

## NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN *AHR* VÀ *CYP1B1* Ở BỆNH NHÂN TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 TẠI VIỆT NAM

Lê Hoàng Đức<sup>1,2</sup>, Nguyễn Trung Nam<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Học Viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: nam@ibt.ac.vn

Ngày nhận bài: 01.11.2020

Ngày nhận đăng: 30.01.2021

### TÓM TẮT

Tiểu đường type 2 (TĐT2) là một bệnh có tốc độ phát triển nhanh ở trên thế giới và ở Việt Nam. Hiện nay, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có mối liên quan giữa bệnh TĐT2 với sự phơi nhiễm các phối tử của *Ahr* như 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) ở trên mô hình động vật thí nghiệm. Trong tế bào, sau khi được hoạt hoá bởi các phối tử, *Ahr* di chuyển từ tế bào chất vào trong nhân tế bào và gắn với nhân tố dẫn truyền nhân, dẫn đến sự phiên mã của các gen đích như *Cyp1b1*. Ở người phơi nhiễm TCDD cũng cho thấy sự phát triển của bệnh TĐT2. Tuy nhiên, vai trò của *Ahr/Cyp1b1* ở bệnh nhân TĐT2 còn chưa được làm sáng tỏ. Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên ở Việt Nam, sự biểu hiện của gen *Ahr* và *Cyp1b1* trong các mẫu máu thu thập từ bệnh nhân mắc bệnh TĐT2 được nghiên cứu. Kết quả phân tích chỉ số glucose máu cho thấy chỉ số này ở nhóm bệnh nhân TĐT2 cao hơn so với đối chứng. Kết quả phân tích biểu hiện gen bằng phương pháp real-time PCR cho thấy cả hai gen *Ahr* và *Cyp1b1* đều biểu hiện ở nhóm bệnh nhân TĐT2 cao hơn so với nhóm đối chứng. Thêm vào đó, mức độ biểu hiện của các gen *Ahr* và *Cyp1b1* tỉ lệ thuận với lượng glucose trong máu. Các kết quả trên bước đầu cho thấy có mối liên quan giữa sự hoạt hóa *Ahr/Cyp1b1* và hàm lượng glucose trong máu trên bệnh nhân TĐT2, từ đó có thể phát triển những liệu pháp mới để kiểm soát bệnh này nhắm đích vào gen *Ahr/Cyp1b1*.

**Từ khóa:** *Ahr*, *Cyp1b1*, glucose máu, real-time PCR, TĐT2

### MỞ ĐẦU

Tiểu đường là một bệnh mạn tính nghiêm trọng, xảy ra khi tuyến tụy không sản xuất đủ insulin để điều chỉnh lượng glucose trong máu hoặc khi cơ thể không thể sử dụng insulin được sản xuất ra một cách có hiệu quả. Năm 2019, có khoảng 463 triệu người mắc bệnh tiểu đường trên toàn cầu. Theo dự báo, đến năm 2030 toàn thế giới sẽ có khoảng 578 người mắc bệnh tiểu đường và đến năm 2045 là 700 triệu người (Saeedi *et al.*, 2019). Tại Việt Nam, theo Ngọc *et al.* (2020) tiểu đường cũng là một bệnh phổ biến với khoảng 5,76 triệu người mắc. Tiểu đường được chia làm 3 dạng chính bao gồm tiểu đường

type 1 (TĐT1), tiểu đường type 2 (TĐT2) và tiểu đường thai kỳ ở phụ nữ mang thai. Trong các dạng này thì TĐT2 là dạng phổ biến nhất, chiếm đến 90% trong tổng số người mắc bệnh tiểu đường. TĐT2 là căn bệnh phức tạp xảy ra do insulin không phát huy tác dụng một cách triệt để dẫn đến hiện tượng kháng insulin, làm hàm lượng đường trong cơ thể luôn duy trì ở mức cao (Donath, Shoelson, 2011).

