

TÍNH ĐA HÌNH G4268C CỦA GEN CYP2D6 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI

Lê Hồng Công¹, Trần Văn Khánh¹, Tạ Thành Văn¹, Trần Huy Thịnh¹

TÓM TẮT

Gen CYP2D6 là một thành viên của liên họ lớn cytochrome p450.

Mục tiêu: xác định tính đa hình G4268C của gen CYP2D6 ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi so với nhóm đối chứng.

Phương pháp: 225 mẫu bệnh nhân ung thư phổi và 200 người không mắc bệnh ung thư. Tính đa hình G4268C được xác định bằng kỹ thuật PCR-RFLP (PCR-Restriction fragment length polymorphism).

Kết quả: Nhóm không C4268/C (GG, GC) ở bệnh nhân ung thư phổi có OR = 3,25 (95% CI = 1,08 – 3,65) so với gennotype CC nhóm chứng. Đặc biệt genotype GC ở bệnh nhân ung thư phổi có OR = 4,15 (95% CI = 1,27- 5,94) so với gennotype CC nhóm chứng, cũng như ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, nhóm không C4268/C (GG, GC) có OR = 2,79 (95% CI = 1,25 – 4,95) so với gennotype CC nhóm chứng. Nhóm không C4268/C (GG, GC) của nhóm bệnh nhân ung thư phổi hút thuốc lá có OR = 1,6 (95% CI = 1,15 – 2,35) so với gennotype CC của nhóm không hút thuốc lá.

Kết luận: có sự tương quan giữa đa hình thái G4268C của gen CYP2D6 với ung thư phổi cũng như yếu tố nguy cơ là hút thuốc ở người Việt Nam.

Từ khóa: Ung thư phổi, đa hình G4268C, gen CYP2D6.

ABSTRACT

POLYMORPHISM G4268C OF CYP2D6 GENE IN LUNG CANCER PATIENTS

Le Hong Cong¹, Tran Van Khanh¹, Ta Thanh Van¹, Tran Huy Thinh¹

The CYP2D6 gene is a member of the cytochrome p450 superfamily.

Objectives: Study on the polymorphism G4268C of CYP2D6 gene in patients with lung cancer in comparison with those in control group.

Methods: Study is carried out on 225 samples of lung cancer patients and 200 control samples. The polymorphism G4268C of CYP2D6 gene was determined by PCR-RFLP (PCR-Restriction fragment length polymorphism).

Results: The non-C4268/C (GG, GC) in lung cancer patients with OR = 3.25 (95% CI = 1.08 - 3.65) compared with the control group CC genotype. Especially GC genotype in lung cancer patients with OR = 4.15 (95% CI = 1.27- 5.94) compared with the control group CC genotype, as well as in patients with adenocarcinoma lung cancer, the non-C4268/C (GG, GC) with OR = 2.79 (95% CI = 1.25 - 4.95) compared with the control group CC genotype. the non-C4268/C (GG, GC) of lung cancer patients have smoke OR = 1.6 (95% CI = 1:15 to 2:35) compared with the group CC genotype who dit not smoke.

1. Bộ môn Hóa Sinh, Đại học Y
Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 11/8/2015; Ngày phản biện (revised): 19/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện: Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Hồng Công
- Email: conghoasinhbm@yahoo.com

Tính đa hình G4268C của gen CYP2D6 trên bệnh nhân ung thư phổi

Conclusion: There is a correlation between polymorphism G4268C of CYP2D6 gene with lung cancer as well as their risk factor which is smoking in Vietnam.

Key words: lung cancer, polymorphism G4268C, CYP2D6 gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhiều nước trên thế giới [1]. Hút thuốc lá được cho là nguyên nhân chính gây ung thư phổi. Tuy nhiên chỉ dưới 20% số người hút thuốc lá bị ung thư phổi, điều này cho thấy các yếu tố khác bao gồm các biến thể di truyền đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế gây bệnh ung thư phổi [2].

