

NGHIÊN CỨU PHÂN BỐ HLA – DQA1 Ở NGƯỜI BÌNH THƯỜNG VÀ NGƯỜI MẮC UNG THƯ GAN, UNG THƯ PHỔI SINH SỐNG TẠI KHU VỰC BÌNH TRỊ THIÊN

Trần Đình Bình⁽¹⁾, Ngô Viết Quỳnh Trâm⁽¹⁾, Huỳnh Thị Hải Đường⁽¹⁾, Lê Phi Long⁽²⁾

⁽¹⁾ Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

⁽²⁾ Khoa Vi sinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam-Cu Ba, Đồng Hới, Quảng Bình

Tóm tắt

Mục tiêu: đánh giá đặc trưng phân bố alen HLA-DQA1 trên người Kinh bình thường và những người mắc ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi ở khu vực Bình Trị Thiên. **Đối tượng và phương pháp:** Sử dụng kỹ thuật PCR-SSP để phân tích hệ kháng nguyên HLA-DQA1 của 318 người khỏe mạnh và 38 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 37 bệnh nhân ung thư phổi là dân tộc Kinh, tuổi từ 20 - 75, sinh sống tại khu vực Bình Trị Thiên. **Kết quả:** tần suất tìm thấy các alen HLA-DQA1 chung cho các đối tượng là 90,6%, các alen được tìm thấy với tần suất cao nhất là DQA1*0101 (25,2%), DQA1*0104 (20,4%), có 2 loại alen hoàn toàn không tìm thấy là DQA1*0302, DQA1*0401. Chỉ có người Kinh ở khu vực Bình Trị Thiên tìm thấy alen DQA1*0104. Đối với ung thư biểu mô tế bào gan, người mang alen DQA1*0301 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (OR = 1,67, 95% CI từ 1,04-2,25). Ngược lại, người mang alen DQA1*0501 có thể là báo hiệu nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (OR=4,18, 95% CI từ 3,19-5,05). Đối với ung thư phổi, người mang alen DQA1*0101 và alen DQA1*0102 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư phổi (OR=1,12 và OR=1,18 (95% CI) cho từng loại alen tương ứng trên). Tuy nhiên, người mang alen DQA1*0501 có thể báo hiệu nguy cơ mắc ung thư phổi (OR=3,22, 95% CI từ 2,24-4,15). **Kết luận:** các alen được tìm thấy với tần suất cao nhất là DQA1*0101, DQA1*0104, chỉ ở người Kinh miền Trung có tìm thấy alen HLA-DQA1*0104. Người mang alen DQA1*0301 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan, người mang alen DQA1*0501 có thể báo hiệu nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan; người mang alen DQA1*0101 và alen DQA1*0102 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư phổi, người mang alen DQA1*0501 có thể là báo hiệu nguy cơ mắc ung thư phổi.

Abstract

EVALUATE THE DISTRIBUTION OF HLA-DQA1 ALLELES ON KINH PEOPLE IN GOOD HEALTH AND LIVER CANCER PATIENTS, LUNG CANCER PATIENTS LIVING IN THE AREA OF BINH TRI THIEN

Tran Dinh Binh, Ngo Viet Quynh Tram, Huynh Thi Hai Duong, Le Phi Long

Objectives: To evaluate the distribution of HLA-DQA1 alleles on Kinh nationality in healthy and in cancer of liver and lung of the area of Binh Tri Thien. **Subjects and Methods:** PCR-SSP technique is used for analyzing antigen HLA-DQA1 system of 318 healthy people are Kinh people, and 38 patients with HCC and 37 patients with lung cancer, aged 7-80, living

