

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN CỦA *SLC17A1* rs1165196 VỚI BỆNH GÚT Ở NGƯỜI VIỆT NAM

Nguyễn Thùy Dương^{1,2, ✉}, Nguyễn Doãn Tinh¹, Nguyễn Trần Minh Thắng^{1,3}, Nguyễn Hải Hà^{1,2}, Nông Văn Hải^{1,2}

¹Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

✉ Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: tdnguyen@igr.ac.vn

Ngày nhận bài: 28.12.2017

Ngày nhận đăng: 25.8.2018

TÓM TẮT

Gút là dạng viêm khớp phổ biến gây ra bởi ảnh hưởng của tinh thể urate hình thành ở các khớp từ uric acid trong máu tăng quá ngưỡng. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự liên quan của đa hình gen với nguy cơ mắc gút ở nhiều dân tộc khác nhau. Với mục đích đánh giá sự liên quan của đa hình *SLC17A1* rs1165196 với bệnh gút ở người Việt Nam, chúng tôi đã tách chiết DNA tổng số của 520 mẫu máu (169 mẫu từ người mắc gút và 351 mẫu đối chứng). Kiểu gen của rs1165196 được xác định bằng phương pháp PCR-RFLP. Phân bố kiểu gen, so sánh các đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm mắc bệnh - đối chứng và mối liên hệ của đa hình này với gút được đánh giá bằng các phương pháp thống kê sinh học. Kết quả cho thấy phân bố kiểu gen của rs1165196 tuân theo định luật Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) với tỉ lệ các kiểu gen AA/AG/GG tương ứng là 0,57/0,38/0,05. Khi so sánh các chỉ số lâm sàng giữa hai nhóm mắc bệnh - đối chứng, chúng tôi đã thu được sự khác biệt lớn nhất ở hai chỉ số uric acid và tăng uric acid máu với giá trị p tương ứng bằng 0. Ngoài ra, chỉ số BMI và CRP cũng khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p < 0,05$). Tuy nhiên, chúng tôi đã không tìm thấy mối liên quan giữa rs1165196 với nguy cơ mắc gút ($p > 0,05$). Để khẳng định chắc chắn về kết quả này cần thực hiện thêm các nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn ở người Việt Nam.

Từ khóa: Gút, *SLC17A1*, Việt Nam, rs1165196, PCR-RFLP

GIỚI THIỆU

Gút là bệnh viêm khớp phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới, gây ra bởi sự tăng uric acid máu dẫn đến hình thành tinh thể urate ở các khớp và một số mô khác (Neogi *et al.*, 2015). Tỷ lệ mắc bệnh gút ở các quốc gia trên thế giới trong khoảng từ 0,1-10% (Kuo *et al.*, 2015). Ở Việt Nam, theo thống kê của chương trình định hướng cộng đồng về kiểm soát bệnh thấp khớp (COPCORD), tỷ lệ mắc bệnh gút khoảng 0,14% (Hoa *et al.*, 2003, Smith *et al.*, 2010). Bệnh tập trung ở nam giới độ tuổi trung niên, đặc biệt ở những người ăn nhiều đạm và thường xuyên uống bia rượu. Ngoài ra, các yếu tố di truyền cũng được xác định là có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút. Một số nghiên cứu trong quan trên toàn bộ hệ gen (GWAS - Genome Wide Association Studies) và nghiên cứu trên số lượng mẫu lớn (meta-analysis) đã xác định được sự tương quan giữa bệnh gút cũng như hàm lượng uric acid trong máu với các đa hình

nucleotide đơn ở 28 locus di truyền của 6 gen mã hóa cho các kênh protein vận chuyển urate nằm trên màng tế bào gồm *SLC17A1*, *SLC2A9*, *ABCG2*, *SLC22A11*, *GCKR* và *PDZKI* (Dehghan *et al.*, 2008, Hollis-Moffatt *et al.*, 2009, Kolz *et al.*, 2009, Köttgen *et al.*, 2013, Stark *et al.*, 2008, Tu *et al.*, 2010, Urano *et al.*, 2010, Yang *et al.*, 2010).

