

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE TNF-A(-308) G→A VỚI BỆNH BỤI PHỔI SILIC

Đào Xuân Đạt, Lê Thị Hương, Vũ Văn Quý, Lê Thị Kim Chung
Lê Thị Thanh Xuân, Phạm Thị Quân và Trần Huy Thịnh✉.

Trường Đại học Y Hà Nội

TNF- α (tumour necrosis factor) là một cytokine có vai trò trung tâm trong sinh lí bệnh của bệnh bụi phổi silic. Sự đa hình nucleotide trong vùng promoter của gen mã hóa TNF- α , đặc biệt là đa hình đơn nucleotide(SNP) được cho là có liên quan đến sự thay đổi nồng độ và hoạt tính của cytokine này và có thể dẫn tới tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic của các công nhân có nghề nghiệp tiếp xúc với bụi silica thường xuyên. Trong nghiên cứu này 78 bệnh nhân mắc bệnh bụi phổi silic và 103 công nhân có tiếp xúc với bụi silica không mắc bệnh bụi phổi silic được sử dụng để xác định tỉ lệ kiểu gen tại locus SNP TNF- α (-308)G→A bằng kĩ thuật enzyme cắt giới hạn (PCR-RFLP) và xác định mối liên quan giữa SNP này với bệnh bụi phổi silic. Kết quả cho thấy tỉ lệ kiểu gen AA, AG, GG ở nhóm bệnh là 0%, 12,8, 87,2% và ở nhóm chứng là 0%, 9,7%, 90,,3% . Phân tích giá trị OR(odds ratio) nhận được với khoảng tin cậy 95%CI cho thấy tại locus TNF- α (-308)G→A tỉ lệ kiểu gen GA so với kiểu gen GG có OR=1,368, 95%CI: 0,539-3,469. Kết quả này cho thấy SNP TNF- α (-308)G→A không liên quan đến bệnh bụi phổi silic.

Từ khóa: Silicosis, Bệnh bụi phổi silic, SNP TNF- α (-308) G→A, Tumour necrosis factor- α (TNF- α)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bụi phổi silic là bệnh xơ hóa phổi tiến triển không hồi phục gây ra bởi sự hít phải các tinh thể bụi silica trong môi trường làm việc, bệnh vẫn tiếp tục tiến triển dù không còn phơi nhiễm với bụi silica nữa.¹ Bệnh bụi phổi silic có ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và đã trở thành vấn đề sức khỏe nghề nghiệp toàn cầu đặc biệt ở các nước đang phát triển. Tại Trung Quốc có 24206 trường hợp bệnh bụi phổi silic mắc mới được chẩn đoán vào năm 2012, chiếm khoảng 88,28% tổng số trường hợp bệnh nghề nghiệp được báo cáo.^{2,3} Thiệt hại kinh tế do bệnh bụi phổi silic tác động trực tiếp là 8 tỷ nhân dân tệ mỗi năm (trích dẫn) và gián tiếp gây thiệt hại khoảng 20 tỷ nhân dân tệ mỗi năm ở Trung Quốc.⁴ Ở Việt Nam số trường hợp mắc bệnh

bụi phổi silic năm 2015 chiếm 15,3% trong tổng số trường hợp bệnh nghề nghiệp đc báo cáo. Trong năm 2016 có 325 trường hợp được chẩn đoán mới mắc bệnh bụi phổi silic chiếm 5,5% tổng số trường hợp đến khám tại các cơ sở khám chữa bệnh nghề nghiệp. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của bệnh bụi phổi silic liên quan đến tổng liều và cường độ phơi nhiễm với bụi silica, một vài trường hợp được chẩn đoán mắc bệnh bụi phổi silic lại cho thấy khuynh hướng di truyền có thể ảnh hưởng đến xơ hóa phổi.^{6,7} Cho đến nay bệnh sinh của bệnh bụi phổi silic vẫn chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên giả thuyết được nhiều người công nhận đó là bệnh sinh bệnh bụi phổi silic có liên quan tới các cytokines và các yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ các đại thực bào.^{8,9}

Gần đây, các gen di truyền có độ thấm thấp đã được công nhận có thể ảnh hưởng đến mức độ miễn cảm của bệnh bụi phổi silic. Một trong số đó là gen mã hóa cho yếu tố hoại tử u (TNF- α), là một chất trung gian phản ứng viêm đóng vai trò quan trọng trong phản ứng viêm