in Binh Tri Thien area. **Results:** The frequency found HLA-DQA1 alleles common on Kinh nationality in Binh Tri Thien region is 90.6%, the alleles were found with the highest frequency of DQA1 * 0101 (25.2%), DQA1 * 0104 (20.4%), has two alleles are not found completely that are DQA1 * 0302, DQA1 * 0401 alleles. Only in the Kinh nationality people in Binh Tri Thien region found DQA1 * 0104 allele. For liver cancer, carriers of DQA1 * 0301 allele can protect against the risk of liver cancer (OR = 1.67, 95% of CI from 1,04 to 2,25). In contrast, carriers of DQA1 * 0501 allele may be a signal for liver cancer risk (OR = 4.18, 95% of CI from 3,19 to 5,05). For lung cancer, carriers of allele DQA1 * 0101 and DQA1 * 0102 allele has the ability to protect against the risk of lung cancer (OR = 1.12 and OR = 1.18 for each corresponding allele.) However, carriers of DQA1 * 0501 allele may indicate lung cancer risk (OR = 3.22, 95% of CI from 2,24 to 4,15). **Conclusion:** The alleles were found with the highest frequency that are DQA1 * 0101, DQA1 * 0104, only in the Kinh people of Binh Tri Thien region found allele HLA-DQA1 * 0104. DQA1 * 0301 allele may be able to protect against the risk of liver cancer, which carry of DQA1 * 0501 allele may be a signal of the risk of liver cancer, who carry allele DQA1 * 0101 and DQA1 * 0102 allele can protection to avoid the risk of lung cancer, who had a DQA1 * 0501 allele may risk of lung cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phức hợp kháng nguyên phù hợp tổ chức của người thường được gọi là Kháng nguyên bạch cầu người (Human Leucocyte Antigen, HLA) do lần đầu tiên phát hiện được ở trên tế bào bạch cầu. Các gen của HLA nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6. Cho đến nay, HLA được coi là hệ kháng nguyên của người phức tạp nhất và đa hình nhất. Tìm hiểu và xác định mối liên quan giữa hệ HLA với một số bệnh tật có một ý nghĩa lâm sàng to lớn, đó là có thể phân loại bệnh tật, hỗ trợ chẩn đoán, nghiên cứu tính di truyền của bệnh, tiên lượng và dự phòng bệnh tật [1], [2], [3]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan giữa HLA với việc mắc hay dễ mắc một số bệnh nhiễm khuẩn, bệnh chuyển hóa hay ung thư. Việc tìm hiểu mối liên hệ này có ý nghĩa thực tế quan trọng nhằm có định hướng dự phòng sớm, tiên lượng hiệu quả điều trị... như các bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tuyến giáp, bệnh đái tháo đường, bệnh viêm gan B, bệnh sốt xuất huyết, bệnh ung thư... [4], [5], [8], [9], [10], [11], [12].

Trong sự khởi đầu một nghiên cứu quy mô và có hệ thống về HLA ở miền Trung, chúng tôi khảo sát sự phân bố của các alen HLA-DQA1 ở người bình thường và ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi đến điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, từ đó rút ra mối liên hệ giữa sự mang các alen này với nguy cơ mắc bệnh. Đề tài nhằm các mục tiêu (1) Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật PCR-SSP để khảo sát sự phân bố của các alen HLA-DQA1 ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi và (2) Đánh giá mối liên hệ giữa sự mang các alen HLA-DQA1 với nguy cơ mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Là 393 mẫu nghiệm máu lấy từ:

- 318 người khỏe mạnh, tuổi từ 20-75, dân tộc Kinh, cư trú tại các tỉnh Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế. Tỷ lệ nam/nữ tương đương nhau.

- 38 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, tuổi từ 30-75 đã được chẩn đoán xác định, dân tộc Kinh, cư trú tại Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế.

- 37 bệnh nhân ung thư phổi, tuổi từ 30-75 đã được chẩn đoán xác định, dân tộc Kinh, cư trú tại Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế.

