

**UGT1A1\*6 ALLELE FREQUENCY IN VIETNAMESE KINH ETHNIC GROUP**

Nguyen Dang Ton<sup>1,2</sup>, Nguyen Thi Thanh Hoa<sup>1</sup>, Nguyen Hoai Nam<sup>1</sup>, Vu Phuong Nhung<sup>1</sup>,  
Hoang Thi Thu Yen<sup>3</sup>, Nguyen Hai Ha<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of genome research - VAST

<sup>2</sup>Graduate University of Science and - VAST

<sup>3</sup>TNU - University of Sciences

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><b>Received: 08/01/2021</b></p> <p><b>Revised: 08/4/2021</b></p> <p><b>Published: 12/4/2021</b></p>	<p>UGT1A1 is believed to have been associated with neutropenia and diarrhea side effects when using irinotecan in the treatment of cancer patients. Some variants of UGT1A1 cause sufficiently serious side effects leading to the need to reduce the dose or stop cancer treatment with irinotecan. The <i>UGT1A1*6</i> variant is believed to increase the risk of neutropenia and is closely related to the risk of severe diarrhea in Asian cancer patients. In this study, we used the direct sequencing method exon 1 fragment of <i>UGT1A1</i> gene to determine the genotype and allele frequency of <i>UGT1A1*6</i> in 96 individuals of healthy Kinh ethnic group. The results showed that <i>UGT1A1*6</i> variant is present in homozygous and heterozygous genotypes with frequencies of 21.875% (n=21) and 3.125% (n=3), respectively. The allele frequency of the <i>UGT1A1*26</i> variant was 14.063% which was small compared with the wild type allele *1 (85.937%). The data obtained from the study contribute to an effective cancer treatment solution using the drug irinotecan.</p>
<p><b>KEYWORDS</b></p> <p>Irinotecan</p> <p>UDP-glycosyltransferase</p> <p>UDP Glucuronosyltransferase</p> <p>Family 1 Member A1 (UGT1A1)</p> <p>UGT1A gene</p> <p>UGT1A1*6</p>	

**TẦN SỐ ALLEN UGT1A1\*6 Ở NGƯỜI DÂN TỘC KINH VIỆT NAM**

Nguyễn Đăng Tôn<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Hoài Nam<sup>1</sup>, Vũ Phương Nhung<sup>1</sup>,  
Hoàng Thị Thu Yến<sup>3</sup>, Nguyễn Hải Hà<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Nghiên cứu hệ gen - 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

<sup>3</sup>Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
<p><b>Ngày nhận bài: 08/01/2021</b></p> <p><b>Ngày hoàn thiện: 08/4/2021</b></p> <p><b>Ngày đăng: 12/4/2021</b></p>	<p>UGT1A1 là enzyme liên quan đến tác dụng phụ giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy khi sử dụng irinotecan trong điều trị bệnh nhân ung thư. Một số biến thể của UGT1A1 gây nên các tác dụng phụ đủ nghiêm trọng dẫn đến cần giảm liều hoặc ngừng điều trị ung thư bằng irinotecan. Biến thể <i>UGT1A1*6</i> được cho rằng làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và có liên quan mật thiết đến nguy cơ bị tiêu chảy nghiêm trọng ở người châu Á. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự trực tiếp đoạn exon 1 của gen mã hóa UGT1A1 để xác định tần số kiểu gen và tần số alen biến thể <i>UGT1A1*6</i> trên 96 người dân tộc Kinh khỏe mạnh. Kết quả cho thấy, biến thể <i>UGT1A1*6</i> có trong kiểu gen dị hợp và đồng hợp với tần số tương ứng là 21,875% (N= 21) và 3,125% (N=3). Tần số alen của biến thể <i>UGT1A1*6</i> là 14,063% là nhỏ so với alen kiểu dại <i>UGT1A1*1</i> (85,937%). Dữ liệu thu được là cơ sở khoa học góp phần nghiên cứu đưa ra giải pháp điều trị hiệu quả bệnh ung thư được chỉ định sử dụng thuốc irinotecan.</p>
<p><b>TỪ KHÓA</b></p> <p>Irinotecan</p> <p>UDP-glycosyltransferase</p> <p>UDP Glucuronosyltransferase</p> <p>Family 1 Member A1 (UGT1A1)</p> <p>Gen <i>UGT1A</i></p> <p><i>UGT1A1*6</i></p>	

