

NGHIÊN CỨU TÍNH ĐA HÌNH GEN *FCN2* VÀ NỒNG ĐỘ PROTEIN FICOLIN-2 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Đỗ Quyết¹, Ngô Trường Giang¹, Nguyễn Thanh Huyền²
Hoàng Văn Tổng¹, Nguyễn Linh Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của đa hình gen *FCN2* và nồng độ protein ficolin-2 đối với rối loạn sinh lý bệnh trong bệnh sốt xuất huyết Dengue. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 278 bệnh nhân (BN) sốt xuất huyết Dengue trong vụ dịch năm 2017 được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Ficolin-2 huyết thanh nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng (trung vị 2.856 so với 1.994 ng/ml) và nhóm sốt xuất huyết Dengue (Dengue Haemorrhagic Fever - DHF) cao hơn so với sốt xuất huyết Dengue có các dấu hiệu cảnh báo (Dengue with Warning Signs - DWS) (trung vị 3.087 so với 2.181 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). 6 điểm đa hình đơn nucleotit -986G>A, -902C>A, -602G>A, +6031A>G, +6220T>G, +6424G>T đã được khảo sát và phân tích thống kê, khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kiểu gen hiếm giữa các nhóm nghiên cứu. **Kết luận:** Nghiên cứu đã ủng hộ giả thuyết nhóm BN với kiểu gen hoặc nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh thấp sẽ nhạy cảm hơn với bệnh sốt xuất huyết Dengue.

* Từ khóa: Sốt xuất huyết Dengue; Ficolin-2; *FCN2*; Đa hình đơn nucleotit.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue là một thách thức rất lớn đối với sức khỏe cộng đồng do virus dengue (Dengue virus - DENV) gây ra [2]. Virus Dengue thuộc họ Flaviviridae có 4 týp huyết thanh (DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4) [3]. Nhiễm virus thứ phát với một trong 4 týp huyết thanh này có thể dẫn đến một loạt các triệu chứng lâm sàng [4]. Tổ chức Y tế Thế giới phân loại mức độ sốt xuất huyết Dengue thành sốt xuất huyết Dengue (Dengue Haemorrhagic Fever - DHF), sốt xuất huyết Dengue có các dấu hiệu cảnh báo (Dengue with Warning Signs - DWS) và

sốt xuất huyết Dengue nặng (Severe Dengue - SD). BN mắc DHF sẽ bị sốt nhanh, nhức đầu dữ dội, đau cơ, đau khớp, xét nghiệm dương tính với virus Dengue, các biểu hiện xuất huyết, chảy máu cam và chảy máu lợi. DWS bao gồm tất cả triệu chứng của DHF và ngoài ra là đau bụng hoặc tăng cảm giác đau, chảy máu niêm mạc, nước tiểu < 500 ml/24 giờ, nôn kéo dài, hematocrit tăng, số lượng tiểu cầu giảm nhanh chóng. SD được đặc trưng bởi các triệu chứng của DWS và tụt huyết áp, chảy máu nhiều, suy đa tạng [5, 6]. Có nhiều yếu tố liên quan đến cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết Dengue,

¹Học viện Quân y

²Học viện Kỹ thuật Quân sự

Người phản hồi: Hoàng Văn Tổng (hoangvantong@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 09/4/2020

Ngày bài báo được đăng: 20/7/2020

các thành phần của virus Dengue và vật chủ. Trong những năm qua, có rất nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết Dengue, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh của bệnh vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Một trong các giả thuyết quan trọng và được nhiều người công nhận, giải thích cho cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết Dengue liên quan đến các yếu tố miễn dịch, trong đó có vai trò của hệ thống bổ thể và các yếu tố kích hoạt.