Trên mỗi đối tượng lấy 2ml máu tĩnh mạch cho thêm 0,25ml Sodium citrate 3,8% chống đông để tách DNA từ bạch cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Theo phương pháp nghiên cứu ngang mô tả có phân tích và nghiên cứu bệnh chứng

2.2.2. Tiêu chí chọn mẫu:

** Nhóm người khỏe mạnh (không mắc các chứng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi):*

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Những người khỏe mạnh (những người không mắc các chứng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi), tuổi từ 20-75, dân tộc Kinh, cư trú tại các tỉnh Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế đến kiểm tra sức khỏe. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đồng ý tham gia nghiên cứu. Có các dấu hiệu của bệnh nhiễm khuẩn: sốt, xét nghiệm có Bạch cầu tăng trên 10000/mm³, và Bạch cầu đa nhân trung tính trên 80%. Khám lâm sàng có các hạch không rõ chẩn đoán. Xét nghiệm máu có HBsAg dương tính (nhiễm Virus viêm gan B).

** Nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan*

Tiêu chí đưa vào: Những người tuổi từ 30-

75, dân tộc Kinh, cư trú tại các tỉnh Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế đến khám và điều trị tại khoa ung bướu và Trung tâm xạ phẫu định vị bằng Dao Gamma được chẩn đoán xác định với những tiêu chí sau:

+ Có hoặc không có các triệu chứng lâm sàng như đau vùng gan, vàng da, vàng mắt, rối loạn tiêu hóa...

+ Hình ảnh khối giảm âm trên siêu âm

+ Hình ảnh khối u điển hình trên phim CT scanner

+ Các xét nghiệm chủ yếu như tăng enzyme gan SGOT, SGPT trên trị số bình thường, Alphafetoprotein tăng...

+ Xác định bằng tế bào học và tổ chức học trên giải phẫu bệnh học qua chọc hút dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT.

+ Nhận điều trị Gamma tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời điểm tiến hành nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại ra: Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát ở giai đoạn III, IV theo xếp loại bệnh ung thư. Các ung thư khác ở gan như Ung thư đường mật trong gan, Ung thư biểu mô tế bào gan do di căn (có ổ ung thư nguyên phát ở một cơ quan khác...). Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Nhóm bệnh nhân ung thư phổi*

Tiêu chí đưa vào: Những người tuổi từ 30-75, dân tộc Kinh, cư trú tại các tỉnh Quảng Bình, Quảng Trị và Thừa Thiên Huế đến khám và điều trị tại khoa ung bướu và Trung tâm xạ phẫu định vị bằng Dao Gamma được chẩn đoán xác định với những tiêu chí sau:

+ Có hoặc không có các triệu chứng lâm sàng như đau ngực, ho nhiều, ho ra máu, khó thở, hạch thượng đòn...

+ Hình ảnh khối u điển hình trên phim CT scanner

+ Hình ảnh có hoặc không có tràn dịch màng phổi

+ Xác định bằng tế bào học và tổ chức học trên giải phẫu bệnh học qua chọc hút hướng dẫn dưới siêu âm hay CT.

+ Nhận điều trị Gamma tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời điểm tiến hành nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại ra: Bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III, IV theo phân loại bệnh ung thư. Ung thư màng phổi kèm tràn dịch nặng. Bệnh nhân quá suy kiệt. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Kỹ thuật chiết tách DNA:

Trên mỗi đối tượng lấy 2ml máu tĩnh mạch, thêm 0,5ml Natri citrate 3,8% chống đông và dùng phương pháp chiết tách DNA Phenol/Chloroform có cải tiến.

2.2.5. Kỹ thuật PCR để phân tích alen HLA-DQA1:

2.2.5.1. Các cặp mồi đặc hiệu (Specific Primers):

Căn cứ vào bảng các nucleotides của các alen của hệ HLA II năm 2009 [6] và dựa vào các cặp mồi đặc hiệu của Olerup [7], chúng tôi sử dụng các cặp mồi (Primers) đặc hiệu bao gồm 7 chuỗi 5' và 6 chuỗi 3' hợp thành 12 cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại các alen HLA-DQA1.

