phơi nhiễm, đặc điểm yếu tố di truyền... Quá trình chuyển hóa và đào thải dioxin ra khỏi cơ thể là một quá trình phức tạp với sự tham gia của nhiều enzym khác nhau, trong đó các enzym CYP1A1, GSTM1, GSTT1 có vai trò hết sức quan trọng. Sự đa hình của gen CYP1A1, GSTM1 và GSTT1 đã được các nhà khoa học quan tâm từ lâu. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ mật thiết giữa tính đa hình gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 với cư dân phơi nhiễm các chất ngoại sinh (xenobiotic) và nguy cơ mắc một số loại bệnh liên quan tới dioxin như ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, suy giảm miễn dịch, ban chlor... Nhìn chung sự đa dạng di truyền của các enzym thường không ảnh hưởng nhiều tới biểu hiện hoạt tính xúc tác của enzym. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp các đột biến gen ở các vị trí đặc biệt có thể làm thay đổi sự biểu hiện cũng như chức năng của enzym và được xem như là một yếu tố quan trọng về mức độ nhạy cảm khác nhau của các cá thể dưới tác động của các chất ngoại sinh.

Gen CYP1A1 nằm trên nhiễm sắc thể số 15 của người, thuộc băng 15q22-24, mã hóa cho enzym CYP1A1 xúc tác cho giai đoạn đầu tiên trong quá trình trao đổi chất chuyển hóa các hợp chất ngoại sinh (xenobiotic) không có hoạt tính thành các chất trung gian có hoạt tính. Các chất trung gian có hoạt tính này nếu không được loại bỏ sẽ tương tác với các đại phân tử ADN, ARN, protein... làm tổn thương hoặc làm thay đổi chức năng của chúng, có thể gây ung thư và gây đột biến gen [1], [2]. Trong quần thể người có sự đa hình gen CYP1A1. Cho đến nay hơn 10 alen CYP1A1 đã được biết đến, trong số đó 4 alen được biết đến nhiều hơn cả là: CYP1A1*2, CYP1A1*3, CYP1A1*4, CYP1A1*5. CYP1A1*2 được hình thành từ đột biến thay thế cặp nu: T vị trí 6235 thuộc exon 3 thay thế bởi C không mã hóa của CYP1A1. CYP1A1*3 được hình thành từ đột biến thay thế cặp nu: A vị trí 4889 thuộc exon 7 thay thế bởi G, đột biến này dẫn tới axit amin Ile vị trí 462 được thay thế bằng val, đột biến xảy ra gần vị trí nhân hem nên ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym. Một đột biến thay đổi T thành C xảy ra ở nu 5639 thuộc intron 7 làm xuất hiện thêm một vị trí cắt của enzym *MspI*, đột biến này hình thành nên alen CYP1A1*4. CYP1A1*5 được hình thành do đột biến thay thế C thành A ở nu 4887 ở exon 7 làm thay đổi axit amin Thr ở vị trí 461 thành Asn [3]. Trong nghiên cứu này chúng tôi quan tâm tới sự đa hình của gen CYP1A1 được hình thành do đột biến thay thế cặp nu A ở vị trí 4889 thuộc exon 7 trên gen CYP1A1 thay thế bởi G. Đột biến này dẫn tới axit amin Ile ở vị trí 462 trong enzym CYP1A1 được thay thế bằng val, sự thay đổi này làm thay đổi hoạt tính xúc tác của enzym.