Trong hệ thống cytochrome P450, cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) là enzym chính hoạt hóa thuốc và các chất gây ung thư, là chìa khóa để kích hoạt quá trình trao đổi chất giữa các Hydrocarbons có nhân thơm, các amin dị vòng dẫn đến hình thành các phân tử DNA bất thường từ đó khởi đầu cho quá trình ung thư [3]. Caporaso năm 1990 [4], Bouchardy năm 1996 [5] đã nghiên cứu về mối liên quan giữa ung thư phổi và CYP2D6

Để góp phần hiểu rõ hơn về mối liên quan giữa đa hình G4268C của gen CYP2D6 với nguy cơ ung thư phổi, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Xác định tính đa hình G4268C của gen CYP2D6 ở bệnh nhân ung thư phổi và người bình thường.

2. Đánh giá mối tương quan giữa tính đa hình G4268C của gen CYP2D6 ở bệnh nhân ung thư phổi và người bình thường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh lý: gồm 225 bệnh nhân ung thư phổi

Nhóm chứng: 200 người trong chương trình quản lý tăng huyết áp

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ các mẫu máu theo phương pháp sử dụng enzym protein K và phenol: chloroform: isoamyl alcohol.

- Kỹ thuật PCR-RFLP (PCR- Restriction Fragment Length Polymorphism):

- Xác định đa hình G4268C của gen CYP2D6 bằng kỹ thuật cắt enzym giới hạn:

- Kỹ thuật giải trình tự gen

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

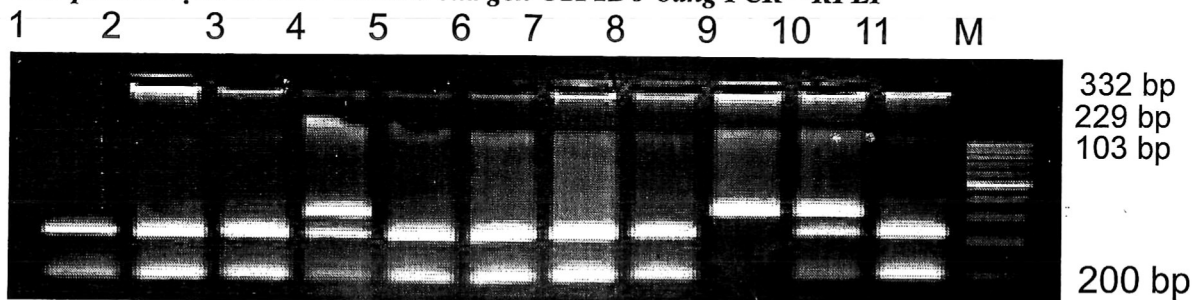
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình bệnh nhân ung thư phổi 60 ± 9.1 Nam 75%, Nữ 25%. Nhóm chứng tuổi trung bình 66 ± 9.4 Nam 65%, Nữ 35%.

Ung thư phổi biểu mô tuyến chiếm 51%. Tỷ lệ hút thuốc lá là 16% ở nhóm ung thư phổi

3.2. Xác định tính đa hình G4268C của gen CYP2D6

Kết quả xác định đa hình G4268C của gen CYP2D6 bằng PCR – RFLP

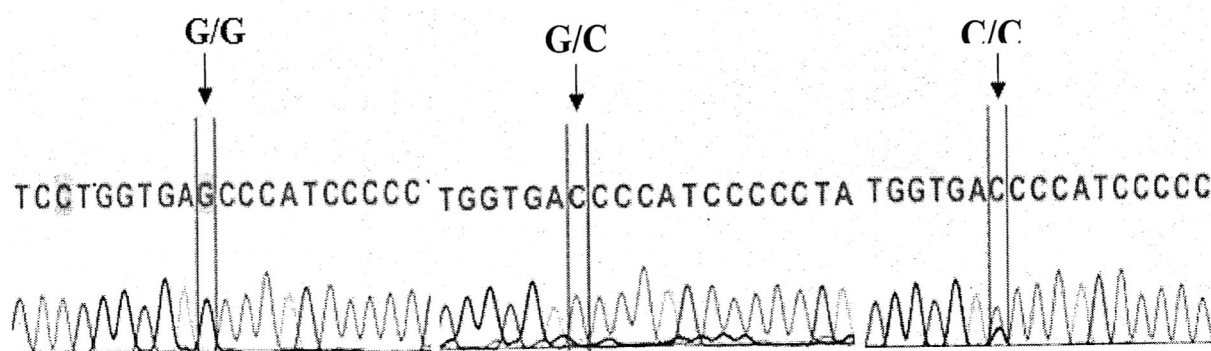


Hình 1: Sản phẩm cắt enzym vùng G4268C của gen CYP2D6 bằng enzym Eco91I

Mẫu mang kiểu gen GG gồm một băng DNA có kích thước 332 bp (giếng 9). Mẫu mang kiểu gen GC gồm 3 băng DNA có kích thước 332 bp, 229 bp, 103 bp (giếng 4, 10). Mẫu mang kiểu gen CC gồm 2 băng DNA có kích thước 229 bp và 103 bp (giếng 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11) (Hình 1)

