*Tạp chí Công nghệ Sinh học* **18**(1): 49-57, 2020

# KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN CỦA *SLC2A9* rs12510549 VỚI NỒNG ĐỘ URIC ACID VÀ BỆNH GÚT Ở NGƯỜI VIỆT NAM

**Nguyễn Trần Minh Thắng[1,2,3], Nguyễn Doãn Tình[1], Nông Văn Hải[1,2], Nguyễn Thùy Dương[1,2,✉]**

[1]*Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam*
[2]*Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam*
[3]*Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

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

Ngày nhận bài: 19.11.2019
Ngày nhận đăng: 29.02.2020

TÓM TẮT

Gút là dạng viêm khớp phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới, gây ra bởi sự tăng vượt ngưỡng nồng độ uric acid trong máu. Sự xuất hiện của gút chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố nguy cơ như chế độ ăn uống, sinh hoạt và đặc biệt là các yếu tố di truyền. Các nghiên cứu đã chỉ ra sự liên quan của gút đối với các đa hình nằm trên các gen mã hóa các kênh protein vận chuyển, trong đó có đa hình *SLC2A9* rs12510549. Với mục đích đánh giá sự liên quan của đa hình rs12510549 với nồng độ uric acid và bệnh gút ở người Việt, chúng tôi đã tiến hành xác định kiểu gen đa hình của 519 đối tượng (168 bệnh nhân gút và 351 người khỏe mạnh) bằng phương pháp PCR–RFLP. Sự liên quan giữa phân bố kiểu gen, tần suất allele đa hình với nồng độ uric acid và bệnh gút được đánh giá thông qua các phương pháp thống kê sinh học. Kết quả cho thấy sự phân bố của đa hình rs12510549 tuân theo định luật cân bằng Hardy–Weinberg với giá trị p>0,05, với tỉ lệ các kiểu gen TT/TC/CC tương ứng là 0,73/0,25/0,02, khẳng định tính ngẫu nhiên và đại diện của quần thể nghiên cứu. Phân bố kiểu gen và tần suất allele rs12510549 được xác định không liên quan đến nồng độ uric acid và bệnh gút ở quần thể người Việt với giá trị p tương ứng đều lớn hơn 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 khoá:** *bệnh gút, SLC2A9, Việt Nam, rs12510549, PCR–RFLP*

## MỞ ĐẦU

Uric acid ($C_5H_4N_4O_3$) là một loại acid yếu thường tồn tại dưới dạng muối urat hòa tan trong huyết tương (Ruiz *et al.,* 2018). Trong cơ thể, nhờ sự cân bằng giữa hai quá trình tổng hợp và đào thải, nồng độ uric acid luôn được duy trì ở mức độ ổn định là 5,1 ± 1,0 mg/dL (420 µmol/L) đối với nam giới khoẻ mạnh và 4,0 ± 1 mg/dL (360 µmol/L) ở nữ giới (Sorensen 1965, Watts 1966). Tuy nhiên, khi trạng thái cân bằng bị phá vỡ do tăng tiêu thụ các thực phẩm giàu purin hay do các bệnh lý về thận dẫn đến sự rối loạn bài tiết uric acid; nồng độ uric acid có thể tăng vượt ngưỡng dẫn đến sự lắng đọng tinh thể urat và gây phản ứng viêm tại các vị trí ở khớp, sụn, xương và các mô liên kết. Tình trạng này được xem là nguyên nhân trực tiếp gây ra bệnh gút ở người (Neogi *et al.,* 2016). Ngoài ra, một số các nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (Genome Wide Association Studies) và nghiên

cứu trên số lượng mẫu lớn (Meta-analysis) cũng đã chỉ ra nguyên nhân liên quan đến di truyền của bệnh gút. Các nghiên cứu này đã xác định được sự tương quan mật thiết giữa hàm lượng uric acid trong máu và nguy cơ mắc bệnh gút với các đa hình nucleotide đơn (SNP) ở 28 locus di truyền của 6 gen mã hóa cho các kênh protein vận chuyển urat nằm trên màng tế bào, trong đó có gen *SLC2A9* (Hollis- Moffatt *et al.,* 2009).

