

## STUYDING ON ALLELE FREQUENCY *ADH1B\*2* ENCODING ALCOHOL DEHYDROGENASE 1B AT VIETNAMESE INDIVIDUALS LIVING IN THAI NGUYEN CITY

Hoang Thi Thu Yen<sup>1\*</sup>, Nguyen The Kien<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TNU - University of Sciences, <sup>2</sup>Thai Nguyen Medical College

| ARTICLE INFO                     | ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Received: 31/5/2021              | Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) is an enzyme involved mainly alcohol metabolism in humans, there are 3 allele variants affecting the alcohol metabolism of <i>ADH1B</i> ( <i>ADH1B*1</i> , <i>ADH1B*2</i> and <i>ADH1B*3</i> ). In which, <i>ADH1B*2</i> and <i>ADH1B*3</i> alleles have higher activity in oxidizing alcohol to toxic acetaldehyde than <i>ADH1B*1</i> . In this study, we determined the <i>ADH1B*2</i> allele frequency in 49 Vietnamese individuals living in Thai Nguyen city, Thai Nguyen province by identifying and analyzing the <i>ADH1B</i> gene sequence. The results showed that, among 49 individuals, there were 5 individuals with homozygous genotype <i>ADH1B*1/ADH1B*1</i> (10.2%); 29 individuals have the <i>ADH1B*2/ADH1B*2</i> homozygous genotype (59.2%) and 15 individuals have the <i>ADH1B*1/ADH1B*2</i> heterozygous genotype (30.6%). Thus, the allele frequencies <i>ADH1B*1</i> and <i>ADH1B*2</i> in the study sample group were 25.5% and 74.5%, respectively. The results of this study showed that the gene variants encoding ADH1B for alcohol metabolism ( <i>ADH1B*1</i> and <i>ADH1B*2</i> ) in the research group of Vietnamese people have a big difference compared to the published Vietnamese study. |
| Revised: 13/9/2021               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Published: 16/9/2021             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>KEYWORDS</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alcohol                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alcohol abuse                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alcohol dehydrogenase            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>ADH1B*1</i> allele            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>ADH1B*2</i> allele            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## NGHIÊN CỨU TẦN SỐ ALLEN *ADH1B\*2* MÃ HÓA ENZYME CHUYỂN HÓA RƯỢU ALCOHOL DEHYDROGENASE 1B Ở NGƯỜI VIỆT NAM SINH SỐNG TẠI THÀNH PHỐ THÁI NGUYÊN

Hoàng Thị Thu Yến<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thế Kiên<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên, <sup>2</sup>Trường Cao đẳng Y Thái Nguyên

| THÔNG TIN BÀI BÁO                | TÓM TẮT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ngày nhận bài: 31/5/2021         | Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) là enzyme tham gia chủ yếu vào quá trình chuyển hóa rượu ở người, có 3 biến thể alen ảnh hưởng đến hoạt tính chuyển hóa rượu của <i>ADH1B</i> ( <i>ADH1B*1</i> , <i>ADH1B*2</i> và <i>ADH1B*3</i> ). Trong đó, alen <i>ADH1B*2</i> và <i>ADH1B*3</i> có hoạt tính oxy hóa rượu thành acetaldehyde độc hại cao hơn so <i>ADH1B*1</i> . Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định tần số alen <i>ADH1B*2</i> ở 49 cá thể người Việt Nam sinh sống tại thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên bằng phương pháp xác định và phân tích trình tự đoạn gen <i>ADH1B</i> . Kết quả cho thấy, trong 49 cá thể người nghiên cứu có 5 cá thể có kiểu gen đồng hợp <i>ADH1B*1/ADH1B*1</i> (10,2%); 29 cá thể có kiểu gen đồng hợp <i>ADH1B*2/ADH1B*2</i> (59,2%) và 15 cá thể có kiểu gen dị hợp <i>ADH1B*1/ADH1B*2</i> (30,6%). Như vậy, tần số alen <i>ADH1B*1</i> và <i>ADH1B*2</i> trong nhóm mẫu nghiên cứu tương ứng là 25,5% và 74,5%. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra biến thể gen mã hóa ADH1B chuyển hóa rượu ( <i>ADH1B*1</i> và <i>ADH1B*2</i> ) ở nhóm người Việt Nam nghiên cứu có tỷ lệ khác biệt lớn so với nghiên cứu về người Việt Nam đã công bố. |
| Ngày hoàn thiện: 13/9/2021       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ngày đăng: 16/9/2021             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>TỪ KHÓA</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rượu                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Lạm dụng rượu                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alcohol dehydrogenase            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alen <i>ADH1B*1</i>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alen <i>ADH1B*2</i>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.4566>

