

# BIỂU LỘ GEN CAGPAI CỦA *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY VÀ THÀNH VIÊN TRONG GIA ĐÌNH Ở HÀ NỘI

TRẦN VIỆT HÙNG<sup>1</sup>, KIỀU VĂN TUẤN<sup>1</sup>,  
ĐỖ BÍCH NGỌC<sup>2</sup>, PHẠM THANH HẢI<sup>2</sup>, LƯƠNG MINH HOA<sup>2</sup>,  
ĐẶNG ĐỨC ANH<sup>2</sup>, HOÀNG THỊ THU HẸ<sup>2</sup>, TRẦN NGỌC ÁNH<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai  
<sup>2</sup>Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương  
<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Ở Việt Nam, số ca nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), gây viêm dạ dày và góp phần phát triển bệnh loét dạ dày tá tràng (PUD) và ung thư dạ dày, đã tăng lên, đặc biệt là ở trẻ em. Trong khi đó, sự lây truyền gia đình của nhiễm *H. pylori* vẫn chưa được làm rõ. Sự hiện diện của gen *cagPAI* (đảo gây bệnh *cag*) ở *H. pylori* cũng liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày. **Mục tiêu:** Để xác định mức độ liên quan của gen *cagPAI* trong việc nhiễm *H. pylori* giữa bệnh nhân và người nhà của họ.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 215 bệnh nhân nghi ngờ ung thư dạ dày đã được lựa chọn và xác định tình trạng nhiễm *H. pylori* bằng xét nghiệm urease, xét nghiệm mô học và nuôi cấy. 128 thành viên trong gia đình (từ 15 đến 55 tuổi) được yêu cầu cung cấp mẫu phân để sàng lọc tình hình nhiễm *H. pylori* bằng xét nghiệm phân có kháng nguyên *H.pylori* (HpSA PLUS). Sau đó, tất cả các trường hợp dương tính với *H. pylori* từ bệnh nhân và người nhà của họ được xét nghiệm để xác định sự hiện diện của gen *cagPAI*, *cagE* và *cagT* bằng xét nghiệm PCRs.

**Kết quả nghiên cứu:** Trong số 98 bệnh nhân ung thư dạ dày dương tính với *H. pylori*, gen *cagPAI* được phát hiện trong 68 mẫu sinh thiết (69,4%). Từ những bệnh nhân này, các gen *cagE*, *cagT* lần lượt được xác định 18,4% (18/98) và 29,6% (29/98). Sự cùng tồn tại của các gen *cagA*, *cagE* và *cagT* là 2,04% (2/98) ở bệnh nhân ung thư dạ dày. 20,3% (26/128) thành viên trong gia đình dương tính với *H. pylori* và 7/18 (38,9%) mang gen *cagA*. Trong số

đó, chỉ có một là con của bệnh nhân ung thư dạ dày có gen *cagT*.

**Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa gen *cagPAI* và nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân ung thư dạ dày tại Hà Nội, Việt Nam. Cũng có mối liên hệ giữa các thành viên trong gia đình với bệnh nhân ung thư dạ dày nhiễm *H. pylori* bằng cách biểu hiện gen *cagPAI*.

**Từ khóa:** *H. pylori*, thành viên gia đình, *cagPAI*, *cagA*, PCR, ung thư dạ dày

## SUMMARY

**Background:** In Vietnam, the number of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection cases, which cause gastritis and contribute to the development of peptic ulcer disease (PUD) and gastric cancer, has increased, especially in children. Meanwhile, *H. pylori* infection familial transmission is incompletely clarified. The presence of *cagPAI* (*cag* pathogenicity island) gene in *H. pylori* is also related to an increased risk to develop gastric cancer. **Aim:** To determine the relevance of *cagPAI* gene in *H. pylori* infection between patients and their family members.