Aryl hydrocarbon receptor (*Ahr*) là một nhân tố phiên mã được hoạt hóa bởi các phối tử như TCDD, các dẫn xuất của tryptophan như 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) và kynurenine (KYN), điều khiển các phản ứng của

tế bào đáp ứng các độc tố và các tác nhân gây hại xâm nhập từ ngoài môi trường cũng như hình thành bên trong cơ thể. Trong điều kiện bình thường, *Ahr* hình thành phức hợp ở tế bào chất cùng với các protein như heat shock protein 90, Ahr-interacting protein và p23. Khi *Ahr* được hoạt hóa bởi các ligand, nó di chuyển vào trong nhân tế bào. Tại nhân tế bào, Ahr gắn với nhân tố dẫn truyền nhân của *Ahr* (Ahr nuclear translocator-Arnt). Phức hợp *Ahr-Arnt* sẽ gắn với các nhân tố đáp ứng trên promoter của các gen phản ứng trong họ cytochrome P450 trong đó có *Cyp1b1* (Mimura *et al.*, 1999).

Vai trò của *Ahr* đã được nghiên cứu nhiều trong độc học và y-sinh học (Roh *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2017). Gần đây, đã có một số nghiên cứu về vai trò của *Ahr* trong quá trình sinh tổng hợp glucose, điều khiển cân bằng glucose và kháng insulin trên mô hình động vật thí nghiệm. Wang *et al.* (2011) đã tìm thấy mối liên quan giữa *Ahr* và sự dung nạp glucose, kháng insulin, peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) và biểu hiện một số gen ảnh hưởng lên quá trình tổng hợp glucose và oxy hóa chất béo trong chuột thí nghiệm. Các con chuột có gen *Ahr* bị knock-out (*Ahr*-KO) cho thấy sự mất cảm insulin và dung nạp glucose tăng đi kèm với sự giảm PPAR- $\alpha$  và các enzyme có vai trò trong chuyển hóa đường và oxy hóa axit béo, cho thấy có mối liên quan giữa *Ahr* và sự phân giải glucose. Vai trò của *Ahr* trong phân giải glucose cũng được chứng minh qua nghiên cứu của Nault *et al.* (2013). Các tác giả cho chuột uống một liều 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  TCDD và nhận thấy TCDD không chỉ hoạt hóa các gen liên quan đến phản ứng gây độc mà còn hoạt hóa các gen liên quan đến steroid, phospholipid, acid béo và phân giải carbohydrate. Nghiên cứu của Ibrahim *et al.* (2011) cho thấy việc tiêu thụ các loài cá hồi có nhiễm độc, trong đó có các ligand của Ahr đã làm tăng sự bất dung nạp glucose trong mô mỡ, tăng tích lũy các chất béo và gây ra bệnh tiểu đường trên chuột. Một số nghiên cứu trên những người phơi nhiễm dioxin trong thời kỳ chiến tranh Việt Nam cũng đã chỉ ra mối liên quan giữa tiếp xúc với TCDD và sự phát triển của bệnh TĐT2 (Fujiyoshi *et al.*, 2006). Tuy nhiên, vai trò

của *Ahr* và cơ chế gây bệnh TĐT2 vẫn còn chưa được nghiên cứu.

Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đánh giá sự biểu hiện của gen *Ahr* và *Cyp1b1* trong máu của các bệnh nhân TĐT2 tại Việt Nam nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa *Ahr* đối với bệnh TĐT2.

## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Vật liệu

Các mẫu máu của bệnh nhân TĐT2 (nữ, n=10) và nhóm đối chứng (nữ, n=10) cùng với số liệu về chỉ số glucose máu, cholesterol tổng số, triglycerid, bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu được cung cấp bởi Khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Mẫu máu người bị bệnh được thu dựa trên tiêu chí chỉ số glucose cao quá mức cho phép (trên 7,0 mmol/L) và mắc bệnh TĐT2 trên 5 năm. Mẫu máu của người khỏe mạnh được thu từ những người sống ở khu vực lân cận Hà Nội, có chỉ số glucose máu nằm trong ngưỡng cho phép (từ 3,9 đến 6,4 mmol/L). Những người khỏe mạnh ở nhóm đối chứng và nhóm bệnh nhân TĐT2 đều sinh sống tại các khu vực không có tình trạng bị phơi nhiễm dioxin. Tình trạng sức khỏe của những người tham gia trong nghiên cứu này đều được đánh giá bởi các bác sỹ của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và được xác nhận không mắc các bệnh như bệnh thấp khớp, bệnh gan mãn tính hoặc ung thư. Các chỉ số máu ở cả hai nhóm đều không có sự khác biệt, trong đó chỉ số bạch cầu (WBC) ở nhóm bệnh nhân TĐT2 nằm trong khoảng  $5,2-8,0 \times 10^9/\text{L}$  và nhóm đối chứng nằm trong khoảng  $5,1-7,9 \times 10^9/\text{L}$ ; chỉ số hồng cầu (RBC) ở nhóm bệnh nhân TĐT2 nằm trong khoảng  $4,1-5,0 \times 10^9/\text{L}$  và nhóm đối chứng nằm trong khoảng  $4,2-4,8 \times 10^9/\text{L}$ ; chỉ số tiểu cầu (PLT) ở nhóm bệnh nhân TĐT2 nằm trong khoảng  $250-310 \times 10^9/\text{L}$  và nhóm đối chứng nằm trong khoảng  $230-326 \times 10^9/\text{L}$ .

