

ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE rs3077 CỦA GEN HLA-DP TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B

Nguyễn Tiến Long^{1,2}, Trần Văn Khánh¹, Hồ Cẩm Tú¹
Vũ Thị Hoài Thu¹, Tạ Thành Văn¹ và Nguyễn Thu Thúy^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Thanh Nhàn

Hệ thống gen kháng nguyên bạch cầu người (Human leukocyte antigen - HLA) mã hóa các protein thụ thể bề mặt tế bào, chịu trách nhiệm điều hòa hoạt động hệ miễn dịch. Đa hình đơn nucleotide (SNP) rs3077 của gen HLA-DP được cho là có vai trò trong nhiễm virus viêm gan B (HBV) và bảo vệ chống lại giai đoạn muộn của quá trình xơ gan. Nghiên cứu này nhằm mục đích xác định sự phân bố của SNP rs3077 trên bệnh nhân xơ gan nhiễm HBV và mối liên quan giữa SNP này với nguy cơ xơ gan. Kỹ thuật Realtime-PCR được sử dụng để xác định SNP rs3077 trên bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan nhiễm HBV và viêm gan B mạn tính. Tỷ lệ kiểu gen AA, AG, GG của SNP rs3077 ở nhóm xơ gan và viêm gan B lần lượt là 5,1%, 39,7%, 55,1% và 11,2%, 38,8%, 50,0%. Tần số các alen và kiểu gen rs3077 của hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như vậy, chưa tìm thấy mối liên quan giữa SNP rs3077 với nguy cơ xơ gan trên nền viêm gan B mạn tính.

Từ khóa: Xơ gan, SNP rs3077, gen HLA-DP, HBV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là kết quả của các cơ chế tổn thương gan khác nhau dẫn đến hoại tử và tạo sợi (giai đoạn muộn của quá trình xơ hóa). Xơ gan có thể dẫn đến nhiều biến chứng, nguy hiểm như bệnh gan não, nhiễm khuẩn phúc mạc nguyên phát và có nguy cơ tiến triển thành ung thư gan.¹ Đây là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 16 ở người, dẫn đến 1,6 - 2 triệu ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới.² Nguyên nhân chính gây bệnh xơ gan là do nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính, nhiễm virus viêm gan C (HCV), lạm dụng rượu và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.³ Các căn nguyên này có khác nhau ở các vùng địa lý. Sự gia tăng xơ gan liên quan đến lạm dụng rượu ở Bắc Âu và nhiễm virus viêm gan ở Đông và Nam Âu. Trong khi,

nhiễm HBV là nguyên nhân xơ gan phổ biến ở châu Phi và hầu hết các khu vực của châu Á.³ Việt Nam là quốc gia có tỉ lệ mắc xơ gan cao trong khu vực.¹ Theo thống kê của WHO tại Việt Nam, tỉ lệ người dân mắc bệnh xơ gan chiếm 5% dân số và số ca tử vong do xơ gan chiếm đến 3% tổng số ca tử vong do bệnh tật gây ra. Đặc điểm về dịch tễ và nguyên nhân gây bệnh như vậy cho thấy vai trò quan trọng của các nghiên cứu nhằm phát hiện các dấu ấn phân tử hay các biến thể di truyền của vật chủ có thể làm tăng tính nhạy cảm với bệnh xơ gan.

Phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex - MHC) hay còn gọi là hệ thống kháng nguyên bạch cầu người nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể số 6. Các phân tử HLA có vai trò điều hòa các đáp ứng miễn dịch của cơ thể người.⁴ HLA-DP là protein thụ thể bề mặt tế bào tìm thấy ở các tế bào trình diện kháng nguyên, có bản chất là một heterodimer $\alpha\beta$ của MHC nhóm II và đóng vai trò quan trọng trong việc đưa kháng nguyên virus vào các tế

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthuthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/07/2022