\*Corresponding author. Email:nguyenhaiha@igr.ac.vn

## 1. Mở đầu

*UTG1A1* mã hóa cho UDP-glucuronosyltransferase, một enzyme của con đường glucuronid hóa có thể biến đổi các phân tử nhỏ ưa mỡ, chẳng hạn như steroid, bilirubin, hormone và thuốc thành các chất chuyển hóa có thể bài tiết, tan trong nước. Gen này là một phần của locus *UTG1A*, locus này tương đối phức tạp vì nó mã hóa cho vài enzyme UDP-glucuronosyltransferase khác nhau. Gen *UGT1A* nằm trên nhiễm sắc thể số 2, tại vị trí 2q37.1 với kích thước 13.052 bp, các bản phiên mã mRNA mã hóa enzyme chức năng của *UGT1A* luôn chứa exon 1 ở đầu 5', exon 5a ở đầu 3', có chung bốn exon (exon 2-5) và 13 exon thay thế, một trong các bản phiên mã của *UGT1A* mã hóa cho *UGT1A1* [1]; [2]. Cho đến nay đã có hơn 150 biến thể gen mã hóa *UGT1A1* đã được mô tả [1]. Trong số các biến thể này, một số trong vùng exon hoặc promoter của gen mã hóa *UGT1A1* ảnh hưởng đến cấu trúc hoặc chức năng của enzyme, có thể dẫn đến giảm hoặc mất hẳn quá trình glucuronid hóa và gây ra các tác động lâm sàng. Đa hình gen *UTG1A1* có liên quan đến tác dụng phụ do sử dụng irinotecan trong điều trị bệnh nhân mắc các bệnh ung thư đại trực tràng, tuyến tụy, đường mật, ung thư buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ [3]. Carboxylesterase chuyển hóa irinotecan thành SN-38, một chất chuyển hóa với độc tính tế bào cao gấp 100 lần so với hợp chất gốc. SN-38 bị bất hoạt bởi glucuronid hóa trong gan thành glucuronidation SN-38 dạng không hoạt động và bài tiết vào tá tràng. *UGT1A1* là enzyme chính chịu trách nhiệm cho việc bài tiết glucuronidation SN-38. Những tác dụng phụ khi dùng irinotecan thường gặp là giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy, khi gặp tác dụng phụ nghiêm trọng có thể phải điều chỉnh giảm liều hoặc ngừng điều trị. Khoảng 7% bệnh nhân điều trị irinotecan bị giảm bạch cầu nặng, sốt và có thể tử vong do những biến chứng này [4]. Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng, ở những người có kiểu gen dạng đồng hợp tử của *UGT1A1*\*28 (rs8175347) và *UGT1A1*\*6 ((rs4148323) có hoạt tính enzyme chỉ đạt ~ 30% mức bình thường. Kiểu gen *UGT1A1*\*28 phân bố theo thứ tự giảm dần từ quần thể người Châu Phi (42-56%), người da trắng (26-31%) và thấp nhất ở người châu Á (9-16%). Kiểu gen *UGT1A1*\*6 phổ biến hơn ở dân số Châu Á, một số tộc người Trung Quốc có tần số *UGT1A1*\*6 lên đến khoảng 18,46 - 45% [5]. Biến thể *UGT1A1*\*6 hình thành do sự thay đổi nucleotide trên exon 1, tương ứng vị trí 211 trên phân tử cDNA nucleotide G thay đổi thành A (c.G211A), dẫn đến sự thay đổi amino acid ở vị trí 71 arginine chuyển thành glycine (p.Arg71Gly) trên chuỗi polypeptide. Đa hình *UGT1A1*\*6 có thể được phân loại thành ba nhóm: kiểu đại (GG), dị hợp tử (GA) và đồng hợp tử đột biến (AA) [6], [7].

Sự khác biệt về tần số của các biến thể *UGT1A1* trong các quần thể khác nhau cho thấy ảnh hưởng lâm sàng có thể phụ thuộc vào chủng tộc [8]-[10]. Nguyen và đtg (2020) bước đầu kiểm tra sự xuất hiện của biến thể *UGT1A1*\*6 trên trẻ sơ sinh vàng da người Việt Nam [11]. Nghiên cứu này tập trung đánh giá tính phổ biến của kiểu gen *UTG1A1*\*6 ở nhóm 96 người Kinh Việt nam nhằm cung cấp thêm các kiến thức nền tảng về di truyền quần thể ở Việt Nam.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Chín mươi sáu mẫu DNA tổng số của người dân tộc Kinh khỏe mạnh (48 nam, 48 nữ) lưu giữ tại Viện Nghiên cứu hệ gen, được sử dụng cho nghiên cứu biến thể *UGT1A1*\*6. Nghiên cứu này đã thông qua Hội đồng Y đức của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### 2.2. Phương pháp