Bổ thể là một phần quan trọng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Bổ thể phải được kích hoạt trước khi thực hiện chức năng của chúng. Có ba con đường hoạt hóa hệ thống bổ thể. Con đường lectin là con đường được phát hiện muộn nhất liên quan đến nồng độ và chức năng của hai loại protein lectin, đó là ficolin và mannose binding lectin [7]. Có một số nghiên cứu về con đường lectin đã chỉ ra mối quan hệ chặt chẽ giữa nồng độ và chức năng của protein ficolin một số bệnh như bệnh thấp khớp, bệnh phong và sốt rét [8, 9, 10]. Tuy nhiên, vai trò của ficolin trong bệnh sinh sốt xuất huyết vẫn chưa được đề cập đến.

Ficolin đóng vai trò thụ thể nhận dạng liên kết với các phân tử đặc hiệu trên bề mặt tác nhân và kích hoạt phản ứng miễn dịch bằng cách khởi động con đường con hoạt hóa bổ thể. Ở người có 3 loại ficolin: ficolin-1 (M-Ficolin), ficolin-2 (L-Ficolin) và ficolin-3 (H-Ficolin) được mã hóa bởi các gen *FCN1*, *FCN2* và *FCN3* [11]. 3 protein có chức năng và tác dụng khác nhau đối với các tế bào và mô khác nhau. Gen *FCN2* mã hóa cho protein ficolin 2 bao gồm 8 exon nằm trên nhiễm sắc thể số 9.

Mối quan hệ chặt chẽ giữa một đa hình của gen *FCN2* và nồng độ ficolin-2 huyết thanh đã được xác minh, chẳng hạn như vị trí -986G> A, -602G>A và -4A>G trong vùng quảng bá và ở +6359C>T, +6424G>T trong exon 8. Nồng độ huyết thanh ficolin-2 thấp và đa hình gen *FCN2* có liên quan đến một số bệnh truyền nhiễm như nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ em và bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn ở người lớn [13]. Do đó, nồng độ ficolin-2 trong huyết thanh và đa hình gen *FCN2* có thể liên quan tới một loạt các rối loạn sinh lý bệnh trong sốt xuất huyết Dengue. Để trả lời cho câu hỏi đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá vai trò các đa hình gen FCN2 và nồng độ protein ficolin-2 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh sốt xuất huyết Dengue.*

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 278 BN sốt xuất huyết Dengue được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 năm 2017. BN được phân loại thành 2 nhóm gồm: nhóm DHF (n = 171) và nhóm DWS (n = 107).

Tất cả BN được chẩn đoán dựa theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết của Bộ Y tế” năm 2011. Các đặc điểm như tuổi, giới tính và dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng của BN được thu thập và lập bảng thống kê.

- Nhóm chứng: 200 người hiến máu tình nguyện. Xét nghiệm HbsAg (-), anti-HCV (-) và anti-HIV (-).

2. Vật liệu nghiên cứu

- Hóa chất nghiên cứu: Bộ kit mini QIAamp Blood, Master Mix (Promega), mồi nhân gen *FCN2*, bộ kit ELISA ficolin-2, ethanol 100%, nước deion.

- Dụng cụ, thiết bị nghiên cứu: Bộ pipet bán tự động, máy ly tâm, máy nhân gen PCR, máy đọc ELISA và các vật liệu tiêu hao cần thiết.

3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

* Các bước tiến hành:

- Tách chiết DNA:

DNA bộ gen được tách chiết từ các mẫu máu toàn phần của nhóm BN và nhóm chứng bằng bộ kit mini QIAamp Blood (Qiagen GmbH, Hilden, Đức). Các bước tách chiết theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Xác định kiểu gen *FCN2*:

Tập trung vào các đa hình ở 2 vùng của gen *FCN2* với 2 đoạn gen được nhân lên: Promer + exon 1 và exon 7 + 8. Các đoạn mồi đã được sử dụng để khuếch đại gồm: Forward primer 5'-ATT GAA GGA AAA TCC GAT GGG-3', Reverse primer 5'-GAA GCC ACC AAT CAC GAA G-3' đối với Promer + exon1; Forward primer 5'-CCA GCT CCC ATG TCT AAA GG-3', Reverse primer 5'-TTA CAA ACC GTA GGG CCA AG-3' cho exon 7 + 8. Phản ứng nhân gen được thực hiện trong 25 μ l thể tích hỗn hợp phản ứng chứa 1X Master Mix (Promega), 0,25 mM của mỗi mồi và 50 ng DNA genomic. Chu kỳ nhân gen được thực hiện như sau: biến tính ở