*SLC2A9* nằm trên nhiễm sắc thể số 4 (4p16) mã hóa cho 2 đồng phân của protein vận chuyển urat GLUT9. Chúng được biểu hiện chủ yếu ở gan, thận, ruột và đóng vai trò quan trọng trong quá trình tái hấp thu và chuyển hóa uric acid tại đây (Matsuo *et al.,* 2008). Năm 2008, nhóm nghiên cứu của Anita Brandstätter đã chứng minh sự xuất hiện của 4 đa hình SNP trên *SLC2A9* (rs6855911, rs7442295, rs6449213 và rs12510549) có tác dụng thúc đẩy khả năng vận chuyển urat của protein GLUT9, qua đó làm nồng độ uric acid trung bình giảm xuống từ 0,30 – 0,35 mg/dL (Brandstätter *et al*., 2008) (Brandstätter *et al.,* 2008b). Trong số chúng, chỉ có ảnh hưởng của rs12510549 tiếp tục được phân tích và đánh giá trong nhiều nghiên cứu tiếp theo. Cụ thể, ở 2 nghiên cứu của Brandstatter và Doring, sự xuất hiện của mỗi một allele hiếm C (minor allele) của rs12510549 được xác định sẽ làm nồng độ uric acid giảm xuống khoảng 0,229 – 0,428 mg/dL ở nam giới và 0,352 – 0,416 mg/dL ở nữ giới (Brandstätter *et al*., 2008, Döring *et al.,* 2008). Ngoài ra, nghiên cứu mới nhất năm 2017 của Lee trên 1472 bệnh nhân gút và 3269 người khỏe mạnh da trắng và gốc Á cũng đã xác định được đa hình rs12510549 có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút (Lee *et al.,* 2017). Với giá trị $p = 4,1\times 10^{-7}$ và OR = 0,64, đa hình này được chứng minh làm giảm nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể nghiên cứu. Các kết quả tương tự cũng đã được quan sát thấy trong nghiên cứu của Stark trên 2 nhóm quần thể người Ý và Tây Âu (Stark *et al.,* 2008).

Như vậy, có thể thấy đa hình rs12510549 đã được nghiên cứu nhiều trên thế giới. Tuy nhiên, ở Việt Nam hiện nay, chưa có nghiên cứu nào về đa hình này được thực hiện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định sự phân bố của rs12510549 đồng thời xác định mối tương quan giữa kiểu gen và tần suất allele của đa hình này với nồng độ uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể người Việt.

## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Mẫu phân tích

Mẫu máu của 519 cá thể được thu thập tại Bệnh viện Nguyễn Trãi, thành phố Hồ Chí Minh, bao gồm 168 bệnh nhân gút và 351 cá thể khỏe mạnh (đối chứng). Các bệnh nhân gút được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2015 (Neogi *et al.,* 2016). Các mẫu máu sau khi thu thập được chống đông bằng EDTA và bảo quản ở -20$^{o}$C trước khi được chuyển đến phòng thí nghiệm.

### Tách chiết DNA tổng số

DNA tổng số được tách chiết từ các mẫu máu bằng Kit GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification (Thermo Fisher Scientific). Các mẫu DNA tổng số được kiểm tra chất lượng thông qua điện di và đo nồng độ. Các mẫu DNA sau đó được pha loãng về nồng độ 10 ng/µL nhằm thiết lập bộ mẫu tiêu chuẩn và bảo quản ở nhiệt độ -20$^{o}$C.

### *Xác định kiểu gen của đa hình rs12510549*

Trình tự cặp mồi được sử dụng cho phản ứng PCR khuếch đại vùng trình tự đích mang vị trí đa hình rs12510549:

SLC2A9-rs12510549F: 5’-ACTCGCAAGGCTGAAACAGTCA - 3’

SLC2A9-rs12510549R: 5’-CAGCAGTAGCACAGTCCATA - 3’

Thành phần 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 DNA (10 ng/µL) và $H_2O$, tổng thể tích 10 µL. Phản ứng được tiến hành với chu trình nhiệt: 95$^{o}$C/5 phút, (95$^{o}$C/30 giây, 54$^{o}$C/15

giây, 72°C/25 giây) 35 chu kì, 72°C/5 phút. 2 µL sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 0,8%.