**Methods:** 215 suspected gastric cancer patients were selected and determined *H. pylori* situation by urea test, histological examination, and culture. Hundred and twenty eight family members (age from 15 to 55 years) were asked to provide stool samples for screening *H.pylori* infection situation by an antigen- stool test (HpSA PLUS). Then, all the *H.pylori* - positive cases from patients and their family members were tested to determine the presence of *cag PAI*, *cagE* and *cagT* gene by PCRs. **Results:** Among 98 *H.pylori* - positive gastric cancer patients, the *cag PAI* gene was presented in 68 biopsy samples (69.4%). From these patients, the *cagE*, *cagT* genes were determined 18.4% (18/98), and 29.6% (29/98) respectively. The coexistence of *cagA*, *cagE* and *cagT* genes was 2.04% (2/98) in the gastric cancer patients.

Chịu trách nhiệm: Trần Việt Hùng  
Email: hungnoisoibm@gmail.com  
Ngày nhận: 28/5/2021  
Ngày phản biện: 10/6/2021  
Ngày duyệt bài: 14/6/2021

20.3% (26/128) family members were *H. pylori* positive and 7/18 (38.9%) carried *cagA* gene. Among them, only one is gastric cancer patient's children presented *cagT* gene. Conclusions: The study showed the strong association between *cagPAI* gene and *H.pylori* infection in the gastric cancer patients in Hanoi, Vietnam. There was also a link between family members with *H.pylori* infection gastric cancer patients by presenting *cagPAI* gene.

**Keywords:** *H. pylori* infection, family member, *cag PAI*, PCR, gastric cancer, Vietnam

### ĐẶT VẤN ĐỀ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một trong những nguyên nhân gây bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất ở người với tỷ lệ ước tính 50% dân số thế giới bị nhiễm<sup>[1]</sup>. Vi khuẩn này có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của viêm dạ dày hoạt động và mạn tính, loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày, là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới<sup>[2]</sup>. Trên phạm vi toàn cầu, các ca ung thư dạ dày mới dự kiến khoảng 1,1 triệu người trong năm 2010 và gia tăng ở các nước đang phát triển. Điều đã được chứng minh rằng tỷ lệ nhiễm *H.pylori* cao cũng thường thấy ở các nước đang phát triển điều này có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ ung thư dạ dày cao<sup>[3]</sup>. Sự lây truyền *H.pylori* được cho là từ người này sang người khác, trong các gia đình là chủ yếu và theo đường phân-miệng, miệng-miệng hoặc dạ dày-miệng. Nhiễm *H.pylori* thường mắc phải trước năm tuổi<sup>[4]</sup>. Các yếu tố môi trường và sự đa dạng di truyền của các chủng vi khuẩn và của vật chủ đều góp phần vào tính chất đa dạng của bệnh. Kết hợp với yếu tố tiếp xúc với môi trường, chế độ ăn có thể liên quan đến sự phát triển sớm của ung thư dạ dày<sup>[5]</sup>. Ngoài ra, nguy cơ tiềm ẩn của ung thư dạ dày cũng lớn hơn ở các tầng lớp kinh tế xã hội thấp hơn. Về mặt lý thuyết, nguồn lây nhiễm từ môi trường chung có thể góp phần vào sự phân nhóm trong gia đình đã được quan sát thấy.

*H.pylori* có thể gây tổn thương tế bào biểu mô dạ dày theo cơ chế liên quan đến yếu tố gây bệnh của vi khuẩn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng gen *cagA* có liên quan đến các dạng bệnh lý dạ dày nghiêm trọng như viêm dạ dày mạn tính, loét và ung thư dạ dày. *CagA* là phần tạo ra một cụm gen lớn hơn (40 gen khác nhau) được mang trên đảo gây bệnh *cag* (*cagPAI*) thể hiện sự biến đổi giữa các chủng và được đưa vào tế bào biểu mô dạ dày thông qua hệ thống bài tiết loại IV của *H. pylori*. Đảo gây bệnh *cag* có thể chia thành hai phần: vùng *cagII* thượng