95°C trong 5 phút, 40 chu kỳ: biến tính 94°C trong 30 giây, gắn mồi 56°C trong 30 giây, tiếp theo kéo dài chuỗi ở 72°C trong 30 giây và hoàn thành phản ứng ở 72°C trong 5 phút. Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng phương pháp tinh sạch sử dụng ethanol và được giải trình tự Sanger bởi Công ty Cổ phần Kỹ thuật và Sinh học Ứng dụng Việt Nam.

- Định lượng ficolin-2:

Nồng độ ficolin-2 trong huyết thanh của các đối tượng nghiên cứu được đo bằng bộ kit ELISA ficolin-2 ở người (Hycult Biotech, Frontstraat 2a 5405 PB Uden, Hà Lan). Các bước tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

* Phân tích thống kê:

Dữ liệu đã được thống kê bởi Microsoft office Excel-2010 được phân tích bởi phần mềm SPSS 20.0 và mức ý nghĩa được đặt ra là $p < 0,05$. Dữ liệu lâm sàng và dịch tễ được tính toán giá trị trung bình và khoảng giao động cho các biến liên tục. Các biến định tính được trình bày dưới dạng giá trị phần trăm. Mann Whitney U test được sử dụng để phân tích mối liên quan giữa nồng độ ficolin-2 trong huyết thanh và kiểu gen, haplotype trong các nhóm lâm sàng khác nhau. Chi-square và Fisher test được sử dụng để xác định sự khác biệt về tần số alen và phân bố kiểu gen trong các nhóm lâm sàng. Phần mềm Arlequin v.3.5.1.2 được sử dụng để lập bảng haplotype. Tần số các kiểu gen và haplotype được xác định bằng cách đếm đơn thuần.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