Kết quả giải trình tự kiểm tra độ đặc hiệu của sản phẩm PCR

Kết quả cắt enzym giới hạn được kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen



Hình 2: Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR mang đoạn gen G4268C của gen CYP2D6 trên DNA của bệnh nhân tương ứng với kiểu gen G/G; G/C; C/C.

3.3. Mối tương quan giữa tính đa hình G4268C của gen CYP2D6 ở bệnh nhân ung thư phổi và người bình thường

Bảng 1. Tỷ lệ kiểu gen của G4268C trên gen CYP2D6 ở nhóm bệnh và đối chứng

Kiểu gen	Ung thư phổi n (%)	Nhóm chứng n (%)
GG	26 (11,6%)	28 (14%)
GC	127 (56,4%)	51 (25,5%)
CC	72 (32%)	121 (60,5%)
Tổng	225	200

Nhận xét: Bảng 1 đưa ra sự phân bố kiểu gen và sự khác biệt giữa các kiểu gen ở hai nhóm bệnh nhân ung thư phổi và nhóm chứng.

Bảng 2. So sánh sự phân bố kiểu gen CYP2D6 của nhóm ung thư phổi và đối chứng

Nhóm Kiểu gen	Ung thư phổi n (%)	Nhóm chứng n (%)	Kết quả
No C4268C (GG, GC)	153 (68%)	79 (39,5%)	OR = 3,25 (95% CI = 1,08 - 3,65)
CC	72 (32%)	121 (60,5%)	
GC	127 (63,8%)	51 (29,8%)	OR = 4,15 (95% CI = 1,27 - 5,94)
CC	72 (36,2%)	121 (70,2%)	

Bảng 2 đưa ra kết quả phân bố kiểu gen nhóm No C4268C bao gồm kiểu gen GG và GC ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi có tỷ suất chênh OR = 3,25 (95% CI = 1,08- 3,65) so với kiểu gen CC ở nhóm đối chứng. Đặc biệt kiểu gen GC của nhóm ung thư phổi có tỷ suất chênh OR = 4,15 (95% CI = 1,27- 5,94) so với kiểu gen CC.

Tỉ lệ đa hình G4268C của gen CYP2D6 trên bệnh nhân ung thư phổi

Bảng 3. Kiểu gen CYP2D6 ở BN ung thư phổi có hút thuốc lá và giải phẫu bệnh

Đặc điểm \ Kiểu gen	Không C4268C (GG, GC)	CC	Kết quả
Hút thuốc lá	28 (75,6%)	9 (24,4%)	OR = 1,6 (95% CI = 1,15 - 2,36)
Không hút thuốc lá	125 (66%)	63 (34%)	
K biểu mô tuyến	67 (65%)	36 (35%)	OR = 2,79 (95% CI = 1,25 - 4,95)
Đối chứng	79 (40%)	121 (60%)	

Bảng 3 chỉ ra nhóm bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có kiểu gen không C (GG, GC) có OR = 2,79 (95% CI = 1,25 – 4,95) so với genotype CC nhóm chứng. Nhóm không C (GG, GC) của nhóm bệnh nhân ung thư phổi hút thuốc lá có OR = 1,6 (95% CI = 1,15 – 2,35) so với genotype CC của nhóm không hút thuốc lá.