\* Corresponding author. Email: [yenhtt@tnus.edu.vn](mailto:yenhtt@tnus.edu.vn)

## 1. Mở đầu

Sau khi uống, rượu (ethanol) được hấp thụ bằng cách khuếch tán thụ động từ dạ dày xuống ruột non, đi vào tĩnh mạch và đến gan. Tốc độ loại bỏ rượu phụ thuộc vào một số yếu tố, cả di truyền và môi trường như: giới tính, tuổi tác, chủng tộc, thực phẩm, thuốc, mức độ uống rượu... Việc loại bỏ rượu xảy ra chủ yếu thông qua quá trình chuyển hóa, một phần nhỏ của rượu được bài tiết qua hơi thở (0,7%), nước tiểu (0,3%) và mồ hôi (0,1%). Nhìn chung, rượu được chuyển hóa theo hai con đường: Con đường oxy hóa với sự tham gia của các enzyme: alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyd dehydrogenase (ALDH), cytochrom P450, catalase và các con đường không oxy hóa với sự tham gia của phospholipase và fatty acid ethyl ester (FAEE) synthase [1], [2]. Chuyển hóa rượu xảy ra chủ yếu thông qua quá trình oxy hóa và bị chi phối trực tiếp bởi đặc tính xúc tác của các enzyme: ADH, cytochrom P450 và catalase. Trong đó, ADH có chức năng oxy hóa rượu nội sinh được tạo ra bởi các vi sinh vật đường ruột, oxy hóa rượu ngoại sinh và các rượu khác được tiêu thụ trong chế độ ăn uống. ADH có tính đặc hiệu cơ chất rộng và được định vị trong tế bào chất của tế bào. Enzyme ADH được tìm thấy với số lượng cao nhất trong gan, tiếp theo là đường tiêu hóa, thận, niêm mạc mũi, tinh hoàn và tử cung. Nhiều dạng ADH tồn tại trong gan người với các hoạt tính khác nhau. Ở người có bảy gen mã hóa các ADH đều được định vị trên nhiễm sắc thể số 4 cánh dài, có kích thước khoảng 370 kb. Trong đó, ADH1B là enzyme có vai trò chính trong chuyển hóa rượu ở gan [1]-[4]. Sản phẩm trung gian của quá trình oxy hóa rượu trong cơ thể là acetaldehyde ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), một chất cực độc và được biết đến như chất gây ung thư. Acetaldehyde có thể kích thích sinh ung thư bằng cách phá vỡ quá trình tổng hợp và sửa chữa DNA, ức chế sự methyl hóa DNA và tương tác với quá trình chuyển hóa retinoid [5], [6]. Sự đa hình di truyền của các gen chuyển hóa rượu dẫn đến sự khác biệt giữa các cá thể trong việc tiếp xúc với acetaldehyde, dẫn đến các tác động có thể gây ung thư [7]. Trong số đó, Arg47His (rs1229984 G > A) trong ADH1B thường xuyên được nghiên cứu về tác dụng tiềm tàng của nó đối với chất sinh ung thư. So với các cá thể có kiểu gen đồng hợp Arg/Arg (GG – tương ứng kiểu gen ADH1B\*1/\*1 hoặc \*1/\*1), các cá thể có kiểu gen His/His (AA – tương ứng kiểu gen ADH1B\*2/\*2 hoặc \*2/\*2) có hoạt tính enzyme oxy hóa rượu thành acetaldehyde độc hại cao hơn 40 lần [8]. Nghiên cứu so sánh và phân tích tổng hợp của Cederbaum và đồng tác giả (2012) chỉ ra ADH1B\*1 (\*1) chiếm chủ yếu ở người châu Âu, châu Mỹ và châu Phi, tần số ADH1B\*2 (\*2) phổ biến ở người châu Á. Alen \*1 được cho rằng có hoạt tính chuyển hóa rượu thấp hơn so với \*2 và ADH1B\*3 (\*3) [1]. Kết quả tương tự về hoạt tính của ADH1B cũng được trình bày trong phân tích của Ramchandani và cộng sự (2013) [9], Edenberg và cộng sự (2018) [10].