Sản phẩm PCR được xử lí với enzyme *Hind*III (Thermo Fisher Scientific) ở 37°C trong 12 h. Tổng thể tích phản ứng cắt 10 µL bao gồm: 1 µL buffer R, 0,1 µL enzyme *Hind*III, 3 µL sản phẩm PCR và $H_2O$. Sản phẩm cắt sau đó được điện di trên gel agarose 1,5%. Thông qua kích thước và số lượng các băng DNA quan sát được; kiểu gen của đa hình rs12510549 được xác định (Bảng 1).

**Phân tích số liệu**

Dữ liệu rs12510549 được phân tích bằng phần mềm SPSS 22. Các kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị p<0,05. Kiểm định Chi bình phương ($\chi 2$) được sử dụng để kiểm tra trạng thái cân bằng Hardy–Weinberg (HWE) của quần thể. Kiểm định này cũng được sử dụng để đánh giá sự tương quan giữa kiểu gen, kiểu allele của rs12510549 với nguy cơ mắc bệnh gút cùng các kiểm định chính xác Fisher và Mann Whitney U. Cụ thể, mối tương quan giữa kiểu gen đa hình với chỉ số nồng độ uric acid và gút sẽ được xem xét ở 4 mô hình (cộng gộp, trội, đồng trội và lặn) và được ước tính bằng chỉ số OR (odds ratio) với khoảng tin cậy 95%.

**Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu 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. Các đối tượng hoàn toàn tự nguyện ký vào giấy đồng ý cho mẫu tham gia nghiên cứu và có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào của nghiên cứu.

**Bảng 1.** Số lượng và kích thước các băng sản phẩm cắt tương ứng với các kiểu gen *SLC2A9* rs12510549.

| Kiểu gen | Số lượng băng DNA | Chiều dài băng (bp) |
|---|---|---|
| TT | 1 | 351 |
| CC | 2 | 118, 233 |
| TC | 3 | 118, 233, 351 |

## KẾT QUẢ

**Xác định kiểu gen đa hình rs12510549**

Sau khi tách, DNA tổng số được kiểm tra bằng cách điện di trên gel agarose 1%. Kết quả điện di cho thấy các mẫu DNA ít bị đứt gãy với các băng điện di sáng, rõ nét, đảm bảo cho phản ứng PCR khuếch đại vùng trình tự mang đa hình rs12510549. Kết quả điện di sản phẩm PCR thu được các băng DNA sáng đều, rõ nét và có kích thước đúng như thiết kế lý thuyết (Hình 1).

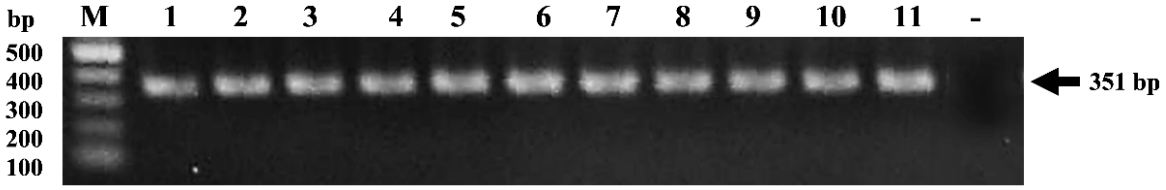
Sản phẩm PCR sau đó tiếp tục được xử lí với enzyme *Hind*III. Dựa trên kích thước và số lượng băng DNA thu được khi điện di sản phẩm cắt (Bảng 1), kiểu gen đa hình sẽ được xác định. Cụ thể, kết quả điện di sản phẩm cắt một số mẫu đại diện ở Hình 2 cho thấy: các giếng 1, 2, 4, 5 có kiểu gen TT (chỉ có 1 băng DNA với kích thước 351 bp); hai giếng 9, 10 có kiểu gen CC (có 2 băng DNA với kích thước tương ứng là 233 bp và 118 bp); các giếng 3, 6, 7, 8, 11 có kiểu gen dị hợp TC (3 băng DNA với kích thước tương ứng 351, 233, 118 bp).

