

ASSOCIATION BETWEEN *MUC1* AND *PSCA* SINGLE-GENE POLYMORPHISMS WITH CHRONIC GASTRITIS AND NON-CHRONIC GASTRITIS

Nguyen Tien Dung, Bui Thi Thu Huong, Hoang Thi Ngoc Tram*

TNU – University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 03/4/2025 Revised: 23/6/2025 Published: 23/6/2025 KEYWORDS Chronic gastritis Genotype Single nucleotide polymorphism <i>MUC1</i> gene <i>PSCA</i> gene	Chronic gastritis is a chronic lesion of the epithelium covering the gastric mucosa and has the risk of developing into gastric cancer. The current trend is to find susceptible genes that increase the risk of gastric cancer and to study the single nucleotide polymorphism of the <i>MUC1</i> gene and the <i>PSCA</i> gene because most of the single nucleotide polymorphism have been found to be associated with gastric cancer. With the aim of studying the association between <i>MUC1</i> and <i>PSCA</i> single gene polymorphisms with the chronic gastritis group and the non-chronic gastritis group, we conducted a study on 86 patients with chronic gastritis (disease group) and 50 patients without chronic gastritis (control group) from October 2022 to June 2023. Using the cross-sectional descriptive method, we obtained the following results: The genotype rs4072037 of the <i>MUC1</i> gene and the genotype rs2294008 of the <i>PSCA</i> gene in the chronic gastritis and non-chronic gastritis groups were statistically significantly different ($p < 0.05$). People with the AA genotype had a higher risk of chronic gastritis than people with the AG genotype with OR = 3.3 ($p < 0.05$; 95%CI: 1.67 – 6.5) and the AG+GG genotype with OR = 3.0 ($p < 0.05$; 95%CI: 1.59 – 5.69). People with the TT genotype had a higher risk of chronic gastritis than people with the CT genotype with OR = 4.4 ($p < 0.05$; 95%CI: 1.5 – 13.1) and the CT+CC genotype with OR = 4.9 ($p < 0.05$; 95%CI: 1.7 – 13.8).

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN GEN *MUC1* VÀ *PSCA* VỚI NHÓM VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH VÀ KHÔNG VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH

Nguyễn Tiến Dũng, Bùi Thị Thu Hương, Hoàng Thị Ngọc Trâm*

Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 03/4/2025 Ngày hoàn thiện: 23/6/2025 Ngày đăng: 23/6/2025 TỪ KHÓA Viêm dạ dày mạn tính Kiểu gen Đa hình nucleotid đơn Gen <i>MUC1</i> Gen <i>PSCA</i>	Viêm dạ dày mạn tính là những tổn thương mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày và có nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày. Xu hướng hiện nay là tìm các gen nhạy cảm làm tăng nguy cơ mắc ung thư dạ dày và việc tìm hiểu các đa hình nucleotid đơn của gen <i>MUC1</i> và gen <i>PSCA</i> vì các đa hình nucleotid đơn này hầu hết đã được tìm thấy mối liên quan với ung thư dạ dày. Với mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình đơn gen <i>MUC1</i> và <i>PSCA</i> với nhóm viêm dạ dày mạn tính và nhóm không viêm dạ dày mạn tính, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 86 bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính (nhóm bệnh) và 50 bệnh nhân không viêm dạ dày mạn tính (nhóm chứng) trong thời gian từ 10/2022 đến 6/2023. Bằng phương pháp mô tả cắt ngang, chúng tôi đã thu được kết quả: Kiểu gen rs4072037 thuộc gen <i>MUC1</i> và kiểu gen rs2294008 thuộc gen <i>PSCA</i> ở nhóm viêm dạ dày mạn tính và không viêm dạ dày mạn tính khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc viêm dạ dày mạn tính cao hơn người có kiểu gen AG với OR = 3,3 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,67 – 6,5) và kiểu gen AG+GG với OR = 3,0 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,59 – 5,69). Người có kiểu gen TT có nguy cơ mắc viêm dạ dày mạn tính cao hơn người có kiểu gen CT với OR = 4,4 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,5 – 13,1) và kiểu gen CT+CC với OR = 4,9 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,7 – 13,8).