nguồn (14 gen) và vùng *cagI* hạ lưu (16 gen). *CagI* chứa các gen *A* và *E* liên kết với cytotoxin (*cagA* và *cagE*) và những gen này cần cho sự cảm ứng IL-8 từ các tế bào biểu mô dạ dày<sup>[6]</sup>. Protein *CagT* được tìm thấy trong tiêm mao của hệ thống bài tiết loại IV và gen *cagT* đã được báo cáo là dấu hiệu của vùng *cagII*<sup>[7]</sup>. Do đó, *CagT* dường như là một protein rất quan trọng trong *H. pylori*, không chỉ đối với tính toàn vẹn của bộ máy *cagPAI* mà còn để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các nghiên cứu ban đầu về tính toàn vẹn của *cagPAI* đã phân tích trình tự của các vùng *cagI* và *cagII* và các gen hiện diện trong các vùng này một cách riêng biệt. Một nghiên cứu đã phân tích tính toàn vẹn của *cagPAI* cho thấy rằng sự sắp xếp lại ở hòn đảo này là một hiện tượng phổ biến, với sự sắp xếp lại ở gen *cagE* và *cagT* ít hơn so với gen *cagA*.

Ung thư dạ dày là một trong những bệnh ung thư phổ biến thứ 5 ở Việt Nam, và là nguyên nhân thứ 3 gây tử vong do ung thư ở cả hai giới. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày ở thành phố phía Bắc, Hà Nội cao hơn ở thành phố phía Nam, Hồ Chí Minh, Việt Nam<sup>[8]</sup>. Gần đây, nghiên cứu từ miền Nam Việt Nam đã chứng minh hầu hết các protein *CagA* trong các chủng *H. pylori* Việt Nam là loại Đông Á và tỷ lệ *H. pylori* dương tính với *cagA* là 95% đến 95,5% ở Việt Nam<sup>[9]</sup>. Tuy nhiên, theo hiểu biết của chúng tôi, có rất ít nghiên cứu được thiết lập về mối liên quan của *cagPAI* ở bệnh nhân ung thư dạ dày và các thành viên trong gia đình của họ. Vì vậy, chúng tôi nhằm mục đích nghiên cứu gen *cagPAI* trong nhiễm *H.pylori* không chỉ ở bệnh nhân ung thư dạ dày mà còn cả các thành viên trong gia đình ở Hà Nội.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (NIHE), Hà Nội, Việt Nam. Các bệnh nhân được tuyển dụng từ tháng 7 năm 2012 đến tháng 4 năm 2013\*. Tất cả bệnh nhân nội và ngoại trú từ cả hai giới được giới thiệu đến các đơn vị nội soi của bệnh viện đều đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Các tiêu chí bao gồm và loại trừ được liệt kê trong Bảng 1.

\* Năm 2013, các mẫu sinh thiết đã được nuôi cấy và thực hiện PCR theo mục tiêu của Dự án "Quản lý ung thư dạ dày gia đình do vi khuẩn *Helicobacter pylori* tại Việt Nam" do IANPHI (Hiệp hội Quốc tế các Viện Y tế Công cộng Quốc gia) hỗ trợ. Sau đó, tất cả các thông số

vẫn được giữ trong âm 70°C cho đến bây giờ. Do đó, chúng tôi sử dụng những mẫu vật này để phân tích sâu hơn về gen *cagPAI*.

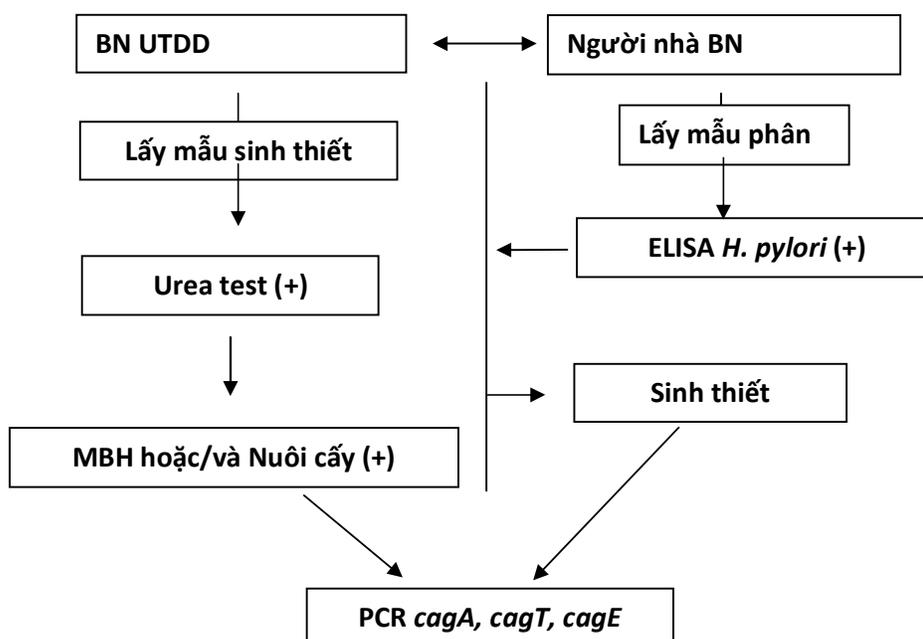
**Bảng 1-a. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
Tuổi ≥18 và ≤ 70 tuổi	Phụ nữ có thai và cho con bú
UTDD	Loét dạ dày chảy máu
Test Urease dương tính	Uống thuốc kháng sinh trong 2 tuần gần đây
Đồng ý tham gia	