Gen GSTM1 thuộc họ gen GSTM nằm trên NST số 1, băng p.13.3 mã hóa cho emzym GSTM1 tham gia vào pha II của quá trình chuyển hóa các hợp chất chất ngoại sinh; bảo vệ các phân tử ADN, ARN và protein khỏi tổn thương oxi hóa; xúc tác quá trình đào thải các gốc alkyl, superoxidae và PAH ra khỏi cơ thể. Gen GSTM1 có ba alen: GSTM1*0, GSTM1*A, GSTM1*B, trong đó alen GSTM1*0 tương ứng với sự mất đoạn gen GSTM1 trên nhiễm sắc thể do quá trình trao đổi chéo lệch của cặp nhiễm sắc thể tương đồng chứa gen GSTM1. GSTM1*A và GSTM1*B khác nhau bởi một bazơ ở exon 7, hoạt tính xúc tác của các enzym được mã hóa bởi các alen này là giống nhau. Kiểu hình âm tính (GSTM1 null) và ba kiểu hình dương tính (GSTM1*A, GSTM1*B, GSTM1*A,B) là sự kết hợp của các alen GSTM1*0, GSTM1*A, GSTM1*B ở trạng thái đồng hợp tử và dị hợp tử. Gen GSTM1 trở nên đặc biệt được quan tâm trong các nghiên cứu dịch tễ học phân tử khi phát hiện thấy ở quần thể người Causasian với một nửa dân số có kiểu gen dạng đồng hợp tử GSTM1*0. Điều này được giả định là nguyên nhân làm cho người Causasian được xếp vào nhóm nguy cơ cao hơn so với những người chủng tộc khác có kiểu gen GSTM1 dương tính khi tiếp xúc với các chất gây ung thư do cơ thể bị giảm khả năng giải độc [4], [5].

Họ gen teta GST gồm có hai gen GSTT1 và GSTT2, cả hai gen này nằm trên NST số 22, cách nhau 50 kb mã hóa cho emzym GSTT1 và GSTT2. Gen GSTM1 thuộc họ gen GSTM nằm trên NST số 1, băng p.13.3 mã hóa cho emzym GSTM1 tham gia vào pha II của quá trình chuyển hóa các hợp chất chất ngoại sinh; bảo vệ các phân tử ADN, ARN và protein khỏi tổn thương oxi hóa; xúc tác cho quá trình đào thải các gốc alkyl, superoxidae và PAH ra khỏi cơ thể. Gen GSTT1 có sự mất đoạn gen. Alen GSTT1 dạng bình thường được kí hiệu GSTT1*1, dạng mất đoạn được ký hiệu GSTT1*0. Sự kết hợp giữa hai alen GSTT1*1 và GSTT1*0 tạo ra ba kiểu hình: GSTT1+/+; GSTT1+/-; GSTT1-/- . Trong quần thể người, những cá thể có kiểu gen đồng hợp tử của GSTT1*0 thì enzym GSTT1 không được biểu hiện và đây được xem như một nguyên nhân làm giảm khả năng bảo vệ của cơ thể đối với những tác nhân gây ung thư của những cá thể này [6], [7].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về ảnh hưởng lâu dài của chất Da cam/Dioxin đối với sức khỏe con người đã được tiến hành từ nhiều năm nay. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đa phần là điều tra dịch tễ, thăm khám lâm sàng, thu thập và thống kê so sánh bệnh chứng giữa các nhóm phơi nhiễm và không phơi nhiễm, do vậy chưa xác định được mối liên quan trực tiếp của chất Da cam/Dioxin đối với cơ cấu bệnh tật. Để tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình của các gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 với tình trạng sức khỏe của các đối tượng phơi nhiễm chất Da cam/Dioxin ở Việt Nam chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu đa hình gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 với tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng phơi nhiễm chất Da cam/Dioxin”. Việc nghiên cứu này có thể mở ra khả năng tiếp cận mới trong việc điều trị cho các nạn nhân phơi nhiễm chất Da cam/Dioxin. Dưới đây là một số kết quả bước đầu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ 300 cựu chiến binh tuổi đời từ 57-62, tham gia chiến tranh chống Mỹ giai đoạn 1965-1975, có tiền sử tiếp xúc với chất độc Da cam/Dioxin, hiện đang sinh sống tại tỉnh Thái Bình, đã phỏng vấn trực tiếp các đối tượng nghiên cứu theo bộ câu hỏi đã được chuẩn bị sẵn, chọn ra 174 hồ sơ, phân chia thành 2 nhóm: Nhóm đối chứng (controls) gồm 98 người không bị suy giảm miễn dịch; nhóm bệnh (cases): 76 người bị suy giảm miễn dịch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thu thập các mẫu máu ngoại vi lấy từ các đối tượng nghiên cứu;
- Xét nghiệm các chỉ số miễn dịch (CD3, CD4, CD8, CD19) của các đối tượng nghiên cứu;
- Phân tích đa hình gen CYP1A1, GSTM1 và GSTT1 trên các đối tượng nghiên cứu bằng các kỹ thuật sinh học phân tử:
 - + Tách chiết, tinh sạch ADN tổng số từ các mẫu máu ngoại vi của các đối tượng nghiên cứu;
 - + Nhân bản các đoạn gen nghiên cứu nằm trên các gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 bằng các cặp mồi đặc hiệu được thiết kế dựa trên trình tự các gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 của người trên ngân hàng gen quốc tế;
 - + Phân tích tìm các biến thể gen GSTM1 và GSTT1 bằng kỹ thuật điện di trên gel agarose 0,8%;
 - + Phân tích tìm các biến thể của gene CYP1A1 bằng phương pháp sử dụng enzym cắt giới hạn *Bsr*DI và kỹ thuật điện di trên gel agarose 0,8%;
- Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 11.5. Mối liên quan giữa đa hình của gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 với tình trạng suy giảm miễn dịch được đánh giá bằng việc so sánh tỷ lệ đa hình giữa các biến thể của gene CYP1A1, GSTM1 và GSTT1 giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng. Kết quả so sánh này được thể hiện thông qua giá trị P (P value), χ^2 (Pearson's Chi-square), OR (odds ratio), 95% CI (confidence interval 95%). Mối liên quan giữa đa hình của gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 với tình trạng suy giảm miễn dịch chỉ có ý nghĩa thống kê khi $P < 0.05$.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Kết quả xét nghiệm đếm số lượng tế bào CD3, CD4, CD8, CD19 và đa hình gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 trong mẫu máu ngoại vi các đối tượng nghiên cứu được trình bày ở bảng 1 và bảng 2.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm số lượng tế bào CD3, CD4, CD8, CD19 và đa hình gene CYP1A1, GSTM1, GSTT1 trong nhóm bệnh (Cases)

