

STUYDING ON GENOTYPE AND ALLELE FREQUENCY OF *CYP2E1**5B AND *CYP2E1**7B POLYMORPHISM AT A VIETNAMESE GROUP LIVING IN THE NOTHERN PROVINCES

Bui Thi Thu Huong¹, Nguyen Phuong Thao², Nguyen Thi Yen², Hoang Thi Thu Yen^{2*}

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²TNU - University of Sciences

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 21/7/2022	Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 (<i>CYP2E1</i>) converts ethanol to acetaldehyde and reactive oxygen species that can cause liver damage and develop liver cancer in alcoholics. <i>CYP2E1</i> *5B T, <i>CYP2E1</i> *7B T of <i>CYP2E1</i> *5B (C-1053T; rs2031920/rs3813867) and <i>CYP2E1</i> *7B polymorphisms (G-71T; rs6413420) belong to the regulation region (5'-flanking region) is thought to enhance in <i>CYP2E1</i> gene transcription. In this study, we determined allele and genotype frequency of <i>CYP2E1</i> *5B and <i>CYP2E1</i> *7B in 96 Vietnamese individuals for health checking and treatment at Thai Nguyen national hospital by identifying and nucleotide sequence analyzing. In 96 research individuals, 65 individuals were for the wild homozygous genotype <i>CYP2E1</i> *5B CC with the highest rate of 67.71%; 29 individuals with heterozygous genotype <i>CYP2E1</i> *5B CT ranked second, accounting for 30.21%, mutant homozygous genotype <i>CYP2E1</i> *5B TT has the lowest rate of 2.083% with 2 cases. The allele frequency of the mutant variant <i>CYP2E1</i> *5B T in the study population isn't small (17.2%). While, <i>CYP2E1</i> *7B is not polymorphic, 100% of individuals have wild homozygous genotype <i>CYP2E1</i> *7B GG. Thus, ethanol metabolism in this study population was not affected by the <i>CYP2E1</i> *7B polymorphism, while <i>CYP2E1</i> *5B could have differences in the expression of the <i>CYP2E1</i> gene. This study highlights the need to study the relationship of <i>CYP2E1</i> *5B polymorphisms in alcoholism Vietnamese living in the northern provinces and suffer from related diseases.
Revised: 04/11/2022	
Published: 23/11/2022	

KEYWORDS

Alcohol abuse
 Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 (*CYP2E1*)
*CYP2E1**5B
*CYP2E1**7B
 rs6413420
 rs2031920

NGHIÊN CỨU TẦN SỐ KIỂU GEN, TẦN SỐ ALÊN ĐA HÌNH *CYP2E1**5B VÀ *CYP2E1**7B Ở NHÓM NGƯỜI VIỆT NAM SINH SỐNG TẠI MỘT SỐ TỈNH PHÍA BẮC

Bùi Thị Thu Hương¹, Nguyễn Phương Thảo², Nguyễn Thị Yên², Hoàng Thị Thu Yên^{2*}

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 21/7/2022	CYP2E1 (cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1) chuyển hóa ethanol thành acetaldehyde và các loại oxy phản ứng có thể gây nên các tổn thương gan và nguy cơ phát triển ung thư gan ở người nghiện rượu. Alen <i>CYP2E1</i> *5 T và <i>CYP2E1</i> *7B T đa hình <i>CYP2E1</i> *5B (C-1053T; rs2031920/ rs3813867) và <i>CYP2E1</i> *7B (G-71T; rs6413420) thuộc vùng điều khiển (5'-flanking region) của gen <i>CYP2E1</i> đã được chứng minh có vai trò tăng cường quá trình phiên mã của gen <i>CYP2E1</i> . Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu tần số kiểu gen, tần số alen đa hình <i>CYP2E1</i> *5B và <i>CYP2E1</i> *7B ở 96 cá thể người Việt Nam đến kiểm tra sức khỏe và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên bằng phương pháp xác định và phân tích trình tự nucleotide. Trong 96 cá thể nghiên cứu, đa hình <i>CYP2E1</i> *5B có 65 cá thể có kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại <i>CYP2E1</i> *5B CC với tỷ lệ cao nhất 67,71%; 29 cá thể có kiểu gen dị hợp tử đột biến <i>CYP2E1</i> *5B CT đứng thứ 2, chiếm 30,21%; kiểu gen đồng hợp tử đột biến <i>CYP2E1</i> *5B TT có tỷ lệ thấp nhất 2,083% với 2 trường hợp. Tần số alen của biến thể đột biến <i>CYP2E1</i> *5B T trong quần thể nghiên cứu là không nhỏ, chiếm 17,2%. Trong khi, <i>CYP2E1</i> *7B không đa hình, 100% cá thể có kiểu gen đồng hợp <i>CYP2E1</i> *7B GG. Do đó, sự chuyển hóa ethanol ở nhóm cá thể trong nghiên cứu không bị ảnh hưởng bởi đa hình <i>CYP2E1</i> *7B, trong khi <i>CYP2E1</i> *5B có tính đa hình có sự khác biệt về khả năng biểu hiện của gen <i>CYP2E1</i> . Nghiên cứu này đặt ra vấn đề cần nghiên cứu mối liên quan của đa hình <i>CYP2E1</i> *5B ở nhóm cá thể những người sinh sống tại các tỉnh phía Bắc nghiện rượu và mắc các bệnh liên quan.
Ngày hoàn thiện: 04/11/2022	
Ngày đăng: 23/11/2022	