Ngày được chấp nhận: 15/08/2022

bào miễn dịch từ đó giúp thanh thải các tế bào bị nhiễm virus hay tế bào u.⁴ Một số nghiên cứu liên kết toàn bộ hệ gen gần đây đã xác định các biến thể gen HLA-DP nhạy cảm đối với các bệnh khác nhau liên quan đến virus viêm gan B, xơ gan, ung thư gan.^{5,6} Các alen HLA-DP được cho là có vai trò bảo vệ chống lại giai đoạn muộn của quá trình xơ hóa gan do mô xơ hóa, có thể giảm thiểu nguy cơ xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan thông qua tương tác với các đột biến HBV.^{7,8} Trong đó, SNPs rs3077(A/G) nằm tại vị trí nucleotide 33065245 trên gen HLA-DPA1 có mối liên quan chặt chẽ với nhiễm virus viêm gan B mạn tính và sự thanh thải virus ở người Trung Quốc, Thái Lan, Nhật Bản và Hàn Quốc.⁹⁻¹¹ Ngược lại, một số nghiên cứu khác lại có kết quả không tương đồng, không tìm thấy mối liên quan giữa SNP rs3077 với việc nhiễm HBV.^{4,12} Ở Việt Nam, nghiên cứu về vai trò của một số SNP gen HLA trên bệnh nhân xơ gan còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ kiểu gen, tần số alen của SNP rs3077 trên bệnh nhân xơ gan nhiễm HBV và mối liên quan giữa SNP rs3077 với nguy cơ xơ gan trên nền viêm gan B.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm xơ gan nhiễm HBV: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là xơ gan dựa trên kết quả siêu âm ổ bụng hoặc chụp MRI, có HBsAg và/ hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính.
- Nhóm viêm gan B mạn tính: Có HBsAg và/ hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân không nhiễm HBV hoặc có các bệnh lý gan khác.
- Bệnh nhân xơ gan do nhiễm virus viêm gan C, rượu, viêm gan tự miễn.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có nhóm chứng.

Cỡ mẫu: Được tính theo công thức

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p \cdot (1 - p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

- n: Cỡ mẫu tối thiểu.
- Z: Sai lầm loại 1 ở mức độ $1-\alpha/2$ ($Z = 1,96$).
- Δ : Độ chính xác mong muốn ($\Delta = 0,1$).
- p: Tỷ lệ alen ở nghiên cứu tương tự.

Với rs3077, tỉ lệ alen A ở nhóm bệnh là 0,281 theo nghiên cứu của Yi Li (2017).¹²

Theo tính toán, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu về rs3077 là 78.

Biến số và chỉ số nghiên cứu: chỉ số lâm sàng gồm tuổi, giới tính, chỉ số Child Pugh; chỉ số cận lâm sàng gồm Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Gamma-glutamyltransferase (GGT), Albumin, Bilirubin toàn phần; Kiểu gen rs3077.

Phương pháp thu thập số liệu: Hồi cứu dữ liệu có sẵn trong bệnh án.

Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần chống đông EDTA bằng kit Promega. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được xác định bằng phương pháp đo mật độ quang.

Kỹ thuật Realtime PCR: Sử dụng hóa chất của Applied Biosystems (USA).

+ Đa hình đơn rs3077 được xác định bằng cặp mồi đặc hiệu, gắn probe có trình tự như sau: Context Sequence [VIC/FAM]:

GGTCAGCAATTCAGTCAGCCACTGG[A/G]GTAGTTTTACATGAAGTGAGAAGA

+ Thành phần phản ứng Realtime PCR gồm: 10µl 2X Taqman™ Fast Advanced Master Mix, 0,5µl 40X Probe rs3077, 3µl DNA (50 ng/µl) và 6,5µl H₂O.

+ Chu kỳ nhiệt phản ứng: 60°C/ 30 giây, 95°C/ 10 phút, 40 chu kỳ (95°C/ 15 giây, 60°C/ 1 phút), 60°C/ 30 giây.

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để phân tích số liệu. Sự khác biệt về kiểu gen và tần số alen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng được đánh giá bằng kiểm định χ^2 . Phân tích mối liên quan giữa các biến số thông qua tỉ suất chênh (OR) với khoảng tin cậy (CI) 95%, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian nghiên cứu: 7/2021 - 7/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nghiên cứu Gene - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội; Bệnh viện Thanh Nhàn; Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo quyết