Thống kê kiểu gen và tần suất allele của đa hình rs12510549 ở tất cả các mẫu được thể hiện trong Bảng 2. Kết quả này cho thấy không có sự chênh lệch lớn giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng về tỉ lệ kiểu gen và tần suất allele rs12510549. Ngoài ra, thông qua kiểm định Chi bình phương, sự phân bố của đa hình này được xác định tuân theo định luật cân bằng Hardy–Weinberg với giá trị p > 0,05, qua đó khẳng định tính ngẫu nhiên và đại diện của quần thể người Việt trong nghiên cứu.

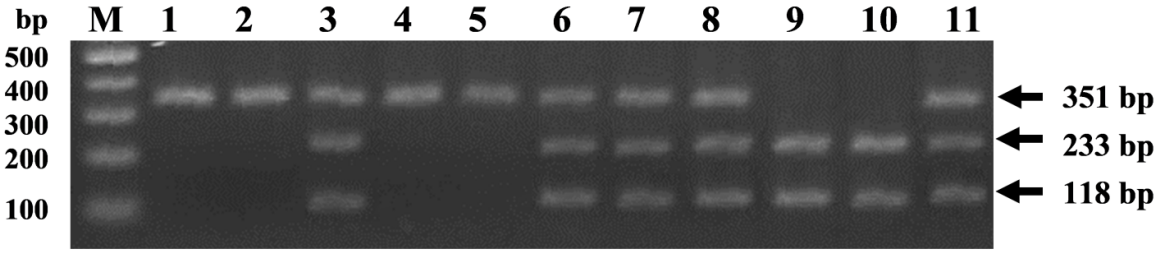
**Phân tích tương quan giữa rs12510549 và nồng độ uric acid**

Chúng tôi sử dụng kiểm định Chi bình phương để đánh giá mối tương quan giữa kiểu gen và tần suất allele của đa hình rs12510549 với nồng độ uric acid. Kết quả phân tích kiểu gen với nồng độ uric acid được thể hiện ở Bảng 3 cho thấy: giá trị p thu được ở cả 4 mô hình phân tích (cộng gộp, trội, đồng trội và lặn) đều lớn hơn 0,05. Do đó kiểm định không có ý nghĩa thống kê và tỉ lệ kiểu gen của đa hình rs12510549 không liên quan đến nồng độ uric acid ở quần thể nghiên cứu.

Tương tự, giá trị p thu được khi phân tích mối tương quan giữa các kiểu allele của đa hình với uric acid cũng lớn hơn 0,05 (Bảng 3). Vì vậy, kiểu allele của rs12510549 cũng không liên quan đến nồng độ uric acid.




**Hình 1.** Ảnh điện di sản phẩm PCR. M: Marker 1kb plus; 1–11: Sản phẩm khuếch đại một số mẫu nghiên cứu; -: Đối chứng âm.




**Hình 2.** Điện di một số sản phẩm PCR cắt bằng enzyme *Hind*III. M: Marker 1kb; 1–8: Sản phẩm cắt các mẫu gút; 9–16: Sản phẩm cắt các mẫu đối chứng. Kiểu gen:TT: 1,2,4,5; GA: 3,6,7,8,11; CC: 9,10.