TỪ KHÓA

Lạm dụng rượu
CYP2E1
 Alen *CYP2E1**5B
*CYP2E1**7B
 rs6413420
 rs2031920

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6285>

* Corresponding author. Email: yenth@tnu.edu.vn

1. Mở đầu

Ở người, ethanol được chuyển hóa theo hai con đường: Con đường oxy hóa và không oxy hóa [1]. Sản phẩm trung gian của quá trình oxy hóa ethanol là acetaldehyde (CH_3CHO), một chất cực độc và được biết đến như chất gây ung thư [2]. Chuyển hóa ethanol xảy ra chủ yếu thông qua quá trình oxy hóa ở gan nhờ các enzyme: alcohol dehydrogenase (ADH), catalase và cytochrom P450 (CYP). Trong đó, CYP là một họ enzyme chứa sắt có liên quan đến quá trình oxy hóa ethanol, steroid, axit béo..., được biểu hiện với nồng độ cao nhất ở gan. CYP có nhiều isoform, hơn 100 gen đã được xác định. CYP họ 2 phân họ E lớp 1 (cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 - CYP2E1) là loại CYP có hoạt tính cao nhất trong chuyển hóa ethanol, được cảm ứng khi uống rượu ở giai đoạn mãn tính và được cho là đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa ethanol ở người nghiện rượu. Ở nồng độ ethanol thấp, CYP2E1 có thể chuyển hóa khoảng 10% ethanol ở gan. CYP2E1 chuyển hóa ethanol thành acetaldehyde hoặc acetate [1]. Khi ethanol được chuyển hóa bởi CYP2E1, các phân tử có khả năng phản ứng cao chứa các gốc oxy hoạt động (reactive oxygen species -ROS) cũng được tạo ra. ROS có thể làm hỏng protein và DNA hoặc tương tác với các chất khác để tạo ra các hợp chất gây ung thư, điều này có thể gây nên các tổn thương gan và nguy cơ phát triển ung thư gan ở người nghiện rượu [2].

Có nhiều đa hình CYP2E1 khác nhau đã được xác định, trong đó đa hình CYP2E1*5B thuộc vùng điều khiển (5'-flanking region) của gen CYP2E1 (*5B: C-1053T; rs2031920/rs3813867), được chứng minh trong ống nghiệm có ảnh hưởng đến sự phiên mã của gen CYP2E1 [3]. Sự hiện diện của alen đột biến CYP2E1*5B T (*5B T) của đa hình *5B được cho rằng có thể liên quan đến tỷ lệ chuyển hóa ethanol cao hơn dẫn đến mức acetaldehyde tăng lên sau khi uống rượu, đặc biệt ở người nghiện rượu, có thể gây nguy cơ ung thư [4]. CYP2E1*7B (*7B: G-71T; rs6413420) thuộc vùng promoter cũng được cho rằng liên quan đến sự biểu hiện gen. Biến thể CYP2E1*7B T (*7B T) có hoạt động phiên mã tăng gấp 1,8 lần so với CYP2E1*7B G (*7B G). Do đó, *7B được cho rằng ảnh hưởng đến nguy cơ gây ung thư [5]. Lưu Bích Ngọc và cộng sự (2018) điều tra phỏng vấn 5200 người Việt Nam khắp các tỉnh thành của cả nước cho thấy, người Việt Nam uống rượu, bia ở mức nghiện hoặc nghiện nặng là tương đối cao, chiếm 8% [6]. Đến nay, đặc điểm trình tự nucleotide gen CYP2E1 ở người Việt Nam còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm trình tự nucleotide đa hình *5B và *7B gen CYP2E1 ở nhóm cá thể người Việt Nam sinh sống ở một số tỉnh phía Bắc. Nghiên cứu này góp phần xác định khả năng ảnh hưởng của các đa hình này đến quá trình biểu hiện gen CYP2E1 làm cơ sở để nghiên cứu mối liên quan đến các bệnh được chẩn đoán do rượu.