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.12476>

* Corresponding author. Email: hoangtramyk@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Viêm dạ dày mạn tính được định nghĩa là những tổn thương mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng từ viêm teo tuyến niêm mạc, dị sản ruột, loạn sản và phát triển thành ung thư dạ dày [1], [2]. Hướng xử trí hiện nay là điều trị theo nguyên nhân gây bệnh, loại bỏ vi khuẩn H.P, hồi phục chức năng của dạ dày, tăng khả năng miễn dịch sinh học của cơ thể, tăng cường quá trình tái tạo niêm mạc dạ dày. Ở những bệnh nhân có gen nhạy cảm nguy cơ cao ung thư dạ dày cần được theo dõi, tư vấn và chẩn đoán sớm là việc hết sức cần thiết.

Trong các nghiên cứu gần đây, các đa hình đơn nucleotid (SNP) được phát hiện chủ yếu có liên quan đến con đường tín hiệu trong tế bào. Trong đó, gen *MUC1* mã hóa protein màng tế bào có vai trò hình thành hàng rào bảo vệ niêm mạc trên bề mặt biểu mô dạ dày và rất cần thiết trong tín hiệu nội bào [3]. Nhiều tác giả đã chỉ ra gen *MUC1* có liên quan đến việc thay đổi tình trạng viêm dạ dày mạn tính do *H. pylori*. Đặc biệt SNP rs4072037 có vai trò kiểm soát vị trí quyết định chức năng của *MUC1* được chỉ ra có liên quan đến ung thư dạ dày [4]-[6]. Gen *PSCA* mã hóa glycoprotein màng tế bào và được biểu hiện trong biểu mô của dạ dày. SNP rs2294008 thuộc gen *PSCA* có thể làm giảm hoạt động sao chép của gen này [7].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn nghiên cứu một số SNP của gen *MUC1* và gen *PSCA* vì các SNP này hầu hết đã được tìm thấy mối liên quan với ung thư dạ dày ở các quốc gia trong khu vực như Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc cũng như ở Việt Nam [8], [9]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình đơn gen *MUC1* và *PSCA* với nhóm viêm dạ dày mạn tính và nhóm không viêm dạ dày mạn tính.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh:
 - Tất cả bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính được khám lâm sàng, có kết quả xét nghiệm cận lâm sàng, nội soi dạ dày và chẩn đoán xác định bằng tiêu chuẩn mô bệnh học.
- * Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân
 - Bệnh nhân, gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
 - Bệnh nhân có kết hợp các bệnh lý ung thư khác.
- * Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng:
 - Những cá thể được xác định qua khám lâm sàng và nội soi dạ dày với kết quả nội soi dạ dày là bình thường hoặc viêm dạ dày cấp.
 - Ghép cặp với nhóm viêm dạ dày mạn tính theo tuổi, giới.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu:
$$n = (z_{1-\alpha} / \delta)^2 P(1 - P) \quad (1)$$

Với tỷ lệ viêm dạ dày mạn tính: 31%, bệnh: chứng là 1:1 ghép cặp theo tuổi.

Chúng tôi thu nhận cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu này là 50 bệnh nhân. Trên thực tế, chúng tôi thu nhận được 86 bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính và 50 đối tượng bệnh nhân viêm dạ dày bình thường hoặc viêm cấp tính làm đối chứng.

2.3. Phương pháp chọn mẫu: Mẫu thuận tiện.

2.4. Thời gian và địa điểm: Từ tháng 10/2022 đến tháng 6/2023.

- Địa điểm lấy mẫu: Bệnh nhân làm bệnh án nghiên cứu, chẩn đoán nội soi lấy mẫu tại Bệnh viện Bạch Mai.
- Địa điểm phân tích mẫu gene: Khoa Miễn dịch - Di truyền phân tử Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu phân tích được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 13.0 và dùng odds ratio (OR) và 95%CI trong phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để so sánh, phát hiện các yếu tố có liên quan và mức độ liên quan với nguy cơ viêm dạ dày mạn tính.