**Bảng 2.** Thống kê kiểu gen và tần suất allele đa hình *SLC2A9* rs12510549.

| | Kiểu gen | | | Tần suất allele | | Giá trị p | HWE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TT | TC | CC | T | C | | |
| **Nhóm chứng** | 254 | 90 | 7 | 0,852 | 0,148 | 0,49 | + |
| **Nhóm bệnh** | 124 | 39 | 5 | 0,854 | 0,146 | 0,37 | + |
| **Tổng số** | 378 | 129 | 12 | 0,853 | 0,147 | 0,8 | + |

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

**Phân tích tương quan giữa rs12510549 và nguy cơ mắc bệnh gút**

Mối tương quan giữa tỉ lệ kiểu gen và kiểu allele của rs12510549 với nguy cơ mắc bệnh gút được đánh giá thông qua kiểm định Mann Whitney U. Kết quả phân tích cho thấy giá trị p ở 4 mô hình kiểu gen (cộng gộp, trội, đồng trội và lặn) và kiểu allele đa hình đều lớn hơn 0,05. Do đó, tỉ lệ kiểu gen và kiểu allele của đa hình rs12510549 đều không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể nghiên cứu.

**Bảng 3.** Kết quả phân tích tương quan giữa *SLC2A9* rs12510549 với nồng độ uric acid.

| **Kiểu gen** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm bệnh** | | **Giá trị p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n (%)** | **Nồng độ uric acid (mg/dL)** | **n (%)** | **Nồng độ uric acid (mg/dL)** | |
| rs12510549 | | | | | |
| **Mô hình cộng gộp** | | | | | 0,565 |
| TT | 254 (72,4) | 7,00 | 124 (73,8) | 9,17 | |
| TC | 90 (25,6) | 8,99 | 39 (23,2) | 9,83 | 0,521 |
| CC | 7 (2,0) | 7,22 | 5 (3,0) | 7,85 | 0,929 |
| **Mô hình trội** | | | | | |
| TT | 254 (72,4) | 7,00 | 124 (73,8) | 6,98 | |
| TC + CC | 97 (27,6) | 6,94 | 44 (26,2) | 9,61 | 0,505 |
| **Mô hình lặn** | | | | | |
| TT + TC | 344 (98,0) | 6,97 | 163 (97,0) | 9,33 | |
| CC | 7 (2,0) | 7,22 | 5 (3,0) | 7,85 | 0,516 |
| **Mô hình đồng trội** | | | | | |
| TT + CC | 261 (74,4) | 6,99 | 129 (73,8) | 9,12 | |
| TC | 90 (25,6) | 8,99 | 39 (26,2) | 9,17 | 0,901 |
| **Tần suất allele** | | | | | |
| T | 598 (85,2) | 6,98 | 287 (85,4) | 9,26 | |
| C | 104 (14,8) | 6,96 | 49 (14,6) | 9,43 | 0,821 |

Ghi chú: n (%): Số lượng cá thể (phần trăm); giá trị p được tính bằng kiểm định Chi bình phương

**Bảng 4.** Kết quả phân tích sự tương quan giữa *SLC2A9* rs12510549 với nguy cơ mắc bệnh gút.

| Kiểu gen | Nhóm chứng n (%) | Nhóm bệnh n (%) | OR | 95% CI | Giá trị p |
|---|---|---|---|---|---|
| rs12510549 | | | | | |
| **Mô hình cộng gộp** | | | | | 0,785 |
| TT | 254 (72,4) | 124 (73,8) | 1,00 | | |
| TC | 90 (25,6) | 39 (23,2) | 0,888 | 0,576 – 1,368 | 0,590 |
| CC | 7 (2,0) | 5 (3,0) | 1,463 | 0,455 – 4,703 | 0,521 |
| **Mô hình trội** | | | | | |
| TT | 254 (72,4) | 124 (73,8) | 1,00 | | |
| TC + CC | 97 (27,6) | 44 (26,2) | 0,888 | 0,576 – 1,368 | 0,729 |
| **Mô hình lặn** | | | | | |
| TT + TC | 344 (98,0) | 163 (97,0) | 1,00 | | |
| CC | 7 (2,0) | 5 (3,0) | 1,648 | 0,493 – 5,514 | 0,486 |
| **Mô hình đồng trội** | | | | | |
| TT + CC | 261 (74,4) | 129 (73,8) | 1,00 | | |
| TC | 90 (25,6) | 39 (26,2) | 0,734 | 0,367 – 1,469 | 0,549 |
| **Tần suất allele** | | | | | |
| T | 598 (85,2) | 287 (85,4) | 1,00 | | |
| C | 104 (14,8) | 49 (14,6) | 0,827 | 0,461 – 1,482 | 0,679 |

Ghi chú: n (%): Số lượng cá thể (phần trăm); OR: Tỉ số odds ratio; 95% CI: Khoảng tin cậy 95%; giá trị p được tính bằng kiểm định Mann Whitney U.