**Bảng 1-b. Lựa chọn và loại trừ đối tượng trong cùng gia đình**

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
Tuổi ≥5 và ≤ 70 tuổi	Phụ nữ có thai và cho con bú
Xét nghiệm H. pylori kháng thể ELISA +	Uống thuốc kháng sinh trong 2 tuần gần đây
Cùng sống trong 1 nhà trong thời gian từ 5 năm	
Đồng ý tham gia nghiên cứu	

Việc lựa chọn bệnh nhân và người nhà của họ được thể hiện trong sơ đồ dưới đây. Sơ đồ nghiên cứu



#### **Nội soi kiểm tra và sinh thiết lấy mẫu**

Bác sĩ chuyên khoa nội soi tiêu hóa tại bệnh viện Bạch Mai thực hiện nội soi thực quản dạ dày tá tràng. Bốn mẫu sinh thiết từ bờ cong nhỏ, 10 cm từ tâm vị và hang vị ở vị trí cách môn vị 1- 2cm, được lấy để làm xét nghiệm urease nhanh, nuôi cấy *H. pylori* và kiểm tra mô học. Mẫu phân được thu thập từ người nhà của bệnh nhân ngay sau khi nội soi. Tất cả các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ âm 80°C để phân tích PCR.

#### **Xác định tình trạng nhiễm *H. pylori***

Xét nghiệm urease nhanh được thực hiện trong phòng nội soi và xét nghiệm mô học được phân loại mô học theo hướng dẫn của WHO 2010. Các mẫu sinh thiết được cố định trong dung dịch 0% formalin và các mẫu được nhuộm bằng Hematoxylin, Eosin (H&E) và Axit Schiff (PAS). Kết quả mô học được phân loại thành bốn cấp theo WHO 2010.

Các mẫu sinh thiết được xử lý và phân lập theo phương pháp nuôi cấy tiêu chuẩn<sup>[10]</sup>. Các mẫu phân được xử lý và xét nghiệm bằng phương pháp xét nghiệm kháng nguyên trong phân (Premier Platinum HpSA PLUS, Meridian Bioscience Inc.) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Thử nghiệm này sử dụng nhiều kháng thể đơn dòng, kháng thể bắt pylori được hấp phụ vào các giếng vi khuẩn. Theo hướng dẫn của nhà sản xuất, các giá trị dưới OD 0,14 được coi là âm, ≥ 0,14 là dương.

QIAamp® DNA mini kit được sử dụng để chuẩn bị DNA từ các mẫu lâm sàng và / hoặc chủng bằng cách làm theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

DNA mẫu được kiểm tra bằng PCR tìm *H. pylori* bằng cách sử dụng một bộ mồi khuếch đại đặc hiệu DNA mã hóa cho một đoạn cụ thể được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Mồi sử dụng trong nghiên cứu [1]