Những mẫu máu sau khi thu được lưu giữ tại Phòng Công nghệ ADN ứng dụng, Viện Công nghệ sinh học. Các mẫu nghiên cứu và phương

pháp nghiên cứu đều được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh, Viện Công nghệ sinh học.

Hoá chất sử dụng bao gồm: dung dịch TriPure, isoamyl, chloroform, ethanol để tách chiết RNA, các bộ kit tổng hợp cDNA và qPCR được đặt từ các hãng Roche (Đức) và Thermo Fisher Scientific (Mỹ). Các cặp mồi được cung cấp bởi Công ty TNHH Sinh hóa Phù Sa (Việt Nam).

### Phương pháp

#### Tách RNA tổng số từ máu tổng số của người TĐT2 và người khỏe mạnh

RNA tổng số được tách từ máu toàn phần với TriPure Isolation Reagents (Roche, Đức) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau đó, RNA được định lượng bằng máy đo quang phổ Nanodrop Lite (Thermo Fisher Scientific, Mỹ).

#### Tổng hợp cDNA làm nguyên liệu cho phản ứng khuếch đại gen đích

cDNA được tổng hợp từ RNA tổng số bằng bộ kit First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific, Mỹ). Với mỗi mẫu, 1000 ng RNA tổng số được sử dụng cho phản ứng tổng hợp cDNA bằng môi ngẫu nhiên theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

### Phương pháp real-time PCR

Phản ứng real-time PCR được thực hiện trên máy LightCycler 2.0 (Roche, Đức), sử dụng bộ kit LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I (Roche, Đức). Chu kỳ ngưỡng (Ct) của các mẫu được xác định bằng phần mềm LightCycler 2.0. Mức độ biểu hiện gen được so sánh tương đối giữa các mẫu dựa theo công thức  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  của Livak (Livak, Schmittgen, 2001). Gen  $\beta$ -actin được sử dụng làm gen nội chuẩn. Các số liệu thống kê được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm SPSS theo phương pháp t-test với giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 1.** Trình tự mồi các gen đặc hiệu sử dụng trong phản ứng real-time PCR.

Gen	Trình tự (5'-3')
<i>Ahr</i> (NM_001621)	F: 5' ACATCACCTACGCCAGTCGC 3' R: 5' TCTATGCCGCTTGAAGGAT 3'
<i>Cyp1b1</i> (Zhu et al., 2015)	F: 5' CACTGCCAACACCTCTGTCTT 3' R: 5' CAAGGAGCTCCATGGACTCT 3'
$\beta$ -actin (NM_001101)	F: 5' TCATGAAGTGTGACGTGGACATC 3' R: 5' CAGGAGGAGCAATGATCTTGATCT 3'

## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### Đánh giá các chỉ số glucose máu của người bệnh TĐT2 và người khỏe mạnh

Chỉ số glucose máu phản ánh tốc độ làm tăng đường máu sau khi ăn các thực phẩm giàu tinh bột... và là căn cứ đầu tiên để chẩn đoán bệnh tiểu đường. Với người bình thường, chỉ số đường máu lúc đói thực hiện vào buổi sáng, sau khi nhịn ăn khoảng 8 đến 10 h trong khoảng từ 3,9 đến 6,4 mmol/L, trong khi ở bệnh nhân TĐT2 là trên 7,0

mmol/L.