TT	Mã số	Số lượng tế bào miễn dịch (Cells/ μ l)				Đa hình gene		
		CD3	CD4	CD8	CD19	CYP1A1	GSTM1	GSTT1
1	TT-06	250	95	142	77	ile/ile	+	-
2	KX-22	142	96	41	35	ile/val	+	+
3	TT-16	484	109	357	100	ile/val	+	+
4	TT-04	467	111	266	91	val/val	+	+
5	TT-28	421	120	233	76	val/val	+	+
6	TT-27	590	153	348	267	ile/ile	+	+
7	TT-10	421	169	182	54	ile/ile	+	+
8	KX-82	487	185	261	131	ile/val	-	-
9	TT-14	446	186	223	65	val/val	-	-
10	KX-13	553	189	311	90	ile/ile	+	+
11	TT-05	514	193	266	67	ile/ile	+	-
12	T090	555	206	324	50	ile/val	-	-
13	KX-88	448	207	201	187	val/val	+	-
14	TT-09	325	209	108	51	ile/val	+	+
15	KX-56	443	210	220	120	val/val	+	-
16	KX-94	642	238	350	225	ile/ile	-	+
17	KX-78	680	239	343	284	ile/ile	+	-
18	KX-85	410	249	119	199	val/val	-	-
19	TT-53	757	254	459	309	ile/val	+	+
20	KX-24	437	272	155	169	ile/ile	+	+
21	KX-91	535	276	226	97	ile/val	-	-
22	KX-74	504	281	212	307	ile/ile	+	+
23	TT-08	632	281	333	65	ile/ile	+	-
24	KX-83	533	282	214	154	ile/val	-	-
25	TT-07	562	284	217	132	ile/ile	+	+
26	TT-25	586	294	289	287	ile/ile	+	+
27	T048	489	297	145	106	ile/ile	+	+
28	TT-36	569	300	208	162	ile/ile	+	+
29	T083	622	300	309	122	ile/val	+	-
30	KX-73	732	302	305	112	ile/val	-	-
31	KX-90	634	305	228	67	ile/val	-	-
32	KX-29	764	306	384	110	ile/ile	+	+
33	TT-29	706	310	236	120	ile/ile	+	-
34	KX-41	451	312	116	157	ile/ile	-	-
35	KX-87	510	312	221	170	ile/ile	+	-
36	KX-84	550	315	210	227	ile/ile	+	+