SLC17A1 là gen mã hóa cho kênh protein vận chuyển natri phosphate (Na^+/P_i) NPT1, chịu trách nhiệm trung gian vận chuyển uric acid ở các tế bào gan và trong các ống lượn gần ở thận (Uchino *et al.*, 2000). Sự xuất hiện của đa hình hay các biến thể di truyền khác trên *SLC17A1* có thể ảnh hưởng đến chức năng vận chuyển của NPT1, do đó có thể liên quan đến tình trạng bị gút ở các bệnh nhân. Trong hai nghiên cứu của Chiba và Sakiyama, đa hình rs1165196 (I269T) nằm trên exon 7 của *SLC17A1* đã được xác định làm tăng khả năng vận chuyển urate của NPT1 (Chiba *et al.*, 2015, Sakiyama *et al.*,

2016). Đa hình này cũng được chứng minh có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở nhiều quần thể khác nhau như Nhật Bản, New Zealand và Tây Ban Nha (Hollis-Moffatt *et al.*, 2012, Torres *et al.*, 2014, Urano *et al.*, 2010). Tuy nhiên, kết quả của 2 nghiên cứu độc lập trên 2 quần thể người Hán khác nhau ở Trung Quốc lại cho thấy đa hình này không liên quan đến gút (Kang *et al.*, 2016, Wan *et al.*, 2015). Như vậy, có thể thấy mức độ liên quan giữa rs1165196 với gút không hề giống nhau giữa các nhóm quần thể thuộc các dân tộc khác nhau trên thế giới. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác nhau về nền tảng di truyền cũng như môi trường sống của các quần thể đó.

Ở Việt Nam, hiện tại chưa có các nghiên cứu cụ thể nào về đa hình *SLC17A1* rs1165196. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định sự phân bố của đa hình *SLC17A1* rs1165196 và mối liên hệ của nó đối với bệnh gút ở quần thể người Việt, đồng thời tìm hiểu khả năng sử dụng nó như một marker phân tử cho phép chẩn đoán sớm nguy cơ mắc bệnh gút ở người Việt Nam.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu

Mẫu máu của 520 cá thể người được thu thập tại Bệnh viện Nguyễn Trãi, thành phố Hồ Chí Minh, bao gồm 169 mẫu từ người mắc bệnh gút và 351 mẫu đối chứng (không mắc bệnh gút). Các bệnh nhân gút được bác sĩ chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2015 (Neogi *et al.*, 2015).

Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết DNA tổng số

DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu đông lạnh, sử dụng Kit GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification (Thermo Fisher Scientific Inc., Vilnius, Lithuania). Các mẫu DNA tổng số được đo nồng độ bằng máy Nanodrop, sau đó pha loãng về 10 ng/μl nhằm thiết lập bộ mẫu tiêu chuẩn và bảo quản ở -20°C.

Xác định kiểu gen *SLC17A1* rs1165196 bằng kỹ thuật PCR-RFLP

Vùng gen *SLC17A1* có chứa rs1165196 (kích thước 470 bp) được khuếch đại bằng PCR trên khuôn DNA tổng số (bộ mẫu tiêu chuẩn), sử dụng cặp mồi đặc hiệu:

SLC17A1-F: 5'-CCATATTGGCATCTCCCAGA-3'

SLC17A1-R: 5'-ATGTGTGCTGTTGCTGGAGT-3'

Thành phần của phản ứng PCR bao gồm: 1 μl buffer PCR 10X; 0,5 μl dNTP 2,5 mM; 0,15 μl mồi xuôi và ngược (10 pmol); 0,05 μl Taq polymerase; 2 μl tDNA (10 ng/μl) và H₂O, tổng thể tích 10 μl. Chu trình nhiệt của phản ứng: 95°C/5 phút, 95°C/30 giây, 58°C/30 giây, 72°C/30 giây, 72°C/5 phút (40 chu kỳ). Sản phẩm PCR (2 μl) được điện di kiểm tra trên gel agarose 0,8%.