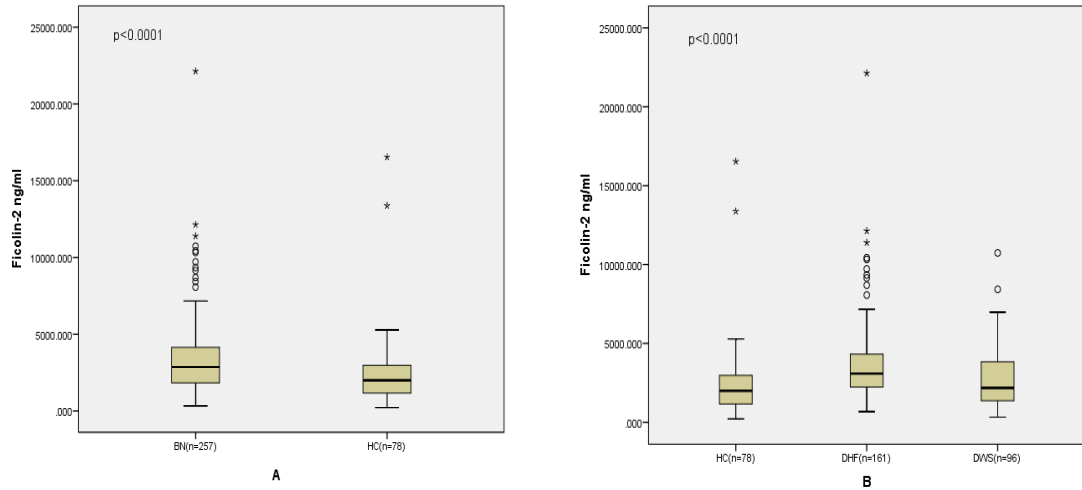
1. Đặc điểm BN sốt xuất huyết Dengue

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm		Nhóm DHF	Nhóm DWS	p
Tuổi: trung vị (nhỏ nhất - lớn nhất)		31 (14 - 81)	31 (13 - 68)	NS
Giới (n, %)				NS
Nam		82 (47,7)	48 (44,9)	
Nữ		89 (52,3)	59 (55,1)	
Vi sinh vật (n, %)				
NS1	Dương tính	152 (88,9)	93 (86,9)	NS
	Âm tính	16 (9,4)	10 (9,3)	
	Không xác định	3 (1,7)	4 (3,7)	
IgM	Dương tính	28 (16,4)	27 (25,2)	NS
	Âm tính	138 (80,7)	75 (70,1)	
	Không xác định	5 (2,9)	5 (4,7)	
IgG	Dương tính	30 (17,5)	31 (29,0)	0,024
	Âm tính	136 (79,6)	71 (66,4)	
	Không xác định	5 (2,9)	5 (4,7)	
Xuất huyết (n, %)				< 0,001
Không		137 (80,1)	46 (43,0)	
Có		34 (19,9)	61 (57,0)	
Tổn thương gan				
GOT trung vị (nhỏ nhất - lớn nhất) (U/l)		61,8 (18 - 369,2)	108,3 (20,5 - 2.322)	< 0,001
GPT trung vị (nhỏ nhất - lớn nhất) (U/l)		39 (8 - 301)	73,8 (8,6 - 992,3)	< 0,001
Huyết học				
Trung vị hồng cầu (nhỏ nhất - lớn nhất) (T/l)		4,6 (2,8 - 6,81)	4,75 (2,88 - 7,17)	0,048
Trung vị bạch cầu (nhỏ nhất - lớn nhất) (G/l)		3,43 (1 - 14,6)	3,38 (1,19 - 17,29)	NS
Trung vị tiểu cầu (nhỏ nhất - lớn nhất) (G/l)		88,7 (19 - 316)	60 (8 - 1.100)	< 0,001
Trung vị hematocrit (nhỏ nhất - lớn nhất) (L/l)		0,40 (0,27 - 0,53)	0,407 (0,24 - 0,52)	NS

Ở nhóm DHF, tỷ lệ BN có xuất huyết thấp hơn nhóm DWS (19,9% so với 57,0%, $p < 0,001$). Hoạt độ enzyme GOT và GPT trong huyết tương của nhóm DWS cao hơn nhóm DHF (lần lượt 108,3 và 73,8 U/l so với 61,8 và 39 U/l; $p < 0,001$). Số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm DWS giảm thấp hơn nhóm DHF (60 so với 88,7 G/l; $p < 0,001$).

2. Nồng độ ficolin-2 huyết thanh của các nhóm nghiên cứu



Hình 1: Nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh các nhóm bệnh và nhóm chứng.

Ở hình 1A, nồng độ ficolin-2 ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng (trung vị 2.856 so với 1.994 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Ở hình 1B, nồng độ ficolin-2 ở 2 nhóm DHF và DWS đều cao hơn so với nhóm chứng (trung vị lần lượt 3.087 và 2.181 so với 1.994 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Nồng độ ficolin-2 ở nhóm DHF cao hơn so với nhóm DWS (trung vị 3.087 so với 2.181 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

3. Mối liên quan giữa tần suất alen và kiểu gen FCN2 với thể lâm sàng của các nhóm nghiên cứu

Bảng 2: Mối liên quan giữa tần suất alen và kiểu gen FCN2 với thể lâm sàng của các nhóm nghiên cứu.

Kiểu gen và alen	Nhóm bệnh (n,%)			Nhóm chứng (4) (n = 200)	p value [#]	OR
	DHF (1) (n = 171)	DWS (2) (n = 107)	Tổng (3) (n = 278)			
Promoter						
rs3124952(-986G/A)						
GG	111 (84,7)	77 (86,5)	188 (85,5)	134 (79,8)	Reference	
GA	18 (13,7)	10 (11,2)	28 (12,7)	31 (18,5)	NS	
AA	2 (1,6)	2 (2,3)	4 (1,8)	3 (1,7)	NS	
G	240 (91,6)	164 (92,1)	404 (91,8)	299 (89,0)	Reference	
A	22 (8,4)	14 (7,9)	36 (8,2)	37 (11,0)	NS	

TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 5-2020

rs3811143(-902G/T)						
CC	115 (74,2)	70 (70,0)	185 (72,5)	138 (79,3)	Reference	
AC	37 (23,9)	29 (29,0)	66 (25,9)	34 (19,5)	NS	
AA	3 (1,9)	1 (1,0)	4 (1,6)	2 (1,2)	NS	
C	267 (86,1)	169 (84,5)	436 (85,5)	310 (89,1)	Reference	
A	43 (13,9)	31 (15,5)	74 (14,5)	38 (10,9)	NS	
rs3124953(-602G/A)						
GG	155 (97,5)	100 (98,0)	255 (97,7)	163 (93,1)	Reference	
GA	4 (2,5)	2 (2,0)	6 (2,3)	12 (6,9)	NS	
AA	0	0	0	0	NA	
G	314 (98,7)	202 (99,0)	516 (98,9)	338 (96,7)	Reference	
A	4 (1,3)	2 (1,0)	6 (1,1)	12 (3,4)	NS	
Exon 8						
rs11103563 (+6031A/G)	103 (66,0)	65 (66,3)	168 (66,1)	109 (58,6)		
AA	43 (27,6)	25 (25,5)	68 (26,8)	72 (38,7)	Reference	
AG	10 (6,4)	8 (8,2)	18 (7,1)	5 (2,7)	NS	
GG	249 (79,8)	155 (79,1)	404 (79,5)	290 (78)	$p_{2,4} = 0,034$	2,4 (1,1 - 5,4)
A	63 (20,1)	41 (20,9)	104 (20,5)	82 (22,0)	Reference	
G					NS	
rs7872508 (+6220T/G)	103 (66,9)	64 (65,3)	167 (66,3)	112 (60,2)		
TT	40 (26,0)	25 (25,5)	65 (25,8)	69 (37,1)	Reference	
TG	11 (7,1)	9 (9,2)	20 (7,9)	5 (2,7)	NS	
GG	246 (79,9)	153 (78,2)	399 (79,2)	293 (78,8)	$p_{2,4} = 0,029$	2,4 (1,1 - 5,4)
T	62 (20,1)	43 (21,9)	105 (20,8)	79 (21,2)	Reference	
G					NS	
rs7851696 (+6424G/T)	100 (66,2)	61 (64,2)	161 (65,4)	113 (60,8)		
GG	40 (26,5)	23 (24,2)	63 (25,6)	69 (37,1)	Reference	
GT	11 (7,3)	11 (11,6)	22 (9,0)	4 (2,1)	NS	
TT	240 (79,5)	145 (76,3)	385 (78,3)	295 (79,3)	$p_{3,4} = 0,037$ $p_{2,4} = 0,012$	2,2 (1 - 4,5) 3 (1,3 - 7,3)
G	62 (20,5)	45 (23,7)	107 (21,7)	77 (20,7)	Reference	
T	111 (84,7)	77 (86,5)	188 (85,5)	134 (79,8)	NS	

Trên vùng promoter, không có sự liên quan giữa kiểu gen và alen tại các điểm -986 G>A; -902G>T và -602G>A với thể lâm sàng của các nhóm nghiên cứu. Trên vùng exon 8, tại hai điểm +6031A>G, +6220T>G có mối liên quan giữa kiểu gen GG với nhóm DWS (lần lượt $p = 0,034$, OR = 2,4 và $p = 0,029$, OR = 2,4). Tại điểm +6424G>T có mối liên quan giữa kiểu gen TT với nhóm bệnh nói chung và nhóm DWS (lần lượt $p = 0,034$, OR = 2,2 và $p = 0,012$, OR = 3).