#### 2.2.1. Thiết kế môi đặc hiệu và PCR khuếch đại vùng gen quan tâm

Cặp môi khuếch đại đoạn exon 1 của gen mã hóa *UGT1A1* được thiết kế dựa trên trình tự gen chuẩn *UGT1A* mang mã số NG\_033238.1 trên Ngân hàng gen (GenBank). Các cặp môi này được tổng hợp và cung cấp bởi công ty Sinh hóa Phù Sa, Cần Thơ, Việt Nam và có trình tự như sau:

Mồi xuôi UGT1A1\_ex1F: 5'-TCCCTGCTACCTTTGTGGAC-3' và mồi ngược UGT1A1\_ex1R: 5'-CTGGGTAGCCTCAAATTCCA-3'. Sản phẩm khuếch đại đoạn exon 1 của gen *UGT1A1* có kích thước dự kiến 1096 bp.

Phản ứng PCR được thực hiện với tổng thể tích của mỗi phản ứng là 20  $\mu$ L bao gồm: 10  $\mu$ L Taq 2X master mix của New England BioLabs (Hoa Kỳ); 0,5  $\mu$ L mỗi loại mồi (10 pmole/ $\mu$ L); 1  $\mu$ L DNA (20 ng/ $\mu$ L) và 8  $\mu$ L nước. Chu trình nhiệt: 95°C trong 2 phút, 38 chu kỳ (95°C trong 30 giây, 60°C trong 30 giây, 68°C trong 60 giây), 68°C trong 5 phút, sau đó giữ ở 4°C. Sản phẩm PCR được phát hiện bằng điện di trên gel agarose 0,8% có nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới ánh sáng UV.

### 2.2.2. Giải trình tự exon 1 của gen mã hóa UGT1A1

Sản phẩm PCR sau khi tinh sạch được đọc trình tự cả hai chiều xuôi và ngược bằng bộ sinh phẩm BigDye Terminator V3.1 trên máy 3500 Genetics Analyzer (Applied Biosystems, Hoa Kỳ).

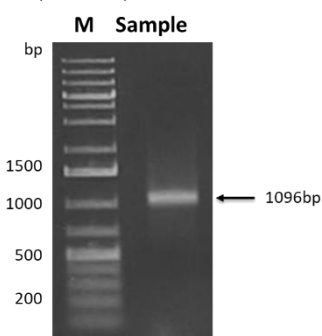
### 2.2.3. Phân tích kết quả và xử lý dữ liệu

Trình tự nucleotide tham chiếu của gen mã hóa UGT1A1 được tham khảo từ cơ sở dữ liệu nucleotide của NCBI mang mã số NG\_033238.1. Các trình tự nucleotide của mẫu so sánh với trình tự tham chiếu bằng phần mềm BioEdit để xác định nucleotide tại vị trí quan tâm. Các thuật toán thống kê được thực hiện trên Microsoft Excel 2010. Tiêu chuẩn chi bình phương ( $\chi^2$ ) được áp dụng để so sánh tần số alen trong nghiên cứu này với các quần thể được công bố khác và để đánh giá trạng thái cân bằng của quần thể so với định luật Hardy-Weinberg. Phân bố chuẩn được dùng để ước lượng khoảng tin cậy cho tỷ lệ các alen. Tất cả các phép xác suất thống kê dùng trong nghiên cứu đều được tiến hành với độ tin cậy 95% (95% CI), giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Giải trình tự đoạn exon 1 của gen mã hóa UGT1A1