2.2.5.2. Cặp mồi đối chứng:

Mỗi lần tiến hành PCR đều dùng một cặp mồi đối chiếu là Ctrl 1 và Ctrl 2 để kiểm soát phản ứng khuếch đại PCR [7].

2.2.5.3. Kỹ thuật PCR-SSP:

Dựa vào phương pháp của Olerup có điều chỉnh để tiến hành [7]. Trước hết, thực hiện kỹ

thuật PCR-SSP theo phương pháp đa mồi. Sau đó nếu có kết quả dương tính (sự có mặt của alen được xác định qua kết quả điện di) thì tiếp tục thực hiện giai đoạn kế tiếp bằng cặp mồi đặc hiệu cho các alen.

Phương pháp cụ thể là: Mỗi ống tiến hành PCR chứa 15μl gồm có 75ng DNA đích (2μl), 13μl dung dịch đệm PCR mix, các cặp mồi đặc hiệu 0.25μl, cặp mồi đối chiếu 0.05μl. Trộn đều và tiến hành 30 chu kỳ luân nhiệt, mỗi chu kỳ luân nhiệt như sau: Biến tính 94°C/30 giây → Gắn mồi 62°C/30 giây → Kéo dài 72°C/90 giây.

Những nhóm không ghép thì thực hiện kỹ thuật đơn mồi.

2.2.5.4. Điện di và khảo sát đánh giá kết quả:

Sản phẩm thu được sau PCR được tiến hành điện di ở trong thạch Agarose 1,5% với điện áp 100 V trong 60 phút. Xem và phân tích kết quả ở đèn cực tím hoặc ở máy vi tính để chụp ảnh và bảo lưu kết quả.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu:

Dùng cách tính tần suất % để thống kê và xử lý các kết quả đạt được.

Phân tích mối liên quan giữa HLA-DQA1 với trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư phổi bằng cách tính tỷ suất chênh (trị số OR: odds ratio) và phương pháp kiểm định χ^2 .

Trị số OR được tính theo công thức:

$$OR = \frac{p1/(1-p1)}{p2/(1-p2)}$$

Trong đó p1 là tần suất của một loại alen trên nhóm người khỏe mạnh, p2 là tần suất của alen đó trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan hoặc ung thư phổi. Lựa chọn khoảng tin cậy là 95% (95% Confidence Interval hay 95% CI)

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Kết quả phân tích các alen HLA-DQA1 ở các nhóm đối tượng nghiên cứu

Tên gọi các alen	Tần suất các alen						Tổng cộng	
	Người không bị bệnh		Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan		Bệnh nhân ung thư phổi			
	n	%	n	%	n	%	n	%
DQA1*0101	80	25,2	9	23,6	8	21,6	97	24,7
DQA1*0102	31	9,7	4	10,5	3	8,1	38	9,7
DQA1*0103	50	15,7	5	13,2	5	13,5	60	15,3
DQA1*0104	65	20,4	7	18,4	7	18,9	79	20,1
DQA1*0201	12	3,8	1	2,6	1	2,7	14	3,6
DQA1*0301	28	8,8	2	5,3	3	8,1	33	8,4
DQA1*0302	0	0	0	0	0	0	0	0
DQA1*0401	0	0	0	0	0	0	0	0
DQA1*0501	18	5,7	4	10,5	3	8,1	25	6,4
DQA1*0601	4	1,3	0	0	1	2,7	5	1,3
Tổng cộng	288/318	90,6	32/38	84,2	31/37	83,8	351/393	89,3

Tần suất tìm thấy các alen HLA-DQA1 chung cho các đối tượng cả nhóm không bị bệnh và nhóm bị ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi là 89,3%, các alen được tìm thấy với tần suất cao nhất là DQA1*0101 (24,7%), DQA1*0104 (20,1%) và DQA1*0103 (15,3%). Các alen tìm thấy có tần suất thấp nhất là DQA1*0601 (1,3%) và DQA1*0201 (3,6%). Có 2 loại alen hoàn toàn không tìm thấy là DQA1*0302, DQA1*0401.