37	KX-32	754	318	381	111	ile/ile	+	+
38	KX-77	610	321	240	127	val/val	+	+
39	KX-42	719	324	262	334	ile/ile	+	-
40	KX-61	628	324	224	273	ile/ile	+	+
41	T045	548	335	177	210	ile/val	+	+
42	KX-37	633	342	116	232	ile/val	+	+
43	T051	596	345	238	83	ile/val	+	-
44	T018	523	347	169	108	ile/ile	+	-
45	TT-40	698	350	266	129	ile/ile	+	+
46	T091	670	354	296	111	ile/ile	-	-
47	T061	658	355	253	195	ile/val	+	-
48	TT-17	689	360	311	189	val/val	+	+
49	TT-03	724	361	257	134	ile/val	-	+
50	KX-67	723	368	323	118	val/val	-	+
51	T087	670	374	238	172	val/val	+	-
52	KX-35	697	375	268	191	ile/ile	+	+
53	KX-60	660	375	212	321	ile/ile	-	-
54	TT-23	620	375	189	95	ile/val	+	+
55	KX-33	771	378	302	119	ile/ile	+	+
56	KX-23	607	382	216	93	ile/val	-	+
57	T047	912	386	335	166	hết mẫu	+	-
58	TT-22	762	388	260	95	ile/ile	+	+
59	KX-21	725	394	303	99	ile/ile	-	+
60	T096	830	404	399	395	ile/ile	+	-
61	TT-41	620	408	191	196	ile/ile	+	+
62	T079	841	412	369	429	ile/ile	-	-
63	T017	699	415	281	57	val/val	-	-
64	T016	883	424	371	220	ile/val	-	-
65	KX-95	578	429	144	443	ile/val	-	-
66	T097	730	441	270	310	hết mẫu	-	-
67	T002	854	447	350	218	val/val	+	-
68	T010	697	452	204	200	val/val	+	-
69	T012	814	453	328	123	ile/ile	-	+
70	T102	745	458	263	210	hết mẫu	-	+
71	T019	835	482	285	372	ile/ile	-	-
72	T021	723	482	208	213	val/val	-	-
73	T095	880	482	310	340	ile/val	-	-
74	T001	724	484	192	278	ile/ile	-	+
75	T046	696	495	165	164	ile/ile	+	-
76	T056	947	495	354	243	ile/ile	-	-

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm số lượng tế bào CD3, CD4, CD8, CD19 và đa hình gene CYP1A1, GSTM1, GSTT1 trong nhóm chứng (Controls)

TT	Mã số	Số lượng tế bào miễn dịch (Cells/ μ l)				Đa hình gene		
		CD3	CD4	CD8	CD19	CYP1A1	GSTM1	GSTT1
1	KX-81	1033	496	473	347	val/val	-	-
2	TT-59	1019	498	457	184	ile/val	-	+
3	TT-60	900	500	450	118	ile/ile	+	+
4	T059	818	500	243	114	ile/ile	+	+
5	T005	1441	501	565	251	ile/ile	+	+
6	T003	1069	504	555	319	ile/ile	-	-
7	T089	1003	505	430	290	ile/val	+	-
8	T036	1403	509	707	311	ile/ile	-	+
9	T023	846	511	320	230	val/val	-	-
10	KX-76	910	515	363	149	ile/val	-	+
11	KX-05	996	522	461	169	ile/val	+	+
12	T060	789	522	249	162	val/val	-	-
13	TT-32	828	526	306	195	ile/val	+	+
14	T034	1092	528	562	152	val/val	+	-
15	KX-72	920	530	413	337	ile/val	+	-
16	KX-98	1272	532	339	341	ile/val	+	-
17	KX-07	1022	533	455	267	ile/ile	+	+
18	T050	1002	538	392	296	ile/val	-	-
19	T020	844	539	275	102	ile/val	+	-
20	T072	1267	544	664	177	ile/ile	+	-
21	KX-69	945	549	310	259	ile/ile	-	+
22	T044	1319	554	609	291	val/val	+	+
23	T092	956	554	339	202	ile/val	-	-
24	T014	935	557	284	222	val/val	-	-
25	KX-65	999	558	414	202	ile/ile	+	-
26	KX-92	1014	564	376	265	ile/ile	-	-
27	T040	871	566	268	376	hết mẫu	-	+
28	KX-89	874	569	247	206	val/val	-	-
29	TT-12	968	573	359	351	ile/val	-	+
30	TT-26	874	575	256	243	ile/ile	+	+
31	T086	964	576	303	157	ile/val	+	-
32	KX-71	1110	578	528	243	ile/val	-	+
33	T043	864	583	258	123	ile/val	-	-
34	TT-33	1040	585	435	210	ile/ile	+	+
35	T099	1113	587	515	330	hết mẫu	+	-
36	KX-53	1018	591	266	286	ile/val	+	-