Kết quả thu được trên Hình 1 cho thấy, chỉ số glucose máu ở nhóm đối chứng đo được vào buổi sáng, trước khi ăn có giá trị trung bình là  $5,6 \pm 0,4$  mmol/L. So với giá trị tiêu chuẩn theo qui định, chỉ số glucose máu của nhóm đối chứng nằm trong khoảng an toàn. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân TĐT2, chỉ số glucose máu có giá trị trung bình là  $8,8 \pm 1,9$  mmol/L, cao hơn so với khoảng quy định về chỉ số đường máu với người bình thường.

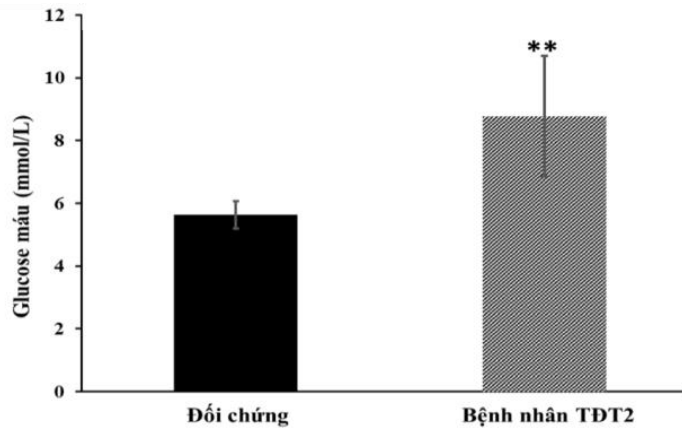
**Đánh giá mức độ biểu hiện gen *Ahr* và *Cyp1b1* ở các bệnh nhân TĐT2 và người khỏe mạnh**

So sánh biểu hiện gen *Ahr* giữa nhóm bệnh nhân TĐT2 và nhóm đối chứng thể hiện ở Hình 2A. Kết quả cho thấy này cho thấy nhóm bệnh nhân TĐT2 biểu hiện gen *Ahr* tăng trung bình khoảng 6,8 lần so với nhóm đối chứng.

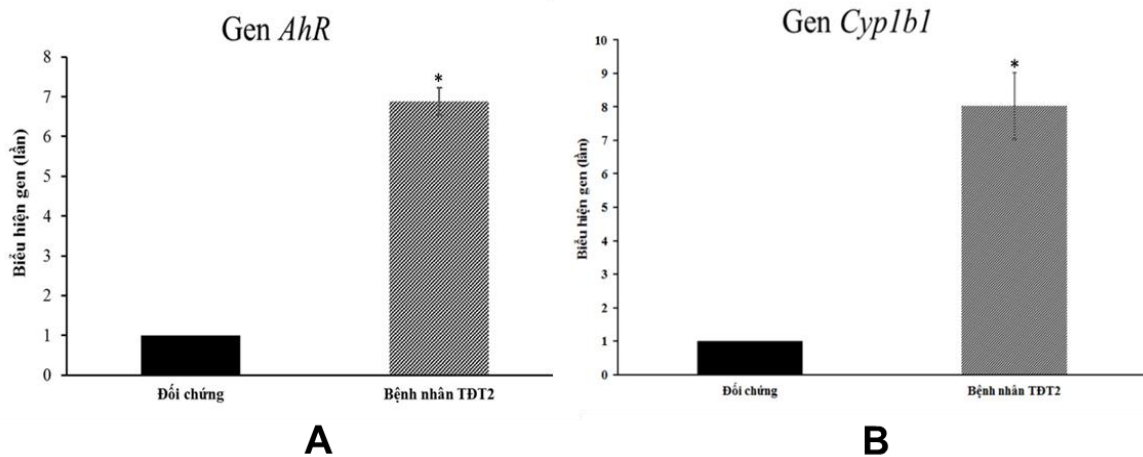
Gen *Cyp1b1* mã hóa cho một trong những enzyme thuộc họ P450 được kích hoạt sau quá trình hoạt hóa gen *Ahr*. Kết quả xác định mức độ biểu hiện cho thấy sự biểu hiện của *Cyp1b1* được tăng cường ở nhóm bệnh nhân TĐT2, cao hơn

trung bình 8 lần so với nhóm đối chứng (Hình 2B).