Bảng 2. So sánh với nghiên cứu khác

Tên gọi các alen	Tần suất các alen (%) ở một số nghiên cứu khác					
	<i>Người Kinh miền Trung Việt nam 2003 (n=109)</i>	<i>Người Kinh miền Trung Việt nam 2009 (n=318)</i>	<i>Người Brazil (n=108)</i>	<i>Người Hán Nam Trung Quốc (n=270)</i>	<i>Người Mỹ (n=206)</i>	<i>Người Thái Lan (n=140)</i>
DQA1*0101	22,7	25,2	3,2	9,6	11,2	15,7
DQA1*0102	19,3	9,7	0	23,0	30,8	15,7
DQA1*0103	2,30	15,7	0	5,9	5,1	5,0
DQA1*0104	31,6	20,4				
DQA1*0201	4,5	3,8	0	4,8	7,8	14,3
DQA1*0301	10,7	8,8	25,0	28,5	14,8	26,0
DQA1*0302	0	0	0	0	0	0
DQA1*0401	6,6	0	51,4	0,7	14,8	0
DQA1*0501	0,9	5,7	20,4	15,2	7,8	12,8
DQA1*0601	0,9	1,3	0	12,2	18,9	16,4
Tổng cộng	99,5	90,6	100,0	99,9	100,0	100,0

So sánh với kết quả nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy chỉ ở người Kinh miền Trung có tìm thấy alen HLA-DQA1*0104 và tìm thấy với tần suất rất cao, trong khi không tìm thấy ở các dân tộc khác. Alen DQA1*0302 không tìm thấy trên nghiên cứu ở các khu vực khác nhau trên thế giới (Trung Quốc, Thái Lan, Mỹ, Brazil, Việt nam) [1], [6], alen DQA1*0401 cũng được tìm thấy với tần suất rất thấp ở khu vực châu Á nhưng có tỷ lệ tìm thấy rất cao ở Brazil (51,4%) hoặc ở Mỹ (14,8%). Các alen khác cũng phân bố với tần suất khác biệt giữa các dân tộc.

Tần suất các alen tìm được ở nhóm đối tượng không bị bệnh và nhóm mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi có khác nhau tùy theo từng loại alen. Tần suất tìm thấy các alen ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi đều thấp hơn (84,2% và 83,8%) ở nhóm không mắc bệnh này (90,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Từng loại alen cũng có sự khác biệt về tần suất tìm thấy ở các nhóm nghiên cứu. Alen DQA1*0101 được phát hiện có tần suất thấp nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi (21,6%), cao nhất ở nhóm người không mắc bệnh (25,2%), trị số OR = 1,12 (95% CI từ 0,84-1,57). Như vậy khả năng nhóm người không mang alen DQA1*0101 có nguy cơ mắc ung thư phổi cao hơn 12% so với nhóm người khỏe mạnh. Tuy nhiên sự khác biệt về tần suất phát hiện alen DQA1*0101 giữa 2 nhóm này chưa có ý nghĩa thống kê và chỉ có thể nói *alen DQA1*0101 có thể có khả năng bảo vệ nguy cơ mắc ung thư phổi*. Đối với nhóm bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan, trị số OR = 1,045 (95% CI từ 0,65-1,36), hay nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở người không mang alen DQA1*0101 cao hơn nhóm người khỏe mạnh là 4,5%, nếu so sánh tỷ lệ thì sự khác biệt chưa có ý nghĩa.