2. Nguyên liệu và phương pháp

2.1. Nguyên liệu

Mẫu nghiên cứu là người Việt Nam đến kiểm tra sức khỏe và điều trị tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên, thông tin của đối tượng lấy mẫu được bảo mật, mục tiêu của nghiên cứu đã được giải thích với các đối tượng nghiên cứu trước khi tiến hành lấy mẫu. Đối tượng trong nhóm nghiên cứu không cùng huyết thống với nhau, sinh từ năm 1991 đến năm 1950. Nghiên cứu này đã thông qua Hội đồng Y đức của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Tách chiết DNA tổng số

Các mẫu máu tĩnh mạch của đối tượng nghiên cứu được bảo quản và tách DNA genome theo quy trình hướng dẫn được thực hiện như mô tả bởi Hoàng Thị Thu Yến và cộng sự (2021) [7]. Sau đó, DNA genome được định lượng và định tính bằng phương pháp đo mật độ quang trên máy quang phổ và điện di gel agarose 0,8%.

2.2.2. Thiết kế mồi và PCR khuếch đại đoạn DNA vùng điều khiển gen CYP2E1

Mỗi oligonucleotide dùng cho kỹ thuật PCR khuếch đại hai đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* mang đa hình *5B và *7B được thiết kế dựa trên trình tự gen ở cơ sở dữ liệu nucleotide của NCBI với mã số NG 008383, được tổng hợp và cung cấp bởi Công ty Sinh hóa Phù Sa (Cần Thơ, Việt Nam) (Bảng 1).

Bảng 1. Danh sách trình tự các mồi được sử dụng trong nghiên cứu

STT	Tên mồi	Trình tự nucleotide (5'-3')*	Nhiệt độ gắn mồi	Gen đích	Kích thước ước tính (bp)
1	CYP5B_F	GTGAGCCAGTCGAGTCTACATTG	58°C	<i>CYP2E1</i>	509
2	CYP5B_R	CATACAGACCCTCTTCCACCTTC			
3	CYP7B_F	GTGGCTGGAGTTCCCCGTTG	59°C		347
4	CYP7B_R	GGAGACAATCCTGTGGAAACGG			

Các thành phần phản ứng PCR bao gồm: 12,5 μ L *Taq* 2X Master Mix (New England BioLabs, Anh); 0,5 μ L mồi xuôi (10 pM); 0,5 μ L mồi ngược (10 pM); 1 μ L DNA (20 ng - 40ng/ μ L) và 10,5 μ L H₂O khử ion. Phản ứng PCR được thực hiện với chu trình nhiệt độ: 95°C trong 3 phút, 32 chu kỳ (95°C 30 giây, 58-59°C 45 giây, 72°C 30 giây), 72°C trong 10 phút, sau đó giữ ở 4°C. Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 1,2%, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới ánh sáng UV.

2.2.3. Xác định trình tự đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1*

Mồi xuôi, mồi ngược, sản phẩm PCR sau khi tinh sạch và bộ sinh phẩm Bigdye Terminator V3.1 được sử dụng để xác định trình tự DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* trên máy ABI PRISM 3500 Genetics Analyzer (Applied Biosystems, Hoa Kỳ). Phần mềm tin sinh học Blast và BioEdit được sử dụng để phân tích kết quả xác định trình tự nucleotide thu được.

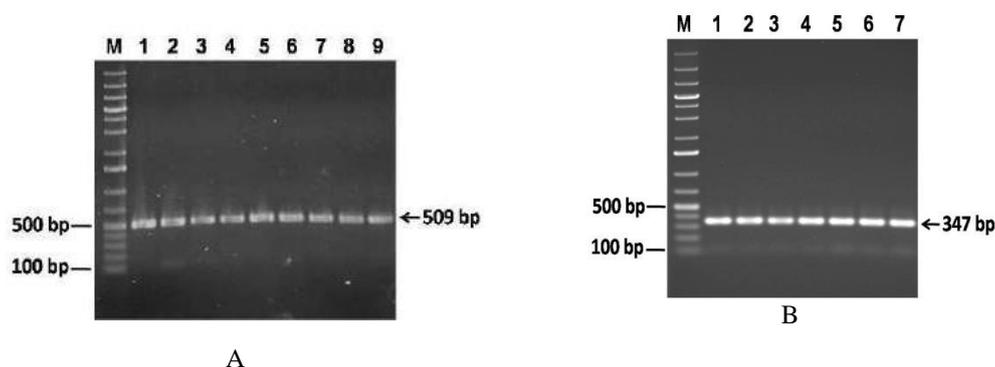
2.2.4. Phân tích và xử lý dữ liệu trình tự