2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức Bệnh viện Bạch Mai và Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

3. Kết quả và bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 86 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh và 50 trường hợp thuộc nhóm chứng.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 86)		Nhóm chứng (n = 50)	
		n	%	n	%
Tuổi (năm)	<60	54	62,8	43	86,0
	≥ 60	32	37,2	7	14,0
	Trung bình	54,6 ± 12,9		42,1 ± 13,6	
Giới	Nam	38	44,2	20	40,0
	Nữ	48	55,8	30	60,0

Từ kết quả tại Bảng 1 cho thấy, tuổi trung bình của hai nhóm bệnh và chứng lần lượt là 54,6 ± 12,9 và 42,1 ± 13,6 tuổi. Ở nhóm bệnh, tỉ lệ bệnh nhân <60 tuổi chiếm tỉ lệ chủ yếu, điều này có thể do đây là lứa tuổi đang trong độ tuổi lao động, nhân lực chính của gia đình và có vị trí trong xã hội, phải chịu nhiều áp lực trong công việc, không có chế độ nghỉ ngơi hợp lý nên tỉ lệ mắc bệnh cao hơn.

Tỷ lệ nữ giới mắc bệnh (55,8%) cao hơn so với nam giới (44,2%) (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của các tác giả khác như Trần Ngọc Anh [10], Trần Ngọc Huy [11].

Hai SNP đại diện trong *MUC1* là rs4072037 và rs2070803 được chúng tôi phân tích lần đầu tiên trên nhóm 86 bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính và 50 bệnh nhân không viêm dạ dày mạn tính.

Bảng 2. Phân bố của các kiểu gen rs4072037 (*MUC1*)

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 86)		Nhóm chứng (n = 50)		P
	n	%	n	%	
Kiểu gen	GG	12	13,95	6	12,00
	AG	32	37,21	26	52,00
	AA	42	48,84	18	36,00
Alen	A	74	62,71	44	57,89
	G	44	37,29	32	42,11

Đặc điểm phân bố kiểu gen của rs4072037 ở nhóm bệnh và nhóm chứng được trình bày trên Bảng 2. Ở nhóm bệnh, kiểu gen có tỷ lệ cao nhất là kiểu gen AA (48,84%), trong khi kiểu gen GG có tỷ lệ thấp nhất (13,95%), kiểu gen AA ở nhóm chứng chỉ chiếm 36,0%. Mặt khác, ở nhóm chứng, kiểu gen có tỷ lệ cao nhất là AG (52,0%) so với 37,21% ở nhóm bệnh. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Sự phân bố về alen tương ứng giữa hai nhóm cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Mặc dù chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam về đa hình này trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính (VDDMT), tuy nhiên khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Lan [10] trên bệnh nhân ung thư dạ dày, chúng tôi thấy kết quả này cũng phù hợp.

Điều đặc biệt trong phân loại gen và alen giữa hai nhóm gợi ý rằng type gen AA và alen A có thể liên quan đến nguy cơ tăng bệnh VDDMT, loại gen AG có thể đóng vai trò bảo vệ. Và

rs4072037 có thể là yếu tố di truyền góp phần vào tiến trình bệnh – rối loạn sản – ung thư dạ dày ở người Việt Nam.

Bảng 3. Kiểu gen rs4072037(*MUC1*) và nguy cơ viêm dạ dày

Kiểu gen	OR	p	95% CI
AG>GG	0,7	> 0,05	0,28 – 1,69
AA>AG	3,3	< 0,05*	1,67 – 6,5
AA>AG+GG	3,0	< 0,05*	1,59 – 5,69
AA+AG>GG	1,1	> 0,05	0,52 – 2,77
A>G	1,8	< 0,05*	1,06 – 2,53