37	T009	1305	594	585	149	ile/val	+	-
38	T049	972	595	285	166	ile/ile	+	-
39	KX-03	1251	596	546	206	val/val	+	+
40	TT-52	1312	596	493	332	ile/val	+	+
41	T067	1269	596	654	209	ile/val	-	-
42	T024	938	597	155	145	val/val	-	-
43	T098	1005	597	395	370	hết mẫu	+	+
44	T025	1146	602	516	289	val/val	+	-
45	TT-01	1667	604	555	272	val/val	-	+
46	T069	1055	604	432	140	ile/val	-	-
47	T026	957	605	339	396	ile/val	+	-
48	T029	1206	605	551	219	ile/ile	-	-
49	T068	980	605	275	126	ile/ile	-	-
50	T053	1157	610	529	186	ile/ile	+	+
51	KX-55	1,026	613	245	340	ile/ile	-	-
52	KX-04	1378	614	685	216	ile/ile	-	+
53	T027	953	614	324	108	ile/val	+	-
54	T071	1444	615	703	257	ile/ile	+	-
55	T064	1108	618	375	259	ile/ile	+	-
56	T028	969	619	274	207	hết mẫu	-	-
57	TT-18	940	629	299	295	val/val	+	+
58	T055	1046	636	378	145	ile/val	+	-
59	T081	1260	637	603	184	ile/val	+	-
60	T073	1157	641	408	261	ile/val	+	-
61	T032	1028	643	288	241	ile/ile	-	-
62	T030	1059	645	402	154	val/val	-	-
63	TT-47	979	653	281	315	ile/val	+	+
64	T057	1010	656	273	237	ile/ile	+	-
65	T076	1168	657	455	238	hết mẫu	+	-
66	T070	1004	658	325	286	ile/val	+	-
67	T101	1447	668	707	198	hết mẫu	+	-
68	T033	1024	679	246	406	val/val	-	-
69	T077	838	679	148	195	hết mẫu	-	-
70	T031	958	680	258	208	val/val	-	+
71	KX-25	1133	681	365	148	ile/ile	+	-
72	KX-54	932	683	223	181	ile/val	+	+
73	KX-14	1481	686	694	178	ile/val	+	+
74	TT-31	1111	687	292	323	ile/ile	+	+
75	KX-47	1492	688	709	489	ile/ile	-	+
76	KX-58	1269	688	518	299	ile/ile	-	+
77	KX-80	1348	688	497	129	ile/val	-	+

78	KX-16	1152	693	368	225	ile/ile	+	+
79	T022	1413	696	610	337	val/val	-	+
80	T080	2450	699	1620	179	ile/ile	-	-
81	KX-86	1271	707	436	234	ile/ile	-	+
82	KX-46	1117	711	342	273	ile/val	+	+
83	KX-17	1296	712	425	283	ile/val	-	+
84	TT-51	1459	712	632	312	ile/ile	+	+
85	KX-40	1,149	713	376	170	ile/val	-	+
86	KX-63	956	722	196	152	ile/val	+	+
87	T013	894	754	320	217	val/val	-	-
88	TT-57	1698	759	929	330	ile/val	+	-
89	KX-49	1489	762	526	520	ile/ile	-	+
90	TT-55	1183	763	411	130	ile/val	+	+
91	KX-96	1513	837	580	200	ile/ile	+	-
92	TT-02	2473	846	1428	223	val/val	-	+
93	KX-28	2249	925	898	403	ile/val	+	+
94	KX-31	1411	927	463	303	ile/ile	-	+
95	T093	1568	939	492	418	ile/ile	-	-
96	KX-15	1476	966	485	401	ile/val	-	+
97	KX-30	1755	1014	656	167	ile/ile	-	+
98	TT-49	1749	1113	483	199	ile/ile	+	+