Trình tự nucleotide của mẫu được so sánh với trình tự tham chiếu từ cơ sở dữ liệu NCBI mang mã số NG 008383 bằng cách sử dụng phần mềm BioEdit xác định nucleotide tại vị trí quan tâm. Tần số alen và tần số kiểu gen được thực hiện trên Microsoft Excel 2010. Định luật cân bằng Hardy Weinberg được áp dụng để đánh giá tần số kiểu gen của quần thể. Phân bố chuẩn được dùng để ước lượng khoảng tin cậy cho tỷ lệ các alen, kiểu gen, phép xác suất thống kê dùng trong nghiên cứu được tiến hành bằng cách sử dụng hàm CHITES trong Microsoft Excel 2010 với độ tin cậy 95%, giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Khuếch đại các đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* nghiên cứu

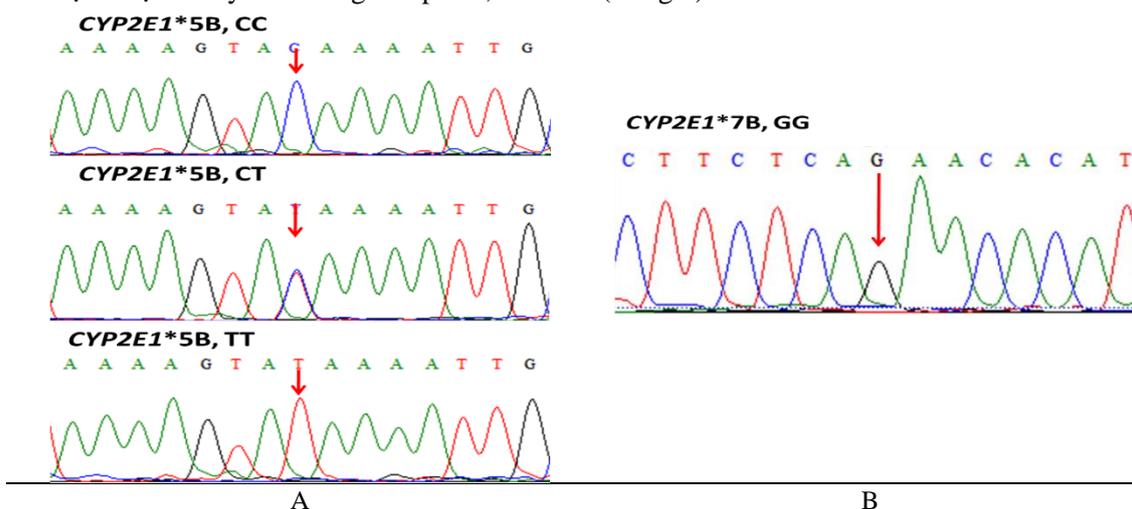
Các đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* nghiên cứu được khuếch đại từ khuôn DNA genome tách chiết từ mẫu máu tĩnh mạch của 96 người tình nguyện bằng kỹ thuật PCR. Sản phẩm PCR của một số mẫu đại diện thu được được thể hiện trên hình 1 cho thấy, sản phẩm PCR khuếch đại đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* mang biến thể *5B và *7B ở mỗi mẫu có một băng DNA đặc hiệu, có kích thước phù hợp với tính toán lý thuyết (Bảng 1). Tiếp theo, sản phẩm PCR từ các mẫu nghiên cứu được tinh sạch để xác định trình tự nucleotide.



Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm khuếch đại các đoạn DNA vùng điều khiển gen *CYP2E1* bằng kỹ thuật PCR. M: thang chuẩn DNA 100 bp (Thermo Scientific); Hình 1A: hình ảnh điện di sản phẩm PCR khuếch đại đoạn DNA mang đa hình *5B; 1-9: sản phẩm PCR khuếch đại đoạn DNA mang đa hình *5B từ một số mẫu đại diện trong nghiên cứu. Hình 1B: hình ảnh điện di sản phẩm PCR khuếch đại đoạn DNA mang đa hình *7B; 1-7: sản phẩm PCR khuếch đại đoạn DNA mang đa hình *7B từ một số mẫu đại diện trong nghiên cứu.