Sử dụng rượu bia và đồ uống có cồn là một thói quen mang đậm nét văn hoá truyền thống tại nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam. Rượu được sử dụng trong sinh hoạt hàng ngày, trong những dịp lễ, tết, hội, trong quan hệ công việc... Song, rượu lại là chất kích thích, gây nghiện; vì vậy người sử dụng rất dễ bị lệ thuộc với mức độ dung nạp ngày càng nhiều dẫn đến tình trạng lạm dụng rượu. Lạm dụng rượu ở Việt Nam đã là một vấn nạn và gây ra nhiều hậu quả nghiêm trọng cho sức khỏe cộng đồng, hạnh phúc gia đình và trật tự an toàn xã hội. Theo nghiên cứu của Lưu Bình Ngọc và đồng tác giả (2018), Việt Nam hiện được đánh giá là quốc gia ước tính có mức tiêu thụ rượu bia cao ở Đông Nam Á, chỉ xếp sau Thái Lan. Nhóm nghiên cứu đã điều tra phỏng vấn 5.200 người ở 12 tỉnh/thành phố đại diện cho các vùng của cả nước và cho thấy lượng rượu bia được sử dụng trung bình của một người Việt Nam là tương đối lớn, gần 60% người được khảo sát sử dụng rượu bia, gần 50% nam giới đang sử dụng rượu bia uống ở mức vừa trở lên và 8% uống ở mức nghiện hoặc nghiện nặng [11]. Các nghiên cứu về gen mã hóa enzyme chuyển hóa rượu ở người Việt Nam nói chung còn hạn chế. Iron và đồng tác giả (1992) đã nghiên cứu sự đa hình gen *ADH1B* ở 42 người Việt Nam và chỉ ra kiểu gen \*1/\*1 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,5%); tiếp theo là kiểu gen dị hợp \*1/\*2 (35,7%) và thấp nhất là \*2/\*2 (4,7%). Do đó, alen \*1 chiếm 77,4% và \*2 là 22,6%; [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phân tích tần số alen biến thể \*2 người Việt Nam sinh sống tại thành phố Thái Nguyên.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp

### 2.1. Nguyên liệu

Bốn mươi chín mẫu máu DNA tổng số của người Việt Nam sinh sống tại thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên đến khám tại Trường Cao đẳng Y Thái Nguyên (19 nam, 30 nữ) được sử dụng cho nghiên cứu đa hình đoạn gen *ADH1B*.

### 2.2. Phương pháp

#### 2.2.1. Tách chiết DNA tổng số

Các mẫu máu tĩnh mạch của bệnh nhân bảo quản trong EDTA lưu ở -20°C được sử dụng để tách DNA tổng số theo quy trình hướng dẫn từ kit Exgene™ Blood SV mini Kit của hãng Geneall Biotechnology - Hàn Quốc. Sau đó, DNA tổng số được định lượng và định tính bằng phương pháp đo OD trên máy quang phổ và điện di gel agarose 0,8%.

#### 2.2.2. Thiết kế môi đặc hiệu và PCR khuếch đại vùng gen quan tâm

Cặp môi khuếch đại đoạn gen mã hóa *ADH1B* được thiết kế dựa trên trình tự gen mang mã số NG\_011435.1 trên Ngân hàng gen GenBank. Các cặp môi này được tổng hợp và cung cấp bởi công ty Sinh hóa Phù Sa (Cần Thơ, Việt Nam) và có trình tự như sau: môi xuôi *ADH1B\_F*: 5'-GGCTTTAGACTGAATAACCTTGGG-3' và môi ngược *ADH1B\_R*: 5'-GGGAAAGAGGAACTCCTGAAGTC-3'. Sản phẩm khuếch đại đoạn gen *ADH1B* có kích thước dự kiến 458 bp.