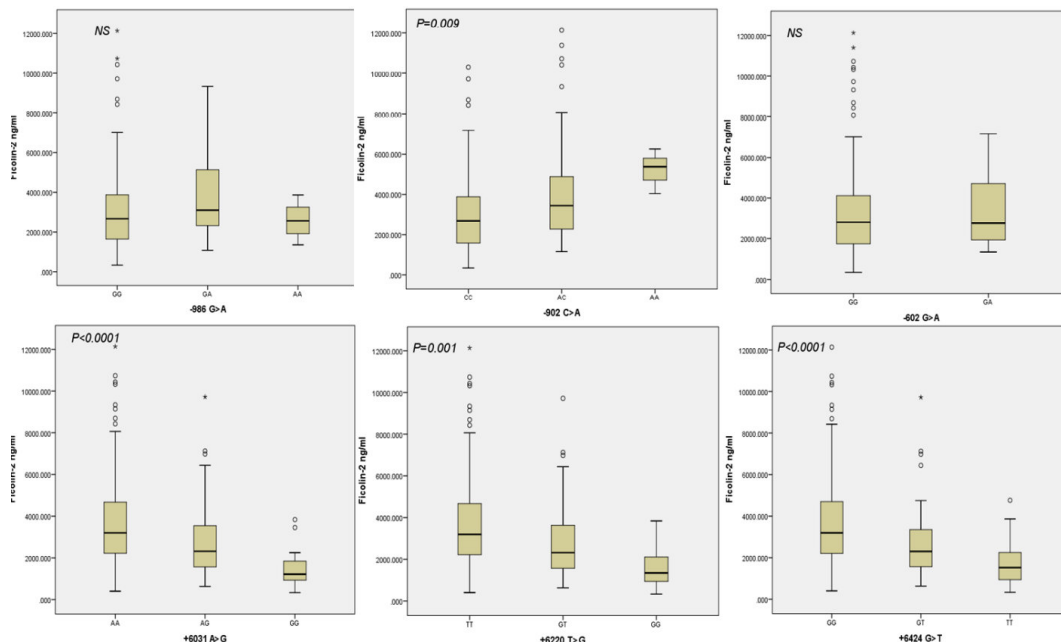
4. Mối liên quan giữa haplotype gen FCN2 với thể lâm sàng

Bảng 3: Mối liên quan giữa kiểu haplotype gen FCN2 với thể lâm sàng.

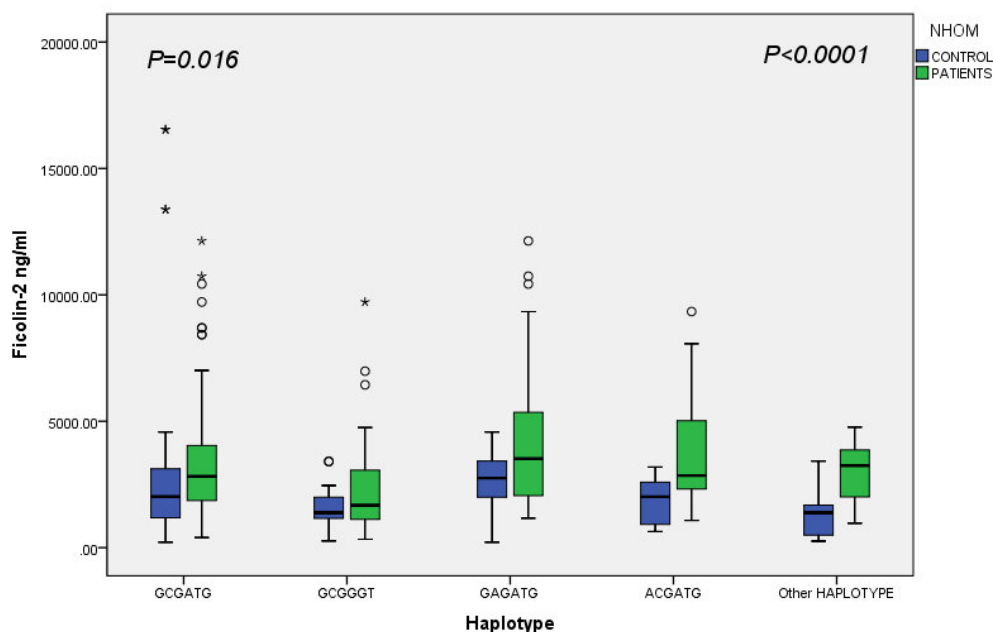
Haplotype	Nhóm bệnh			Nhóm chứng (4) (n = 326)	p value	OR
	DHF (1) (n = 244)	DWS (2) (n = 160)	Tổng (3) (n = 404)			
GCGATG	140	81	221	184	Reference	
GCGGGT	49	36	85	68	NS	
GAGATG	28	27	55	35	NS	
ACGATG	19	10	29	25	NS	
Haplotype khác	8	6	14	14	NA	

Trong quần thể nghiên cứu xuất hiện 4 kiểu haplotype chính là: GCGATG, GCGGGT, GAGATG, ACGATG. Không có sự liên quan giữa 4 kiểu haplotype chính của gen FCN2 với các thể lâm sàng.

5. Mối liên quan giữa kiểu gen, haplotype gen FCN2 với nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh



Hình 2: Liên quan giữa kiểu gen và nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh nhóm bệnh.



Hình 3: Liên quan giữa haplotype và nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng.

Hình 2 chỉ ra có sự khác biệt rõ ràng về nồng độ ficolin-2 huyết thanh giữa các kiểu gen của các đa hình -902G>T, +6031A>G, +6220T>G +6424G>T. Trong đó, kiểu gen hiếm của đa hình -902C>A góp phần làm tăng nồng độ ficolin-2 ($p = 0,009$). Bên cạnh đó, kiểu gen hiếm của các đa hình +6031A>G, +6220T>G +6424G>T góp phần làm giảm nồng độ ficolin-2 ($p \leq 0,001$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ficolin-2 huyết thanh giữa các kiểu haplotype của nhóm bệnh và nhóm chứng (lần lượt $p < 0,0001$ và $p = 0,016$). Haplotype GAGATG có nồng độ ficolin-2 huyết thanh cao nhất, trong khi đó haplotype GCGGGT có nồng độ ficolin-2 huyết thanh thấp nhất; nồng độ ficolin-2 huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở tất cả các haplotype (hình 3).

BÀN LUẬN

Cho đến nay, cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết Dengue vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận xét vai trò của đa hình gen *FCN2* và nồng độ protein ficolin-2 huyết thanh ở BN sốt xuất huyết Dengue.

Nồng độ ficolin-2 huyết thanh đã được chỉ ra có biên độ thay đổi khác nhau đối với các chủng tộc người khác nhau [5, 9, 12, 13]. Ficolin-2 có thể nhận diện được và gắn đặc hiệu vào một số cấu trúc carbonhydrat trên bề mặt các tác nhân gây bệnh như GlcNAc. Sau khi gắn vào, chúng tạo ra phức hợp MASP, phức hợp này hoạt hóa bổ thể theo con đường lectin, từ đó có thể kích thích hệ miễn dịch cơ thể hạn chế sự nhân lên và lan tràn của tác nhân gây bệnh [14]. Do đó, khi xuất hiện tác nhân gây bệnh, ficolin-2

sẽ được tăng cường sản xuất và nồng độ ficolin-2 huyết thanh khác nhau có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng lâm sàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với giả thuyết này: nồng độ ficolin-2 huyết thanh nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng (trung vị 2.856 so với 1.994 ng/ml) và nhóm DHF cao hơn hẳn so với DWS (trung vị 3.087 so với 2.181 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Những nghiên cứu trước đây đã chỉ ra mối liên quan chặt chẽ giữa các đa hình tại các điểm -986G>A, -602G>A và -4A>G trên vùng promoter và điểm +6424G>T trên vùng exon 8 với một số bệnh lý khác [5, 9]. Kết quả của chúng tôi trên BN sốt xuất huyết Dengue có một khác biệt, đó là chỉ ra mối liên quan chặt chẽ của một số đa hình khác là điểm +6031A>G; +6220T>G; +6424G>T trên vùng exon 8 và nguy cơ mắc bệnh sốt xuất huyết Dengue với OR lần lượt là 2,4; 2,2. Ngược lại, không thấy sự liên quan giữa kiểu gen tại các điểm -986G>A; -902C>A và -602G>A và nguy cơ mắc sốt xuất huyết Dengue.

Những nghiên cứu trước đây chỉ ra 3 đa hình ở vùng promoter là -986G>A, -602G>A và -4A>G có liên quan tới tăng nồng độ ficolin-2 huyết thanh; +6424G>T liên quan tới giảm nồng độ ficolin-2 huyết thanh [1]. Nghiên cứu này của chúng tôi bổ sung thêm kiểu gen hiếm của điểm -902C>A cũng góp phần làm tăng nồng độ ficolin-2 huyết thanh. Ngược lại, kiểu gen hiếm điểm +6031A>G, +6220T>G; +6424G>T góp phần làm giảm nồng độ ficolin-2 huyết thanh.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về tính đa hình gen *FCN2* và nồng độ ficolin-2 huyết thanh trên BN sốt xuất huyết Dengue, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Nồng độ ficolin-2 ở nhóm bệnh tăng cao hơn nhóm chứng (trung vị 2.856 so với 1.994 ng/ml) và nhóm DHF cao hơn hẳn so với DWS (trung vị 3.087 so với 2.181 ng/ml).

- Trong các đa hình gen *FCN2*, kiểu gen hiếm của đa hình -902C>A góp phần làm tăng nồng độ nồng độ ficolin-2, kiểu gen hiếm của các đa hình +6031A>G, +6220T>G +6424G>T góp phần làm giảm nồng độ nồng độ ficolin-2.

- Trong quần thể nghiên cứu xuất hiện 4 kiểu haplotype chính là: GCGATG, GCGGGT, GAGATG, ACGATG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoang Van Tong, et al. Ficolin-2 levels and FCN2 haplotypes influence hepatitis B infection outcome in Vietnamese patients. PLoS One 2011; 6(11):e28113.
2. Simmons CP, et al. Dengue. New England Journal of Medicine 2012; 366(15):1423-1432.
3. Green S, A Rothman. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. Current Opinion in Infectious Diseases 2006; 19(5):429-436.
4. Harris E, et al. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2000; 63(1):5-11.
5. Kilpatrick DC, T Fujita, M Matsushita. P35, an opsonic lectin of the ficolin family, in human blood from neonates, normal adults, and recurrent miscarriage patients. Immunology Letters 1999; 67(2):109-112.

6. Organization WH. Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization 1997.
7. Medzhitov R, CA Janeway Jr. Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. *Current Opinion in Immunology* 1997; 9(1):4-9.
8. de Messias-Reason I, PG Kremsner, JF Kun. Functional haplotypes that produce normal ficolin-2 levels protect against clinical leprosy. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199(6):801-804.
9. Faik I, et al. Ficolin-2 levels and genetic polymorphisms of FCN2 in malaria. *Human Immunology* 2011; 72(1):74-79.
10. Messias-Reason I, et al. Ficolin 2 (FCN2) functional polymorphisms and the risk of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical & Experimental Immunology* 2009; 157(3):395-399.
11. Hummelshoj T, et al. Molecular organization of human Ficolin-2. *Molecular Immunology* 2007; 44(4):401-411.
12. Chapman SJ, et al. Functional polymorphisms in the FCN2 gene are not associated with invasive pneumococcal disease. *Molecular Immunology* 2007; 44(12):3267-3270.
13. Le Y, et al. Human I-ficolin: Plasma levels, sugar specificity, and assignment of its lectin activity to the fibrinogen-like (FBG) domain. *FEBS Letters* 1998; 425(2):367-370.
14. Endo Y, M Matsushita, T Fujita. Role of ficolin in innate immunity and its molecular basis. *Immunobiology* 2007; 212(4-5):371-379.