3.2. Đặc điểm tần số kiểu gen, tần số alen đa hình *5B và *7B gen *CYP2E1* trong quần thể mẫu nghiên cứu

Phân tích đa hình *5B và *7B gen *CYP2E1* từ 96 mẫu nghiên cứu cho thấy, *5B xuất hiện 3 kiểu gen gồm đồng hợp tử kiểu dại *5B CC; dị hợp tử *5B CT và đồng hợp tử đột biến *5B TT, trong khi *7B chỉ phát hiện được 1 kiểu gen duy nhất *7B GG (hình 2). Đa hình *5B có kiểu gen đồng hợp kiểu dại CC với tần số cao nhất, 67,71% (N=65), tiếp theo là kiểu gen dị hợp tử CT chiếm 30,21% (N= 29) và kiểu gen đồng hợp đột biến TT có tỷ lệ thấp nhất 2,083% (N=2). Số cá thể mang ít nhất một alen đột biến có tỉ lệ khá cao, chiếm 29,69%, trong khi alen kiểu dại *5B C chiếm 82,8%, alen đột biến *5B T là 17,2%. Điều đặc biệt là 100% cá thể nghiên cứu đều có kiểu gen *7B GG. Kiểm định với định luật cân bằng di truyền cho quần thể mẫu nghiên cứu, kết quả chỉ ra tần số alen đột biến *5B T và alen dại *7B G được duy trì ổn định trong quần thể và tuân theo định luật Hardy Weinberg với $p = 0,896$ và 1 (Bảng 2).



Hình 2. Kết quả xác định trình tự đa hình *5B và *7B gen *CYP2E1*

Đa hình rs2031920 (*CYP2E1**5B, CC: đồng hợp tử kiểu dại CC, *CYP2E1**5B, CT: dị hợp tử (Y – CT), *CYP2E1**5B, TT: đồng hợp tử đột biến TT); B. Đa hình rs6413420 (*CYP2E1**7B, GG: đồng hợp tử kiểu dại); mũi tên chỉ vị trí đa hình

Bảng 2. Tần số kiểu gen và alen đa hình CYP2E1*5B gen CYP2E1 trong nhóm mẫu nghiên cứu (N=96)

Đa hình	Nucleotide thay đổi	Alen thay đổi	Kiểu gen và alen	Tần số (%)	p
rs2031920	C-1053T	*5B C → *5B T	*5B CC	67,71	0,896
			*5B CT	30,21	
			*5B TT	2,083	
			*5B C	82,8	
			*5B T	17,2	
rs6413420	G-71T	*7B G → *7B T	*7B GG	100	1
			*7B GT	0	
			*7B TT	0	
			*7B G	100	
			*7B T	0	

3.3. So sánh tần số alen *5B T và *7B G của nhóm mẫu nghiên cứu với các nhóm quần thể người đã được công bố

Tần số alen *5B T và *7B G của nhóm người Việt Nam trong nghiên cứu này được so sánh với các quần thể người ở các nước đã công bố. Tiêu chuẩn chọn các quần thể so sánh là: số lượng mẫu nghiên cứu của mỗi nhóm quần thể lớn hơn hoặc bằng 30 ($N \geq 30$), loại trừ một số công bố lâu năm mà có tỷ lệ alen không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nước có cùng khu vực địa lý. Đối với một số nước đã có nhiều nghiên cứu về các đa hình này trong dân số, chúng tôi chọn công trình được công bố với số lượng mẫu lớn hơn và gần đây nhất để so sánh. Kết quả so sánh alen *5B T và *7B G được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. So sánh tần số alen *5B T và *7B G của người Việt Nam và các nhóm quần thể được công bố trên thế giới

Khu vực	Quần thể	Tần số alen (%)	N	Tài liệu tham khảo
Alen *5B T				
Châu Á	Việt Nam	17,2	96	Nghiên cứu này
	Việt Nam	19	118	[8]
	Trung Quốc			
	Han	22,1	122	
	Hui	21,4	112	
	Tibetan	5,8***	120	[9]
	Mongolian	22,3	112	
	Uygur	16,1	118	
	Nhật Bản	17,4	241	[10]
	Thái Lan	15	231	[11]
	Iran	1,5***	200	[12]
	Á rập xê út	0,36***	140	[13]
	Ý	3,5***	245	[14]
	Châu Âu	Thổ Nhĩ Kỳ	2,6***	302
Serbia		5***	177	[16]
Bashkortostan				
Nga		8,5	319	
Tatars		13,4	279	[17]
Châu Mỹ	Bashkirs	9,1	132	
	Brazil	6,8***	206	[18]
	Chi lê	15,5	148	[19]
	Mỹ			
	Góc Mexico	15,2	92	[20]
Góc Phi	7**	114		
Góc Âu	1***	126	[21]	