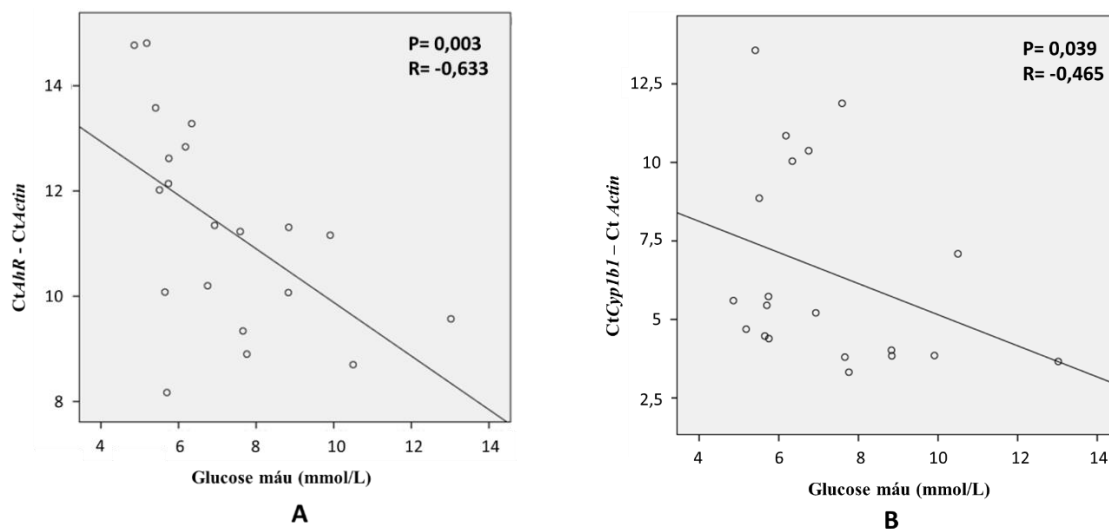
Kết quả phân tích mối tương quan giữa giá trị  $\Delta Ct$  của gen *Ahr* ( $Ct\ Ahr - Ct\ Actin$ ) và gen *Cyp1b1* ( $Ct\ Cyp1b1 - Ct\ Actin$ ) với chỉ số glucose máu ở Hình 3 cho thấy có mối tương quan tỉ lệ nghịch (với giá trị p lần lượt là 0,003 và 0,039). Giá trị  $\Delta Ct$  của một gen có tương quan nghịch với mức độ biểu hiện của gen đó. Do đó, mức độ biểu hiện gen của gen *Ahr* và *Cyp1b1* có tỉ lệ thuận với lượng glucose máu của tổng số 20 người tham gia nghiên cứu.



Hình 1. Chỉ số glucose máu của bệnh nhân TĐT2 (TĐT2) (n=10) và đối chứng (n=10) \*\* p<0,01.



Hình 2. Biểu hiện gen *Ahr* (A) và gen *Cyp1b1* (B) ở những bệnh nhân TĐT2 (n=10) so với nhóm đối chứng (n=10) \*p<0,05. Biểu hiện gen được xác định theo phương pháp real-time PCR và tính toán dựa trên công thức  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .



**Hình 3.** Tương quan giữa mức độ biểu hiện gen *Ahr* và *Cyp1b1* (thông qua giá trị  $\Delta Ct$ ) với chỉ số glucose máu.

*Ahr* là nhân tố phiên mã tham gia điều hòa trực tiếp hoặc gián tiếp nhiều gen khác nhau liên quan đến đáp ứng với các chất độc ngoại sinh cũng như nội sinh trong cơ thể. *Ahr* còn tham gia vào rất nhiều quá trình khác nhau như điều khiển chu trình tế bào, liên quan đến sự bám dính và di chuyển của tế bào, tác động đến quá trình hình thành, phát triển của khối u, cũng như thực hiện các chức năng miễn dịch tại các hàng rào bảo vệ của cơ thể (Nguyen *et al.*, 2013). Một số các yếu tố đã được chứng minh có ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của gen *Ahr* như các phối tử từ môi trường như TCDD, bezo[a]pyrene (BaP), 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), kynurenine và các phối tử nội sinh như indole, indole-3-acetate, indole-3-aldehyde hình thành trong quá trình chuyển hóa thức ăn của cơ thể (Nguyen, Bradfield, 2008). Gần đây, vai trò của *Ahr* liên quan đến bệnh tiểu đường cũng đã được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu (Kerley *et al.*, 2012; Roh *et al.*, 2015). Nguyên nhân của TĐT2 rất phức tạp, có thể là kết quả của bệnh béo phì, chế độ ăn không lành mạnh, tuổi cao, lịch sử bệnh lý gia đình... Một nghiên cứu trước đây trên những người phơi nhiễm dioxin trong thời kỳ chiến tranh Việt Nam đã chỉ ra mối liên quan giữa tiếp xúc và sự phát triển của TĐT2