Alen DQA1*0102 được phát hiện có tần suất thấp nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi

(8,1%), cao ở nhóm người không mắc bệnh (9,7%) và cao nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (10,5%). So sánh tần suất phát hiện alen DQA1*0102 giữa nhóm người khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân ung thư phổi, trị số OR = 1,18 (95% CI từ 0,89-1,63). Như vậy khả năng nhóm người không mang alen DQA1*0102 có nguy cơ mắc ung thư phổi cao hơn 18% so với nhóm người khỏe mạnh. Tuy nhiên sự khác biệt về tần suất phát hiện alen DQA1*0102 giữa 2 nhóm này chưa có ý nghĩa thống kê và *alen DQA1*0102 có thể có khả năng bảo vệ nguy cơ mắc ung thư phổi*. Đối với nhóm bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan, trị số OR = 0,93 (95% CI từ 0,49-1,39), hay nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở người mang alen DQA1*0102 cao hơn nhóm người khỏe mạnh là 7%, nếu so sánh tỷ lệ thì sự khác biệt chưa có ý nghĩa.

Alen DQA1*0301 được phát hiện có tần suất thấp nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (5,6%), cao nhất ở nhóm người không mắc bệnh (8,8%), tần suất tìm thấy alen này chung ở tất cả các đối tượng là (8,4%). So sánh tần suất phát hiện alen DQA1*0301 giữa nhóm người khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, trị số OR = 1,67 (95% CI từ 1,04-2,25). Như vậy khả năng nhóm người không mang alen DQA1*0301 có nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn 67% so với nhóm người khỏe mạnh. Hay nói cách khác sự khác biệt về tần suất phát hiện alen DQA1*0301 giữa 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê và *alen DQA1*0101 có thể có khả năng bảo vệ nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan*. Đối với nhóm bệnh nhân mắc ung thư phổi, trị số OR = 1,086 (95% CI từ 0,67-1,39), hay nguy cơ mắc ung thư phổi ở người không mang alen DQA1*0301 cao hơn nhóm người khỏe mạnh là 8,6%, nếu so sánh tỷ lệ thì sự khác biệt chưa có ý nghĩa.

Tần suất tìm thấy alen DQA1*0501 chung cho tất cả các đối tượng nghiên cứu là (6,4%),

rất cao ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (10,5%), cao ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi (8,1%) và thấp nhất là ở những người không mắc những bệnh này (5,7%). So sánh tần suất phát hiện alen DQA1*0501 giữa nhóm người khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân ung thư phổi, trị số OR = 3,22 (95% CI từ 2,24-4,15). Như vậy khả năng nhóm người mang alen DQA1*0501 có nguy cơ mắc ung thư phổi cao hơn 3 lần so với nhóm người khỏe mạnh. Hay nói cách khác sự khác biệt về tần suất phát hiện alen DQA1*0501 giữa 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê và việc mang alen DQA1*0501 có thể là alen báo hiệu nguy cơ mắc ung thư phổi. Đối với nhóm bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan, trị số OR = 4,18 (95% CI từ 3,19-5,05), hay nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở người mang alen DQA1*0501 cao hơn nhóm người khỏe mạnh là 4 lần, hay nói cách khác sự khác biệt về tần suất phát hiện alen DQA1*0501 giữa 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê và việc mang alen DQA1*0501 có thể là alen báo hiệu nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan.

4. KẾT LUẬN

Qua phân tích sự phân bố các alen HLA-DQA1 bằng kỹ thuật PCR theo phương pháp đa môi với 318 mẫu nghiệm từ những người

khỏe mạnh và 38 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 37 bệnh nhân ung thư phổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, chúng tôi có những kết luận sau:

1. Tần suất tìm thấy các alen HLA-DQA1 chung cho các đối tượng là 90,6%, các alen được tìm thấy với tần suất cao nhất là DQA1*0101 (25,2%), DQA1*0104 (20,4%) và DQA1*0103 (15,7%). Các alen tìm thấy có tần suất thấp nhất là DQA1*0601 (1,3%) và DQA1*0201 (3,8%). Có 2 loại alen hoàn toàn không tìm thấy là DQA1*0302, DQA1*0401. Chỉ có người Kinh ở khu vực Bình Trị Thiên tìm thấy alen DQA1*0104.