- Kết quả so sánh tỷ lệ đa hình giữa các biến thể dạng ile/ile, ile/val, val/val của gen CYP1A1, các biến thể dạng mất đoạn (null) và dạng không mất đoạn (non-null) của gen GSTM1 và GSTT1 giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Mối liên quan giữa đa hình gene CYP1A1, GSTM1, GSTT1 và tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu

Đa hình gen		Nhóm bệnh N (%)	Nhóm đối chứng N (%)	OR	95% CI	χ^2	P
CYP1A1	ile/ile	38 (52.1)	36 (39.6)			3.029	0.22
	ile/val	21 (28.8)	37 (40.7)				
	val/val	14 (19.2)	18 (19.8)				
GSTM1	null	28 (36.8)	46 (46.9)	1.516	0.822 - 2.797	1.785	0.18
	non-null	48 (63.2)	52 (53.1)				
GSTT1	null	39 (51.3)	51 (52.0)	1.029	0.565 - 1.875	0.009	0.92
	non-null	37 (48.7)	47 (48.0)				

Kết quả bảng 3 cho thấy:

- Tỷ lệ đa hình gen CYP1A1 trong nhóm bệnh và nhóm đối chứng của các đối tượng nghiên cứu tương ứng là: 52.1%, 28.8%, 19.2% và 39.6%, 40.7%, 19.8%;

- Tỷ lệ đa hình gen GSTM1 trong nhóm bệnh và nhóm đối chứng của các đối tượng nghiên cứu tương ứng là: 36.8%, 63.2% và 46.9%, 53.1%;

- Tỷ lệ đa hình gen GSTT1 trong nhóm bệnh và nhóm đối chứng của các đối tượng nghiên cứu tương ứng là: 51.3%, 48.7% và 52.0%, 48.0%;

- Không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ đa hình giữa các biến thể dạng ile/ile, ile/val, val/val của gene CYP1A1 giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng ($P = 0,22$). Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê này chứng tỏ tính đa hình của gen CYP1A1 không liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu;

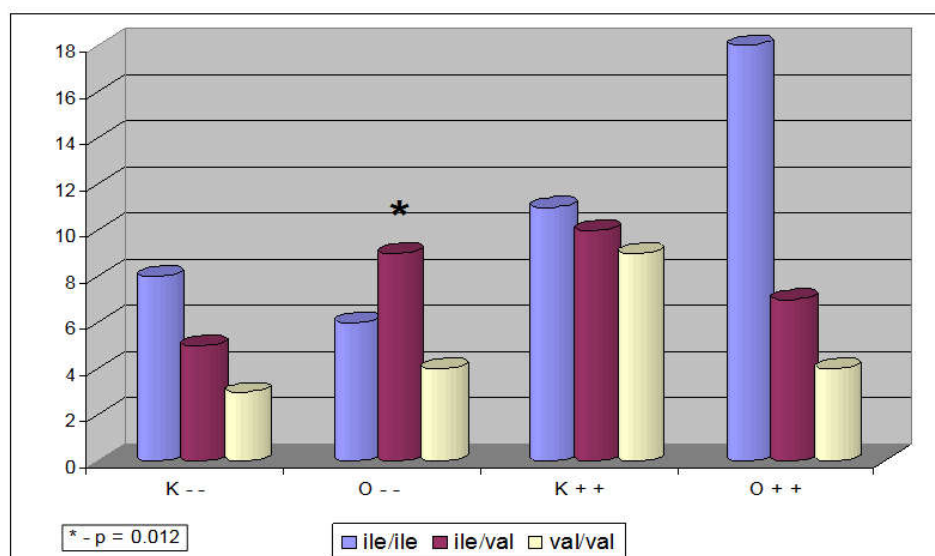
- Không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ đa hình giữa các biến thể dạng null, non-null của gen GSTM1 giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng ($P = 0,18$). Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê này chứng tỏ tính đa hình của gen GSTM1 không liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu;

- Không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ đa hình giữa các biến thể dạng null, non-null của gen GSTT1 giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng ($P = 0,92$). Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê này chứng tỏ tính đa hình của gen GSTT1 không liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu;

- Kiểu gene GSTM1 dạng null có tỷ lệ suy giảm miễn dịch ở nhóm bệnh (36.8%) thấp hơn so với nhóm chứng (46.9%). Do vậy, nguy cơ suy giảm miễn dịch ở những người có kiểu gen GSTM1 dạng null thấp hơn 1.516 lần những người có kiểu gen dạng non-null ($OR = 1.516$, $95\%CI = 0.822 - 2.797$). Tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa về thống kê ($P = 0,18$);