Primers	Target gene	Sequence	Length of amplicon (bp)
16S rRNA-F	16S rRNA	5 –CTGGAGAGACTAAGCCCTCC - 3	534
16S rRNA-R		5'- GGGTTGTATGATATTTCCATAA – 3'	
CagA5c- F	<i>cagA</i>	GTTGATAACGCTGTCGCTTC	350
CagA5c-R		TCCCACGCTTTAAGCGCAAT	
CagE F	<i>cagE</i>	GTTACATCAAAAATAAAAGGAAGCG	735
CagE R		CAATAATTTTGAAGAGTTTCAAACG	
CagT F	<i>cagT</i>	TCTAAAAAGATTACGCTCATA	490
CagT R		CTTTGGCTGCATGTTCAAGTTGCC	

Điều kiện PCR: single-plex PCR dùng phát hiện *cagA*: 94°C/3 phút; [94°C/1phút, 55°C/1phút, 72°C/1 phút] x 40 chu kỳ; 72°C/10 phút; Với *cagE* và *cagT*: 94°C/5 phút; [93°C/1phút, 60°C/30 giây, 72°C/1 phút] x 30 chu kỳ ; 72°C/10 phút. Với 16S rRNA: 94°C/5 phút; [ 94°C/ 30s, 56°C/30s, 72°C/1 phút] x 40 chu kỳ; 72°C/5 phút.

PCR được cho vào máy điện di trong gel 1.2% agarose, nhuộm bằng ethidium bromide, Kiểm tra dưới ánh sáng UV.

Các chủng vi khuẩn và các đối chứng dương tính đối với xét nghiệm PCR

Các chủng tham chiếu *H. pylori* ATCC 26695 và *H. pylori* 133 (Dòng lâm sàng từ Viện Karolinska, Stockholm, Thụy Điển) đã được nuôi cấy. Các khuẩn lạc điển hình được chiết xuất và sử dụng làm đối chứng dương tính với DNA cho xét nghiệm PCR trực tiếp.

#### Xử lý số liệu

Phân tích mô tả chung được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0. Các bảng dữ liệu thu được từ việc kiểm tra các mẫu bệnh phẩm từ bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.

#### Đạo đức nghiên cứu

Dự án đã được ủy ban đạo đức 19-IRB của NIHE, Hà Nội, cấp chứng chỉ đạo đức tại Việt Nam, tháng 5 năm 2011.

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 215 bệnh nhân nghi ngờ ung thư dạ dày tham gia nghiên cứu. Độ tuổi từ 18 đến 70 (tuổi trung bình là 42 tuổi), 75% (120/160) là nam và sống ở cả nông thôn và thành thị tại Hà Nội, Việt Nam. Tất cả được bác sĩ chẩn đoán với các triệu chứng điển hình của bệnh ung thư dạ dày. Tuy nhiên, 55 bệnh nhân được chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính sau khi làm xét nghiệm mô học. Do đó, sự hiện diện của *H. pylori* ở 160 bệnh nhân ung thư dạ dày được xác định bằng xét nghiệm urease nhanh và xét nghiệm mô học hoặc nuôi cấy với tổng số 61,3% (98/160). 98 bệnh nhân ung thư dạ dày dương tính với *H. pylori* ở độ tuổi khác nhau từ 45 - 65 tuổi và 7 trong số họ (7,1%) là nữ. Trong số đó, *cagPAI* được phát hiện trong 68 mẫu sinh thiết (69,4%). Kết quả PCR cũng cho thấy gen *cagE* (vùng *cagl*) được tìm thấy ở 18,4% (18/98) bệnh nhân ung thư dạ dày cũng như gen *cagT* là dấu hiệu *cagII* có trong 29,6% (29/98). Ngoài ra, sự tồn tại của *cagl* và *cagII* (bao gồm *cagA*, *cagE*, *cagT*: triple-positive) được tìm thấy ở 2,04% (2 trong số 98) bệnh nhân ung thư dạ dày.