Phản ứng PCR được thực hiện với tổng thể tích của mỗi phản ứng là 25 µl bao gồm: 12,5 µL *Taq* 2X Master Mix (New England BioLabs, Anh); 0,5 µL mỗi loại môi (10 pM); 1 µL DNA (20 ng -40ng/µL) và 10,5 µL nước. Chu trình nhiệt: 95°C trong 3 phút, 32 chu kỳ (95°C 45 giây, 58°C 40 giây, 72°C 30 giây), 72°C trong 10 phút, sau đó giữ ở 4°C. Sản phẩm PCR được phát hiện bằng điện di trên gel agarose 1,2%, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới ánh sáng UV.

#### 2.2.3. Giải trình tự đoạn gen *ADH1B*

Sản phẩm PCR sau khi tinh sạch được đọc trình tự cả hai chiều xuôi và ngược bằng bộ sinh phẩm Bigdye Terminator V3.1 trên máy ABI PRISM 3500 Genetics Analyzer (Applied Biosystems, Hoa Kỳ). Kết quả thu được sau đó được phân tích bằng các phần mềm tin sinh học Blast và BioEdit.

#### 2.2.4. Phân tích kết quả và xử lý dữ liệu

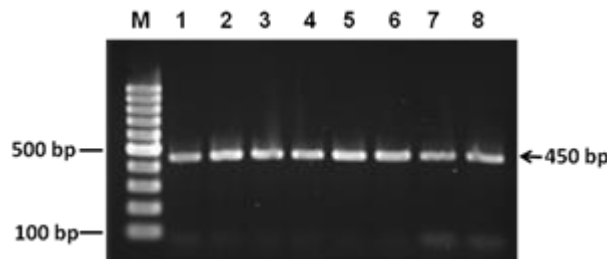
Trình tự nucleotide tham chiếu đoạn gen *ADH1B* được lấy từ cơ sở dữ liệu nucleotide của NCBI mang mã số NG\_011435.1. Trình tự nucleotide của mẫu được so sánh với trình tự tham chiếu bằng cách sử dụng phần mềm BioEdit để xác định nucleotide tại vị trí quan tâm. Các thuật toán thống kê được thực hiện trên Microsoft Excel 2010. Định luật cân bằng Hardy Weinberg được áp dụng để đánh giá tần số kiểu gen của quần thể. Tiêu chuẩn chi bình phương ( $\chi^2$ ) được áp dụng để đánh giá trạng thái cân bằng của quần thể so với định luật Hardy Weinberg. Phân bố chuẩn được dùng để ước lượng khoảng tin cậy cho tỷ lệ các alen, phép xác suất thống kê dùng trong nghiên cứu được tiến hành với độ tin cậy 95% (95% CI), giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. PCR và giải trình tự đoạn gen *ADH1B*

DNA tổng số từ 49 mẫu máu bệnh nhân được định lượng, định tính bằng phương pháp đo OD trên máy quang phổ và điện di gel agarose 0,8%. Sau đó, DNA tổng số được sử dụng làm khuôn khuếch đại đoạn gen đích với cặp môi được thiết kế dựa trên trình tự gen đã công bố trên

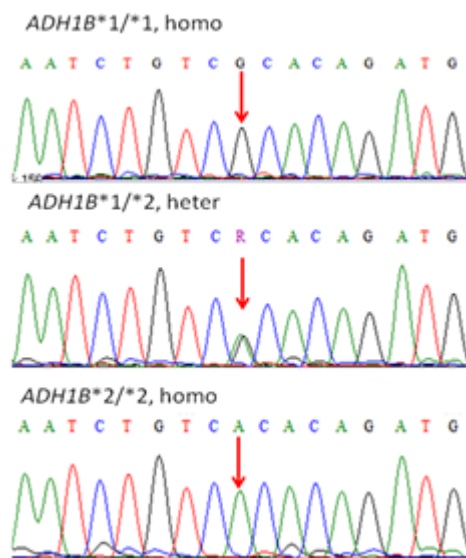
Genbank (NG\_011435.1). Sản phẩm của phản ứng PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 1,2%. Kết quả thu được thể hiện trên hình 1 cho thấy, sản phẩm PCR khuếch đại đoạn gen thu được có kích thước khoảng 450bp, kích thước này phù hợp theo tính toán lý thuyết. Tiếp theo, sản phẩm PCR được tinh sạch để giải trình tự.



