

**Phân tích một số đa hình gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* ở bệnh nhân
glôcôm góc đóng nguyên phát bằng phương pháp giải trình tự Sanger**

Hoàng Quang Vinh^{1,2}, Nguyễn Đình Ngân^{1*}, Nguyễn Linh Toàn¹

¹Học viện Quân y, 261 Phùng Hưng, phường Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, 1 Trần Hưng Đạo,
phường Bạch Đằng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 24/6/2026; ngày chuyển phản biện 26/6/2026;

ngày nhận phản biện 24/7/2026; ngày chấp nhận đăng 30/7/2026

Tóm tắt:

Mục tiêu: Phân tích sự phân bố một số đa hình gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* ở bệnh nhân glôcôm góc đóng nguyên phát (GGĐNP) người Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, gồm 101 bệnh nhân GGĐNP và 102 đối chứng không mắc glôcôm. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập theo mẫu nghiên cứu thống nhất. DNA tổng số được tách chiết từ máu ngoại vi, khuếch đại bằng PCR và giải trình tự Sanger nhằm xác định các đa hình. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 26.0. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $67,3 \pm 7,1$ tuổi và nhóm chứng là $67,6 \pm 10,3$ tuổi; nữ giới chiếm 80,2% nhóm bệnh. Thể cấp tính chiếm 76,2% số trường hợp GGĐNP và có thị lực thấp hơn, nhãn áp cao hơn, tiền phòng nông hơn và trục nhãn cầu ngắn hơn so với thể mãn tính ($p < 0,05$). Giải trình tự Sanger xác định được 8 đa hình trên các gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1*. Hai đa hình *rs1266621589* (*CALCRL*) và *rs1684478389* (*COL11A1*) có liên quan với GGĐNP. Phân tích haplotype ghi nhận CA của *CALCRL* và AACA của *COL11A1* khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. **Kết luận:** Các đa hình của gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* được ghi nhận ở bệnh nhân GGĐNP người Việt Nam, điều này gợi ý vai trò của yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Từ khóa: *CALCRL*, *COL11A1*, *CYP1B1*, đa hình gen, giải trình tự Sanger, glôcôm góc đóng nguyên phát.

Chỉ số phân loại: 1.6, 3.1

**Analysis of *CALCRL*, *COL11A1*, and *CYP1B1* gene polymorphisms in patients
with primary angle-closure glaucoma using Sanger sequencing**

Quang Vinh Hoang^{1,2}, Dinh Ngan Nguyen^{1*}, Linh Toan Nguyen¹

*Tác giả liên hệ: Email: ngan.ophtal@gmail.com

¹Vietnam Military Medical University,

261 Phung Hung Street, Ha Dong Ward, Hanoi, Vietnam

²108 Military Central Hospital, 1 Tran Hung Dao Street,

Bach Dang Ward, Hanoi, Vietnam

Received 24 June 2026; revised 24 July 2026; accepted 30 July 2026

Abstract:

Objective: To investigate the distribution of selected polymorphisms in the *CALCRL*, *COL11A1*, and *CYP1B1* genes among Vietnamese patients with primary angle-closure glaucoma (PACG). **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted involving 101 patients diagnosed with PACG and 102 non-glaucomatous control subjects. Clinical and paraclinical characteristics were collected using a standardised study protocol. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples, followed by polymerase chain reaction (PCR) amplification and Sanger sequencing for polymorphism identification. Statistical analyses were performed using SPSS version 26.0. **Results:** The mean age was 67.3 ± 7.1 years in the PACG group and 67.6 ± 10.3 years in the control group. Females accounted for 80.2% of PACG patients. Acute PACG represented 76.2% of all cases and was associated with poorer visual acuity, higher intraocular pressure, shallower anterior chamber depth, and shorter axial length compared with chronic PACG ($p < 0.05$). Sanger sequencing identified eight polymorphisms in the *CALCRL*, *COL11A1*, and *CYP1B1* genes. Two polymorphisms, *rs1266621589* (*CALCRL*) and *rs1684478389* (*COL11A1*), were significantly associated with PACG. Haplotype analysis revealed statistically significant differences in the frequencies of the CA haplotype of *CALCRL* and the AACA haplotype of *COL11A1* between the patient and control groups. **Conclusions:** Polymorphisms in the *CALCRL*, *COL11A1*, and *CYP1B1* genes were identified in Vietnamese patients with PACG, suggesting a potential role of genetic factors in the pathogenesis of the disease.