Bảng 2. Chẩn đoán Nội soi của bệnh nhân ung thư dạ dày có nhiễm *H. pylori* và kiểu gen *cag PAI*

Chẩn đoán	<i>H. pylori</i> + (%) (n = 98)		<i>Cag PAI</i> (%) (n = 68)		
	Nam	Nữ	<i>cagE</i>	<i>cagT</i>	<i>cagE, cagT</i>
Ung thư	34,7 (34/98)	4,1 (4/98)	14,7 (10/68)	14,7 (10/68)	2,9 (2/68)
Viêm cấp/mạn	58,2 (57/98)	3,1 (3/98)	11,8 (8/68)	27,9 (19/68)	0
Tổng số	92,8 (91/98)	7,1 (7/98)	26,5 (18/68)	42,6 (29/68)	2,9 (2/68)

Theo kết quả nuôi cấy và mô học của bệnh nhân ung thư dạ dày, 128 người nhà bệnh nhân được yêu cầu cung cấp mẫu phân tại bệnh viện / nhà của họ và 26 người trong số họ dương tính với *H. pylori* bằng xét nghiệm kháng nguyên ELISA trong phân. Có 8 người trong số người nhà từ

chối cung cấp mẫu sinh thiết tại đơn vị nội soi dạ dày trong bệnh viện. Do đó, chúng tôi sử dụng PCR để phát hiện gen 16S rRNA và *cagPAI* từ 8 thành viên gia đình từ chối kiểm tra nội soi. Trong số đó, 3 người phát hiện gen 16S rRNA và chỉ một người phát hiện cả 16S rRNA và *cagPAI*, nhưng đây là thành viên gia đình của bệnh nhân không mang gen *cagPAI*. 18 thành viên trong gia đình đã thực hiện nội soi có các triệu chứng của viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng và 6 người trong số họ có gen *cagPAI*. Sự phân bố của các gen *cagA*, *cagE* và *cagT* ở bệnh nhân và các thành viên trong gia đình được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Biểu lộ gen *cagA*, *cagE*, *cagT* ở bệnh nhân UTDD và người cùng sống

	Bệnh nhân (n = 98)		Thành viên trong gia đình (n = 26)	
	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính
<i>cagA</i>	69,3 % (68/98)	31,7% (30/98)	26,9% (7/26)	73,1% (19/26)
<i>cagE</i>	18,4% (18/98)	81,6% (80/98)	0	100% (26/26)
<i>cagT</i>	29,6% (29/98)	70,4% (69/98)	3,8% (1/26)	96,2% (25/26)
<i>cagE, cagT, cagA</i>	2,04% (2/98)	0	0	0

### BÀN LUẬN

*CagA*, là một protein có tính sinh miễn dịch cao được mã hóa ở một đầu của đảo gây bệnh *cag*, có thể là một chất tạo phân tử rất hữu ích để phân biệt các chủng phân lập từ các khu vực địa lý khác nhau. Việc nhiễm các chủng vi khuẩn *H. pylori* có đảo gây bệnh liên quan đến việc tăng mức viêm dạ dày và tỷ lệ mắc các bệnh dạ dày tá tràng cao hơn. Một số nghiên cứu đã báo cáo sự gia tăng tỷ lệ gen *cagPAI* ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Loại gen *cagPAI* đã được nghiên cứu liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh ung thư dạ dày. Mặc dù cả chủng Việt Nam và Hàn Quốc đều sở hữu loại *cagA* Đông Á, nhưng tỷ lệ mắc ung thư dạ dày ở Việt Nam chỉ bằng một nửa ở Hàn Quốc [12]. Ngoài ra, tỷ lệ lưu hành của *H. pylori* gen *cagA* là 95,0% đến 95,5% và 86,4% đến 96,3% ở Nhật Bản [9]. Tỷ lệ ung thư dạ dày ở miền Bắc Việt Nam cũng cao như ở Trung Quốc hoặc Hàn Quốc. Tiên lượng bệnh với hơn 90% sống sót trong 5 năm trở lên nếu được phát hiện sớm. Vì vậy, việc thiết lập một hướng dẫn tầm soát ung thư dạ dày, đặc biệt là ung thư dạ dày giai đoạn đầu ở Việt Nam là hết sức cấp thiết. Nghiên cứu này tập trung vào các bệnh nhân ung thư dạ dày dương tính với *H. pylori* và các thành viên trong gia đình bằng phương pháp sinh học phân tử tại Hà Nội. Hiện tại, người ta vẫn chưa biết tại sao một số bệnh nhân nhiễm *H. pylori* lại phát triển thành bệnh nặng, chẳng hạn như loét dạ dày tá tràng và ung thư biểu mô tuyến dạ dày, trong khi những người khác không phát triển ung thư hoặc không có triệu chứng. Có vẻ hợp lý khi tìm kiếm các gen độc lực trong vi khuẩn có khả năng dẫn đến các bệnh nặng hơn. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày có *H. pylori* dương tính là 61,3%, độ tuổi từ 45 đến 65 là nữ và 7,1% là nữ, tương tự như các nghiên cứu trước