**Hình 1.** Hình ảnh điện di sản phẩm PCR của đoạn gen *ADH1B*

M: Marker DNA 100 bp (Thermo Scientific); 1-8: sản phẩm PCR khuếch đại đoạn gen *ADH1B* của một số mẫu trong nghiên cứu

Sản phẩm PCR được tinh sạch và giải trình tự hai chiều xuôi và ngược cho tổng số 49 mẫu. Phân tích trình tự thu được, đoạn gen *ADH1B* có xuất hiện 3 kiểu gen gồm kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại (*ADH1B*\*1/\*1); kiểu gen dị hợp tử (*ADH1B*\*1/\*2) và đồng hợp tử đột biến (*ADH1B*\*2/\*2). Kết quả xác định trình tự đại diện của 3 kiểu gen được trình bày trên hình 2.



**Hình 2.** Kết quả giải trình tự đoạn gen *ADH1B*

*ADH1B*\*1/\*1, homo: đồng hợp tử kiểu dại (GG), *ADH1B*\*1/\*2, heter: dị hợp tử (R – GA), *ADH1B*\*2/\*2, homo: đồng hợp tử đột biến (AA)

### 3.2. Phân tích tần số kiểu gen và tần số alen \*2 của gen *ADH1B*

**Bảng 1.** Tần số kiểu gen và alen của gen *ADH1B* trên nhóm mẫu nghiên cứu

| Tần số                                 | Kiểu gen (N=49)  |             |             | Alen (n=98) |             |
|----------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                        | *1/*1            | *1/*2       | *2/*2       | *1          | *2          |
| Nghiên cứu này                         | 5<br>10,2%       | 15<br>30,6% | 29<br>59,2% | 25<br>25,5% | 73<br>74,5% |
| Hardy- Weinberg                        | 3,312            | 18,855      | 26,832      |             |             |
| Kiểm định Chi bình phương ( $\chi^2$ ) | $\chi^2 = 0,866$ |             |             | p = 0,065   |             |

N: số cá thể, n: số alen trong nhóm mẫu nghiên cứu, *ADH1B*\*1/\*1 (\*1/\*1); *ADH1B*\*1/\*2 (\*1/\*2); *ADH1B*\*2/\*2 (\*2/\*2)

Từ kết quả xác định trình tự đoạn gen *ADH1B* từ 49 mẫu nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích tần số kiểu gen dựa trên sự xuất hiện của alen \*1 và \*2. Kết quả tần số kiểu gen và alen \*2 gen *ADH1B* của 49 mẫu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1 cho thấy, gen *ADH1B* có kiểu gen đồng hợp tử đột biến \*2/\*2 với tỷ lệ cao nhất 59,2% (N=29), kiểu gen dị hợp \*1/\*2 đứng thứ 2 với tỷ lệ 30,6% (N=15), kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại \*1/\*1 có tỷ lệ thấp nhất 10,2% với 5 trường hợp. Dựa trên tần số kiểu gen của mẫu nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được số cá thể mang ít nhất một alen biến thể \*1 là 25,5%, biến thể \*2 là tương đối lớn chiếm 74,5% cá thể (N=44). Từ đó, kiểm định với định luật cân bằng di truyền trong quần thể cho kết quả tần số alen \*2 được duy trì ổn định trong quần thể và tuân theo định luật Hardy Weinberg với  $\chi^2 = 0,866$  và  $p = 0,065$ . Điều này chứng tỏ tần số alen \*2 đã được di truyền ổn định trong quần thể và nhóm mẫu nghiên cứu đủ đại diện cho quần thể người Việt Nam ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. So sánh tần số alen *ADH1B*\*2 của nhóm mẫu nghiên cứu với các nhóm quần thể người ở các nước châu Á đã được công bố