định số 109/HĐĐĐĐHYHN ngày 17/08/2020. Mọi thông tin của cá nhân được mã hóa và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1. Tuổi trung bình của nhóm xơ gan nhiễm HBV là $54,3 \pm 12,2$, nhóm viêm gan B mạn tính là $51,4 \pm 14,6$. Nhóm tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao hơn ở cả hai nhóm nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 65,4% và 75,0%. Tỉ lệ nam và nữ trong nhóm xơ gan nhiễm HBV là 67,9% và 32,1%, nhóm viêm gan B là 55,0% và 45,0%. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình, độ tuổi và tỉ lệ giới tính giữa hai nhóm xơ gan và nhóm viêm gan B ($p > 0,05$). Các chỉ số hóa sinh AST, ALT, GGT, Albumin, Bilirubin toàn phần giữa hai nhóm đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm xơ gan có chỉ số Child Pugh A là 7,7%, B là 62,8%, C là 29,5%.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Xơ gan nhiễm HBV (n = 78)		Viêm gan B mạn tính (n = 80)		p	
	n	%	n	%		
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	$54,3 \pm 12,2$		$51,4 \pm 14,6$		0,180	
Độ tuổi (năm)	≤ 60	51	65,4	60	75,0	0,186
	> 60	27	34,6	20	25,0	
Giới tính	Nam	53	67,9	44	55,0	0,095
	Nữ	25	32,1	36	45,0	
AST (U/L) ($\bar{X} \pm SD$)	$262,65 \pm 377,48$		$46,15 \pm 63,69$		0,000	
ALT (U/L) ($\bar{X} \pm SD$)	$261,98 \pm 425,62$		$50,35 \pm 79,53$		0,000	
GGT (U/L) ($\bar{X} \pm SD$)	$166,25 \pm 200,65$		$53,76 \pm 57,22$		0,000	
Albumin (g/L) ($\bar{X} \pm SD$)	$29,8 \pm 7,18$		$39,24 \pm 6,91$		0,000	

Đặc điểm	Xơ gan nhiễm HBV (n = 78)		Viêm gan B mạn tính (n = 80)		p
	n	%	n	%	
Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	102,97 \pm 121,74		28,51 \pm 52,22		0,000
Child Pugh	A	6	7,7	-	
	B	49	62,8	-	
	C	23	29,5	-	

2. Tỷ lệ kiểu gen, tần số alen của rs3077 và mối liên quan với nguy cơ xơ gan

Bảng 2. Tỷ lệ kiểu gen, tần số alen của rs3077 và mối liên quan với nguy cơ xơ gan

Kiểu gen, alen	Xơ gan nhiễm HBV (n = 78)		Viêm gan B mạn tính (n = 80)		OR	95%CI	p	
	n	%	n	%				
Kiểu alen	G	117	75,0	111	69,4	1	0,461 - 1,238	0,265
	A	39	25,0	49	30,6	0,755		
Kiểu gen	GG	43	55,1	40	50,0	1	0,435 - 1,521	0,519
	AG	31	39,8	31	38,8	0,930		
	AA	4	5,1	9	11,2	0,413		
GG và AA+AG	GG	43	55,1	40	50,0	1	0,126 - 1,447	0,171
	AA+AG	35	44,9	40	50,0	0,814		
AG+GG và AA	AG+GG	74	94,9	71	88,8	1	0,426	
	AA	4	5,1	9	11,2	0,426		

Kết quả phân tích ở bảng 2 cho thấy, tỷ lệ các alen của rs3077 không khác nhau giữa nhóm xơ gan nhiễm HBV và nhóm viêm gan B mạn tính ($p > 0,05$), với tỷ lệ alen G và A ở nhóm xơ gan là 75,0% và 25,0%; nhóm viêm gan B là 69,4% và 30,6%. Tỷ lệ alen G cao hơn alen A ở cả 2 nhóm. Sự phân bố các kiểu gen AA, AG và GG cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm xơ gan và viêm gan B ($p > 0,05$), với tỷ lệ lần lượt là 5,1%, 39,8% và 55,1% ở xơ gan; 11,2%, 38,8% và 50,0% ở nhóm viêm gan B. Mối liên quan giữa

các kiểu gen của rs3077 với nguy cơ xơ gan cũng được phân tích. Khi so sánh các cặp kiểu gen GG với AG và GG với AA, không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,829$; OR = 0,930; 95%CI: 0,482 - 1,797 và $p = 0,167$; OR = 0,413; 95%CI: 0,118 - 1,449). Tương tự, trong mô hình di truyền trội (GG và AA+AG) và di truyền lặn (GG+AG và AA) cũng đều cho thấy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,519$; OR = 0,814; 95%CI: 0,435 - 1,521 và $p = 0,171$; OR = 0,426; 95%CI: 0,126 - 1,447).