đây về ung thư dạ dày ở Việt Nam và các nước châu Á khác.

Sự khác biệt đáng chú ý về sự phân bố của gen *cagA* trong các chủng *H. pylori* đã được báo cáo từ các vùng khác nhau trên thế giới. Người ta đã chứng minh rằng gen *cagA* hiện diện trong 50 -70% chủng *H. pylori* ở quần thể phương Tây, trong khi gen này có mặt trong > 90% chủng vi khuẩn *H. pylori* ở quần thể phương Đông. Vai trò của gen *cagA* dường như rất quan trọng đối với bệnh ung thư dạ dày vì *cagA* là yếu tố độc lực quan trọng trong các chủng *H. pylori* gây ung thư. Trong nghiên cứu này, 69,3% bệnh nhân ung thư dạ dày có gen *cagA* trong 68 trường hợp. Trong số đó, gen *cagT* chiếm 29,6% (29/98). *CagT* đóng một vai trò quan trọng trong việc chuyển *cagA* vào tế bào biểu mô vật chủ. Ngoài việc nằm trên bề mặt vi khuẩn, *CagT* cũng khu trú một phần ở màng trong, nơi nó hoạt động như một protein giống chaperone và thúc đẩy chuyển vị *CagA*. Tuy nhiên, sự tiết *CagT* không được phát hiện bằng phân tích kết tủa miễn dịch của các chất nuôi cấy tế bào. Trong khi đó, *CagT* có liên quan đến sự ra đời của IL-8 của tế bào chủ. Những kết quả này cho thấy rằng *CagT* được biểu hiện trên cả màng trong và ngoài của vi khuẩn, nơi nó đóng vai trò như một thành phần duy nhất của hệ thống bài tiết loại IV có liên quan đến bài tiết *CagA* và lắp ráp với phần *PAI*. Tỷ lệ phát hiện *CagE* và *cagT* gần như tương tự ở viêm loét và ung thư dạ dày. Các chủng *H. pylori* liên quan đến bệnh lý dạ dày nghiêm trọng vẫn giữ lại *cagE* và *cagT*. Lima và cộng sự đã báo cáo nguy cơ mắc bệnh liên quan đến sự hiện diện của các gen này, phát hiện thấy tỷ lệ chênh lệch liên quan đến bệnh loét và dịch vị dạ dày tăng lên đáng kể do sự hiện diện của *cagE* và *cagT*, tương ứng so với chứng khó tiêu chức năng [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự tồn tại

chung của *cagI* và *cagII* (bao gồm *cagA*, *cagE*, *cagT*: triple-positive) được tìm thấy ở 2,04% (2 trong số 98) bệnh nhân ung thư dạ dày. Phát hiện này tương tự với Rohde và cộng sự đã tiết lộ rằng việc loại bỏ *cagE* và *cagT* dẫn đến suy giảm "bơm phân tử" và sự hiện diện của chúng có liên quan đến dạng bệnh lý dạ dày<sup>[13]</sup>. Đó là bằng chứng rõ hơn để chứng minh mối liên hệ chặt chẽ giữa việc nhiễm các chủng *H. pylori* dương tính với *cagA* và nguy cơ cao mắc ung thư dạ dày.

Một số nghiên cứu cho thấy sự lây truyền trong gia đình trong một quần thể đa thể hệ và ủng hộ giả thuyết về sự lây truyền từ người sang người của nhiễm *H. pylori* <sup>[14]</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở các thành viên trong gia đình là 21% (26/126). Các thành viên trong gia đình có độ tuổi dao động từ 15 - 55 tuổi. Chúng tôi tìm thấy 7 thành viên trong gia đình có gen *cagA* và họ là những đối tượng bị viêm dạ dày và loét dạ dày tá tràng. Trong số đó, chỉ có một thành viên trong gia đình có cả gen *cagA* và *cagT*. Tuy nhiên, việc đánh trình tự gen *cagPAI* này nên được thực hiện để tìm ra mối quan hệ di truyền của bệnh nhân ung thư dạ dày và các thành viên trong gia đình của họ trong giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

Kết luận: Kết luận, kết quả của chúng tôi cho thấy mối liên quan đáng kể giữa việc nhiễm *H.pylori* dương tính với *cagPAI* ở bệnh nhân ung thư dạ dày tại Hà Nội. Cũng cho thấy mối liên hệ đáng ngờ giữa các thành viên trong gia đình với bệnh nhân ung thư dạ dày (21%) được mô tả qua tình hình nhiễm *H. pylori* và gen *cagPAI*. Mối liên quan cần được nghiên cứu qua phân tích bộ gen của *H.pylori* sâu hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Diaconu S., Predescu A., Moldoveanu A., Pop CS., Fierbinteanu-Braticevici C. (2017) Helicobacter pylori infection: old and new. *J. Med Life.*, 10 (2): 112-117.
2. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., and Schlemper, R.J. (2001). Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345: 784-789.
3. Kuper, H., Adami, H.O., and Trichopoulos, D. (2000). Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.*, 248: 171-183.
4. Han, S.R., Zschausch, H.C., Meyer, H.G., Schneider, T., Loos, M., Bhakdi, S., and Maeurer, M.J. (2000). Helicobacter pylori: clonal

population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol.*, 38: 3646-3651.

5. Rothenbacher, D., Winkler, M., Gonser, T., Adler, G., Brenner, H. (2002) Role of infected parents in transmission of Helicobacter pylori to their children. *Pediatr Infect Dis J.*, 21: 674-679.

6. Lima VP., de Lima MA., Ferreira MV., Barros MA., Rabenhorst SH. (2010) The relationship between Helicobacter pylori genes *cagE* and *virB11* and gastric cancer. *Int J Infect Dis.*, 14: e613-e617.

7. Honglei D., Hao Z., Linping H., et al. (2012) Helicobacter pylori Chaperone-Like Protein CagT plays an essential Role in the Translocation of CagA into Host Cells. *World J Microbiol Biotechnol.*, 22(10): 1343-1349.

8. Tran T.B., Vo PT, Ho D QD, Tran H T, Vu VK., Yoshio Yamaoka. (2018) Molecular epidemiology of Helicobacter pylori infection in a minor ethnic group of Vietnam: A multi ethnic, population-based study. *Int J Mol Sci.*, 19, 708.

9. Nguyen TL., Bui X.T, Matsunari O, et al. (2012) Association between Helicobacter pylori virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, Japan. *J. Clin. Microbiol.*; 50:876-883.

10. Wheenldon TU., Hoang TTH., Phung DC., Bjorkman A. (2005) Long-term follow up of Helicobacter pylori eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. *Aliment Pharmacol Ther.*, 21:1047 - 1053.

11. Abu-Almaali H. M., Al-Khatibi H. A., and Nasr-Allah H. A. "Duplex PCR primers for detection of Helicobacter pylori DNA directly from gastric biopsy samples". *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 3: 201-212.

12. Nguyen L.T, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh T.D, Hoang H.H, Fujioka T, et al. Clinical relevance of *cagPAI* intactness in Helicobacter pylori isolates from Vietnam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29 (6): 651-660.

13. Rohde M, Puls J, Buhrdorf R, et al. (2003) A novel sheathed surface organelle of the Helicobacter pylori *cag* type IV secretion system. *Mol Microbiol*. 49:219-234.

14. Nguyen TVH., Bengtsson C., Nguyen GK., Hoang TTH., Phung DC., Sorberg M. and Granstrom M. (2008) Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of *H. pylori* infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial. *Helicobacter*. 13:550-556.