- Kiểu gene GSTT1 dạng null có tỷ lệ suy giảm miễn dịch ở nhóm bệnh (51.3%) tương đương với nhóm chứng (52.0%). Do vậy, nguy cơ suy giảm miễn dịch ở những người có kiểu gen GSTT1 dạng null tương đương với những người có kiểu gen dạng non-null ($OR = 1.029$, $95\%CI = 0.565 - 1.875$). Tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa về thống kê ($P = 0,92$);

- Nguy cơ suy giảm miễn dịch cao hơn ở các đối tượng có sự hiện diện đồng thời của các biến thể ile/val thuộc gen CYP1A1 và biến thể dạng null của gen GSTM1 và GSTT1 ($P = 0,012$).



Hình 1. Kết quả so sánh giữa nhóm chứng (K) và nhóm nghiên cứu (O) theo các biến thể đa hình của 3 gen

Chú thích:

ile/ile, ile/val, val/val: Các biến thể của gen mã hóa CYP1A1;

(--), (++) : Các biến thể dạng null và non-null của các gen mã hóa GSTM1, GSTT1.

IV. KẾT LUẬN

1. Tính đa hình của gen CYP1A1 (do đột biến tại vị trí nu 4889 trên gen CYP1A1), GSTM1 (null, non-null), GSTT1 (null, non-null) không liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu;

2. Kiểu gen GSTM1 dạng null có tỷ lệ suy giảm miễn dịch ở nhóm bệnh (36.8%) thấp hơn so với nhóm đối chứng (46.9%). Sự khác nhau này không có ý nghĩa về thống kê ($P = 0,18$);

3. Kiểu gen GSTT1 dạng null có tỷ lệ suy giảm miễn dịch ở nhóm bệnh (52.0%) tương đương với nhóm đối chứng (51.3%). Sự khác nhau này không có ý nghĩa về thống kê ($P = 0,92$);

4. Nguy cơ về suy giảm miễn dịch cao hơn ở các đối tượng có sự hiện diện đồng thời của các biến thể dạng ile/val thuộc gen CYP1A1 và biến thể dạng null của gen GSTM1 và GSTT1 ($P = 0,012$).

Đây là các kết quả mang tính định hướng nghiên cứu ban đầu. Để có các kết luận rõ ràng hơn về mối liên quan giữa đa hình gen CYP1A1, GSTM1, GSTT1 và tình trạng suy giảm miễn dịch trên các đối tượng nghiên cứu phải tiến hành thêm các nghiên cứu với quy mô rộng và sâu hơn nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Guengerich F.P., (2001), "Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity", *Chem. Res. Toxicol.* 14(6).
2. Jakoby W.B., Ziegler D.M., (5 December 1990), "The enzymes of detoxication", *J. Biol. Chem.* 265(34).
3. Rahmi Amtha 1,3, Cheong Sok Ching 2, Rosnah Zain 3, Ishak Abdul Razak 3, Bastaman Basuki 4, Boedi Oetomo Roeslan 5, Walta Gautama 6, Denny Purwanto 6 "GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 Polymorphisms and Risk of Oral Cancer: a Case-control Study in Jakarta, Indonesia", *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10, p.21-26.
4. Hung R.J., Boffetta P., Brockmöller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., et al. (2003), "CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis", *Carcinogenesis*, 24(5).
5. Demir A., Altin S., Köksal, Ümran Çetinçelik, Dinçer B (2005), "GSTM1 gene polymorphisms on lung cancer development in the Turkish population", *Turkish Respiratory Journal*, 6(3), p.131-134.
6. Mehmet Taspınara, Sena Erdogan Aydos, Omer Comeza, Atilla Halil Elhanb, Halil Gurhan Karabulut, Asuman Sunguroglua (2008), "CYP1A1, GST gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukaemia".
7. Amorim L.M.F., Rossini A., Mendonça, G.A.S., Lotsch P.F., Simão T.A., Gallo C.V.M. and Ribeiro Pinto L.F., (2002), "CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women", *Cancer Lett*, 181, p.179-186.

⁽¹⁾ Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga

⁽²⁾ Viện Công nghệ sinh học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam