

KHẢO SÁT ĐA HÌNH ĐƠN GEN *IL17RA* *RS4819554* VÀ *TNFAIP3* *RS610604* Ở BỆNH NHÂN VẢY NẾN THÔNG THƯỜNG THỂ MẢNG

Phạm Thị Uyển Nhi^{1,✉}, Nguyễn Văn Thường², Nguyễn Trọng Hà¹

¹Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh

²Bộ môn Da Liễu – Trường Đại Học Y Hà Nội

Vảy nến là bệnh viêm mạn tính, tái phát chiếm tỉ lệ từ 2 - 3% trong dân số. Xác định các dấu ấn sinh học trong bệnh vảy nến là một yếu tố quan trọng giúp dự đoán đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh cũng như đưa ra lựa chọn điều trị tối ưu nhất. Mục tiêu nghiên cứu nhằm: 1) Khảo sát đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan của vảy nến thông thường thể mảng, 2) Xác định tỉ lệ và kiểu gen của các gen nhạy cảm bệnh vảy nến mảng ở người Việt Nam: *IL17RA* *rs4819554* và *TNFAIP3* *rs610604* và 3) Phân tích mối liên quan giữa các gen nhạy cảm của bệnh vảy nến: *IL17RA* *rs4819554* và *TNFAIP3* *rs610604* với các hình thái lâm sàng. Nghiên cứu thực hiện khảo sát trên 65 bệnh nhân vảy nến thông thường thể mảng. Kết quả nghiên cứu cho thấy: tỉ lệ bệnh nhân nam là 69,2%, tuổi trung bình nhóm bệnh là 40,82 ± 11,6 tuổi. *IL17RA* *rs4819554* có tỉ lệ GA cao nhất 46,2%, và *TNFAIP3* *rs610604* có kiểu gen tinh trùng chiếm gần 2/3 các kiểu gen còn lại. *TNFAIP3* *rs610604* có mối liên quan với độ nặng và tuổi khởi phát của bệnh.

Từ khóa: Đa hình đơn nucleotides, *IL17RA*, *rs4819554*, *TNFAIP3*, *rs610604*, vảy nến

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Với 125 triệu người mắc bệnh trên toàn thế giới, vảy nến là một bệnh lý viêm mạn tính, tái phát, thường gặp trong da liễu.¹ Bệnh chiếm tỉ lệ cao trong dân số 2 - 3% thế giới, tại Bệnh viện Da Liễu TP.HCM hàng năm có khoảng 40,000 - 50,000 lượt khám và điều trị ngoại trú. Vảy nến không chỉ gây tổn thương da mà còn hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân về mặt sức khỏe thể chất và tinh thần tương đương với các bệnh lý tim mạch và ung thư.² Chính vì vậy, việc tìm hiểu về bệnh qua cơ chế bệnh sinh là chìa khóa then chốt giúp tư vấn và kiểm soát bệnh. Bệnh sinh của vảy nến về cơ bản bao gồm sự tác động của ba yếu tố: di truyền – miễn dịch – môi trường, tuy nhiên, phức hợp này biểu hiện nhiều thể lâm sàng, tiên lượng và bệnh đồng mắc khác nhau

giữa mỗi bệnh nhân. Mặc dù ngày càng nhiều phương pháp mới điều trị ra đời, nhưng hiệu quả kiểm soát bệnh không giống nhau ở mỗi cá thể. Chính vì vậy, việc xác định các dấu ấn sinh học trong bệnh vảy nến là một yếu tố quan trọng giúp dự đoán đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh và đưa ra lựa chọn điều trị tối ưu nhất trong tương lai.

Trong vài năm gần đây, có nhiều biến thể gen góp phần vào bệnh sinh của bệnh vảy nến đã được xác định, trong đó có vai trò của yếu tố đa hình thái của một số gen nhạy cảm của bệnh vảy nến như *IL - 12B*, *IL - 13*, *IL - 23R*, *IL - 1B*, *IL - 10*, *IL - 21* và *TNF - α* từ đó tiên đoán về nguy cơ bệnh và tiên lượng trên từng cá thể về nguy cơ phát triển bệnh vảy nến khớp hay các bệnh đồng mắc khác, hay các nghiên cứu xác định các SNPs như *TNFR1B*, *TNFAIP3*, *HLA - C*, *IL - 17R*, *ERAP1* liên quan đến đáp ứng điều trị thuốc sinh học của bệnh nhân.^{3,4} Trong thương tổn vảy nến, *IL - 17A* và *IL - 17F* có vai trò kích hoạt các yếu tố tiền viêm lên trên tế bào

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Uyển Nhi,

Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Email: drphamthiuyennhi@gmail.com

Ngày nhận: 13/09/2020

Ngày được chấp nhận: 20/10/2020

keratinocyte và neutrophil. Nhiều đa hình gen phổ biến của họ IL - 17 liên quan đến tính nhạy cảm với các bệnh tự miễn, nhiễm trùng và viêm, trong đó có bệnh vẩy nến.⁵ Trong họ IL - 17, gen *rs4819554* điều hành đa hình đơn nucleotide allene vùng IL - 17RA. Năm 2015, nghiên cứu của tác giả Batalla và cộng sự cho thấy mối liên quan giữa gen này và yếu tố nguy cơ bệnh vẩy nến.⁶ Trong nghiên cứu khác của tác giả này đã cho thấy gen *rs4819554* liên quan đến tiên lượng đáp ứng tốt điều trị ức chế TNF α ở tuần 12 ($p = 0,01$) và 24 ($p = 0,04$). Tác giả nhận thấy rằng AA có tần suất đáp ứng điều trị cao hơn AG+GG sau 12 tuần điều trị ($p = 0,03$, OR = 1,86, CI 95% = 1,05 - 3,27). Đa hình đơn nucleotide *rs4819554* điều hành vùng IL17RA và tăng đáp ứng với các thuốc ức chế TNF α ở tuần thứ 12.⁵ Trong khi đó, gen TNFAIP3 mã hóa A20, một protein cảm ứng TNF α , có vai trò quan trọng trong việc điều hòa phản hồi âm tính tín hiệu NF - κ B, điều hòa miễn dịch âm tính cá protein, và điều hòa TNF dẫn đến chết theo chương trình và hoạt động ở nhiều bậc trong con đường tín hiệu NF - κ B.⁷ Những nghiên cứu cho thấy TNFAIP3 có thể là một trong các gen nguy cơ thường gặp trong một số bệnh lý liên quan đến miễn dịch, trong đó có bệnh vẩy nến ở người Châu Á. Một nghiên cứu khác của tác giả C. Zhang và cộng sự đã xác định *rs610604* không chỉ liên quan đến nguy cơ bệnh vẩy nến mà còn liên quan đến độ nặng của bệnh.⁸

Hiện nay, tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào để khảo sát tính đa hình thái của các gen trên bệnh vẩy nến, hình thái di truyền học trong bệnh vẩy nến của người Việt giúp hiểu rõ hơn về sinh bệnh học của bệnh vẩy nến dựa trên các hình thái kiểu gen của các gen nhạy cảm với bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm phân tích tính đa hình thái của một số gen trong bệnh vẩy nến từ đó góp phần trong sự hiểu biết về nền tảng di truyền học của người Việt Nam.

Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài “khảo sát đa hình đơn gen *IL17RA rs4819554* và *TNFAIP3 rs610604* ở bệnh nhân vẩy nến thông thường thể mảng” với mục tiêu sau:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan của vẩy nến thông thường thể mảng.

2. Xác định tỉ lệ và kiểu gen của các gen nhạy cảm bệnh vẩy nến mảng ở người Việt Nam: *IL17RA rs4819554* và *TNFAIP3 rs610604*.

3. Phân tích mối liên quan giữa các gen nhạy cảm của bệnh vẩy nến: *IL17RA rs4819554* và *TNFAIP3 rs610604* với các hình thái lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân vẩy nến được điều trị tại Bệnh viện Da Liễu TP.HCM

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh vẩy nến thông thường chủ yếu dựa vào lâm sàng, cụ thể thương tổn là thông thường hồng ban không thâm nhiễm, tróc vảy, có ≥ 1 trong các tính chất: Phân bố đối xứng; Ở mặt duỗi chi; Dấu hiệu Auspitz; Thương tổn giới hạn rõ; Vẩy trắng bạc. Những trường hợp không điển hình, chúng tôi tiến hành sinh thiết làm giải phẫu bệnh lý để chẩn đoán.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân đến khám hay nhập viện tại BV Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh được chẩn đoán vẩy nến.

Tuổi ≥ 18 .

Có bố và mẹ là người Việt Nam

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đang mang các bệnh lý cấp tính nặng

Tiền căn gia đình trực hệ (cha mẹ, con cái, anh chị em) mắc các bệnh lý tự miễn, di truyền, miễn dịch khác.

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: 11/2019 đến tháng 08/2020

Địa điểm: Tại Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh

Các bước tiến hành nghiên cứu

Chọn lựa bệnh nhân vào nghiên cứu

Sau khi khám sàng lọc để xác định bệnh theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu và ký tên vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu. Thu thập các biến số nghiên cứu qua hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm.

Biến số nghiên cứu

Các biến số như: tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ học vấn được thu thập qua hỏi bệnh sử. Biến số hoạt động thể lực được định nghĩa là tập thể dục và/hay thể hình dẫn đến tăng thông khí hay thân nhiệt trong thời gian ít nhất là 30 phút, có 4 mức độ hoạt động thể lực dựa theo số lần mỗi tuần. Biến số hút thuốc lá, uống rượu bia được chia thành 4 mức độ. Tiền sử gia đình vảy nến ghi nhận trong 3 thế hệ. Thời gian bệnh dựa trên chẩn đoán lần đầu tiên của bác sĩ chuyên khoa. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn như nhiễm khuẩn, yếu tố nội tiết, Stress tâm lý, sử dụng thuốc... Biến số bệnh đồng mắc ghi nhận các bệnh lý như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, tim mạch... Chỉ số độ nặng vảy nến (PASI) đánh giá dựa trên mức độ đỏ, dày và vảy của thương tổn và phân thành 3 độ: mức độ nhẹ PASI < 10, mức độ vừa: $10 \leq \text{PASI} < 20$ và mức độ nặng PASI ≥ 20 , Điểm chất lượng cuộc sống dựa trên bộ câu hỏi đánh giá mức độ ảnh hưởng triệu chứng da, ảnh hưởng công việc, sinh hoạt đã được Việt hóa. Biến số cận lâm sàng như công thức máu, AST, ALT, bilan lipid được thực hiện tại khoa xét nghiệm - BV Da Liễu TP.HCM. Giải trình tự gen được thực hiện tại Trung tâm Sinh

Học Phân Tử Đại Học Y Dược TP.HCM.

Phương pháp giải trình tự gen

Tách chiết DNA từ tế bào máu bằng Illustra Blood GenomicPrep Mini Spin Kit của hãng GE Healthcare. Kiểm tra độ tinh sạch bằng máy NanoDrop2000 (Thermo). Sử dụng phần mềm CLC Main Workbench v5.5 thiết kế cặp mồi đặc hiệu nhân bản gen MT - TL1 của DNA ty thể (mã số trong GenBank NC_012920,1), mồi được tổng hợp tại công ty Intergrated DNA Technologies, Mỹ. Thiết lập phản ứng PCR bằng cặp mồi đã được thiết kế với trình tự mồi xuôi và ngược lần lượt là 5' - CCTCCCTGTACGAAAGGACA - 3' và 5' - CACCCTGATCAGAGGAtinh trùngGAG - 3'. Điện di sản phẩm trên gel agarose 1,5% với đệm TBE 0,5X. Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit ExoSAP - IT® PCR Product Cleanup của Thermo Scientific. Sử dụng BigDye® Terminators V3.1 Cycle Sequencing của Applied Biosystems sử dụng một mồi xuôi hoặc ngược, sản phẩm sau đó được tủa và pha loãng với Hi - Di formamide trước khi cho vào đĩa 96 giải trình tự.

3. Xử lý số liệu

- Số liệu được nhập và quản lý bằng phần mềm Excel

- Số liệu được xử lý bằng lập trình R

- T - test, Anova test, Kwalis test được sử dụng để tìm sự khác biệt giữa 2 hay nhiều giá trị trung bình. χ^2 test, Fisher exact test được sử dụng để tìm sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Phân tích tương quan sử dụng tỷ suất chênh OR với khoảng tin cậy 95% CI.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh. Các xét nghiệm trong nghiên cứu tuân thủ theo đúng các quy trình, quy tắc phòng xét nghiệm. Nghiên cứu cũng đã được thông qua Hội đồng Đạo đức

trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội số: 66/GCN - HĐĐĐNCYSH ĐHYHN ngày 16 tháng 03 năm 2020,

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập và phân tích tính đa hình thái của các gen trên 65 bệnh nhân vảy nến thông thường thể mảng tại Bệnh viện Da Liễu TPHCM.

1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của bệnh nhân là $40,82 \pm 11,6$ tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 69,2%. Có 44,6% bệnh nhân có trình độ đại học trở lên. Nghề nghiệp cao nhất là lao động phổ thông chiếm 32,3%, 40% bệnh nhân có tập thể dục đều > 1 lần/tuần và 76,9% bệnh nhân không hút thuốc lá, tuy nhiên vẫn có 7,7% bệnh nhân hút thuốc lá hàng ngày và 13,8% bệnh nhân uống rượu bia thường xuyên. (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n = 65)

Tuổi	40,82 ± 11,6 (22 - 65)	Hoạt động thể lực	
Giới tính		Không tập thể dục	20 (30,8%)
Nam	45 (69,2%)	Tập thể dục không đều	19 (29,2%)
Nữ	20 (30,8%)	Tập thể dục đều ≤ 1 lần/ tuần	0 (0%)
Địa chỉ		Tập thể dục đều > 1 lần/ tuần	26 (40,0%)
TPHCM	38 (58,5%)	Hút thuốc lá	
Ngoài TPHCM	27 (41,5%)	Không bao giờ	50 (76,9%)
Học vấn		Trước đây đã từng hút	10 (15,4%)
Dưới cấp 1	0 (0%)	Hiện nay thỉnh thoảng hút	0 (0%)
Cấp 1	0 (0%)	Hút thuốc lá hàng ngày	5 (7,7%)
Cấp 2	4 (6,2%)	Uống rượu bia	
Cấp 3	30 (46,2%)	Không bao giờ	44(67,7%)
Đại học và sau đại học	31 (44,6%)	Hiếm khi	7 (10,8%)
Nghề nghiệp		Thỉnh thoảng	5 (7,7%)
Công nhân	4 (6,2%)	Thường xuyên	9 (13,8%)
Nhân viên văn phòng	17 (26,2%)	Bệnh đồng mắc	
Kinh doanh tự do	13 (20,0%)	Không	47 (72,3%)
Học Sinh - Sinh Viên	1 (1,5%)	Tăng huyết áp	5 (7,7%)
Nội trợ	6 (9,2%)	Đái tháo đường	3 (4,6%)
Lao động phổ thông	21 (32,3%)	Bệnh lý tim mạch	2 (3,1%)
Khác	3 (4,6%)	Rối loạn lipid máu	18 (27,7%)
		Khác	10 (15,4%)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có tuổi khởi phát là $27,92 \pm 10,24$ tuổi với thời gian

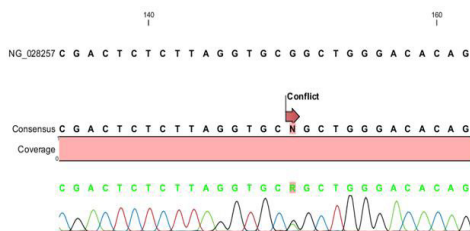
bệnh trung bình là $12,89 \pm 9,71$ năm. 26,2% bệnh nhân có tiền căn gia đình mắc bệnh vẩy nến. Có 40,0% bệnh nhân tập thể dục đều. Đánh giá yếu tố nguy cơ, chúng tôi nhận thấy chỉ có 7,7% trường hợp bệnh nhân hút thuốc lá hàng ngày và 13,8% bệnh nhân uống rượu thường xuyên. 52,3% bệnh nhân nhận thấy bệnh tái phát hoặc nặng hơn sau stress. Có đến 27,7% bệnh nhân vẩy nến đồng mắc tình trạng rối loạn lipid máu. Đánh giá mức độ nặng của bệnh bằng chỉ số PASI (Psoriasis Area Severity Index) trung bình là $21,31 \pm 12,85$ và chỉ số chất lượng cuộc sống là $15,06 \pm 7,61$. Đánh giá các chỉ số cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân vẩy nến cho thấy chỉ số Cholesterol trung bình là $4,66 \pm 1,09$ mmol/L và Triglyceride là $2,07 \pm 1,44$ mmol/L (Bảng 2)

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu (n = 65)

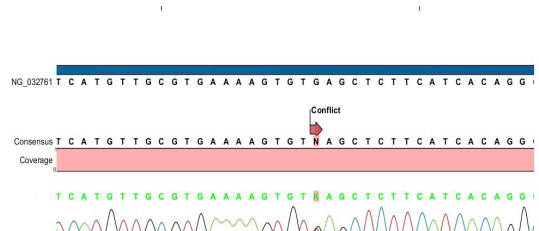
Thời gian bệnh (năm)	$12,89 \pm 9,71$ (1 - 46)		
Tuổi khởi phát (tuổi)	$27,92 \pm 10,24$ (8 - 60)	Yếu tố khởi phát	
Tiền căn gia đình		Không	17 (26,2%)
Có	17 (26,2%)	Nhiễm trùng	6 (9,2%)
Không	48 (73,8%)	Stress	34 (52,3%)
Chỉ số khối (BMI)	$23,51 \pm 3,76$ (15,43 - 31,51)	Thuốc	3 (4,6%)
Đánh giá độ nặng của bệnh (PASI)	$21,31 \pm 12,85$ (2,1 - 61,6)	Uống rượu	14 (21,5%)
Thang điểm chất lượng cuộc sống (DLQI)	$15,06 \pm 7,61$ (1 - 30)	Khác	5 (7,6%)
WBC (K/uL)	$8,93 \pm 2,72$ (4,44 - 22,4)	Cholesterol (mmol/L)	$4,66 \pm 1,09$ (2,24 - 8,53)
RBC (M/uL)	$5,03 \pm 0,52$ (3,79 - 6,81)	Triglyceride (mmol/L)	$2,07 \pm 1,44$ (0,52 - 9,54)
PLT (K/uL)	$264,45 \pm 59,97$ (118 - 455)	LDLc (mmol/L)	$3,09 \pm 0,89$ (1,19 - 6)

2. Phân bố kiểu gen của SNP IL17RA rs4819554 và TNFAIP3 rs610604

A



B



Hình 1. Kết quả giải trình tự SNP IL17RA rs4819554: ghi nhận được hai dạng kiểu gen là GA và GG (GA có hai sóng 1 đen và 1 xanh lá; GG có 1 sóng đen) (A: kiểu gen GA) và SNP TNFAIP3 rs610604: ghi nhận được hai dạng kiểu gen là GT và GG (GT có hai sóng 1 đen và 1 đỏ; GG có 1 sóng đen) (B: kiểu gen GT)

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự phân bố các kiểu gen khác nhau trên mỗi vị trí khác nhau. Trên gen *IL17RA* đoạn *rs4819554* có tỉ lệ GA cao nhất trên nhóm bệnh nhân vẩy nến chiếm 46,2%, kế đến là AA chiếm 36,9% và thấp nhất là GG với 16,9%. Trong khi đó, gen *TNFAIP3* đoạn *rs610604* kiểu gen tinh trùng có tỉ lệ cao gấp đôi GT lần lượt là 61,5% và 33,9% và GG chỉ chiếm 1 tỉ lệ rất nhỏ 4,6%.

Bảng 3. Tỉ lệ kiểu gen của các SNP *rs4819554* và *rs610604* (n = 65)

SNP	Kiểu gen	n	%
rs4819554	AA	24	36,9
	GA	30	46,2
	GG	11	16,9
rs610604	GG	3	4,6
	GT	22	33,9
	tinh trùng	40	61,5

3. Mối liên quan giữa đa hình đơn gen *IL17RA rs4819554* và *TNFAIP3 rs610604* với các đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi phân tích các yếu tố liên quan đến gen *rs4819554* bao gồm tiền căn gia đình, tuổi khởi phát và mức độ nặng của bệnh giữa các kiểu gen khác nhau, nhóm nghiên cứu chưa tìm ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các hình thái khác nhau của SNP *rs4819554*.

Bảng 4. Mối liên quan giữa đa hình đơn gen *IL17RA rs4819554* và các yếu tố lâm sàng

Đặc điểm	IL17RA <i>rs4819554</i>			P	
	AA n (%)	GA n (%)	GG n (%)		
Tiền căn gia đình	Có	6 (9,2)	9 (13,8)	2 (3,1)	0,608
	Không	18 (27,7)	21 (32,3)	9 (13,8)	
Độ nặng của bệnh	Nhẹ (PASI < 10)	4 (6,2)	4 (6,2)	3 (4,6)	0,666
	Trung bình (10 < PASI < 30)	16 (24,6)	17 (26,2)	6 (9,2)	
	Nặng (PASI > 30)	4 (6,2)	9 (13,8)	2 (3,1)	
Tuổi khởi phát	< 40 tuổi	21 (32,3)	26 (40,0)	8 (12,3)	0,485
	≥ 40 tuổi	3 (4,6)	4 (6,2)	3 (4,6)	

Tuy nhiên, khi đồng thời phân tích các yếu tố trên với gen *TNFAIP3* đoạn *rs610604*, kết quả cho thấy không có mối liên quan với tiền căn gia đình, nhưng ở mức độ nặng của bệnh cũng như tuổi khởi phát bệnh khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các hình thái gen khác nhau ($p < 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa đa hình đơn gen TNFAIP3 rs610604 và các yếu tố lâm sàng

Đặc điểm		TNFAIP3 rs610604			P
		GG n (%)	GT n (%)	tt n (%)	
Tiền căn gia đình	Có	0 (0)	5 (7,7)	12 (18,5)	0,471
	Không	3 (4,6)	17 (26,2)	28 (43,1)	
Độ nặng của bệnh	Nhẹ (PASI < 10)	2 (3,1)	1 (1,5)	8 (12,3)	0,041
	Trung bình (10 < PASI < 30)	1 (1,5)	13 (20,0)	25 (3,8)	
	Nặng (PASI > 30)	0 (0)	8 (12,3)	7 (10,8)	
Tuổi khởi phát	< 40 tuổi	1 (1,5)	20 (30,8)	34 (52,3)	0,034
	≥ 40 tuổi	2 (3,1)	2 (3,1)	6 (9,2)	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 65 bệnh nhân vẩy nến có độ tuổi trung bình của là $40,82 \pm 11,6$ tuổi thấp hơn của tác giả Batalla là $47,09 \pm 14,66$ tuổi⁶ tuy nhiên cao hơn nghiên cứu của tác giả Zhang C với độ tuổi trung bình $38,27 \pm 14,51$ tuổi.⁸ Điều đó cho thấy khi khảo sát các nhóm dân số nhất định, độ tuổi trung bình của nhóm sẽ khác nhau. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và hai tác giả còn lại đều có độ tuổi trung bình xoay quanh 40 tuổi. Khi khảo sát thời gian bệnh, kết quả cho thấy thời gian trung bình là $12,89 \pm 9,71$ năm, qua đó thể hiện đây là bệnh mạn tính tái phát nhiều lần nên bệnh nhân thường xuyên theo dõi điều trị với thời gian kéo dài. Khảo sát tuổi khởi phát, nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $27,92 \pm 10,24$ tuổi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Võ Quang Đình với tuổi khởi phát là $34,5 \pm 17,6$ ⁹ nhưng tương đương với nghiên cứu Zhang C ($30,45 \pm 15,47$ tuổi). Tỷ lệ bệnh nhân nam là 69,2% cao hơn nghiên cứu của tác giả Batalla A với tỷ lệ nam/nữ là 54%/46%⁶ và Zhang C với 58,1%. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 26,2% bệnh nhân có tiền căn gia đình vẩy nến là 26,2%, cao hơn của Zhang C là 19,3% nhưng thấp hơn của Batalla A 52%.^{6,8} Qua đó có thể thấy tiền căn gia đình ở các

nhóm nghiên cứu có thể có sự dao động khá cao. Đánh giá các đặc điểm lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số PASI trung bình tương đối cao $21,31 \pm 12,85$, với tỷ lệ bệnh nhân có vẩy nến trung bình bình – nặng là 83,1% cao hơn nhiều so với tác giả Zhang là 49%,⁸ có thể do tại Việt Nam, các bệnh nhân vẩy nến mức độ trung bình – nặng mới thường đến khám và điều trị tại các Bệnh viện lớn như Bệnh viện Da Liễu. Một trong những vấn đề quan trọng khi điều trị bệnh vẩy nến là tầm soát các bệnh đồng mắc. Chính vì vậy, chúng tôi khảo sát các yếu tố đồng mắc trên nhóm bệnh vẩy nến cho kết quả có đến 22,7% bệnh nhân có tình trạng rối loạn mỡ máu kèm theo và được phát hiện qua xét nghiệm bilan mỡ máu trên lâm sàng. Trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến, nhiều tác giả cho rằng nó có cùng con đường viêm hệ thống từ đó cho thấy vai trò quan trọng trong việc tầm soát cũng như theo dõi những bệnh đồng mắc kèm theo.

Trong cơ chế bệnh sinh hiện nay, vai trò của trục IL - 23/IL17 được nhấn mạnh và xem như là con đường then chốt dẫn đến bệnh sinh vẩy nến.¹⁰ Vì vậy, ngày càng có nhiều công trình nghiên cứu về vai trò của các SNP khác nhau trong các gen của họ IL17 cũng như là mối

liên quan giữa các SNP trong các gen mã hóa các cytokine IL17 hoặc các thụ thể của chúng. Nghiên cứu của chúng tôi giải mã đoạn đa hình đơn gen *IL17RA rs4819554* và cho kết quả có sự phân bố các kiểu gen khác nhau trong đó kiểu gen có tỉ lệ GA là 46,2%, kế đến là AA chiếm 36,9% và thấp nhất là GG với 16,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với tác giả Batalla A nghiên cứu đoàn hệ trên người Tây Ban Nha với các tỉ lệ GA 38,1%, AA 56,6% và GG 5,3%.⁶ Sự khác biệt này cho thấy ở những chủng tộc khác nhau sẽ có sự phân bố hình thái của các SNP khác nhau, qua đó cho thấy sự cần thiết của các nghiên cứu chuyên sâu về hệ gen trên từng dân tộc nhất định.

Tương tự với TNFAIP3 đoạn *rs610604*, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu gen tinh trùng chiếm tỉ lệ cao nhất là 61,5%, trong khi đó kiểu gen GT chỉ chiếm khoảng một nửa so tinh trùng là 33,9% còn kiểu gen GG chỉ có 4,6%. Nghiên cứu của tác giả Zhang C có tỉ lệ kiểu gen tinh trùng là 70,9% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và tỉ lệ GG + GT chỉ còn 29,1%.⁸ Tuy nhiên, sự khác biệt của nghiên cứu chúng tôi và của tác giả Zhang C không có ý nghĩa thống kê. Điều đó cho thấy, việc tác giả thực hiện trên nhóm người Hán, là chủng tộc người châu Á gần Việt Nam nên có thể có đặc điểm hình thái học của gen tương đồng.

Các nghiên cứu trước đây cho thấy kiểu gen AA của *IL17RA rs4819554* làm tăng biểu hiện một số protein và có vai trò trong việc điều hòa phản ứng viêm như tăng biểu hiện TNF và một số cytokine tiền viêm. Tác giả Johnston và cộng sự đã báo cáo về khả năng ức chế TNF làm ngăn chặn biểu hiện của IL - 17RC trên keratinocyte dẫn đến giảm đáp ứng mô với IL - 17A.¹⁰ Từ đó cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa TNF và IL - 17A trong việc hình thành những thương tổn vảy nến cũng như giải thích được lý do các biến thể gen IL - 17RA có liên quan đến đáp ứng các thuốc ức chế TNF.

Gen *rs4819554* liên kết với các đa hình điều chỉnh khác có thể dự đoán tác động gắn kết với các TFs (Lyc - 1 và Ik - 2) liên quan đến sự điều chỉnh biệt hóa của các tế bào Th17 thông qua việc thúc đẩy các gen xác định dòng Th17 (cũng tăng các cytokine IL - 17A, IL - 17F, IL - 21, IL - 22 và IL - 23R) và làm giảm biểu hiện các gen kìm hãm Th17.^{11,12} Sự gia tăng các cytokine Th17 làm thúc đẩy con đường IL - 23 / Th17 là cơ chế gây bệnh chính trong *rs4819554* G.⁵ Mặc dù vậy, nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi phân tích các genotype với các yếu tố như tuổi khởi phát, độ nặng của bệnh cũng như tiền căn gia đình, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu chúng tôi chưa đủ lớn.

Nghiên cứu chúng tôi cũng thực hiện trên đoạn gen TNFAIP3 mã hóa A20, một protein cảm ứng TNF α , có vai trò quan trọng trong việc điều hòa phản hồi âm tính tín hiệu NF - κ B, điều hòa miễn dịch âm tính cá protein, và điều hòa TNF dẫn đến chết theo chương trình và hoạt động ở nhiều bậc trong con đường tín hiệu NF - κ B.⁷ Qua phân tích các mối liên quan, chúng tôi nhận thấy đoạn *rs610604* có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với độ nặng của bệnh vảy nến, tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Zhang C và cộng sự. Cụ thể, trong nghiên cứu này, tác giả Zhang C đã cho thấy kiểu alen G và kiểu hình kiểu gen trội (GG + GT) liên quan đến nguy cơ bệnh vảy nến (OR = 1,53; p = 0,01 và OR = 1,68, p < 0,01). Trong đó, khi phân tích kiểu hình và kiểu gen của alen G và kiểu gen trội (GG + GT) đều liên quan đến độ nặng trên lâm sàng (lần lượt OR = 2,03, p = 0,001 và OR = 2,46, p < 0,001).⁸ Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy SNP *rs610604* có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tuổi khởi phát bệnh.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế như chưa đánh giá hết tất cả các gen nhạy cảm của bệnh vảy nến, và chưa có tỉ lệ từng kiểu gen ở nhóm đối tượng

không bị bệnh để đánh giá nguy cơ mắc bệnh. Cần các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá toàn diện trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 65 bệnh nhân vẩy nến thông thường thể mảng phân tích các đặc điểm đa hình thái của các gen nhạy cảm của bệnh, chúng tôi có một số kết luận sau:

Về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng: nhóm bệnh nhân nghiên cứu đa số là nam (69,2%), trung bình 40,82 ± 11,6 tuổi, lao động phổ thông chiếm 1/3. Tuổi khởi phát trung bình là 27,92 ± 10,24 tuổi, thời gian bệnh 12,89 ± 9,71 năm. 26,2% bệnh nhân có tiền căn gia đình, 27,7% bệnh nhân có rối loạn lipid máu. Độ nặng trung bình 21,31 ± 12,85 và chỉ số chất lượng cuộc sống là 15,06 ± 7,61.