Số liệu trên Bảng 3 cho thấy người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG với OR = 3,3 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,67 – 6,5). Tương tự như vậy, người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG+GG với OR = 3,0 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,59 – 5,69). Còn nguy cơ VDDMT của kiểu gen AG thấp hơn kiểu gen GG với OR = 0,7 ($p > 0,05$). Nguy cơ VDDMT của alen A tăng 1,8 lần so với alen G trong đa hình đơn rs4072037 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,06 – 2,53). Đa hình gen rs4072037 ảnh hưởng đến biểu hiện gen *MUC1* nên có thể ảnh hưởng đến chức năng chống viêm của nó, kết hợp với các yếu tố nguy cơ gây viêm cả nhiễm trùng và không nhiễm trùng có thể là một cơ chế bệnh sinh gây ung thư dạ dày. Kết quả nghiên cứu của tôi không tương đồng với Qiu [11], tác giả không tìm thấy mối tương tác của kiểu gen/alen của rs4072037 với yếu tố nguy cơ như uống rượu, hút thuốc với ung thư dạ dày.

Kết quả tìm thấy loại gen AA của rs4072037 làm tăng nguy cơ viêm dạ dày, đặc biệt với AG và AG+GG. Alen A liên quan đến nguy cơ cao hơn so với alen G. Điều này cho thấy rs4072037 có thể ảnh hưởng đến chức năng bảo vệ của gen *MUC1*. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để xác định mối tương tác với môi trường yếu tố môi trường và xác định tính chất nhất quán giữa các quần thể.

Tương tự nhóm nghiên cứu cũng phân tích hai SNP đại diện của gen *PSCA* là rs2294008.

Bảng 4. Phân bố các kiểu gen rs2294008 (*PSCA*)

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 86)		Nhóm chứng (n = 50)		P
		n	%	n	%	
Kiểu gen	CC	39	45,3	23	46	> 0,05
	CT	36	41,9	21	42	
	TT	11	12,8	6	12	
Alen	C	75	61,5	44	61,9	> 0,05
	T	47	38,5	27	38,1	

Phân bố kiểu gen của rs2294008 ở nhóm bệnh và nhóm chứng được trình bày trên Bảng 4: Kiểu gen CC chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng, lần lượt là 45,3% và 46%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Các biến thể của rs4072037 có thể ảnh hưởng tới việc tổng hợp protein *MUC1*. Khi chức năng protein *MUC1* bị thay đổi có thể là một nguyên nhân làm suy yếu hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày, chính vì vậy nguy cơ mắc viêm dạ dày mạn tính tăng lên ở nhóm có các biến thể nguy cơ cao.

Bảng 5. Các kiểu gen rs2294008 (*PSCA*) và nguy cơ viêm dạ dày mạn tính

Kiểu gen	OR	p	95% CI
CT>CC	0,8	> 0,05	0,42 – 1,56
TT>CT	4,4	< 0,05	1,5 – 13,1
TT>CT+CC	4,9	< 0,05	1,7 – 13,8
TT+CT>CC	1,7	> 0,05	0,9 – 3,1
T>C	1,9	< 0,01	1,2 – 3,01

Số liệu Bảng 5 cho thấy người có kiểu gen TT có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen CT với OR = 4,4 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,5 – 13,1). Tương tự như vậy, người có kiểu gen

TT có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen CT+CC với OR = 4,9 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,7 – 13,8). Còn nguy cơ VDDMT của kiểu gen CC thấp hơn kiểu gen GG với OR = 0,7 ($p > 0,05$). Nguy cơ VDDMT của alen T tăng 1,9 lần so với alen C trong đa hình đơn rs2294008 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,2 – 3,01).

Một giả thuyết có thể được đưa ra rằng PSCA rs2294008 đã tăng cường tính nhạy cảm với VDDMT thông qua các cơ chế tương tự (tác dụng thúc đẩy tăng trưởng của alen T biến thể và kích hoạt tế bào T bởi alen C).