Tác giả liên hệ: Trần Huy Thịnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 09/09/2020

Ngày được chấp nhận: 02/10/2020

và đáp ứng miễn dịch.¹⁰ Có nhiều bằng chứng đã chỉ ra vai trò quan trọng của TNF- α trong phản ứng viêm do bụi silica và tiến triển mức độ xơ hóa phổi. Một số đa hình đơn nucleotide (SNPs) đã được xác định trong vùng promoter của gen mã hóa TNF- α . Trong số các SNP đó, TNF- α (-308) G \rightarrow A là một locus thường được nghiên cứu nhất. Cobertta và cộng sự đã nghiên cứu và công bố mối liên quan giữa SNP này với bệnh bụi phổi lần đầu vào năm 2002.¹¹ Năm 2012 Wang và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu bệnh chứng cho thấy sự liên quan giữa đa hình đơn gen TNF- α (-308) G \rightarrow A tới bệnh bụi phổi tuy nhiên kết quả vẫn còn chưa thống nhất, cần nghiên cứu thêm.¹² Hiện nay ở Việt Nam đa hình đơn TNF- α (-308) G \rightarrow A trên bệnh nhân bệnh bụi phổi silic vẫn là vấn đề còn bỏ ngỏ, chưa có công trình nghiên cứu nào đc tiến hành. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu chính: Xác định đa hình đơn nucleotide TNF- α (-308) G \rightarrow A trên các bệnh nhân bụi phổi silic và đánh giá mối liên quan giữa đa hình đơn này với bệnh bụi phổi silic.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

Nhóm bệnh: 78 người lao động trong các ngành nghề có phơi nhiễm silica được chẩn đoán xác định mắc bệnh bụi phổi silic đồng ý tham gia nghiên cứu tại các tỉnh Thái Nguyên, Hải Dương, Đồng Nai

Nhóm chứng: 103 người lao động trong ngành nghề có phơi nhiễm silica được chẩn đoán không mắc bệnh bụi phổi silic và đồng ý tham gia nghiên cứu tại các tỉnh Thái Nguyên, Hải Dương, Đồng Nai

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu

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

Dựa vào một nghiên cứu của L. Meily Kurniawidjaja.¹³ và cộng sự năm 2014, tần số alen A của đa hình đơn nucleotide TNF- α (-308) G \rightarrow A ở bệnh nhân bệnh bụi phổi silic là 13,45%, với Z=1,96, d=0,1. Tính ra cỡ mẫu tối thiểu n = 45. Chúng tôi quyết định chọn cỡ mẫu là 78.

Cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế, cần dựa vào nghiên cứu nào có sự tương đồng về chủng tộc vùng Châu Á.

Chỉ số nghiên cứu.

Tần số alen, tần số kiểu gen

Tuổi, tình trạng hút thuốc

Số năm phơi nhiễm

Quy trình nghiên cứu

Cả 2 nhóm đều được lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông bằng EDTA (1 mg/ml). Vận chuyển về Labo Trung tâm Viện đào tạo YHDP & YTCC, bằng hộp bảo quản mẫu lạnh

Tách chiết DNA

DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu theo kit THERMOFISHER. Sử dụng máy NanoDrop 2000c để đo nồng độ DNA và độ tinh sạch được xác định thông qua tỷ lệ A260/280.

Xác định kiểu gen

Sử dụng kỹ thuật PCR-RFLP

Đoạn DNA chứa SNP TNF- α (-308) G \rightarrow A trên vùng promoter của gen mã hóa TNF- α được khuếch đại với cặp mồi có trình tự:

Mồi xuôi:

5'-GAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3'

Mồi ngược:

5'-CCCCAAAAGAAATGGAGGCAAT-3'

Sản phẩm PCR thu được có kích thước 135bp. Thành phần phản ứng PCR (thể tích 12 μ L) gồm: 2,2 μ L H₂O, 6 μ L Taq DNA polymerase, 0,4 μ L mỗi xuôi, 0,4 μ L mỗi ngược, 3 μ L DNA. Chu trình nhiệt của phản ứng: 94°C trong 5 phút sau đó lặp lại 35 chu kỳ luân nhiệt: [94°C/30 giây, 57°C/40 giây, 72°C/30 giây], bước tiếp theo 72°C trong 5 phút. Bảo quản sản phẩm ở 15°C.

Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2% với điện thế 100V trong 30 phút.

Xác định SNP TNF- α (-308) G \rightarrow A bằng kỹ thuật enzyme cắt giới hạn NcoI. Thành phần phản ứng gồm: 1,5 μ l H₂O, 1 μ l Buffer, 0,5 μ l enzym NcoI và 8 μ l sản phẩm PCR. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở 37°C trong 12 giờ. Sau đó sản phẩm sau cắt enzym được điện di trên gel agarose 3% với điện thế 80V trong 60 phút và 120V trong 30 phút nhuộm gel trong ethylbromide 4 phút chụp trên máy Gel-Doc It. Các kiểu gen khác nhau sẽ cho kết quả số lượng, kích thước các băng khác nhau: kiểu gen GG cho 1 băng có kích thước 114 bp, kiểu gen AG cho 2 băng có kích thước lần lượt 114 bp, 135 bp, kiểu gen AA cho 1 băng có kích thước 135bp.

Ba mẫu bất kỳ được chọn đại diện giải trình tự gen để kiểm tra độ chính xác của phương pháp enzyme cắt giới hạn.

3. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm phân tích SPSS 20.0 để phân tích thống kê. Tỷ lệ kiểu gen và alen trong nhóm bệnh và nhóm chứng được so sánh bằng cách sử dụng kiểm định χ^2 hoặc test Fisher (kiểm định 2 phía). Tiến hành phân tích mối liên quan của kiểu gen với bệnh bụi phổi silic bằng hồi quy logistic đa biến để tính tỷ lệ chênh (OR) với khoảng tin cậy 95% (CI). Các đối tượng nghiên cứu được chia thành các nhóm dựa trên: nhóm tuổi (≤ 40 , 40-50, > 50). Nếu giá trị p

$< 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài là một nhánh của đề tài nhà nước "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học phân tử, yếu tố nguy cơ và ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán sớm bệnh bụi phổi silic tại Việt Nam". Đề tài tổng đã được thông qua hội đồng đạo đức mã số: 4218/HMUIRB phê duyệt vào ngày 16/11/2020. Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.

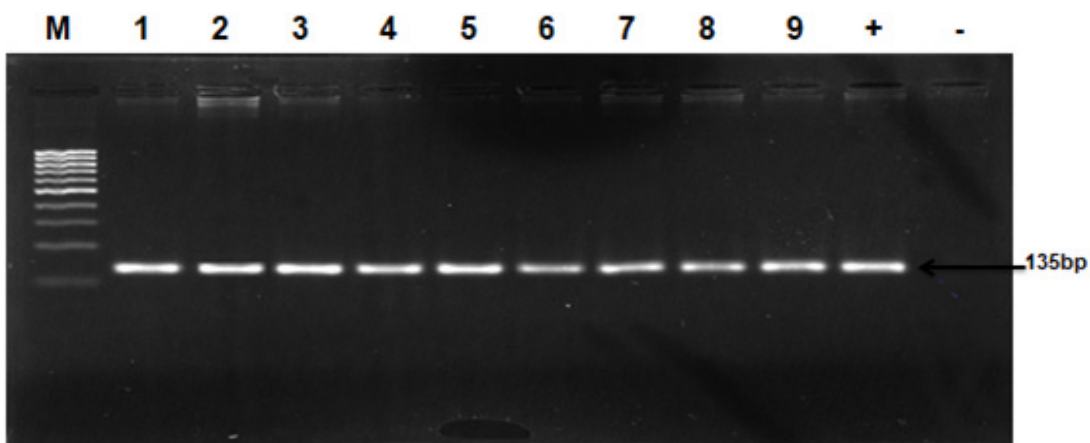
III. KẾT QUẢ

Tuổi trung bình của toàn bộ đối tượng tham gia nghiên cứu là $41,33 \pm 8,959$. Trong đó độ tuổi của nhóm bệnh nhân trong khoảng từ 26 đến 78 tuổi. Nhóm chứng có độ tuổi tương ứng trong khoảng từ 22 đến 60 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $43,81 \pm 10,086$, tuổi trung bình của nhóm chứng là $39,46 \pm 7,543$. Sự khác biệt giữa trung bình tuổi của 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,195$).

Thời gian phơi nhiễm bụi silica trung bình của các đối tượng tham gia nghiên cứu là $12,25 \pm 7,374$ năm. Thời gian phơi nhiễm trung bình của nhóm bệnh là $12,46 \pm 6,732$ năm, thời gian phơi nhiễm của nhóm chứng là $12,09 \pm 7,854$ năm. Không có sự khác biệt về thời gian phơi nhiễm bụi silica giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p = 0,174$).

Tỉ lệ đối tượng hút thuốc trong toàn bộ đối tượng tham gia nghiên cứu là 38,7% trong nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 44,9% và 34%. Không có sự khác biệt về tỉ lệ hút thuốc lá giữa hai nhóm bệnh và chứng ($p = 0,136$).

Kết quả điện di sản phẩm PCR và sản phẩm cắt enzyme được thể hiện trong hình 1 và hình 2.



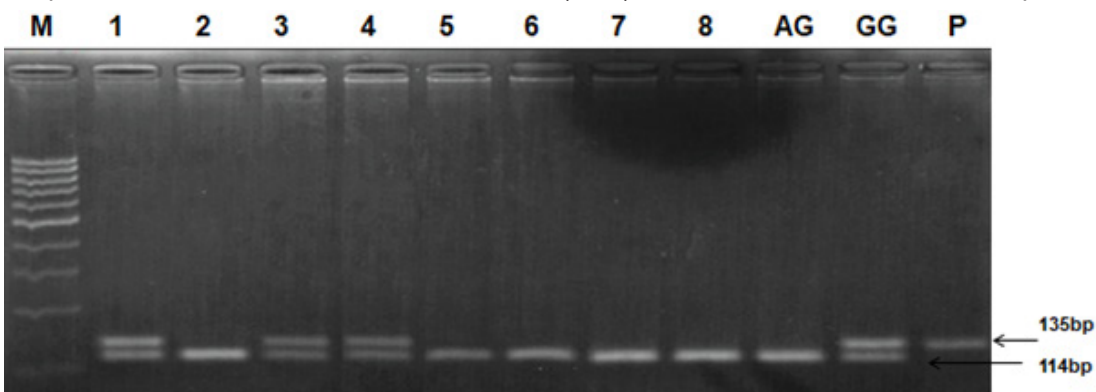
M: Marker 100 bp; (+): Chứng dương; (-): Chứng âm

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9: mẫu DNA bệnh nhân bệnh bụi phổi silic

Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR đoạn gen chứa SNP TNF- α (-308) G \rightarrow A ở bệnh nhân bụi phổi silic

Sản phẩm PCR-RFLP của các kiểu gen AG và GG (hình 2), trong nghiên cứu này của chúng tôi không phát hiện kiểu gen AA cả trên nhóm bệnh và nhóm đối chứng. Các mẫu có kiểu gen AG, GG xác định bằng PCR-RFLP được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen và so sánh với trình tự chuẩn của gen mã hóa TNF- α trên ngân hàng Genebank (NG_007462.1:g.4682 G>A). Kết quả giải trình tự thu được (hình 3) trùng khớp với kết quả xác định kiểu gen bằng phương pháp PCR-RFLP (hình 2).

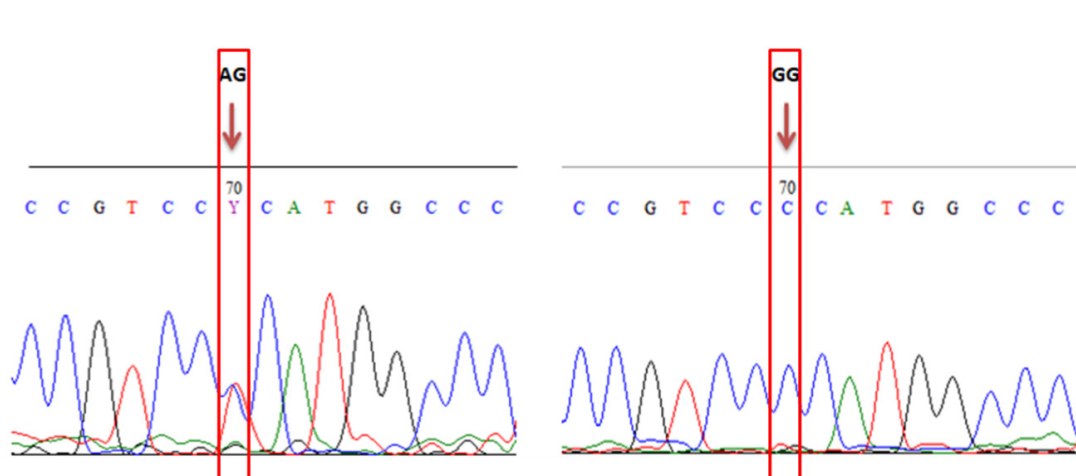
Kết quả xác định đa hình đơn nucleotide TNF- α (-308) G \rightarrow A trên bệnh nhân bệnh bụi phổi silic



M: Marker 100 bp; P: Sản phẩm PCR làm chứng không cắt enzyme; AG: Mẫu chứng có kiểu gen AG, GG: Mẫu chứng có kiểu gen GG, kiểu gen AG (1, 3, 4), kiểu gen GG (2, 5, 6, 7, 8).

Hình 2. Kết quả điện di sản phẩm enzyme cắt xác định đoạn gen chứa SNP TNF- α (-308)G \rightarrow A bằng enzyme NcoI ở bệnh nhân bệnh bụi phổi silic

bằng RFLP được thể hiện trong bảng 1. Tỷ lệ allele A chiếm 6,4%, allele G chiếm 93,6% ở nhóm bệnh. Tỷ lệ này cũng tương tự ở nhóm chứng, allele A chiếm 4,9% và allele G chiếm 95,1%. Sự phân bố tỷ lệ allele giữa 2 nhóm khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,521$. Tỷ lệ các kiểu gen



Hình 3. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR đoạn gen chứa SNP TNF- α (-308) G→A của các bệnh nhân mang kiểu gen AG và GG ở mẫu 1 và mẫu 2 (giải trình tự theo mỗi ngượç) kết quả giải trình tự theo chiều ngượç)

AA, AG, GG lần lượt là 0%, 12,8%, 85,9% ở nhóm bệnh và tương ứng là 0%, 9,7% 90,3% ở nhóm chứng. Sự phân bố các kiểu gen giữa 2 nhóm này chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,508$

Phân tích mối liên quan giữa SNP TNF- α (-308) G→A với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở (bảng 1). Kết quả cho thấy tần số alen A tại vị trí SNP TNF- α (-308) G→A ở nhóm bệnh nhân bệnh bụi phổi silic cao gấp 1,342 lần so với nhóm đối chứng (OR = 1,342; 95%CI = 0,545-3,310). Nhóm bệnh bụi phổi silic có kiểu gen AG cao hơn 1,368 lần so với nhóm đối chứng (OR = 1,368; 95%CI = 0,539-3,469) (Bảng 1). Tuy nhiên kết quả này cho thấy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê để khẳng định các kiểu gen AG, hay alen G làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở nhóm nghiên cứu.

Khi phân tích sâu mối liên quan giữa SNP TNF- α (-308) G→A với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic

Bảng 1. Phân bố của tần số alen và tần số kiểu gen của SNP TNF- α (-308) G→A và mối liên quan với nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic

Kiểu gen, kiểu alen	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR (95% CI)	p	
	n	%	n	%			
Kiểu alen	A	10	6,4	10	4,9	1,342 (0,545 - 3,310)	0,521
	G	134	93,6	186	95,1		
Kiểu gen	AA	0	0	0	0	1,368 (0,539 - 3,469)	0,508
	AG	10	12,8	10	9,7		
	GG	68	87,2	93	90,3		
AG với GG	AG	10	12,8	10	9,7	1,368 (0,539 - 3,469)	0,508
	GG	68	87,2	93	90,3		

ở nhóm có hút thuốc lá, cũng như thời gian phơi nhiễm bụi silica >10 năm trên nhóm bệnh và nhóm chứng đều cho thấy kiểu gen AG ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng (tương ứng $OR=3,853$)

95%CI: 0,741-19,995 và $OR= 1,944$; 95%CI = 0,571-6,619) (bảng 2). Tuy nhiên kết quả này cho thấy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê để khẳng định kiểu gen AA và AG làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở trên nhóm có hút thuốc lá và nhóm có thời gian phơi nhiễm bụi silica >10 năm.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên nhóm bệnh gồm 78 bệnh nhân và nhóm chứng gồm 103 công nhân với độ tuổi, năm phơi nhiễm tương ứng với nhóm bệnh. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $41,33 \pm 8,959$ và sự khác biệt giữa độ tuổi trung bình của 2 nhóm bệnh và nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, nhóm bệnh và nhóm chứng có sự tương đồng về độ tuổi và tuổi trung bình, đồng thời sự phân bố các nhóm tuổi ở nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình tương đồng với các nghiên cứu trước đó về bệnh bụi phổi silic.^{12,14}

Thời gian phơi nhiễm bụi silica trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây.¹² Tuy nhiên khoảng thời gian phơi nhiễm trung bình bệnh nhân bụi phổi silic chủ yếu thuộc nhóm có thời gian phơi nhiễm >10 năm. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước đó đã thực hiện của tác giả Mandryck J. và cs cũng như tác giả Lê Thị Hằng và cs.¹⁴

Kết quả nghiên cứu của Wang Yong Wei và cs trên quần thể người Trung Quốc cho thấy đã hình đơn TNF- α (-308) G→A không có mối liên quan đến bệnh bụi phổi silic. Tuy nhiên khi phân tích hồi quy đa biến trên các nhóm yếu tố nguy cơ như tiền sử hút thuốc, thời gian phơi nhiễm bụi silica, BMI, uống rượu lại cho thấy kiểu gen AA, AG làm tăng nguy cơ mắc

bệnh bụi phổi silic trên những nhóm đối tượng này ($OR = 2,8$; 95%CI = 1,1 - 7,5, $p = 0,038$).¹² Nghiên cứu khác của Elizabeth L. Corbett và cs trên quần thể người Nam Phi đã chỉ ra rằng kiểu gen AA và AG làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic mức độ nặng.¹¹ Nghiên cứu phân tích tổng hợp (meta analysis) của Li-teng-Yang và cs tiến hành phân tích tổng hợp của 9 nghiên cứu bệnh chứng với 730 bệnh nhân bụi phổi silic và 2429 đối tượng nhóm đối chứng trên quần thể người Trung Quốc đã chỉ ra kiểu gen AA và AG làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic chung ($OR = 8,95$; 95%CI = 7,52 - 10,67, $p < 0,01$), alen A làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở các công nhân tiếp xúc với bụi silica ($OR = 1,4$; 95%CI = 1,11 - 1,78) bên cạnh đó nghiên cứu cũng chỉ ra alen A làm tăng nguy cơ mắc bệnh ở cả công nhân ở khu vực phía Nam và phía Bắc Trung Quốc.¹⁵ Nghiên cứu của L. Meily Kurniawidjaja và cs trên quần thể người Indonesia chỉ ra rằng cả alen A và kiểu gen AA, AG đều làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic trên nhóm công nhân tiếp xúc với bụi silic (tương ứng $p = 0,032$ và $p = 0,02$), ngoài ra nghiên cứu cũng chỉ ra các đối tượng mang alen A và kiểu gen AA, AG làm tăng sản xuất cytokine TNF- α hơn so với các đối tượng không mang kiểu alen và kiểu gen đó.¹³ Trong nghiên cứu này của chúng tôi SNP- α (-308) G→A không làm tăng nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic. Có sự khác nhau trong kết quả nghiên cứu giữa chúng tôi và giữa các tác giả có thể do sự khác biệt về quần thể nghiên cứu giữa người châu Á, da đen và da trắng. Nguyên

nhân khác có thể do sự hạn chế về cỡ mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác nhau về kiểu gen có ảnh hưởng đến biểu hiện kiểu hình của bệnh bụi phổi silic cần tiến hành nghiên cứu thêm bằng một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Xác định được tỉ lệ kiểu gen AA: 0% AG: 12,8% GG: 85,9% ở nhóm bệnh, tỉ lệ kiểu gen AA: 0%, AG: 9,7%, GG: 90,3% ở nhóm chứng và không có sự khác biệt về các tỉ lệ kiểu gen giữa hai nhóm này. Tần số alen A và alen G của SNP α (-308) G→A là 4,9% , 95,1% ở nhóm đối chứng và 6,4%, 92,3% ở nhóm bệnh. Tóm lại locus SNP TNF- α (-308) G→A không liên quan đến nguy cơ mắc bệnh bụi phổi silic ở công nhân Việt Nam ở mẫu nghiên cứu này.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Nhà nước “Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học phân tử, yếu tố nguy cơ và ứng dụng kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán sớm bệnh bụi phổi silic tại Việt Nam” chủ nhiệm đề tài: GS.TS Lê Thị Hương. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện phổi TW, Labo Trung tâm viện Y học dự phòng và Y tế công cộng, Bộ môn Hóa sinh, Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế. *Hướng dẫn chẩn đoán, giám định suy giảm khả năng lao động do bệnh bụi phổi silic nghề nghiệp*. In: Bộ Y Tế, ed2016:4.
2. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379(9830):2008-2018.
3. Lap Ah Tse JCD, Minghui Chen, Yuewei Liu. Prediction models and risk assessment for silicosis using a retrospective cohort study among workers exposed to silica in China.

Scientific Reports. 2015;5(10):1-9.

4. Xia Y, Liu J, Shi T, Xiang H, Bi Y. Prevalence of pneumoconiosis in Hubei, China from 2008 to 2013. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(9):8612-8621.

5. Đỗ Phạm Hàm. *Vệ sinh môi trường lao động*. Nhà xuất bản lao động-xã hội 2010.

6. Qian H, Song Z, Wang M, et al. Association of transforming growth factor- β 1 gene variants with risk of coal workers' pneumoconiosis. *J Biomed Res*. 2010;24(4):270-276.

7. Bian LQ, Mao L, Shi J, Bi Y. Polymorphisms in cyclooxygenase-2 gene and risk of developing coal workers' pneumoconiosis: a case-control study. *Am J Ind Med*. 2014;57(8):866-871.

8. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environmental health perspectives*. 2000;108 Suppl 4(Suppl 4):675-684.

9. Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel DP, Simeonova P, Luster MI. Cytokine polymorphisms in silicosis and other pneumoconioses. *Mol Cell Biochem*. 2002;234-235(1-2):219-224.

10. Gowers I, Walters K, Kiss-Toth E, Read R, Duff G, Wilson A. Age-related loss of CpG methylation in the tumor necrosis factor promoter. *Cytokine*. 2011;56:792-797.

11. Corbett EL, Mozzato-Chamay N, Butterworth AE, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):690-693.

12. Wang YW, Lan JY, Yang LY, Wang De J, Kuang J. TNF-alpha and IL-1RA polymorphisms and silicosis susceptibility in Chinese workers exposed to silica particles: a case-control study.

Biomed Environ Sci. 2012;25(5):517-525.

13. Kurniawidjaja LM. Silicosis and its progress influenced by genetic variation on TNF-alpha locus- 308, TNF-alpha and IL-10 cytokine on cement factory workers in Indonesia. *Pak J Biol Sci.* 2014;17(3):419-423.

14. Hằng LT. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ bệnh học bụi phổi-silic ở công nhân sản xuất

vật liệu xây dựng và hiệu quả biện pháp can thiệp. In: *Trương Việt Dũng BTT, ed: Học Viện Quân Y*; 2007:159.

15. Li Z, Xue J, Yan S, Chen P, Chen L. Association between tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism and silicosis susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e76614.

SUMMARY

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS TNF- α (-308)G \rightarrow A AND SILICOSIS IN VIETNAMESE WORKERS

The TNF- α (tumour necrosis factor) is a cytokine that plays a role central in pathophysiology of silicosis. It is general belived polymorphisms in promoter region of TNF- α -encoding gene, in particular single nucleotide polymorphism involved in changing concentrations and activity of this cytokine. Therefore, the genetic polymorphism in promoter region of TNF- α -encoding gene could increase the silicosis susceptibility. In this study, 78 silicosis cases and 103 healthy controls who have had exposure to silica particles were recruited and analyzed to identify the genotype frequencies at SNP loci TNF- α and analyzed to identify the genotype frequencies at SNP TNF- α (-308)G \rightarrow A using PCR-RFLP method. The data were analyzed to determine the association beetwenloci TNF- α (-308) G \rightarrow A and susceptibility to silicosis. The result shows that the genotype frequencies at SNP TNF- α (-308) G \rightarrow A in the cases group: AA (0%), AG(12.8%), GG(87.2%); in control group: AA(0%), AG(9.7%), GG(90.3%). The OR analysis of gene carrying the AG genotype compared with GG genotype indicated that the SNPlociTNF- α (-308)G \rightarrow A had no effect on silicosis susceptibility (OR=1.368, 95%CI: 0.539-3.469).

Keywords: Silicosis, SNP TNF- α (-308) G \rightarrow A, Tumour necrosis factor- α (TNF- α)