Enzyme *TspRI* (New England BioLabs) được sử dụng để cắt sản phẩm PCR thu được ở nhiệt độ 65°C trong 12 h. Thành phần của phản ứng cắt bao gồm: 1 μl Cutsmart buffer; 0,1 μl enzyme *TspRI*; 3 μl DNA và H₂O, tổng thể tích 10 μl. Sản phẩm sau cắt được điện di kiểm tra trên gel agarose 2%. Dựa trên số lượng các băng DNA thu được của sản phẩm PCR được cắt enzyme, kiểu gen đa hình rs1165196 sẽ được xác định (Bảng 1).

Bảng 1. Số lượng và kích thước các băng sản phẩm cắt tương ứng với các kiểu gen *SLC17A1* rs1165196.

Kiểu gen	Số lượng băng DNA	Chiều dài băng (bp)
AA	1	470
GG	2	153, 317
AG	3	153, 317, 470

Phân tích số liệu

Các phân tích số liệu được thực hiện trên phần mềm SPSS 22. Kiểm định Chi-Square (χ^2) được sử dụng kiểm tra trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) của quần thể. Các so sánh về đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm mắc bệnh - đối chứng được đánh giá bằng các kiểm định Mann-Whitney U và Chi-Square. Kiểm định Chi-Square cũng được sử dụng để đánh giá mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu allele của *SLC17A1* rs1165196 với khả năng mắc bệnh gút cùng với kiểm định Fisher Exact. Mối tương quan giữa kiểu gen của đa hình với gút được xem xét ở 4 mô hình khác nhau, bao gồm cộng gộp (additive model), trội (dominant model), đồng trội (co-dominant model), lặn (recessive model) và được ước tính bằng chỉ số OR (odds ratio) với khoảng tin cậy 95%. Các kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học

Công trình này đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Nghiên cứu hệ Gen

thông qua và đồng ý cho phép tiến hành lấy mẫu, nghiên cứu trên người theo quyết định số 01-2017/NCHG-HDDD.

KẾT QUẢ

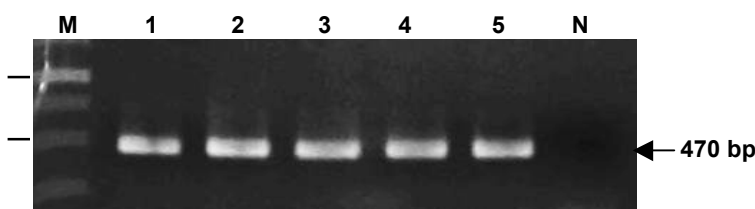
Xác định kiểu gen đa hình SLC17A1 rs1165196

Vùng trình tự đích chứa đa hình SLC17A1 rs1165196 được khuếch đại bằng PCR, sử dụng cặp mồi đặc hiệu SLC17A1-F và SLC17A1-R. Kết quả điện di cho thấy băng sản phẩm PCR sáng rõ và có kích thước đúng dự đoán (Hình 1).

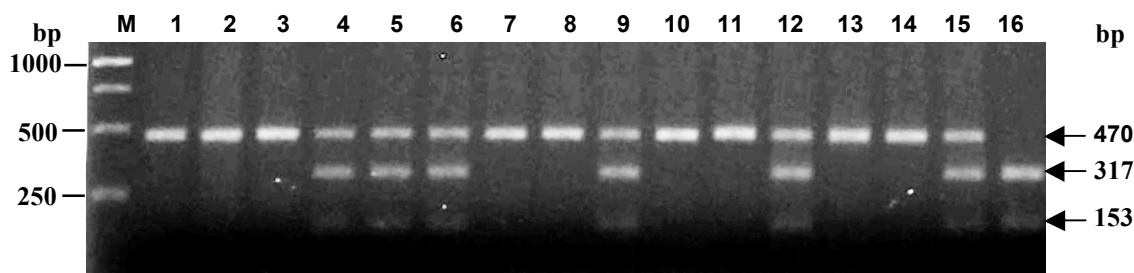
Sản phẩm PCR được cắt bằng enzyme *TspRI*.

Kết quả điện di sản phẩm cắt của một số mẫu đại diện cho thấy: ở các giếng 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 13 và 14 có 1 băng DNA duy nhất (470 bp) tương ứng với kiểu gen AA; các giếng 4, 5, 6, 9, 12 và 15 xuất hiện 3 băng DNA (470, 317, 153 bp) tương ứng với kiểu gen dị hợp AG và ở giếng 16 cho 2 băng DNA (317, 153 bp) tương ứng với kiểu gen GG (Hình 2).