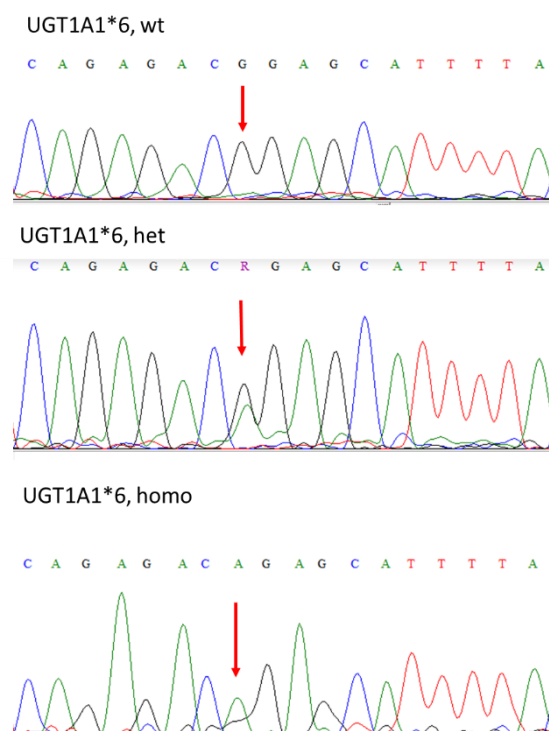
Trong nghiên cứu này, các mẫu DNA tổng số từ 96 mẫu máu người dân tộc Kinh được sử dụng làm khuôn để khuếch đại đoạn exon 1 của gen mã hóa UGT1A1 với cặp mồi dựa trên trình tự gen đã công bố trên Genbank (NG\_033238.1). Kết quả điện di sản phẩm PCR cho thấy, đoạn exon 1 được khuếch đại có kích thước khoảng 1,1 kb, phù hợp theo tính toán lý thuyết và được sử dụng cho bước giải trình tự tiếp theo (Hình 1).



**Hình 1.** Hình ảnh điện di kết quả PCR khuếch đại đoạn exon 1 gen *UGT1A1*

M: Marker DNA 1 kb plus (Thermo Scientific); Sample: sản phẩm PCR khuếch đại đoạn exon 1 của gen mã hóa *UGT1A1* của một mẫu trong nghiên cứu

Exon 1 của gen mã hóa UGT1A1 được tinh sạch và giải trình tự 2 chiều. Sau khi phân tích trình tự DNA thu được bằng phần mềm Bioedit với tổng số 96 mẫu, đã xác định được cả 3 kiểu gen *UGT1A1* trong quần thể như sau: kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại *UGT1A1*\*1/\*1 (GG); kiểu gen dị hợp tử *UGT1A1*\*1/\*6 (GA) và đồng hợp tử đột biến *UGT1A1*\*6/\*6 (AA) (Hình 2).



**Hình 2.** Kết quả giải trình tự đoạn exon gen *UGT1A*

*UGT1A1*\*6, wt: đồng hợp tử kiểu dại *UGT1A1* \*1/\*1 (GG), *UGT1A1*\*6, het: dị hợp tử *UGT1A1*\*1/\*6 (GA), *UGT1A1*\*6, homo: đồng hợp tử kiểu đột biến *UGT1A1*\*6/\*6 (AA). Vị trí các nucleotide bị biến đổi được đánh dấu bằng các mũi tên

### 3.2. Tần số kiểu gen và alen *UGT1A1*\*6 trên người dân tộc Kinh Việt Nam

Từ kết quả giải trình tự đoạn exon 1 gen mã hóa *UGT1A1* của 96 mẫu nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích tần số kiểu gen mã hóa *UGT1A1* dựa trên sự xuất hiện của alen *UGT1A1*\*1 và *UGT1A1*\*6. Kết quả tần số kiểu gen và alen *UGT1A1*\*6 của 96 mẫu được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1.** Tần số kiểu gen và alen *UGT1A1*\*6 trên người dân tộc Kinh Việt Nam

Tần số	Kiểu gen (N=96)			Alen (n=192)	
	*1/*1	*1/*6	*6/*6	*1	*6
Nghiên cứu này	72 (75%)	21(21,875%)	3 (3,125%)	165(85,937%)	27 (14,063%)
Hardy- Weinberg	73,788%	27,044%	1,988%		
Kiểm định Chi bình phương ( $\chi^2$ )	$\chi^2 = 1,325$			p= 0,515	

N: số cá thể, n: số alen trong quần thể

Bảng 1 cho thấy, gen mã hóa *UGT1A1* có kiểu gen đồng hợp tử alen kiểu dại \*1/\*1 chiếm đa số với tỷ lệ 75% (N=72). Kiểu gen dị hợp tử \*1/\*6 có tỷ lệ thấp hơn 3,43 lần so với kiểu gen \*1/\*1 khi chỉ chiếm 21,875% (N=21). Kiểu gen đồng hợp tử \*6/\*6 xuất hiện với tỷ lệ thấp 3,125% với 3 trường hợp. Dựa trên tần số kiểu gen của mẫu nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được tần số alen *UGT1A1*\*6 là 14,063%, từ đó kiểm định với định luật cân bằng di truyền trong quần thể Hardy Weinberg cho kết quả tần số alen *UGT1A1*\*6 có tuân theo định luật này với  $\chi^2 = 1,325$  và p= 0,515. Điều này chứng tỏ tần số alen *UGT1A1*\*6 đã được di truyền ổn định trong quần thể và nhóm mẫu nghiên cứu đủ đại diện cho quần thể người Việt Nam.

### 3.3. So sánh tần số alen *UGT1A1*\*6 giữa các nhóm người ở một số nước châu Á

Để tiến hành phân tích biến thể *UGT1A1\*6* trong nhóm dân tộc Kinh Việt Nam, chúng tôi lựa chọn được 25 nhóm dân tộc. Số lượng mẫu dân tộc được yêu cầu là lớn hơn hoặc bằng 30 ( $N \geq 30$ ). Kết quả phân tích, so sánh được thể hiện ở bảng 2.

**Bảng 2.** So sánh tần số alen *UGT1A1\*6* của người Kinh Việt Nam với các nhóm dân tộc ở một số nước châu Á và trên thế giới

TT	Dân tộc	Nước	N	Tần số alen *6 (%)	Tài liệu tham khảo	$\chi^2$	p
1	Kinh	Việt Nam	96	14,063	Nghiên cứu này		
2	Persian	Iran	172	8,43	[12]	4,1779	0,1238
3	Azari		72	5,556		6,3813	0,0411
4	She	Trung Quốc	273	9,89	[13]	2,5309	0,2821
5	Han		539	18,46		2,1545	0,3405
6	Dong		264	12,50		0,3056	0,8583
7	Choang		86	11,628	[14]	0,4782	0,7873
8	Han		200	45	[15]	54,6037	5,1498E-209
9	Tibetan		200	39		93,2706	5,57896E-21
10	Akita	Nhật Bản	50	22	[16]	2,9665	0,2269
11	Kochi		50	14		0,0002	0,9999
12	Yamaguchi		50	15		0,0469	0,9768
13	Trung Quốc	Singapore	90	15	[17]	0,7972	0,9676
14	Malaysia		85	4,706		8,9341	0,0115
15	Ấn Độ		94	3,192		14,156	0,0008
16	Trung Quốc	Malaysia	104	13,942	[18]	0,0012	0,9994
17	Malaysia		100	12		0,3682	0,8319
18	Ấn Độ		102	16,177		0,3438	0,8421
19	Nhật Bản	Nhật Bản	150	12	[19]	0,446	0,8001
20	Da trắng	Mỹ	150	1		34,8881	2.65553E-08
21	Mỹ – gốc Phi		150	0		43,7392	2.02851E-10
22	Trung Quốc	Đài Loan	290	11,035	[20]	1,272	0,2594
23	Indonesia	Indonesia	85	4,762	[21]	8,8305	0,0121
24	Uzbekistan	Uzbekista	97	8,763	[22]	2,6835	0,2614
25	Nhật bản	Nhật Bản	150	17		0,7573	0,6848

Ghi chú: N: Tổng số mẫu nghiên cứu;  $\chi^2$ : Giá trị Chi bình phương; p: mức ý nghĩa thống kê. Với độ tin cậy 95%,  $p < 0,05$  thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả bảng 2 cho thấy, tần số alen biến thể *UGT1A1\*6* dân tộc Kinh ở Việt Nam và các quần thể dân tộc đã công bố dao động từ 0% - 45%; trong đó quần thể dân tộc người Mỹ gốc Phi có tần số *UGT1A1\*6* thấp nhất (0%), người Han Trung Quốc có tần số *UGT1A1\*6* cao nhất (45%), người Tebitan – Trung Quốc đứng thứ 2 (39%), tần số alen *UGT1A1\*6* ở người Kinh Việt Nam đứng thứ 7 trong 26 quần thể dân tộc phân tích (14,063%). Kết quả phân tích đã chỉ ra rằng, sự khác biệt về tần số của biến thể *UGT1A1\*6* ở các nhóm dân tộc khác nhau có phụ thuộc vào chủng tộc, người Mỹ gốc Phi không có alen biến thể *UGT1A1\*6*, người da trắng có tỷ lệ *UGT1A1\*6* thấp (1%), tỷ lệ biến thể này ở người châu Á cũng rất đa dạng và có sự khác biệt giữa các nhóm dân tộc, dao động từ 2,381% (Indonesia) đến 45% (Han – Trung Quốc). Trong đó, tần số alen *UGT1A1\*6* của dân tộc Kinh Việt Nam có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm dân tộc người Indonesia ( $p = 0,0121$ ;  $\chi^2 = 4,762$ ); dân tộc Azari của Iran ( $p = 0,0411$ ;  $\chi^2 = 6,3813$ ), dân tộc Han ( $p = 5.1498E-209$ ;  $\chi^2 = 54,6037$ ) và Tibetan ( $p = 5.57896E-21$ ;  $\chi^2 = 93,2706$ ) của Trung Quốc. Tuy nhiên, tần số alen *UGT1A1\*6* ở người Han Trung Quốc có sự sai khác có ý nghĩa thống kê trong hai nghiên cứu công bố ( $p = 3.95501E-24$ ;  $\chi^2 = 107,7741$ ).

Đa hình gen *UGT1A1* đặc biệt được quan tâm ở nhóm bệnh nhân ung thư sử dụng thuốc irinotecan. *UGT1A1*\*6 có thể là một yếu tố dự báo quan trọng về độc tính đối với sử dụng thuốc irinotecan do biến thể này cũng làm giảm hoạt động của enzyme UGT1A1 [23]. Với đặc điểm phổ biến ở châu Á như vậy, alen *UGT1A1*\*6 không phải là một biến thể mới xuất hiện mà đã tồn tại và ổn định qua rất nhiều thế hệ. Các tổ chức quốc tế và quốc gia như Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration-FDA), nhóm nghiên cứu Di truyền dược học Hà Lan (Dutch Pharmacogenetics Working Group-DPWG), mạng lưới di truyền dược học quốc gia Pháp (French National Network of Pharmacogenetics-RNPGx) đã có những khuyến cáo cụ thể về việc giảm liều dùng irinotecan đối với các bệnh nhân mang kiểu gen *UGT1A1*\*28/\*28. Cho tới nay chưa có hướng dẫn nào về liều dùng của irinotecan liên quan đến alen *UGT1A1*\*6 trong khi biến thể này khá phổ biến ở khu vực châu Á. Nghiên cứu ảnh hưởng của biến thể *UGT1A1*\*6 của Cheng và đtg (2014) ở bệnh nhân ung thư được điều trị bằng irinotecan ở một số nước châu Á như: Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc và Singapore đã cho thấy rằng đa hình *UGT1A1*\*6 có vai trò dự đoán độc tính nặng do irinotecan gây ra [24]. Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng người ở châu Á đã cho thấy biến thể *UGT1A1*\*6 (GA+AA) làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu cấp độ I ở người Thái Lan [25] và cấp độ III (nghiêm trọng) ở người Trung Quốc [26], liên quan tới nguy cơ mắc bệnh tiêu chảy khởi phát sớm và tình trạng giảm bạch cầu ở bệnh nhân [27]. Nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng người Choang, Trung Quốc cũng khẳng định, kiểu gen *UGT1A1*\*6 dị hợp tử và đồng hợp tử có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy cấp độ 3 ~ 4 và giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân [14]. Trên nhóm bệnh nhân Nhật Bản ung thư đại trực tràng di căn cũng cho thấy việc giảm liều irinotecan khởi đầu so với liều chuẩn là đảm bảo cho hiệu quả và an toàn sử dụng thuốc đối với người mang các kiểu gen *UGT1A1*\*6/\*6, *UGT1A1*\*6/\*28, và *UGT1A1*\*28/\*28 [28]; [29]. Một công bố độc lập của chúng tôi trước đây cũng đã báo cáo tỉ lệ alen *UGT1A1*\*28 trong quần thể là 8,421%. Với tần số của kiểu gen đồng hợp tử *UGT1A1*\*6/\*6 là 3,125% thì cũng nên sàng lọc biến thể này trong quần thể và không ngoại trừ những cá thể ở trạng thái dị hợp tử của *UGT1A1*\*6 có thể mang alen *UGT1A1*\*28. Bên cạnh đó, với tỉ lệ cao của alen *UGT1A1*\*6 (14,063%) trong quần thể, cần tiến hành những nghiên cứu rộng hơn nhằm đánh giá đáp ứng thuốc irinotecan trên những bệnh nhân ung thư có mang alen *UGT1A1*\*6 tại Việt Nam. Với những ảnh hưởng phụ nghiêm trọng khi sử dụng irinotecan đã được báo cáo, thì việc tối ưu hóa liều dùng khi hóa trị ở mức độ cá thể là rất cần thiết. Trong tương lai, việc sàng lọc các biến thể gen mã hóa UGT1A1 có thể đóng vai trò giảm tải những phản ứng có hại khi dùng thuốc cũng như tăng hiệu quả điều trị.

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu này đã xác định được thành phần kiểu gen của *UGT1A1* trong quần thể người Kinh Việt Nam cụ thể như sau: *UGT1A1*\*1/\*1, *UGT1A1*\*1/\*6 và *UGT1A1*\*6/\*6. Tần số alen của alen *UGT1A1*\*6 là 14,063% và alen kiểu dại \*1 là 85,937%. Kết quả thu được đã đóng góp những thông tin di truyền quan trọng và là nền tảng cho những nghiên cứu về tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình đáp ứng thuốc irinotecan trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Việt Nam.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] C.N. Sanchez-Dominguez, H.L. Gallardo-Blanco, M.A. Salinas-Santander, and R. Ortiz-Lopez, "Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase: Its role in pharmacogenomics and human disease," *Exp. Ther. Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 3-11, 2018.
- [2] G. Steventon, "Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1," *Xenobiotica*, vol. 50, no. 1, pp. 64-76, 2020.
- [3] K. Osawa, "Gene Polymorphisms and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer," *Chinese Journal of lung cancer*, vol. 12, no. 8, pp. 837-840, 2009.

- [4] R. Meech, D.G. Hu, R.A. Mckinnon, S.N. Mubarakah, A.Z. Haines, P.C. Nair, A. Rowland, and P.I. Mackenzie, "The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms," *Physiol Rev*, vol. 99, no. 2, pp. 1153-1222, 2019.
- [5] H.J. Edenberg, and J.N. McClintick, "Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review," *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 42, no. 12, pp. 2281-2297, 2018.
- [6] H. Jinno, T. Tanaka-Kagawa, N. Hanioka, M. Saeki, S. Ishida, T. Nishimura, M. Ando, Y. Saito, S. Ozawa, and J. Sawada, "Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D," *Drug Metab Dispos*, vol. 31, no. 1, pp. 108-113, 2003.
- [7] K. Sai, and Y. Saito, "Ethnic differences in the metabolism, toxicology and efficacy of three anticancer drugs," *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 7, no. 8, pp. 967-988, 2011.
- [8] L. Dean, "Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype," in *Medical Genetics Summaries* Bethesda (MD), USA: National Center for Biotechnology Information, 2015, pp. 235-246.
- [9] S.C. Marques, and O.N. Ikediobi, "The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions," *Hum Genomics*, vol. 4, no. 4, pp. 238-249, 2010.
- [10] UGT1A and UGT2B haplotypes and SNPs tables. [Online]. Available: <https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature>. [Accessed Jan. 09, 2020].
- [11] T.T. Nguyen, W. Zhao, X. Yang, and D.N. Zhong, "The relationship between hyperbilirubinemia and the promoter region and first exon of UGT1A1 gene polymorphisms in Vietnamese newborns," *Pediatr Res*, vol. 88, no. 6, pp. 940-944, 2020.
- [12] R. Shakibi, B. Kamalidehghan, F. Ahmadipour, G.Y. Meng, and M. Houshmand, "Prevalence of the UGT1A1\*6 (c.211G>A) Polymorphism and Prediction of Irinotecan Toxicity in Iranian Populations of Different Ethnicities," *Chemotherapy*, vol. 60, no. 5-6, pp. 279-287, 2014.
- [13] A. Zhang, Q. Xing, S. Qin, J. Du, L. Wang, L. Yu, X. Li, L. Xu, M. Xu, G. Feng, and L. He, "Intra-ethnic differences in genetic variants of the UGT-glucuronosyltransferase 1A1 gene in Chinese populations," *Pharmacogenomics J.*, vol. 7, no. 5, pp. 333-338, 2007.
- [14] S. Chen, L. Hua, C. Feng, Q. Mo, M. Wei, Y. Shen, Z. Lin, G. Li, J. Xu, C. Guo, and H. Huang, "Correlation between UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a study from Guangxi Zhuang," *BMC Gastroenterol*, vol. 20, no. 1, p. 96, 2020.
- [15] X. Zhang, X. Meng, Y. Wang, W. Yan, and J. Yang, "Comprehensive analysis of UGT1A1 genetic polymorphisms in Chinese Tibetan and Han populations," *Biochem Genet*, vol. 50, no. 11-12, pp. 967-977, 2012.
- [16] M. Kobayashi, S. Hazama, K. Takahashi, K. Oba, N. Okayama, M. Nishioka, Y. Hinoda, M. Oka, K. Okamoto, H. Maeda, D. Nakamura, J. Sakamoto, and H. Mishima, "Is there diversity among UGT1A1 polymorphism in Japan?" *World J Gastrointest Oncol*, vol. 4, no. 7, pp. 170-175, 2012.
- [17] S.R. Jada, R. Lim, C.I. Wong, X. Shu, S.C. Lee, Q. Zhou, B.C. Goh, and B. Chowbay, "Role of UGT1A1\*6, UGT1A1\*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients," *Cancer Sci*, vol. 98, no. 9, pp. 1461-1467, 2007.
- [18] L.K. Teh, H. Hashim, Z.A. Zakaria, and M.Z. Salleh, "Polymorphisms of UGT1A1\*6, UGT1A1\*27 & UGT1A1\*28 in three major ethnic groups from Malaysia," *Indian J Med Res*, vol. 136, no. 2, pp. 249-259, 2012.
- [19] N. Kaniwa, K. Kurose, H. Jinno, T. Tanaka-Kagawa, Y. Saito, M. Saeki, J. Sawada, M. Tohkin, and R. Hasegawa, "Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C> T (P229L) found in an African-American," *Drug Metab Dispos*, vol. 33, no. 3, pp. 458-465, 2005.
- [20] C.S. Huang, G.A. Luo, M.L. Huang, S.C. Yu, and S.S. Yang, "Variations of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese," *Pharmacogenetics*, vol. 10, no. 6, pp. 539-544, 2000.
- [21] R. Amandito, R. Rohsiswatmo, E. Carolina, R. Maulida, W. Kresnawati, and A. Malik, "Profiling of UGT1A1(\*)6, UGT1A1(\*)60, UGT1A1(\*)93, and UGT1A1(\*)28 Polymorphisms in Indonesian Neonates With Hyperbilirubinemia Using Multiplex PCR Sequencing," *Front Pediatr*, vol. 7, no. 328 pp. 1-9, 2019.

- [22] H. Maeda, S. Hazama, A. Shavkat, K. Okamoto, K. Oba, J. Sakamoto, K. Takahashi, M. Oka, D. Nakamura, R. Tsunedomi, N. Okayama, H. Mishima, and M. Kobayashi, "Differences in UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 polymorphisms between Uzbek and Japanese populations," *Mol Diagn Ther*, vol. 18, no. 3, pp. 333-342, 2014.
- [23] X. Zhang, J.F. Yin, J. Zhang, S.J. Kong, H.Y. Zhang, and X.M. Chen, "UGT1A1\*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 80, no. 1, pp. 135-149, 2017.
- [24] L. Cheng, M. Li, J. Hu, W. Ren, L. Xie, Z.P. Sun, B.R. Liu, G.X. Xu, X.L. Dong, and X.P. Qian, "UGT1A1\*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 73, no. 3, pp. 551-560, 2014.
- [25] C. Atasilp, P. Chansriwong, E. Sirachainan, T. Reungwetwattana, M. Chamnanphon, A. Puangpetch, S. Wongwaisayawan, and C. Sukasem, "Correlation of UGT1A1(\*)28 and (\*)6 polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients," *Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 31, no. 1, pp. 90-94, 2015.
- [26] J. Gao, J. Zhou, Y. Li, M. Lu, R. Jia, and L. Shen, "UGT1A1 6/28 polymorphisms could predict irinotecan-induced severe neutropenia not diarrhea in Chinese colorectal cancer patients," *Med Oncol*, vol. 30, no. 3, pp. 604, 2013.
- [27] X. Zhu, R. Ma, X. Ma, and G. Yang, "Association of UGT1A1\*6 polymorphism with irinotecan-based chemotherapy reaction in colorectal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis," *Biosci Rep*, vol. 40, no. 10, pp. 1-17, 2020.
- [28] H. Fujii, Y. Yamada, D. Watanabe, N. Matsuhashi, T. Takahashi, K. Yoshida, and A. Suzuki, "Dose adjustment of irinotecan based on UGT1A1 polymorphisms in patients with colorectal cancer," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 83, no. 1, pp. 123-129, 2019.
- [29] K. Fujita, Y. Kubota, H. Ishida, and Y. Sasaki, "Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer," *World J Gastroenterol*, vol. 21, no. 43, pp. 12234-12248, 2015.