IV. BÀN LUẬN

Hệ thống CYP P450 đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa và bài tiết các chất nội sinh và ngoại sinh, trong đó có các chất gây ung thư khác nhau như hydrocacbon có nhân thơm, các amin dị vòng. Nitrosamine, thuốc nhuộm azo [6], [7]. Nhiều cytochrome P450 là các chất gây ung thư, trong khi nhiều cytochrome P450 lại đóng vai trò là những thuốc chống ung thư. Do đó, cytochrome đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành và phát triển khối u [8].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ kiểu gen GG, GC, CC của đa hình G4268C của gen CYP2D6 lần lượt là 11,6%; 56,4%; 32% kết quả này là tương tự với nghiên cứu của Kang Hui cùng cộng sự năm 2011 [9]. Với kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với sự phân bố kiểu gen không C4268/C của đa hình G4268C trên gen CYP2D6 giữa nhóm bệnh nhân ung thư phổi và kiểu gen C4268/C nhóm chứng với tỷ suất chênh OR = 3,25 (95 CI = 1,08 – 3,65). Đặc biệt kiểu gen GC của nhóm bệnh nhân ung thư phổi có tỷ suất chênh OR = 4,15 (95% CI = 1,27- 5,94) so với kiểu gen CC của nhóm chứng điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu về đa hình G4268C trên gen CYP2D6 của Kang hui cùng cộng sự

năm 2011 [9], Zhanlin Guo năm 2005 [10].

Với kết quả nghiên cứu tại bảng 3 cho thấy, sự phân bố kiểu gen không C4268/C của đa hình G4268C trên gen CYP2D6 ở những người ung thư phổi có hút thuốc lá có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh OR = 1,6 (95% CI = 1,15 – 2,36) so với kiểu gen CC ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá. Cũng tại bảng 4 kết quả cho thấy, ở những bệnh nhân ung thư phổi có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến có kiểu gen không C4268/C khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR = 2,79 (95% CI = 1,25 – 4,95) so với kiểu gen CC của nhóm đối chứng. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả đối với quần thể người Châu Á [9], [10].

V. KẾT LUẬN

- Đã xác định được đa hình G4268C trên gen CYP2D6 ở nhóm ung thư phổi và nhóm chứng.

- Sự phân bố giữa các kiểu gen không C4268/C (GG, GC) đa hình G4268C của gen CYP2D6 ở nhóm ung thư phổi là khác biệt có ý nghĩa so với kiểu gen CC nhóm chứng, đặc biệt kiểu gen GC có sự khác biệt rất lớn. Gen CC của đa hình G4268C gen CYP2D6 như là yếu tố bảo vệ ở người không hút thuốc lá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich Le, Lee G, Sharma S, Dubinett SM. (2008), Smoking and lung cancer, *Proc. Am. Thorac*, 5, pp. 811-815.
2. Wright C M, Larsen J E, Colosimo M L, Bar J J, Chen L, McLachlan R E, Yang I A, Bowman R V, Fong KM. (2010), Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer, *Thoracic oncology*, 7, pp. 152-159.
3. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. (2004), Tobacco an cancer: recent epidemiological evidence, *J.Natl. Cancer. Inst*, 96, pp. 99- 106.
4. Caporaso n, DeBaun M R, Rothman N et al, (1990), Lung cancer and CYP2D6 (the debrisoquine polymorphism): sources of heterogeneity in the proposed association, *Pharmacogenetics*, 5, pp. 129- 134.
5. Bauchardy C, Benhamou S, Dayer P, et al. (1996), The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity, *Cancer Res*, 56, pp. 251- 253.
6. Gonzalez J F and Gelbion H V (1994), Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogen and toxins, *Drug Metab Rev*, 26, pp. 83- 165.
7. Windmill K F, McKinnon R A, Zhu X, Gaedigk A, Grant D M, et al. (1997), The role of xenobiotic metabolizing enzymes in arylamine toxicity and carcinogenesis: functional and localization studies, *Mutat Res*, 376, pp. 60- 153.
8. Murray G I. (2000), The role of cytochrome P450 in tumour development and progression and its potential in therapy, *J Pathol*, 192, pp. 26- 419.
9. Kang Hui, Zhao Jun Hua, Zhang Jiao Jiao (2011), Single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 gene G4268C and ERCC1 gene C8092A and their genetic susceptibility to lung cancer, *Journal of Modern Oncology*, 61, pp. 1275- 1279.
10. Zhsn Guo, Qinghua Zhou, Wen Zhu, Dairong Li, et al (2005), A case- control study on the association between genetic polymorphisms of metabolizing enzymes CYP2D6 and susceptibility to lung cancer, *PubMed*, 8, pp. 89- 94.