Alen \*2 được cho rằng có hoạt tính chuyển hóa rượu cao hơn so với \*1. Do đó, người có alen này sẽ tạo ra dư lượng acetaldehyde cao hơn. Hầu hết các công bố nghiên cứu trên thế giới cho thấy, alen \*2 có tần số rất thấp ở dân số các nước thuộc châu Âu, châu Mỹ và gần như bằng không ở dân số châu Phi. Tuy nhiên, biến thể này có tỷ lệ cao ở dân số các nước châu Á, đặc biệt là các nước Đông Á [1], [9], [10]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành so sánh tần số alen \*2 của nhóm người Việt Nam trong nghiên cứu này với các quần thể người ở các nước châu Á đã công bố, số lượng mẫu nghiên cứu của mỗi nhóm quần thể được lựa chọn so sánh lớn hơn hoặc bằng 30 (N ≥ 30). Kết quả so sánh được thể hiện ở bảng 2.

**Bảng 2.** So sánh sự phân bố tần số kiểu gen và tần số alen \*2 của gen *ADH1B* giữa nhóm quần thể nghiên cứu và các dữ liệu được công bố trước đây

| Quần thể    | Tài liệu tham khảo | N   | Kiểu gen <i>ADH1B</i> |      |       |      |       |      | Alen <i>ADH1B</i> |        |
|-------------|--------------------|-----|-----------------------|------|-------|------|-------|------|-------------------|--------|
|             |                    |     | *1/*1                 |      | *1/*2 |      | *2/*2 |      | *1 (%)            | *2 (%) |
|             |                    |     | N                     | %    | N     | %    | N     |      |                   |        |
| Việt Nam    | Nghiên cứu này     | 49  | 5                     | 10,2 | 15    | 30,6 | 29    | 59,2 | 25,5              | 74,5   |
|             | [12]               | 42  | 25                    | 59,5 | 15    | 37,5 | 2     | 4,7  | 77,4              | 22,6   |
| Uzbekistan  | [13]               | 161 | 84                    | 52,2 | 62    | 38,5 | 15    | 28,6 | 71,4              | 28,6   |
| Trung Quốc  | [14]               | 480 | 24                    | 5    | 168   | 35   | 288   | 60   | 22,5              | 77,5   |
| Nhật Bản    | [15]               | 768 | 36                    | 4,7  | 259   | 33,7 | 473   | 61,6 | 21,5              | 78,5   |
| Ấn Độ       |                    | 167 | 142                   | 85   | 17    | 10,2 | 8     | 4,8  | 90,1              | 9,9    |
| Philippines |                    | 57  | 11                    | 19,3 | 23    | 40,4 | 23    | 40,4 | 39,5              | 60,5   |
| Hàn Quốc    | [16]               | 177 | 7                     | 4    | 55    | 31   | 115   | 65   | 19,5              | 80,5   |
| Malaysia    |                    | 65  | 11                    | 16,9 | 31    | 47,7 | 23    | 35,4 | 40,8              | 59,2   |
| Thái Lan    |                    | 111 | 51                    | 46   | 46    | 41,4 | 14    | 12,6 | 66,7              | 33,3   |

N: số cá thể trong các công trình nghiên cứu về biến thể gen *ADH1B* (rs1229984) đã công bố

Từ bảng 2 cho thấy, hầu hết dân số các nước Châu Á đều có tần số alen \*2 cao hơn \*1, ngoại trừ người Ấn Độ có tần số alen \*2 cao với sự khác biệt nhỏ so với các nước châu Âu, châu Mỹ và châu Phi. Tần số alen \*2 ở các nước châu Á dao động từ 9,9 - 80,5%, cao nhất là người Hàn Quốc (80,5%) và người Ấn Độ là thấp nhất (9,9%). Nhóm quần thể người Việt Nam trong nghiên cứu này có tần số alen tương đối cao, đứng thứ 4 trên nhóm quần thể ở 9 nước châu Á so sánh. Điểm đáng chú ý là kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt lớn so với công bố trước đây khi nghiên cứu alen \*2 ở người Việt Nam [12]. Nhóm nghiên cứu Iron và đồng tác giả (1992) cho rằng, alen \*2 (22,6%) chỉ gần bằng 1/3 so với alen \*1 (77,4%), trong khi nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả ngược lại, alen \*2 (74,5%) cao gần gấp 3 lần so với alen \*1