Bảng 3. Mối liên quan giữa rs3077 với một số đặc điểm lâm sàng của nhóm xơ gan

Đặc điểm	AA		AG		GG		p	
	n	%	n	%	n	%		
Độ tuổi	≤ 60	4	7,8	18	35,3	29	56,9	0,231
	> 60	0	0,0	13	48,1	14	51,9	
Giới tính	Nam	3	5,7	20	37,7	30	56,6	0,850
	Nữ	1	4,0	11	44,0	13	52,0	
Child Pugh	A	1	16,7	1	16,7	4	66,7	0,283
	B	3	6,1	18	36,7	28	57,1	
	C	0	0,0	12	52,2	11	47,8	

Nghiên cứu cũng đánh giá mối liên quan giữa rs3077 với một số đặc điểm lâm sàng của nhóm xơ gan (bảng 3). Tuy nhiên, khi so sánh sự phân bố các kiểu gen trong các nhóm chia theo giới tính, độ tuổi (≤ 60 , > 60), chỉ số Child Pugh (A, B, C) đều không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Việt Nam có khoảng 6 - 20% dân số mắc viêm gan B (Bộ Y tế, 2017) và 6% dân số nhiễm virus viêm gan C, con số này đang có xu hướng gia tăng.¹³ Nhiễm virus viêm gan là một trong những nguyên nhân chính dẫn tới các bệnh viêm gan mạn tính và lâu ngày có thể dẫn đến xơ gan.¹ Đa hình rs3077 gen HLA-DP được phân tích trên hai nhóm bệnh nhân xơ gan có nhiễm HBV và viêm gan B mạn tính. Tuổi trung bình và tỉ lệ giới tính của hai nhóm tương đồng nhau. Bệnh nhân xơ gan trong nghiên cứu có tuổi trung bình là $54,3 \pm 12,2$ và chiếm đa số là nam giới (67,9%), gần tương đồng với một số nghiên cứu trước đó. Tuổi trung bình bệnh nhân xơ gan người Tây Nam, Trung Quốc trong nghiên cứu của Hu và cộng sự (2014) là $50,6 \pm 11,0$ và tỉ lệ nam chiếm 75,4%.¹⁴ Nghiên cứu của Zeng và cộng sự (2021) trên người Trung Quốc cũng cho thấy, tuổi trung bình của bệnh

nhân xơ gan là $50,65 \pm 8,4$, tỉ lệ nam mắc xơ gan là 78,7%.⁵ Bệnh nhân xơ gan trong nghiên cứu của Li và cộng sự (2017) có 89% là nam, nhưng tuổi trung bình chỉ là 40.¹² Xơ gan có thể gặp ở cả nam và nữ. Tuy nhiên ở các nghiên cứu, tỉ lệ nam mắc xơ gan đều cao hơn so với nữ, nguyên nhân có thể do thói quen uống rượu bia, hút thuốc lá, sử dụng các chất kích thích ở nam giới. Các chỉ số hóa sinh như AST, ALT, GGT, Albumin, Bilirubin toàn phần khác nhau giữa hai nhóm cho thấy lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chí phân loại nhóm và mục tiêu nghiên cứu.

Sự phân bố tỉ lệ alen và các kiểu gen của rs3077 giữa nhóm xơ gan nhiễm HBV và viêm gan B không khác biệt có ý nghĩa thống kê, với tỉ lệ alen G (75%) và kiểu gen GG (55,1%) chiếm ưu thế so với alen A và các kiểu gen khác ở cả hai nhóm. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Li và cộng sự (2017) trên 146 bệnh nhân xơ gan Trung Quốc, tỉ lệ alen G (71,9%) cao hơn alen A (28,1%) và kiểu gen GG chiếm tỉ lệ cao nhất (53,4%); nghiên cứu của Ping An (2011) trên 370 bệnh nhân xơ gan Trung Quốc cũng có tỉ lệ alen G là 72,3%, alen A là 27,7% và kiểu gen GG là 53%.^{12,15}

Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy

mối liên quan giữa SNP rs3077 và tình trạng nhiễm virus viêm gan B trên bệnh nhân xơ gan mặc dù vai trò của rs3077 đối với nhiễm HBV mạn tính đã được nhiều nghiên cứu khẳng định. Kamatani và cộng sự (2009) đã thực hiện nghiên cứu liên kết toàn bộ hệ gen đầu tiên để xác định các biến thể trên gen HLA-DP liên quan đến nhiễm HBV mạn tính ở người Nhật. Nghiên cứu này đã tìm thấy mối liên quan giữa rs3077 với nhiễm viêm gan B mạn tính, nhưng không xác định được mối liên quan của rs3077 với các bệnh lý gan khác như xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan.¹⁶ Trong nghiên cứu của Migata và cộng sự (2012), rs3077 có mối liên quan với sự nhiễm HBV, alen G làm tăng nguy cơ xơ gan và ung thư gan ở người nhiễm HBV mang biến thể H186R gen APOBEC3G.¹⁷ Năm 2011, nghiên cứu của Ping An và cộng sự trên người Trung Quốc cũng đã xác định ảnh hưởng của các SNP gen HLA-DP đối với sự lây nhiễm, thanh thải HBV và sự tiến triển thành xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan. Kết quả cho thấy, alen A của SNP rs3077 là yếu tố bảo vệ đối với nhiễm HBV mạn tính. Tuy nhiên, khi so sánh giữa 370 bệnh nhân bị xơ gan với 590 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính không bị xơ gan cho thấy không có mối liên quan với rs3077.¹⁵ Guo X và cộng sự đã chứng minh rằng các biến thể di truyền trong locus HLA-DP có liên quan chặt chẽ đến nhiễm HBV dai dẳng ở cả dân số miền Bắc và miền Nam Hán, nhưng không liên quan đến sự tiến triển của HBV.¹⁸ Nghiên cứu trên những bệnh nhân nhiễm HBV người Thái Lan của Posuwan và cộng sự (2014) cũng thấy rằng, SNP rs3077 có liên quan đáng kể với vai trò bảo vệ chống lại viêm gan B mạn tính.⁹ Nghiên cứu của Li và cộng sự (2017) phân tích mối liên quan của các biến thể di truyền HLA-DP với tiên lượng của người ghép gan (bao gồm bệnh nhân xơ gan, ung thư biểu mô tế bào

gan và bệnh nhân viêm gan B tiến triển), rs3077 của HLA-DP không có mối tương quan với việc tái nhiễm HBV và tiến triển bệnh.¹² Nghiên cứu của Katrinli (2016) trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính người Thổ Nhĩ Kỳ không tìm thấy mối liên quan đáng kể nào giữa các alen HLA-DPA1 với đáp ứng điều trị và sự tiến triển xơ gan.¹⁹