Keywords: *CALCRL*, *COL11A1*, *CYP1B1*, gene polymorphism, primary angle-closure glaucoma, Sanger sequencing.

Classification number: 1.6, 3.1

1. Đặt vấn đề

Glôcôm góc đóng nguyên phát (GGĐNP) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa không hồi phục trên toàn thế giới. Các quốc gia châu Á, đặc biệt khu vực Đông Á và Đông Nam Á, được ghi nhận có tỷ lệ GGĐNP cao hơn đáng kể so với

các khu vực khác trên thế giới [1]. Cơ chế bệnh sinh của GGĐNP có liên quan chặt chẽ đến các đặc điểm giải phẫu của nhãn cầu như tiền phòng nông, góc tiền phòng hẹp, độ dày thể thủy tinh tăng và chiều dài trục nhãn cầu ngắn. Bên cạnh các yếu tố hình thái học, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy, yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và tiến triển của bệnh [2].

Các nghiên cứu tương quan toàn bộ nhiễm sắc thể (GWAS - Genome-wide Association Studies) trong hơn một thập kỷ qua đã xác định nhiều locus di truyền liên quan đến GGĐNP. Trong số đó, các gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* được xem là những gen ứng viên có ý nghĩa sinh học quan trọng [3, 4].

Gen *CALCRL* (Calcitonin Receptor Like Receptor) nằm trên nhiễm sắc thể 2q32.1 và mã hóa một protein thuộc họ thụ thể G-protein xuyên màng. Protein này tham gia điều hòa trương lực mạch máu, tăng sinh tế bào và tái cấu trúc mô liên kết [5]. Một số nghiên cứu đã ghi nhận mối liên quan giữa các đa hình của *CALCRL* với GGĐNP, gợi ý vai trò của gen này trong điều hòa nhãn áp và động học thủy dịch [6].

Gen *COL11A1* nằm trên nhiễm sắc thể 1p21.1 và mã hóa chuỗi $\alpha 1$ của collagen typ XI. Collagen typ XI là thành phần quan trọng của chất nền ngoại bào, tham gia duy trì cấu trúc củng mạc, giác mạc và thể thủy tinh. Nhiều đa hình trên *COL11A1* đã được chứng minh liên quan đến chiều dài trục nhãn cầu, độ sâu tiền phòng và nguy cơ GGĐNP ở nhiều quần thể khác nhau [3, 4, 7].