Kết quả nghiên cứu của Rizzato [12] cho thấy: Đối với rs2294008, nguy cơ viêm teo dạ dày tăng lên (OR=1,49; 95% CI 1,05–2,11 ở người mang gen dị hợp tử và OR=1,44; 95% CI 1,03–2,01 ở mô hình trội), OR=1,40; 95% CI 1,02–1,93 ở người mang gen đồng hợp tử ở mô hình trội. Nghiên cứu này cũng xác nhận nguy cơ gia tăng mắc bệnh ung thư dạ dày nói chung ở cả người mang alen T dị hợp tử và đồng hợp tử của rs2294008 (tương ứng OR=2,16; 95% CI 1,23–3,82; OR = 2,60; 95% CI 1,44–4,68; Ptrend = 0,002) và mối liên hệ có ý nghĩa với alen T theo mô hình trội (OR = 2,34; 95% CI 1,36–4,01) [11], [12].

Nghiên cứu của chúng tôi đã thu được một số kết quả tương đồng về đặc điểm di truyền cũng như mối liên quan giữa yếu tố di truyền với các yếu tố nguy cơ trên quần thể VDDMT tại Việt Nam.

4. Kết luận

Kiểu gen rs4072037 thuộc gen *MUC1* và kiểu gen rs2294008 thuộc gen *PSCA* ở nhóm viêm dạ dày mạn tính và không viêm dạ dày mạn tính khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG với OR = 3,3 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,67 – 6,5) và kiểu gen AG+GG với OR = 3,0 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,59 – 5,69). Người có kiểu gen TT có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen CT với OR = 4,4 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,5 – 13,1) và kiểu gen CT+CC với OR = 4,9 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,7 – 13,8).

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] V. L. Dao, *Gastric acid secretion and related diseases*. Medical Publishing House, Hanoi, 2014, pp. 60-154.
- [2] L. Ta, *Gastrointestinal disease and Helicobacter pylori bacteria*. Medical Publishing House, Hanoi, 2003, pp. 64-89.
- [3] M. E. Behrens, P. M. Grandgenett *et al.*, “The reactive tumor microenvironment: MUC1 signaling directly reprograms transcription of CTGF,” *Oncogene* 2010, vol. 29, pp. 5667–5677, 2010.
- [4] F. Li, M. Z. Zhong, J. H. Li *et al.*, “Case-control study of single nucleotide polymorphisms of PSCA and MUC1 genes with gastric cancer in a Chinese,” *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 13, no. 6, pp. 2593-2596, 2012.
- [5] S. Mocellin, D. Verdi, K. A. Pooley *et al.*, “Genetic variation and gastric cancer risk: A field synopsis and meta-analysis,” *Gut*, vol. 64, no. 8, pp. 1209-1219, 2015.
- [6] W. Ng, A. X. Loh, A. S. Teixeira *et al.*, “Genetic regulation of MUC1 alternative splicing in human tissues,” *Br. J. Cancer*, vol. 99, no. 6, pp. 978-985, 2008.
- [7] H. Sakamoto, K. Yoshimura, N. Saeki *et al.*, “Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer,” *Nat Genet*, vol. 40, no. 6, pp. 730-740, 2008.
- [8] K. M. Fock and T. L. Ang, “Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia,” *J. Gastroenterol Hepatol*, vol. 25, no. 3, pp. 479-486, 2010.
- [9] H. J. Lee, H. K. Yang, and Y. O. Ahn, “Gastric cancer in Korea,” *Gastric Cancer*, vol. 5, no. 3, pp. 177-182, 2002.
- [10] T. N. L. Nguyen, “Study on characteristics of some single nucleotide polymorphisms of MUC1 gene and PSCA gene in gastric cancer patients,” Doctoral thesis in medicine, Hanoi Medical University, 2020.
- [11] L.-R. Yan, Z. Lv, J.-J. Jing, Y. Yuan, and Q. Xu, “Single nucleotide polymorphisms of whole genes and atrophic gastritis susceptibility: A systematic review and meta-analysis,” *Gene*, vol. 782, May 2021, Art. no. 145543.
- [12] C. Rizzato *et al.*, “Genetic Variation in PSCA and Risk of Gastric advanced Preneoplastic Lesions and Cancer in Relation to *Helicobacter pylori* Infection,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 9, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0073100.