Kết quả xác định kiểu gen và tần số allele của đa hình rs1165196 của 520 mẫu nghiên cứu được thống kê ở bảng 2. Phân tích thống kê cho thấy sự phân bố kiểu gen của đa hình rs1165196 (A>G) tuân theo định luật cân bằng HWE trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng và trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu ($p>0,05$).



Hình 1. Sản phẩm PCR. M: Marker 1kb; 1-5: sản phẩm khuếch đại PCR; N: đối chứng âm.



Hình 2. Đại diện một số sản phẩm PCR cắt bằng enzyme *TspRI*. M: Marker 1kb; 1-8: Sản phẩm cắt các mẫu bệnh; 9-16: Sản phẩm cắt các mẫu đối chứng. Giếng 1,2,3,7,8,10,11,13,14: Kiểu gen AA; Giếng 4,5,6,9,12,15: Kiểu gen AG; Giếng 16: Kiểu gen GG.

Bảng 2. Bảng thống kê kiểu gen và tần số allele đa hình rs1165196.

	Kiểu gen			Tần số allele		Giá trị p	HWE
	AA	AG	GG	A	G		
Nhóm chứng	189	144	18	0,744	0,256	0,155237	+
Nhóm bệnh	106	57	6	0,796	0,204	0,621463	+
Tổng số	295	201	24	0,761	0,239	0,161899	+

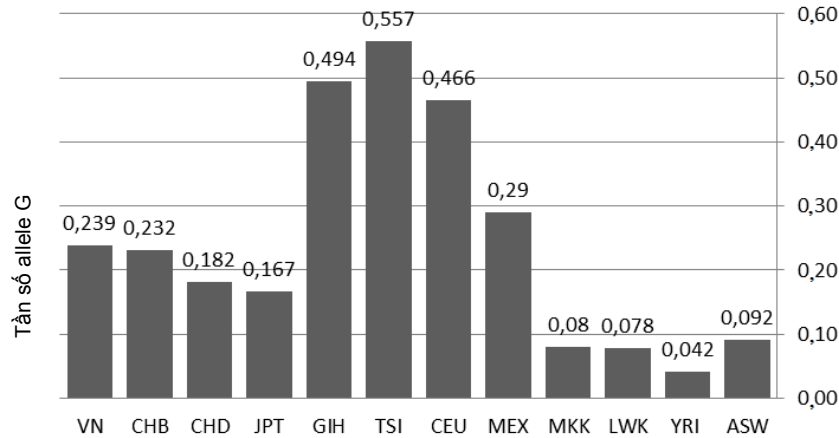
Ghi chú: HWE: Cân bằng Hardy-Weinberg; "+": Tuân theo định luật cân bằng Hardy-Weinberg.

Đối chiếu kết quả thống kê này với dữ liệu về đa hình rs1165196 của 11 quần thể khác nhau trong dự án HapMap quốc tế cho thấy sự phân bố kiểu gen của rs1165196 ở quần thể người Việt có sự tương đồng gần nhất với quần thể người Hán ở Bắc Kinh,

Trung Quốc. Tần số allele hiếm (allele G) của quần thể người Việt và Hán tương ứng là 0,239 và 0,232; trong khi đó tỉ lệ kiểu gen AA/AG/GG ở 2 quần thể tương ứng là 0,57/0,38/0,05 và 0,58/0,37/0,05. Ngoài ra chúng tôi cũng quan sát thấy: tần số allele G ở

quần thể người Việt cao hơn so với các quần thể có nguồn gốc châu Phi và các quần thể có nguồn gốc

Đông Á còn lại nhưng thấp hơn so với các quần thể có nguồn gốc Nam Á, châu Mỹ và châu Âu.