Khu vực	Quần thể	Tần số alen (%)	N	Tài liệu tham khảo
	Mexico			
	Mestizos	16,1	239	[22]
	Huichols	51,1***	99	
Châu Phi	Ma rốc	0,8***	130	[23]
	Lebanon	38,8	85	[24]
Châu Úc	Thổ dân Úc	2***	239	[25]
Alen*7B G				
Châu Á	Việt Nam	100	96	Nghiên cứu này
	Iran	71,5***	200	[12]
Châu Âu	Thổ Nhĩ Kỳ	93,3**	163	[26]
	Đức	96,3*	299	[27]

Ghi chú: N: số cá thể và trong các công trình nghiên cứu về *5B và *7B đã công bố; *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

Hầu hết các dân tộc, chủng tộc và quần thể ở các nước thuộc các châu lục trên thế giới đều chỉ ra vị trí nucleotide -1053 (*5B) và -71 (*7B) gen *CYP2E1* có tính đa hình, tuy có tỉ lệ khác nhau trong từng quần thể cụ thể. Sự phổ biến này chứng minh *5B T không phải là một biến thể mới xuất hiện mà đã tồn tại và di truyền qua rất nhiều thế hệ. Kết quả so sánh alen *5B T của người Việt Nam trong nghiên cứu này với các nhóm quần thể khác ở bảng 3 cho thấy, *5B T xuất hiện ở hầu hết các quốc gia thuộc các châu lục trên thế giới. Tần số alen *5B T trong bảng so sánh dao động từ 0,36 – 51,1%, thấp nhất ở quần thể người A rập xê út, cao nhất ở dân tộc Huichols người Mexico. Nhóm quần thể người Việt Nam trong nghiên cứu này có tần số alen *5B T không nhỏ (17,2%), đứng thứ 4 trên 28 nhóm quần thể so sánh. Tần số alen *5B T trong nghiên cứu này có sự tương đồng với người Việt Nam trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hiền và cộng sự (2018) [8], dân tộc Mestizos người Mexico, người Chi Lê, người Mỹ gốc Mexico, người Bashkortostan và hầu hết các quần thể người châu Á (p>0,05), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các quần thể còn lại (p<0,01 và p<0,001). Trong khi, *5B được nghiên cứu phổ biến ở nhiều nước thuộc hầu hết các châu lục trên thế giới, đa hình *7B ít được nghiên cứu hơn (Bảng 3), các nghiên cứu về đa hình này đã được thực hiện ở một số nước châu Âu và châu Á, ở các quần thể này *7B có tính đa hình, *7B G có tỉ lệ phổ biến, alen *7B G ở các quần thể so sánh có tỷ lệ cao, dao động từ 71,5% - 100%, cao nhất là người Việt Nam trong nghiên cứu này và thấp nhất là người Iran. Kết quả so sánh chỉ ra tần số alen *7B G ở Việt Nam trong nghiên cứu này thể hiện sự khác biệt lớn với các mức ý nghĩa thống kê khác nhau so với các quần thể so sánh còn lại (p < 0,05; p < 0,01 và p < 0,001). Tuy nhiên, nhóm quần thể nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra *7B không có tính đa hình, 100% cá thể có kiểu gen đồng hợp *7B GG. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi cho rằng cần có nghiên cứu với số lượng mẫu và quy mô lớn hơn để khẳng định đặc điểm của đa hình *5B và *7B ở người Việt Nam sinh sống ở một số tỉnh phía Bắc.

Mặt khác, đa hình *5B và *7B đã được chứng minh có ảnh hưởng khác nhau đến quá trình phiên mã gen *CYP2E1*, các biến thể enzyme của các đa hình này có ảnh hưởng khác nhau đến sự tích lũy acetaldehyde dẫn đến các nguy cơ tổn thương gan và phát triển ung thư gan ở người nghiện rượu [3]-[5]. Ở nhóm 96 người Việt Nam trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phát hiện gen *CYP2E1* có *5B đa hình và *7B không đa hình. Cụ thể, alen *5B T có tỉ lệ gần bằng 1/3 alen kiểu dại *5B C (17,2 và 82,8%), trong khi *7B bảo thủ và 100% là alen *7B G. Từ kết quả nghiên cứu bước đầu này, chúng tôi cho rằng cần nghiên cứu mối liên quan của đa hình *CYP2E1**5B ở nhóm người Việt Nam sinh sống ở các tỉnh phía Bắc nghiện rượu và mắc các bệnh liên quan.