Có sự phân bố các kiểu gen khác nhau trên mỗi vị trí khác nhau. *IL17RA rs4819554* có tỉ lệ GA cao nhất 46,2%, và *TNFAIP3 rs610604* có kiểu gen tinh trùng chiếm gần 2/3 các kiểu gen còn lại.

Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa *IL17RA rs4819554* và các đặc điểm lâm sàng. Tuy nhiên, *TNFAIP3 rs610604* lại có mối liên quan với độ nặng và tuổi khởi phát của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foundation, N.P. [cited October 1, 2015; Available from: https://www.psoriasis.org/cure_known_statistics.
2. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):401 - 407.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931 - 945.
4. Osmola - Mańkowska A, Teresiak - Mikołajczak E, Skrzypczak - Zielińska M,

Adamski Z. Genetic polymorphism in psoriasis and its meaning for the treatment efficacy in the future. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(4):331 - 337.

5. Batalla A, Coto E, Gómez J, et al. IL17RA gene variants and anti - TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(1):76 - 80,

6. Batalla A, Coto E, González - Lara L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms IL17RA rs4819554 and IL17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):111 - 115.

7. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin - editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol*. 2009;30(8):383 - 391.

8. Zhang C, Zhu KJ, Liu H, et al. The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(4):426 - 430,

9. Võ Quang Đình. Khảo sát yếu tố thuận lợi, lâm sàng và một số khác biệt lâm sàng giữa khởi phát sớm & muộn ở bệnh nhân vẩy nến nội trú. Luận văn thạc sĩ. 2010

10. Wang WJ, Yin XY, Zuo XB, et al. Gene - gene interactions in IL23/Th17 pathway contribute to psoriasis susceptibility in Chinese Han population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1156 - 1162.

11. Johnston A, Guzman AM, Swindell WR, Wang F, Kang S, Gudjonsson JE. Early tissue responses in psoriasis to the antitumour necrosis factor - α biologic etanercept suggest reduced interleukin - 17 receptor expression and signalling. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):97 - 107.

12. Wong LY, Hatfield JK, Brown MA. Ikaros sets the potential for Th17 lineage gene expression through effects on chromatin state in early T cell development. *J Biol Chem*. 2013;288(49):35170 - 35179.

Summary

EVALUATION THE POLYMORPHISM OF *IL17RA RS4819554* AND *TNFAIP3 RS610604* GENE IN PSORIASIS VULGARIS PATIENTS

Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease that accounts for 2 - 3% of the total population. This condition not only affects the skin but also the patient's quality of life. The pathogenesis of psoriasis is the combination of three fundamental factors: heredity, immunity and environment. Among these, genetic factors contribute 30%. Thus, the identification of biological markers in psoriasis is an important player in prediction of treatment response, prognosis of the disease as well as the most optimal treatment option. Identification of biomarkers in psoriasis is an important factor in prediction of treatment response, prognosis as well as contribution to the most optimal therapeutic treatment. The research objectives are: 1) Investigate the clinical manifestations and associated factors of psoriasis vulgaris, 2) Determine the prevalence and the susceptible genotype of the psoriasis vulgaris in Vietnamese patients: *IL17RA rs4819554* and *TNFAIP3 rs610604* and 3) Analysis of the relationship between the psoriatic susceptible genes: *IL17RA rs4819554* and *TNFAIP3 rs610604* with clinical morphologies. The study included 65 plaque psoriasis patients. The study results showed that the percentage of male patients was 69.2%, the average age of the disease group was $40,82 \pm 11.6$ years. *IL17RA rs4819554* had the highest GA rate at 46.2%, and *TNFAIP3 rs610604* had the tinh trùng genotype contributing nearly two thirds of the remaining ones. We suggest that *TNFAIP3 rs610604* was significantly associated with disease severity and age of onset.

Keywords: single - nucleotide polymorphism, *IL17RA*, *rs4819554*, *TNFAIP3*, *rs61060*, psoriasis vulgaris