Hình 3. So sánh tần số kiểu gen allele G (minor allele) của quần thể người Việt Nam trong nghiên cứu với các quần thể khác trên thế giới (Nguồn: International HapMap Project). VN: Việt Nam; CHB: Hán ở Bắc Kinh, Trung Quốc; CHD: Hán ở Colorado, Mỹ; JPT: Nhật ở Tokyo; GIH: Gujarati Ấn Độ ở Houston, Texas, Hoa Kỳ; TSI: Ý ở Toscani; CEU: Nguồn gốc Bắc Âu và Tây Âu ở Utah, Mỹ; MEX: Mexico ở Los Angeles, California, Mỹ; MKK: Maasai in Kinyawa, Kenya; LWK: Luhya ở Webuye, Kenya; YRI: Yoruba ở Ibadan, Nigeria; ASW: Nguồn gốc châu Phi ở Tây Nam nước Mỹ.

Phân tích các đặc điểm lâm sàng ở hai nhóm bệnh và chứng

Sự khác biệt của các yếu tố lâm sàng trên cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu đã được đánh giá. Kết quả cho thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm mắc bệnh - đối chứng ở các chỉ tiêu định lượng BMI, uric acid và CRP định lượng ($p < 0,05$ theo kiểm định Mann-Whitney). Giá trị trung bình của các chỉ tiêu định lượng ở nhóm mắc bệnh đều cao hơn so với nhóm đối chứng (Bảng 3).

Sự khác biệt đáng kể nhất giữa hai nhóm mắc bệnh - đối chứng với giá trị p đều bằng 0 được quan sát thấy ở hai chỉ số nồng độ uric acid và tình trạng tăng uric acid máu (hyperuricemia - được xác định khi nồng độ uric acid vượt quá ngưỡng 7 mg/dL ở nam và 6 mg/dL ở nữ). Nồng độ uric acid trung bình được thống kê ở nhóm mắc bệnh ($9,28 \pm 1,81$ mg/dL) cao hơn so với ở nhóm đối chứng ($6,99 \pm 1,53$ mg/dL). Tỷ lệ các bệnh nhân gút mắc tình trạng tăng uric acid máu là 92,3%, cao hơn gần 2 lần so với nhóm đối chứng là 47,3%.

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng của hai nhóm bệnh và chứng.

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm chứng (n=351)	Nhóm bệnh (n=169)	Tổng số (n=520)	Giá trị p
Tuổi (năm)	53,4±10,03	51,6±13,62	52,82±11,33	0,471 ⁽²⁾
BMI	24,43±3,55	25,32±3,28	24,7±3,5	0,001 ⁽²⁾
Uric acid (mg/dL)	6,99±1,53	9,28±1,81	7,73±1,95	0,000 ⁽²⁾
CRP (mg/dL)	3,88±6,59	4,99±4,61	4,24±6,03	8×10^{-6} ⁽²⁾
Tăng uric acid máu n (%)	166 (47,3%)	156 (92,3%)	322 (62,1%)	0,000 ⁽¹⁾

Ghi chú: Giá trị của biến liên tục được thể hiện bằng giá trị trung bình cộng ± độ lệch chuẩn; BMI (Body Mass Index): Chỉ số khối cơ thể; CRP (C-reactive protein): Protein phản ứng C; n: Số lượng cá thể, ⁽¹⁾: p-value được tính bằng kiểm định Chi-Square test; ⁽²⁾: p-value được tính bằng kiểm định Mann-Whitney U.

Phân tích mối tương quan giữa SLC17A1 rs1165196 với bệnh gút

Kết quả đánh giá mối liên quan giữa tỉ lệ kiểu gen và allele của SLC17A1 rs1165196 (A>G) với

bệnh gút ở người Việt Nam được trình bày ở bảng 4. Giá trị p quan sát được khi phân tích mối liên quan giữa tỉ lệ kiểu gen rs1165196 với gút ở 4 mô hình cộng gộp, trội, đồng trội và lặn lần lượt là 0,152;

0,056; 0,109 và 0,422 đều lớn hơn 0,05 do đó các phép kiểm định không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, tỉ lệ kiểu gen rs1165196 (AA/AG/GG) được xác định không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

Ngoài ra, khi phân tích mối tương quan giữa kiểu allele *SLC17A1* rs1165196 với gút, giá trị p thu được là 0,311. Do đó, kiểu allele của rs1165196 (A>G) không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 4. Phân tích mối liên hệ giữa đa hình rs1165196 với bệnh gút.