(Fujiyoshi *et al.*, 2006). Nghiên cứu mô hình chuột béo phì cho thấy biểu hiện của gen *Ahr* tăng gấp 10 lần so với nhóm đối chứng (Kerley *et al.*, 2012). Cũng trên mô hình chuột, Nault *et al.* (2013) đã chỉ ra vai trò của *Ahr* trong phân giải glucose. Kết quả của nghiên cứu của Roh *et al.* (2015) ở bệnh nhân tiểu đường cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa các hoạt động của các phối tử của gen *Ahr* trong huyết thanh với bệnh TĐT2. Điều này cho thấy sự phù hợp của các kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các kết quả đã công bố. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra sự biểu hiện gen *Cyp1b1* ở bệnh nhân TĐT2 tăng cao hơn so với đối chứng, cho thấy sự phù hợp so với các kết quả nghiên cứu trước đây khi sự biểu hiện của gen *Ahr* kích hoạt sự phiên mã của một số gen trong họ cytochrome (*Cyp*) P450 bao gồm *Cyp1b1* (Yang *et al.*, 2008; Jacob *et al.*, 2011). Kết quả trên cũng là bằng chứng ban đầu cho sự liên quan giữa con đường truyền tín hiệu *Ahr/Cyp1b1* với hàm lượng glucose, có thể gây ra bởi các ligand ngoại sinh hay nội sinh bên trong cơ thể.

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đánh giá mức độ biểu hiện của gen *Ahr* và *Cyp1b1* trên bệnh nhân TĐT2 và đối chứng. Sự liên hệ giữa gen *Ahr* và *Cyp1b1* với các trạng thái bệnh lý ở

người TĐT2 còn cần những nghiên cứu sâu hơn. Việc đánh giá sự liên quan của các phân tử trong con đường tín hiệu *Ahr* như *Arnt* hay *AhrR* ở mức độ mRNA và protein, hay sự tham gia của các ligand nội sinh cũng sẽ góp phần làm sáng tỏ cơ chế kháng insulin ở đối tượng người TĐT2 tại Việt Nam.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra sự tăng biểu hiện của hai gen *Ahr* và *Cyp1b1* trên nhóm bệnh nhân mắc TĐT2 so với nhóm đối chứng. Sự tăng biểu hiện của hai gen này có mối liên quan với hàm lượng glucose máu. Do đó, có thể có một cơ chế điều hòa lượng glucose máu thông qua con đường truyền tín hiệu *Ahr*.

**Lời cảm ơn:** Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn ThS. Nguyễn Việt Hà, Khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã cung cấp các mẫu máu, ThS. Nguyễn Thị Tâm, Phòng Công nghệ ADN ứng dụng đã hỗ trợ về kỹ thuật. Kinh phí của nghiên cứu được cung cấp bởi đề tài “Nghiên cứu sự biểu hiện của gen *Ahr* và gen *Cyp1* liên quan đến con đường truyền tín hiệu aryl hydrocarbon receptor (*Ahr*) ở người bệnh đái tháo đường type 2 tại Việt Nam” do TS. Nguyễn Trung Nam làm chủ nhiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Donath MY, Shoelson SE (2011) Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 11: 98-107.

Fujiyoshi PT, Michalek JE, Matsumura F (2006) Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam war. *Environ Health Perspect* 114: 1677-1683.

Ibrahim MM, Fjære E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, Le Magueresse Battistoni B, Frøyland L, Madsen L, Jessen N, Lund S, Vidal H, Ruzzin J (2011) Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS One* 6:e25170.

Jacob A, Hartz AM, Potin S, Coumoul X, Yousif

S, Scherrmann JM, Bauer B, Declèves X (2011) Aryl hydrocarbon receptor-dependent upregulation of *Cyp1b1* by TCDD and diesel exhaust particles in rat brain microvessels. *Fluids Barriers CNS* 8:23.