Như vậy, vai trò của đa hình đơn nucleotide rs3077 của gen HLA-DP đối với tiến triển nhiễm HBV và xơ gan ở các quần thể khác nhau là không đồng nhất. Các kiểu gen và alen của SNPs trên gen HLA-DP có thể làm tăng nguy cơ hoặc có vai trò bảo vệ hoặc không có mối liên quan với bệnh xơ gan và nhiễm HBV ở các quần thể nghiên cứu khác nhau. Sự khác biệt này có thể được giải thích dựa vào đặc điểm di truyền, cũng như ảnh hưởng của các yếu tố địa lý, môi trường, lối sống của mỗi quần thể nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã xác định được sự phân bố của SNP rs3077 trên bệnh nhân xơ gan nhiễm virus viêm gan B, nhưng chưa tìm thấy mối liên quan giữa SNP rs3077 gen HLA-DP với nguy cơ mắc bệnh xơ gan trên nền viêm gan B mạn tính. Tuy nhiên, kết quả này cần được khảo sát trên cỡ mẫu lớn hơn và trên nhiều nhóm đối tượng khác như nhóm người khỏe mạnh, nhóm viêm gan B tự thải trừ để đánh giá chính xác và đầy đủ hơn mối liên quan giữa SNP rs3077 với nguy cơ mắc xơ gan ở Việt Nam.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 108.02-2019.307. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Thanh Nhàn và Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương đã cung cấp mẫu nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Văn Long. Xơ gan. *Bệnh học Nội khoa*. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 - 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
4. Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Abdo AA, et al. Association between HLA variations and chronic Hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e80445. doi: 10.1371/journal.pone.0080445.
5. Zeng Z, Liu H, Xu H, et al. Genome-wide association study identifies new loci associated with risk of HBV infection and disease progression. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):84. doi: 10.1186/s12920-021-00907-0.
6. Akcay IM, Katrinli S, Ozdil K, Doganay GD, Doganay L. Host genetic factors affecting Hepatitis B infection outcomes: Insights from genome-wide association studies. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3347-3360. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3347.
7. Hirayama K, Chen H, Kikuchi M, et al. HLA-DR-DQ alleles and HLA-DP alleles are independently associated with susceptibility to different stages of post-schistosomal hepatic fibrosis in the Chinese population. *Tissue Antigens*. 1999;53(3):269-274. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.530307.x.
8. Zhang Q, Yin J, Zhang Y, et al. HLA-DP polymorphisms affect the outcomes of chronic Hepatitis B virus infections, possibly through interacting with viral mutations. *J Virol*. 2013;87(22):12176-12186. doi: 10.1128/JVI.02073-13.
9. Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, et al. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of Hepatitis B infection in Thai population. *PLoS One*. 2014;9(1):e86007. doi: 10.1371/journal.pone.0086007.
10. Wong DKH, Watanabe T, Tanaka Y, et al. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of Hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One*. 2013;8(6):e66920. doi: 10.1371/journal.pone.0066920.
11. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, et al. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic Hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 2012;7(6):e39175. doi: 10.1371/journal.pone.0039175.
12. Li Y, Huang Q, Tang JT, et al. Correlation of HLA-DP/DQ polymorphisms with transplant etiologies and prognosis in liver transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7205. doi: 10.1097/MD.0000000000000720. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
13. Hu Z, Yang J, Xiong G, et al. HLA-DPB1 variant effect on Hepatitis B virus clearance and liver cirrhosis development among Southwest Chinese population. *Hepat Mon*. 2014;14(8):e19747. doi: 10.5812/hepatmon.19747.
14. An P, Winkler C, Guan L, O'Brien SJ, Zeng Z, HBV Study Consortium. A common HLA-DPA1 variant is a major determinant of Hepatitis B virus clearance in Han Chinese. *J Infect Dis*. 2011;203(7):943-947. doi: 10.1093/

infdis/jjq154.

15. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic Hepatitis B in Asians. *Nat Genet.* 2009;41(5):591-595. doi: 10.1038/ng.348.

16. Migita K, Abiru S, Ohtani M, et al. HLA-DP gene polymorphisms and Hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012;160(6):443-444. doi:

10.1016/j.trsl.2012.06.003.

17. Guo X, Zhang Y, Li J, et al. Strong influence of human leukocyte antigen (HLA)-DP gene variants on development of persistent chronic Hepatitis B virus carriers in the Han Chinese population. *Hepatology.* 2011;53(2):422-428. doi: 10.1002/hep.24048.

18. Katrinli S, Enc FY, Ozdil K, et al. Effect of HLA-DPA1 alleles on chronic Hepatitis B prognosis and treatment response. *North Clin Istanb.* 2016;3(3):168-174. doi: 10.14744/nci.2016.27870.

Summary

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM rs3077 OF HLA-DP GENE IN HEPATITIS B VIRUS-INFECTED LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

The human leukocyte antigen (HLA) gene system encodes cell surface receptor proteins which is responsible for the regulation of the immune system. The single nucleotide polymorphism (SNP) rs3077 of HLA-DP gene is thought to have a role in Hepatitis B virus (HBV) infection and against late-stage of liver fibrosis. This study aims to determine the distribution of SNP rs3077 in HBV-infected cirrhotic patients and the relation between SNP rs3077 and the risk of liver cirrhosis. Realtime-PCR technique was used to genotype SNP rs3077 in HBV-infected cirrhosis and chronic Hepatitis B patients. The results showed that the proportion of AA, AG, GG genotypes of cirrhosis and chronic Hepatitis B groups were 5.1%, 39.7%, 55.1% and 11.2%, 38.8%, 50.0%, respectively. Frequency of alleles and genotypes of rs3077 of the two groups was not significant different. In conclusion, the relation between SNP rs3077 and the risk of liver cirrhosis from chronic HBV infection has not been found.

Keywords: Cirrhosis, SNP rs3077, HLA-DP gene, HBV.