2. Đối với ung thư biểu mô tế bào gan, người mang alen DQA1*0301 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (OR = 1,67, 95% CI từ 1,04-2,25). Ngược lại, người mang alen DQA1*0501 có thể là báo hiệu nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (OR=4,18, 95% CI từ 3,19-5,05).

3. Đối với ung thư phổi, người mang alen DQA1*0101 và alen DQA1*0102 có khả năng bảo vệ tránh nguy cơ mắc ung thư phổi (OR=1,12 và OR=1,18 (95% CI) cho từng loại alen tương ứng trên). Tuy nhiên, người mang alen DQA1*0501 có thể là báo hiệu nguy cơ mắc ung thư phổi (OR=3,22, 95% CI từ 2,24-4,15).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bagchi S. (2005), "HLA-DR risk factor for early recurrence of liver cancer", *The Lancet Oncology*, (6), pp. 265.
2. Trần Đình Bình (2005), "Mối liên hệ giữa các allele HLA-DQA1 với cảm nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em dân tộc Hán, Choang, Mèo la thành, Quảng Tây Trung Quốc và trẻ em dân tộc Kinh ở Huế", *Tạp chí Y học thực hành*, (521), tr. 80-86.
3. Trần Đình Bình (2005), *Kháng nguyên bạch cầu người-Nghiên cứu và ứng dụng kỹ thuật PCR*, Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Hoàng Lộc (2007), *Nhập môn Công nghệ Sinh học*, Nhà xuất bản Đại học Huế
5. Hagihara M., Shimura T., Sato K., Genga K., Suzuki M. and Tsuji K. (1995), "HLA and tumor necrosis factor β gene polymorphisms in Okinawa lung cancer patients: Comparative study with mainland Japan lung cancer patients", *Human Immunology*, 43 (2), pp. 95-100.
6. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F.,

- Bontrop R.E., Dupont B., Mayr W.R., Parham P., Petersdorf E.W., Sasazuki T., Schreuder G.M.T., Strominger J.L., Svejgaard A., Terasaki P.I. (2010), "Nomenclature for factors of the HLA system, update november 2009", *Tissue antigens*, 76, pp. 76-80.
7. Meng Haiying, Hou Yiping, *New research hotspots of HLA*. Chin. J. Med. Genet. 2000, 17(5), 355-357.
 8. Olerup O., Aldener A., Fogdell A.: HLA-DQB1 and DQA1 typing by PCR- SSP in 2 hours. *Tissue Antigens*, 1993, 41(3), 119-134.
 9. Paterson A.C., Sciort R., Kew M.C., Callea F., Dusheiko G.M., Desmet V.J. (1988). "HLA expressions in human hepatocellular carcinoma", *Br J Cancer*, 57, pp. 369-373.
 10. Sotomajor V.S., Faucz F.R., Schafhauser C., Janzen-Duck M., Boldt A.B.W., Petzl-Erler M.L. (1998), "HLA-DQA1 and HLA-DQB1 alleles and haplotypes in two Brazilian Indian tribes: Evidence of conservative evolution of HLA-DQ", *Hum Biol*, 70, pp. 789-797.
 11. Tatsumi T., Takehara T., Katayama K., Mochizuki K., Yamamoto M., Kanto T., Sasaki Y., Kasahara A., Hayashi N. (1997), "Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80) and B 7- 2 (CD 86) on human hepatocellular carcinoma", *Hepatology*, (25), pp. 1108-1114.
 12. Tokumoto H. (1998), "Analysis of HLA-DRB1-related alleles in Japanese patients with lung cancer -relationship to genetic susceptibility and resistance to lung cancer", *J Cancer Res Clin Oncol*, (124), pp. 511-516.