## BÀN LUẬN

Gút là dạng viêm khớp phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới. Sự xuất hiện của gút chịu ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ như chế độ ăn uống, sinh hoạt và đặc biệt là các yếu tố di truyền. Các nghiên cứu đã chỉ ra sự liên quan của bệnh đối với nhiều nhóm gen như các gen mã hóa cho kênh protein màng vận chuyển urate (*SLC22A12, SLC2A9, OAT4, SLC17A1*…), các kênh protein vận chuyển chủ động cần ATP (*ABCG2, ABCC4*) hoặc nhóm các gen mã hóa cho interleukin và protein phản ứng viêm (*IL1β, CD14, IL-8, IL-12B, TNF-α*) (Zhu *et al.,* 2018).

*SLC2A9* là gen mã hóa cho kênh protein vận chuyển nhạy cảm điện áp GLUT9/SLC2A9, thuộc nhóm kênh protein màng vận chuyển urat. Nghiên cứu năm 2008 của Vitart và cộng sự trên tế bào trứng ếch Xenopus đã chứng minh tầm quan trọng trong chức năng vận chuyển urat của GLUT9. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra khả năng vận chuyển urat của GLUT9 cao gấp 50 lần so với khả năng vận chuyển glucose (cơ chất vận chuyển khác của GLUT9), đồng thời khả năng vận chuyển urat của GLUT9 cũng cao hơn so với URAT1 (một kênh protein khác, đóng vai trò rất quan trọng trong vận chuyển urat) (Vitart *et al.,* 2008). Ngoài ra, vai trò vận chuyển và điều hòa cân bằng uric acid của GLUT9 cũng đã được xác định trong nhiều nghiên cứu tương quan trên toàn

bộ hệ gen GWAS. Các nghiên cứu này cho thấy mối liên quan giữa các đa hình trên gen *SLC2A9* với nhóm các bệnh nhân gút ở người da trắng, người Trung Quốc và người gốc đảo Thái Bình Dương (Caulfield *et al.,* 2008, Hollis-Moffatt *et al.,* 2009, Meng *et al.,* 2015). Ảnh hưởng của chúng được thể hiện rõ nét ở nữ giới, với sự khác biệt urat huyết thanh khoảng 6%, gấp 3 lần so với ở nam giới (Caulfield *et al.,* 2008).

rs12510549 (T>C) nằm trên *SLC2A9*, là đa hình có liên quan đến nồng độ uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút ở nhiều quần thể. Sự xuất hiện allele hiếm C của rs12510549 liên quan chặt chẽ đến việc giảm nồng độ uric acid ở các quần thể người Ý và những người có gốc châu Âu ở Utah, Mỹ (Brandstätter *et al*., 2008). Tương tự, Brandstter và Voruganti cũng tìm thấy mối liên quan này ở quần thể người da trắng châu Âu (Brandstatter *et al.,* 2010, Voruganti *et al.,* 2015). Mối liên quan giữa rs12510549 với việc giảm nồng độ uric acid thể hiện rõ nét hơn ở nữ giới (−0,352 đến −0,880 mg/dL) so với nam giới (−0,128 đến −0,428 mg/dL).