Kiểu gen	Nhóm chứng (n,%)	Nhóm bệnh (n,%)	OR	95% CI	Giá trị p
<i>rs1165196 (SLC17A1)</i>					
Mô hình cộng gộp					
AA	189 (53,8%)	106 (62,7%)	1,00		p=0,152
AG	144 (42,0%)	57 (33,7%)	0,706	0,479 – 1,040	0,078
GG	18 (4,2%)	6 (3,6%)	0,594	0,229 – 1,543	0,285
Mô hình trội					
AA	189 (53,8%)	106 (62,7%)	1,00		
AG + GG	162 (46,2%)	63 (37,3%)	0,693	0,476 – 1,010	p=0,056
Mô hình lặn					
AA + AG	333 (95,8%)	163 (96,4%)	1,00		
GG	18 (4,2%)	6 (3,6%)	0,681	0,265 – 1,748	p=0,422
Mô hình đồng trội					
AA + GG	207 (58,0%)	112 (65,3%)	1,00		
AG	144 (42,0%)	57(33,7%)	0,732	0,499 – 1,073	p=0,109
Allele					
A	522 (74,4%)	269 (79,6%)	1,00		
G	180 (25,6%)	69 (20,4%)	0,744	0,543 – 1,02	p=0,311

Ghi chú: n (%): Số lượng cá thể (phần trăm); OR: Tỉ số odds; 95% CI: Khoảng tin cậy 95%; p-value được tính bằng kiểm định Chi-Square và Fisher Exact.

BÀN LUẬN

Gút là dạng viêm khớp phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới. Bệnh có liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ như sử dụng bia rượu, ma túy, chế độ ăn nhiều đạm, tình trạng béo phì, tăng huyết áp tăng uric acid máu và cả các yếu tố di truyền (Doherty 2009). Giống với kết quả của các nghiên cứu trước, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra được sự liên quan giữa các chỉ số BMI, uric acid và tình trạng tăng uric acid máu với bệnh gút (Doherty 2009, Singh *et al.*, 2011). Ngoài ra, sự liên quan của chỉ số CRP định lượng với bệnh gút ở quần thể nghiên cứu cũng được xác định ($p=8 \times 10^{-6}$). Ở nhóm mắc bệnh giá trị trung bình của chỉ số đặc trưng cho phản ứng viêm cấp này cao hơn so với nhóm đối chứng. Điều này có thể được giải thích do các bệnh nhân gút được lấy mẫu trong tình trạng viêm gút cấp tính, do đó sẽ làm tăng sự xuất hiện của các chỉ thị protein đặc trưng cho phản ứng viêm cấp như CRP.

Gen *SLC17A1* mã hóa cho kênh protein NPT1, là một thành viên của họ protein vận chuyển chất tan (solute carrier family - SLC). NPT1 được biểu hiện trên màng tế bào gan và trong các ống lượn gần ở thận. Kênh protein này tạo điều kiện cho việc vận chuyển phosphate vô cơ vào tế bào thông qua quá trình đồng vận chuyển Na^+ , đảm bảo cân bằng nội môi đối với phosphate. Ở thận, bằng việc sử dụng các ion Cl^- tạo ra một dòng điện áp, NPT1 bơm một loạt các anion hữu cơ bao gồm cả ion urate vào nước tiểu; đóng vai trò quan trọng trong quá trình bài tiết uric acid ở ống lượn gần (Iharada *et al.*, 2010). Sự xuất hiện của đa hình rs1165196 (A>G) trên *SLC17A1* sẽ làm tăng khả năng vận chuyển urate của NPT1 đồng thời làm giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh gút dạng suy giảm bài tiết ở thận (renal underexcretion-RUE) ở quần thể người Nhật Bản ($p=0,031$; OR=0,73; 95%CI: 0,54-0,97) (Chiba *et al.*, 2015). Các nghiên cứu của Urano và Nakayama cũng trên quần thể người Nhật Bản cho thấy rs1165196 làm giảm nguy cơ mắc bệnh đối với tất cả