4. Kết luận

Nghiên cứu này đã xác định tần số kiểu gen, tần số alen đa hình *5B và *7B ở nhóm 96 người Việt Nam đến kiểm tra sức khỏe và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên. Đa hình *5B có kiểu gen đồng hợp kiểu dại CC với tần số cao nhất, 67,71%, tiếp theo là kiểu gen dị

hợp tử CT chiếm 30,21% và kiểu gen đồng hợp đột biến TT có tỷ lệ thấp nhất 2,083%. Tần số alen của biến thể đột biến *5B T trong quần thể nghiên cứu là không nhỏ (17,2%). Trong khi, *7B không đa hình, 100% cá thể có kiểu gen đồng hợp GG.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được thực hiện với sự hỗ trợ về cơ sở vật chất và thiết bị của Trường Đại học Khoa học – Đại học Thái Nguyên và Viện Nghiên cứu hệ gen - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] A. I. Cederbaum, "Alcohol metabolism," *Clinics in liver disease*, vol. 16, no. 4, pp. 667-685, 2012.
- [2] P. J. Brooks and S. Zakhari, "Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis," *Environ Mol Mutagen*, vol. 55, no. 2, pp. 77-71, 2014.
- [3] S. I. Hayashi, J. Watanabe, and K. Kawajiri, "Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P45011E1 gene," *The Journal of Biochemistry*, vol. 110, no. 4, pp. 559-565, 1991.
- [4] J. S. A. Ramos, A. A. Alves, M. P. Lopes, T. M. A. Pedroso, L. P. Felício, W. F. Carvalho, F. C. Franco, C. O. A. Melo, M. W. Gonçalves, and T. N. Soares, "DNA damage in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms in the promoter region of the CYP2E1 gene in alcoholics from Central Brazil," *Alcohol*, vol. 57, no. pp. 35-39, 2016.
- [5] K. S. Fairbrother, J. Grove, I. de Waziers, D. T. Steimel, C. P. Day, C. L. Crespi, and A. K. Daly, "Detection and characterization of novel polymorphisms in the CYP2E1 gene," *Pharmacogenetics*, vol. 8, no. 6, pp. 543-552, 1998.
- [6] B. N. Luu and T. T. Nguyen, *Consumption of alcohol beverages in Viet Nam - Some national investigation results*. National Economics University publishing company, Hanoi, p. 62, 2018.
- [7] T. T. Y. Hoang and T. K. Nguyen, "Studying on allele frequency ADH1B*2 encoding alcohol dehydrogenase 1B at Vietnamese individuals living in Thai Nguyen City," *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 226, no. 14, pp. 23-29, 2021.
- [8] T. H. Nguyen, T. C. N. Do, P. H. Nguyen, T. H. V. Nguyen, P. T. Bui, and Q. H. Nguyen, "Genetic Polymorphism in Promoter Sequence of CYP2E1 Gene in Paint Manufacturing Workers Exposed to Volatile Organic Compounds," *VNU Journal of science*, vol. 34, no. 4, pp. 89-96, 2018.
- [9] Q. Wei, Y. Ye, F. Chen, J. Li, H. Wu, Y. Fu, Y. Yan, and L. Liao, "Polymorphism study of nine SNPs associated with subjective response to alcohol in Chinese Han, Hui, Tibetan, Mongolian and Uygur populations," *Forensic Sci Res*, vol. 3, no. 2, pp. 124-129, 2018.
- [10] T. Sugimura, H. Kumimoto, I. Tohnai, T. Fukui, K. Matsuo, S. Tsurusako, K. Mitsudo, M. Ueda, K. Tajima, and K. Ishizaki, "Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms," *J Oral Pathol Med*, vol. 35, no. 1, pp. 11-18, 2006.
- [11] N. Kongruttanachok, S. Sukdikul, S. Setavarin, V. Kerekhjanarong, P. Supiyaphun, N. Voravud, Y. Poovorawan, and A. Mutirangura, "Cytochrome P450 2E1 polymorphism and nasopharyngeal carcinoma development in Thailand: a correlative study," *BMC cancer*, vol. 1, no. 1, pp. 1-5, 2001.
- [12] G. M. Shahriary, H. Galehdari, A. Jalali, F. Zanganeh, S. M. R. Alavi, and M. R. Aghanoori, "CYP2E1*5B, CYP2E1*6, CYP2E1*7B, CYP2E1*2, and CYP2E1*3 allele frequencies in Iranian populations," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 13, no. 12, pp. 6505-6510, 2012.
- [13] L. S. Binmahfouz and A. M. Bagher, "Genetic polymorphism of the drug-metabolizing enzyme Cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in a healthy Saudi population," *Saudi Pharm J*, vol. 29, no. 11, pp. 1355-1360, 2021.
- [14] S. Boccia, G. Cadoni, F. A. Sayed-Tabatabaei, M. Volante, D. Arzani, A. De Lauretis, C. Cattell, G. Almadori, C. M. Van Duijn, and G. Paludetti, "CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 exons 3 and 4, and NAT2 polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 134, no. 1, pp. 93-100, 2008.
- [15] S. Kunak, A. Ada, V. Karacaoglan, E. Soydas, S. Bilgen, and M. Iscan, "Drug/xenobiotic metabolizing enzyme polymorphisms in a Turkish population," *Afr J Pharm Pharmacol*, vol. 6, no. 27, pp. 2068-2074, 2012.