Đa hình rs12510549 có ảnh hưởng khác nhau đối với nguy cơ mắc bệnh gút ở các quần thể khác nhau. Nghiên cứu của Hollis-Moffatt ở người New Zealand đã xác định rs12510549 liên quan đến việc giảm nguy cơ mắc bệnh gút ở người da trắng (OR = 0,57, p = 4,6 x $10^{-3}$) nhưng không liên quan đến bệnh gút ở người bản địa Maori (p = 0,36) và người bản địa gốc đảo Thái Bình Dương (p = 0,15) (Hollis-Moffatt *et al.,* 2009). Khả năng làm giảm nguy cơ mắc bệnh của đa hình này đối với người da trắng cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu GWAS của Lee (OR = 0,647, p = 1,2 x $10^{-6}$). Tuy vậy, rs12510549 lại không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể người gốc Á (p = 0,137) (Lee *et al.,* 2017).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành xác định kiểu gen và tỉ lệ allele của rs12510549 (T>C) bằng phương pháp PCR–RFLP. Kết quả thu được đã chỉ ra sự phân bố đồng đều của allele hiếm C ở cả 2 nhóm bệnh chứng, đồng thời xác định được sự phân bố của đa hình này tuân theo định luật cân bằng Hardy–Weinberg với giá trị p > 0,05. Qua đó, khẳng định tính ngẫu nghiên và đại diện của quần thể người Việt trong nghiên cứu.

Ngoài ra, chúng tôi cũng tiến hành đánh giá sự ảnh hưởng của rs12510549 lên nồng độ uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút. Giá trị p thu được ở tất cả các mô hình, kiểu gen và kiểu allele đều lớn 0,05; do đó rs12510549 không liên quan đến nồng độ uric acid cũng như nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể người Việt trong nghiên cứu. Như vậy, kết quả này thể hiện sự khác biệt về ảnh hưởng của rs12510549 lên nồng độ uric acid ở quần thể người Việt so với các quần thể khác trên thế giới. Trong khi đó, kết quả đánh giá ảnh hưởng rs12510549 với nguy cơ mắc bệnh gút quần thể người Việt lại thể hiện sự tương đồng với các quần thể có nguồn gốc và vị trí gần gũi với người Việt (người Maori hay người gốc đảo Thái Bình Dương hoặc người gốc Á nói chung). Tuy nhiên, nó trái ngược với kết quả nhận được từ nghiên cứu trên người da trắng ở khu vực châu Âu và New Zealand. Như vậy, có thể thấy ảnh hưởng của đa hình rs12510549 đến nồng độ uric acid và nguy cơ mắc gút ở người Việt tồn tại những khác biệt nhất định đối với các quần thể khác trên thế giới, đặc biệt là đối với những quần thể da trắng. Điều này có thể giải thích do những khác biệt căn bản về di truyền, lối sống hay các yếu tố môi trường giữa các quần thể.

## KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được phân bố kiểu gen của đa hình *SLC2A9* rs12510549 bằng kỹ thuật PCR–RFLP ở quần thể người Việt với tỉ lệ kiểu gen TT/TC/CC tương ứng là 0,73/0,25/0,02. Các phân tích thống kê dựa trên dữ liệu kiểu gen/allele của rs12510549 đều chưa chỉ ra mối tương quan của đa hình này với nồng độ uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút ở quần thể người Việt. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu làm sáng tỏ đặc điểm di truyền của đa hình rs12510549 và mối liên hệ của nó với bệnh gút ở người Việt Nam. Những kết quả này sẽ là tiền đề quan trọng góp phần đánh giá chính xác sự ảnh hưởng của các yếu tố

di truyền lên sự thay đổi uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút ở người Việt Nam.

## KIẾN NGHỊ

Cần có các nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn nhằm đánh giá chính xác hơn về ảnh hưởng của *SLC2A9* rs12510549 đối với nồng độ uric acid và nguy cơ mắc bệnh gút ở người Việt Nam.

**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

Brandstätter A, Kiechl S, Kollerits B, Hunt SC, Heid IM, Coassin S, Willeit J, Adams TD, Illig T, Hopkins PN, Kronenberg F (2008) Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI. *Diabetes Care* 31(8): 1662-1667.

Brandstatter A, Lamina C, Kiechl S, Hunt SC, Coassin S, Paulweber B, Kramer F, Summerer M, Willeit J, Kedenko L, Adams TD, Kronenberg F (2010) Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations. *Atherosclerosis* 210(2): 474-478.

Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, Evans S, Eyheramendy S, Onipinla A, Howard P (2008) SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 5(10): e197.

Döring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, Prokisch H, Coassin S, Fischer G, Henke K, Klopp N, Kronenberg F (2008) SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 40(4): 430.

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

Lee Y, Seo Y, Kim J-H, Choi S, Ji J, Song G (2017) Associations between SLC2A9 polymorphisms and gout susceptibility. *Z Rheumatol* 76(1): 64-70.

Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyasermkul P, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Nakamura T, Morimoto Y, Kamakura K, Sakurai Y, Nonoyama S, Kanai Y, Shinomiya N (2008) Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 83(6): 744-751.

Meng Q, Yue J, Shang M, Shan Q, Qi J, Mao Z, Li J, Zhang F, Wang B, Zhao T, Wang W (2015) Correlation of GLUT9 Polymorphisms With Gout Risk. *Medicine* 94(44): e1742-e1742.

Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, Vazquez-Mellado J (2016) Correction: Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.

Ruiz A, Gautschi I, Schild L, Bonny O (2018) Human Mutations in SLC2A9 (Glut9) Affect Transport Capacity for Urate. *Front Physiol* 9476-476.

Sorensen LB (1965) Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 8(4): 694-706.

Stark K, Reinhard W, Neureuther K, Wiedmann S, Sedlacek K, Baessler A, Fischer M, Weber S, Kaess B, Erdmann J, Schunkert H, Hengstenberg C (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-e1948.

Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, Knott SA, Kolcic I, Polasek O, Graessler J (2008) SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 40(4): 437.

Voruganti VS, Laston S, Haack K, Mehta NR, Cole SA, Butte NF, Comuzzie AG (2015) Serum uric acid concentrations and SLC2A9 genetic variation in Hispanic children: the Viva La Familia Study. *Am J Clin Nutr* 101(4): 725-732.

Watts R: Symposium on Gout and other Disorders of Purine Metabolism: Uric Acid Production with Particular Reference to the Role of Xanthine Oxidase and its Inhibition. SAGE Publications (1966).

Zhu W, Deng Y, Zhou X (2018) Multiple Membrane Transporters and Some Immune Regulatory Genes are Major Genetic Factors to Gout. *Open Rheumatol J* 1294-113.

# STUDY ON THE ASSOCIATION *SLC2A9* rs12510549 WITH URIC ACID AND GOUT IN VIETNAMESE POPULATION

**Nguyen Tran Minh Thang[1,2,3], Nguyen Doan Tinh[1], Nong Van Hai[1,2], Nguyen Thuy Duong[1,2]**

[1]*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*
[2]*Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology*
[3]*Pham Ngoc Thach University of Medicine*

SUMMARY

Gout is the most common form of arthritis in Vietnam and around the world, caused by an excess of blood uric acid levels. The occurrence of gout is influenced by many risk factors such as diet, living and genetic factors. Studies showed gout is associated with polymorphisms located on genes that encode transport protein channels, including *SLC2A9* rs12510549. To evaluate the association of polymorphism *SLC2A9* rs12510549 to uric acid levels and gout in the Vietnamese population, we genotyped rs12510549 of 519 subjects (168 gout patients and 351 healthy people) by the PCR–RFLP method. The relationship between genotype distribution, the allele frequency of polymorphism with uric acid levels and gout was assessed through statistical methods. The results show that *SLC2A9* rs12510549 was in accordance with HWE ($p > 0.05$) and the genotype frequencies of TT, TC and CC were 0.73, 0.25 and 0.02, respectively, confirming the randomness and representation of the study population. The genotype distribution and frequency of the rs12510549 allele were determined unrelated to uric acid levels and gout in the Vietnamese population ($p>0.05$). Further study with a larger sample size should be implemented to confirm our results on the association of *SLC2A9* rs12510549 and gout in the Vietnamese population.

**Keywords:** *Gout, SLC2A9, Vietnamese, rs12510549, PCR–RFLP*