(24,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là cơ sở định hướng cho việc mở rộng phạm vi nghiên cứu nhằm phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Nhiều công bố trên thế giới đã tập trung nghiên cứu mối liên quan của biến thể gen *ADH1B* với một số bệnh. Nghiên cứu của Yoshimasu và đồng tác giả (2014) cho rằng, kiểu gen \*1/\*1 có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ mắc các rối loạn tâm thần, đặc biệt ở người có rối loạn sử dụng rượu [17]. Ngoài ra, rượu được cho là một yếu tố nguy cơ chính của ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản (oesophageal squamous cell carcinom - OSCC), loại phổ biến nhất của ung thư thực quản (oesophageal cancer - OC) trên toàn thế giới. Phân tích của Hashibe và đồng tác giả (2008) cho rằng, nhiều gen *ADH* có thể liên quan đến nguyên nhân ung thư đường tiêu hóa trên, trong khi các biến thể gen *ADH1B* có vai trò bảo vệ [18]. Theo nghiên cứu tổng hợp của Matejcic và đồng tác giả (2017), đa hình gen *ADH1B* ảnh hưởng đến nguy cơ mắc OSCC. Trong số những người hút thuốc, kiểu gen \*1/\*1 có tỉ lệ cao ở những người mắc OSCC và cao hơn đáng kể ở người uống rượu so với những người không uống rượu. Do đó, alen \*2 được cho rằng có vai trò bảo vệ đối với nguy cơ mắc OSCC [19]. Ung thư dạ dày (Gastric cancer - GC) là một trong những bệnh ung thư đường tiêu hóa được chẩn đoán thường xuyên nhất và có nguy cơ tử vong cao. Nghiên cứu gần đây của Ghosh (2017) ở bệnh nhân dạ dày người Ấn Độ với đa hình ở gen *ADH1B* có thể liên quan đến nguy cơ mắc GC [20]. Do đó, chúng tôi cho rằng cần nghiên cứu nhiều mẫu hơn để làm rõ sự di truyền của alen \*2 trong quần thể người Việt Nam và mối liên quan với một số bệnh phổ biến ở người Việt Nam được chẩn đoán liên quan đến rượu.

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu này đã xác định được biến thể \*2 ở nhóm 49 người Việt Nam sinh sống tại thành phố Thái Nguyên, tỉnh Thái Nguyên có trong kiểu gen dị hợp \*1/\*2 và đồng hợp (\*2/\*2) với tần số tương ứng là 30,6% (N=15) và 59,2% (N=29). Tần số alen của biến thể \*2 trong quần thể nghiên cứu là tương đối lớn (74,5%). Điểm đáng chú ý là kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt lớn so với công bố trước đây khi nghiên cứu alen \*2 ở người Việt Nam. Do đó, chúng tôi cho rằng cần nghiên cứu nhiều mẫu hơn để làm rõ sự di truyền của alen \*2 trong quần thể người Việt Nam.

#### 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," *Clin Liver Dis*, vol. 16, no. 4, pp. 667-685, 2012.
- [2] S. Zakhari, "Overview: how is alcohol metabolized by the body?" *Alcohol Res Health*, vol. 29, no. 4, pp. 245-254, 2006.
- [3] T. D. Hurley and H. J. Edenberg, "Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism," *Alcohol Res*, vol. 34, no. 3, pp. 339-344, 2012.
- [4] Alcohol alert, "Alcohol metabolism: an update", no 72, 2007. [Online]. Available: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa72/AA72.pdf>. [Accessed Feb. 12, 2020].
- [5] P. J. Brooks and S. Zakhari, "Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis," *Environ Mol Mutagen*, vol. 55, no. 2, pp. 77-91, 2014.
- [6] H. K. Seitz and P. Becker, "Alcohol metabolism and cancer risk," *Alcohol Res Health*, vol. 30, no. 1, pp. 38-47, 2007.
- [7] N. Druesne-Pecollo, B. Tehard, Y. Mallet, M. Gerber, T. Norat, S. Hercberg, and P. Latino-Martel, "Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer," *Lancet Oncol*, vol. 10, no. 2, pp. 173-180, 2009.