- [16] M. Brocic, G. Supic, K. Zeljic, N. Jovic, R. Kozomara, S. Zagorac, M. Zlatkovic, and Z. Magic, "Genetic polymorphisms of ADH1C and CYP2E1 and risk of oral squamous cell carcinoma," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 145, no. 4, pp. 586-593, 2011.
- [17] G. Korytina, O. Kochetova, L. Akhmadishina, E. Viktorova, and T. Victorova, "Polymorphisms of cytochrome p450 genes in three ethnic groups from Russia," *Balkan Med J*, vol. 2012, no. 3, pp. 252-260, 2012.
- [18] A. Rossini, S. Soares Lima, D. Rapozo, M. Faria, R. Albano, and L. Ribeiro Pinto, "CYP2A6 and CYP2E1 polymorphisms in a Brazilian population living in Rio de Janeiro," *Braz J Med Biol Res*, vol. 39, no. 2, pp. 195-201, 2006.
- [19] L. Quinones, D. Lucas, J. Godoy, D. Cáceres, F. Berthou, N. Varela, K. Lee, C. Acevedo, L. Martinez, and A. Aguilera, "CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people," *Cancer Lett*, vol. 174, no. 1, pp. 35-44, 2001.
- [20] X. Wu, H. Shi, H. Jiang, B. Kemp, W. K. Hong, G. L. Delclos, and M. R. Spitz, "Associations between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer," *Carcinogenesis*, vol. 18, no. 5, pp. 967-973, 1997.
- [21] E. A. Stephens, J. A. Taylor, N. Kaplan, C.-H. Yang, L.L. Hsieh, G. W. Lucier, and D. A. Bell, "Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese," *Pharmacogenetics*, vol. 4, no. 4, pp. 185-192, 1994.
- [22] E. Gordillo-Bastidas, A. Panduro, D. Gordillo-Bastidas, E. A. Zepeda-Carrillo, J. J. García-Bañuelos, J. F. Muñoz-Valle, and B. E. Bastidas-Ramírez, "Polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in indigenous Mexican population: unusual high frequency of CYP2E1* c2 allele," *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 34, no. 1, pp. 142-149, 2010.
- [23] S. Guaoua, I. Ratbi, F. Z. Laarabi, S. C. Elalaoui, I. C. Jaouad, A. Barkat, and A. Sefiani, "Distribution of allelic and genotypic frequencies of NAT2 and CYP2E1 variants in Moroccan population," *BMC genetics*, vol. 15, no. 1, pp. 1-6, 2014.
- [24] H. A. Basma, L. H. Kobeissi, M. E. Jabbour, M. A. Moussa, and H. R. Dhaini, "CYP2E1 and NQO1 genotypes and bladder cancer risk in a Lebanese population," *Int J Mol Epidemiol Genet*, vol. 4, no. 4, pp. 207, 2013.
- [25] E.-U. Griese, K. F. Ilett, N. R. Kitteringham, M. Eichelbaum, H. Powell, R. M. Spargo, P. N. LeSouef, A. W. Musk, and R. F. Minchin, "Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P4502D6, 2C19 and 2E1 in aborigines from western Australia," *Pharmacogenet Genomics*, vol. 11, no. 1, pp. 69-76, 2001.
- [26] Z. Kayaalti and T. Söylemezoğlu, "Distribution of ADH1B, ALDH2, CYP2E1*6, and CYP2E1*7B genotypes in Turkish population," *Alcohol*, vol. 44, no. 5, pp. 415-423, 2010.
- [27] T. Neuhaus, Y.-D. Ko, K. Lorenzen, S. Fronhoffs, V. Harth, P. Bröde, H. Vetter, H. M. Bolt, B. Pesch, and T. Brüning, "Association of cytochrome P450 2E1 polymorphisms and head and neck squamous cell cancer," *Toxicology letters*, vol. 151, no. 1, pp. 273-282, 2004.