Kerley-Hamilton JS, Trask HW, Ridley CJ, Dufour E, Ringelberg CS, Nurinova N, Wong D, Moodie KL, Shipman SL, Moore JH, Korc M, Shworak NW, Tomlinson CR (2012) Obesity is mediated by differential aryl hydrocarbon receptor signaling in mice fed a Western diet. *Environ Health Perspect* 120(9): 1252-1259.

Livak KJ, Schmittgen TD (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  method. *Methods* 25(4): 402-408.

Nguyen LP, Bradfield CA (2008) The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem Res Toxicol* 21: 102-116.

Nguyen CH, Nakahama T, Dang TT, Chu HH, Van Hoang L, Kishimoto T, Nguyen NT (2017) Expression of aryl hydrocarbon receptor, inflammatory cytokines, and incidence of rheumatoid arthritis in Vietnamese dioxin-exposed people. *J Immunotoxicol* 14(1): 196-203.

Nguyen NT, Hanieh H, Nakahama T, Kishimoto T (2013) The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. *Int Immunol* 25(6): 335-343.

Nault R, Kim S, Zacharewski TR (2013) Comparison of TCDD-elicited genomewide hepatic gene expression in Sprague-Dawley rats and C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 267: 184-191.

Mimura J, Ema M, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y (1999) Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes Dev* 13(1): 20-25.

Roh E, Kwak SH, Jung HS, Cho YM, Pak YK, Park KS, Kim SY, Lee HK (2015) Serum aryl hydrocarbon receptor ligand activity is associated with insulin resistance and resulting type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 52(3): 489-495.

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843.

Ngoc NB, Lin ZL, Ahmed W (2020) Diabetes: What challenges lie ahead for Vietnam? *Ann Glob Health* 86(1): 1.

Wang C, Xu CX, Krager SL, Bottum KM, Liao DF, Tischkau SA (2011) Aryl hydrocarbon receptor deficiency enhances insulin sensitivity and reduces PPAR- $\alpha$  pathway activity in mice. *Environ Health Perspect* 119(12): 1739-1744.

Yang X, Solomon S, Fraser LR, Trombino AF, Liu

D, Sonenshein GE, Hestermann EV, Sherr DH (2008) Constitutive regulation of CYP1B1 by the aryl hydrocarbon receptor (Ahr) in pre-malignant and malignant mammary tissue. *J Cell Biochem* 104(2): 402-417.

Zhu Z, Mu Y, Qi C, Wang J, Xi G, Guo J, Mi R, Zhao F (2015) CYP1B1 enhances the resistance of epithelial ovarian cancer cells to paclitaxel in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 35(2): 340-348.

## **AHR AND CYP1B1 GENE EXPRESSION IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS IN VIETNAM**

**Le Hoang Duc<sup>1,2</sup>, Nguyen Trung Nam<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Biotechnology, Vietnam Academy of Science and Technology*

<sup>2</sup>*Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology*

### **SUMMARY**

Type 2 diabetes is a chronic disease, which has risen dramatically in many countries in the world, including Vietnam. Recently, there is increasing evidence about the link between type 2 diabetes and the exposure to Ahr ligands such as 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the experimental animal model. In the cell, after activation by the ligands, Ahr moves from the cytoplasm into the nucleus and binds to the nuclear translocator, resulting in transcription of target genes such as Cyp1b1. The development of type 2 diabetes was shown in some people who exposed to TCDD. However, the role of Ahr/Cyp1b1 genes in type 2 diabetes patients has not been elucidated. In this study, the expression of the Ahr and Cyp1b1 genes in blood samples collected from patients with type 2 diabetes and controls was studied for the first time in Vietnam. Analysis of blood glucose showed that this index in the type 2 diabetes patients was higher than that in the control group. Using real-time PCR method, the results showed that the expression of Ahr and Cyp1b1 in type 2 diabetes patients was significantly higher than that in control group. In addition, the expression of Ahr and Cyp1b1 was positively correlated with the blood glucose levels of both groups. These results are initial evidence for the link between activation of Ahr/Cyp1b1 signaling pathway and level of blood glucose so that Ahr/Cyp1b1 genes can be potential targets to treat type 2 diabetes.

**Keywords:** Ahr, Cyp1b1, blood glucose level, real-time PCR, type 2 diabetes