- 
- [8] W. F. Bosron and T. K. Li, "Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism," *Hepatology*, vol. 6, no. 3, pp. 502-510, 1986.
- [9] V. A. Ramchandani, "Genetics of Alcohol Metabolism," in: *Alcohol, Nutrition, and Health Consequences*. Edited by Watson R.R., Preedy, Victor R., Zibadi, Sherma (Eds.): Humana Press, 2013, pp. 15-25.
- [10] H. J. Edenberg and J. N. Mcclintick, "Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review," *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 42, no. 12, pp. 2281-2297, 2018.
- [11] B. N. Luu and T. T. Nguyen, *Consumption of alcohol beverages in Viet Nam - Some national investigation results*. National Economics University publishing company, 2018.
- [12] A. Iron, A. Groppi, B. Fleury, J. Begueret, A. Cassaigne, and P. Couzigou, "Polymorphism of class I alcohol dehydrogenase in French, Vietnamese and Niger populations: genotyping by PCR amplification and RFLP analysis on dried blood spots," *Ann Genet*, vol. 35, no. 3, pp. 152-156, 1992.
- [13] K. S. Ahn, S. Abdiev, B. Rahimov, Y. Malikov, S. Bahramov, R. Okada, M. Naito, and N. Hamajima, "Alcohol dehydrogenase 1B and Aldehyde dehydrogenase 2 Polymorphisms in Uzbekistan," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 10, no. 1, pp. 17-20, 2009.
- [14] Y. M. Guo, Q. Wang, Y. Z. Liu, H. M. Chen, Z. Qi, and Q. H. Guo, "Genetic polymorphisms in cytochrome P4502E1, alcohol and aldehyde dehydrogenases and the risk of esophageal squamous cell carcinoma in Gansu Chinese males," *World J Gastroenterol*, vol. 14, no. 9, pp. 1444-1449, 2008.
- [15] K. Matsuo, K. Wakai, K. Hirose, H. Ito, T. Saito, and K. Tajima, "Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 15, no. 5, pp. 1009-1013, 2006.
- [16] H. W. Goedde, D. P. Agarwal, G. Fritze, D. Meier-Tackmann, S. Singh, G. Beckmann, K. Bhatia, L. Z. Chen, B. Fang, and R. Lisker, "Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations," *Hum Genet*, vol. 88, no. 3, pp. 344-346, 1992.
- [17] K. Yoshimasu, K. Mure, M. Hashimoto, S. Takemura, K. Tsuno, M. Hayashida, K. Kinoshita, T. Takeshita, and K. Miyashita, "Genetic alcohol sensitivity regulated by ALDH2 and ADH1B polymorphisms as indicator of mental disorders in Japanese employees," *Alcohol Alcohol*, vol. 50, no. 1, pp. 39-45, 2014.
- [18] M. Hashibe, J. D. McKay, M. P. Curado, J. C. Oliveira, S. Koifman, R. Koifman, D. Zaridze, O. Shangina, V. Wunsch-Filho, J. Eluf-Neto, J. E. Levi, E. Matos, P. Lagiou, A. Lagiou, S. Benhamou, C. Bouchardy, N. Szeszenia-Dabrowska, A. Menezes, M. M. Dall'agnol, and F. Merletti, "Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers," *Nat Genet*, vol. 40, no. 6, pp. 707-709, 2008.
- [19] M. Matejic, M. J. Gunter, and P. Ferrari, "Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence," *Carcinogenesis*, vol. 38, no. 9, pp. 859-872, 2017.
- [20] S. Ghosh, B. Bankura, S. Ghosh, M. L. Saha, A. K. Pattanayak, S. Ghatak, M. Guha, S. K. Nachimuthu, C. K. Panda, S. Maji, S. Chakraborty, B. Maity, and M. Das, "Polymorphisms in ADH1B and ALDH2 genes associated with the increased risk of gastric cancer in West Bengal, India," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 782, 2017.