các dạng gút (OR<1) bao gồm cả gút dạng RUE (Nakayama *et al.*, 2017, Urano *et al.*, 2010). Một nghiên cứu khác cũng chỉ ra rs1165196 có liên quan chặt chẽ và làm giảm nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể người da trắng ở New Zealand ($p=5,7 \times 10^{-7}$; OR=0,72; 95%CI: 0,64-0,82) (Hollis-Moffatt *et al.*, 2012). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy sự liên quan của đa hình rs1165196 với nguy cơ mắc bệnh gút trên quần thể người Việt Nam cho mẫu ở tất cả các mô hình phân tích ($p>0,05$). Kết quả này giống với kết quả của một số nghiên cứu khác trên người Hán ở Trung Quốc và người gốc Nam Đảo ở New Zealand (Hollis-Moffatt *et al.*, 2012, Kang *et al.*, 2016, Wan *et al.*, 2015). Như vậy, có thể thấy sự không đồng nhất về mối tương quan giữa đa hình rs1165196 với nguy cơ mắc bệnh ở các nhóm quần thể thuộc các dân tộc khác nhau trên thế giới. Điều này có thể được giải thích dựa trên sự giống và khác về bản chất di truyền, lối sống hay các yếu tố môi trường.

KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, sử dụng phương pháp PCR-RFLP chúng tôi đã xác định được sự phân bố phổ biến của đa hình *SLC17A1* rs1165196 ở quần thể người Việt với tỉ lệ kiểu gen AA/AG/GG là 0,57/0,38/0,05. Các phân tích thống kê dựa trên dữ liệu kiểu gen - kiểu allele của rs1165196 đều xác định đa hình này không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã bước đầu làm sáng tỏ đặc điểm di truyền của đa hình *SLC17A1* rs1165196 và mối liên hệ của nó với bệnh gút ở người Việt Nam. Đây sẽ là tiền đề quan trọng, cung cấp dữ liệu cho các nghiên cứu chuyên sâu khác về mối tương quan giữa các đa hình với bệnh gút, giúp trong việc chẩn đoán sớm bệnh gút ở người Việt Nam. Để khẳng định chắc chắn về những kết quả này, chúng tôi sẽ tiếp tục mở rộng các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trên quần thể người Việt Nam sống ở các khu vực khác.

Lời cảm ơn: Công trình được hoàn thành với sự tài trợ từ đề tài khoa học công nghệ thuộc các hướng khoa học công nghệ ưu tiên cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (Mã số: VAST02.04/17-18).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, Nagamori S, Nishiyama T, Wei L, Nakayama A, Nakamura T, Sakiyama M, Takada T (2015) NPT1/SLC17A1 Is a Renal Urate

Exporter in Humans and Its Common Gain-of-Function Variant Decreases the Risk of Renal Underexcretion Gout. *Arthritis Rheumatol* 67(1): 281–287.

Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang S-J, Kao WL, Rivadeneira F, Boerwinkle E, Levy D, Hofman A, Astor BC (2008) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372(9654): 1953–1961.

Doherty M (2009) New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 48(suppl_2): ii2–ii8.

Hoa TTM, Darmawan J, Le Chen S, Van Hung N, Nhi CT, An TN, Damarwan J, Le CS (2003) Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol* 30(10): 2252–2256.

Hollis-Moffatt JE, Phipps-Green AJ, Chapman B, Jones GT, van Rij A, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, Montgomery GW (2012) The renal urate transporter SLC17A1 locus: confirmation of association with gout. *Arthritis Res Ther* 14(2): R92.

Hollis-Moffatt JE, Xu X, Dalbeth N, Merriman ME, Topless R, Waddell C, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB (2009) Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Māori, Pacific Island, and Caucasian case-control sample sets. *Arthritis Rheumatol* 60(11): 3485–3492.

Iharada M, Miyaji T, Fujimoto T, Hiasa M, Anzai N, Omote H, Moriyama Y (2010) Type 1 sodium dependent phosphate transporter (SLC17A1 protein) is a Cl⁻-dependent urate exporter. *J Biol Chem jbc*. M110. 122721.

Kang LD, Hu Y, Li Q, Zhang J (2016) Case Report Association between gout and polymorphisms in SLC17A1 gene in male Han Chinese. *Int J Clin Exp Med* 9(2): 4913–4920.

Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M, Mangino M, Albrecht E, Wallace C, Farrall M (2009) Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 5(6): e1000504.

Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, Pistis G, Ruggiero D, O'Seaghdha CM, Haller T (2013) Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 45(2): 145.

Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M (2015) Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 11(11): 649.

Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, Okada Y, Kamatani Y, Nakamura T, Takada T (2017) GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis* 76(5): 869–877.

- Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ (2015) 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 67(10): 2557–2568.
- Sakiyama M, Matsuo H, Nagamori S, Ling W, Kawamura Y, Nakayama A, Higashino T, Chiba T, Ichida K, Kanai Y (2016) Expression of a human NPT1/SLC17A1 missense variant which increases urate export. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 35(10-12): 536–542.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J (2011) Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 23(2): 192.
- Smith E, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March L (2010) Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24(6): 811–827.
- Stark K, Reinhard W, Neureuther K, Wiedmann S, Sedlacek K, Baessler A, Fischer M, Weber S, Kaess B, Erdmann J (2008) Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS One* 3(4): e1948.
- Torres RJ, de Miguel E, Bailén R, Banegas JR, Puig JG (2014) Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. *J Rheumatol* 41: 1401–1406.
- Tu H-P, Chen C-J, Tovosia S, Ko AM-S, Lee C-H, Ou T-T, Lin G-T, Chang S-J, Chiang S-L, Chiang H-C (2010) Associations of a non-synonymous variant in SLC2A9 with gouty arthritis and uric acid levels in Han Chinese subjects and Solomon Islanders. *Ann Rheum Dis* 69(5): 887–890.
- Uchino H, Tamai I, Yamashita K, Minemoto Y, Sai Y, Yabuuchi H, Miyamoto K-i, Takeda E, Tsuji A (2000) p-Aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem Biophys Res Commun* 270(1): 254–259.
- Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H (2010) Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 69(6): 1232–1234.
- Wan W, Xu X, Zhao D, Pang Y, Wang Y (2015) Polymorphisms of uric transporter proteins in the pathogenesis of gout in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 14(1): 2546–2550.
- Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen M-H, Chasman DI, Aspelund T, Eiriksdottir G, Harris TB (2010) Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors: clinical perspective. *Circ Genom Precis Med* 3(6): 523–530.

STUDY ON THE ASSOCIATION *SLC17A1* rs1165196 WITH GOUT IN VIETNAMESE POPULATION

Nguyen Thuy Duong^{1,2}, Nguyen Doan Tinh¹, Nguyen Tran Minh Thang^{1,3}, Nguyen Hai Ha^{1,2}, Nong Van Hai^{1,2}

¹Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

²Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology

³Pham Ngoc Thach University of Medicine

SUMMARY

Gout is a common form of inflammatory arthritis caused by urate crystals in a joint from high levels of serum uric acid (SUA). The development of gout is not only triggered by environmental factors but also by genetic variants of individuals. Previous studies demonstrated that the genetic association with gout risk varies in different ethnic populations. The aim of this study was to assess the relationship between *SLC17A1* rs1165196 and gout. A total of 169 patients with gout and 351 age-matched healthy controls were recruited at the Nguyen Trai hospital in Southern Vietnam for genomic DNA extraction. Genotypes of *SLC17A1* rs1165196 were obtained using PCR-RFLP. Chi-Square test (χ^2) was used to test whether allele distribution of rs1165196 follows Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). Associations of the clinical characteristics between gout patient and control groups were assessed using Mann-Whitney U. Chi-Square test or Fisher's exact test was used to check four models (additive, recessive, dominant, co-dominant) for association of rs1165196 with gout. The results showed that *SLC17A1* rs1165196 was in accordance with HWE ($p > 0.05$) and the genotype frequencies of AA, AG and GG were 0.57, 0.38 and 0.05, respectively. The most differences between gout patient and control groups were uric acid and hyperuricemia ($p = 0.000$). Other clinical characteristics such as BMI and CRP levels were also significantly different between gout patient and control groups ($p < 0.05$). However, there was no association of *SLC17A1* rs1165196 with the risk of gout in Vietnamese population

($p > 0.05$). Further study with larger sample size should be implemented to confirm our results on the association of *SLC17A1* rs1165196 and gout in the Vietnamese population.

Keywords: *Gout, SLC17A1, Vietnamese, rs1165196, PCR-RFLP*