Gen *CYP1B1* thuộc họ cytochrome P450, nằm trên nhiễm sắc thể 2p22.2. Đây là gen có vai trò quan trọng trong quá trình phát triển bán phần trước của nhãn cầu. Đột biến *CYP1B1* được xem là nguyên nhân di truyền chủ yếu của glôcôm bẩm sinh nguyên phát và đã được ghi nhận ở nhiều dạng glôcôm khác nhau [8]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy, các đa hình thường gặp của *CYP1B1* có thể ảnh hưởng đến cấu trúc giải phẫu mắt và tính nhạy cảm với bệnh glôcôm [9, 10].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đa hình gen liên quan đến GGĐNP còn tương đối hạn chế, đặc biệt đối với các gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1*. Việc xác định đặc điểm phân bố các đa hình gen trong quần thể bệnh nhân Việt Nam có ý nghĩa quan trọng trong việc xây dựng cơ sở dữ liệu di truyền phục vụ nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và phát triển y học chính xác trong tương lai. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích một số đa hình trên các gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* ở bệnh nhân GGĐNP bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng được tiến hành trên 203 đối tượng gồm 101 bệnh nhân GGĐNP và 102 đối chứng. Các đối tượng được tuyển chọn tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Mắt Hà Nội từ tháng 1/2023 đến tháng 8/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán GGĐNP, tuổi ≥ 18 , tình nguyện tham gia nghiên cứu. Thở cấp tính [11]: nhãn áp cao >21 mmHg kèm theo 3 hoặc nhiều hơn dấu hiệu lâm sàng sau: cương tụ kết mạc, móng mắt vòng, phù biểu mô giác mạc, đồng tử không phản xạ, giãn nửa võng và tiền phòng nông; bệnh nhân trải qua ít nhất 2 trong số các triệu chứng cơ năng: đau nhức mắt, buồn nôn và/hoặc nôn, nhìn mờ và thấy vòng nhiều màu sắc; góc đóng $\geq 180^\circ$ ở mắt lên cơn trên soi góc. Thở mạn tính: nhãn áp >21 mmHg; góc tiền phòng: đóng ít nhất 180° , không quan sát được vùng bờ sắc tố khi soi góc ở vị trí nguyên phát; tổn thương đĩa thị kiểu glôcôm xác định khi: mất viền võng mạc thần kinh với tỷ lệ lõm/đĩa theo chiều đứng $\geq 0,3$ hoặc tỷ lệ lõm/đĩa theo chiều đứng chênh lệch giữa hai mắt $>0,2$ và/hoặc tổn thương thị trường glôcôm tương ứng.

Nhóm chứng: Bệnh nhân điều trị các bệnh mắt khác, không có tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc glôcôm. Có tuổi và giới tương ứng với nhóm bệnh.

Tiêu chuẩn loại trừ cho cả nhóm bệnh và nhóm chứng:

Bệnh nhân được phát hiện có nguyên nhân khác gây tăng nhãn áp. Bệnh nhân có bệnh toàn thân nặng, bệnh tại mắt không cho phép khám và đánh giá các chỉ số nghiên cứu. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng

Tất cả các đối tượng được khai thác tiền sử, khám mắt toàn diện bao gồm đo thị lực, nhãn áp, soi góc tiền phòng, soi đáy mắt. Các chỉ số sinh trắc học nhãn cầu như độ sâu tiền phòng, độ dày thể thủy tinh, độ dài trục nhãn cầu được xác định bằng siêu âm A.

DNA hệ gen được tách chiết từ mẫu máu ngoại vi chống đông EDTA bằng bộ kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Đức). Chất lượng và nồng độ DNA được đánh giá trước khi tiến hành khuếch đại các đoạn gen đích bằng phản ứng PCR với các cặp mồi đặc hiệu. Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 1%, tinh sạch bằng bộ kit QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, Đức) và sử dụng cho phản ứng giải trình tự. Giải trình tự nucleotide được thực hiện theo phương pháp Sanger, sử dụng thuốc thử BigDyeTM Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Hoa Kỳ) trên hệ thống ABI PRISM 3730xl Genetic Analyser [12]. Phương pháp này dựa trên nguyên lý các nucleotide kết thúc chuỗi được đánh dấu huỳnh quang (ddNTPs) và sử dụng để tạo ra tập hợp các đoạn DNA có chiều dài khác nhau. Các sản phẩm sau

đó được phân tách bằng điện di mao quản, tín hiệu huỳnh quang được hệ thống tự động ghi nhận nhằm xác định trình tự nucleotide của đoạn DNA đích. Phương pháp này được xem là tiêu chuẩn vàng trong xác định biến thể di truyền nhờ độ chính xác cao đối với các đoạn DNA có kích thước ngắn đến trung bình.

Các chromatogram thu được được kiểm tra chất lượng, so sánh với trình tự tham chiếu từ cơ sở dữ liệu GenBank và phân tích nhằm xác định các kiểu gen của các đa hình nghiên cứu. Các đa hình khảo sát bao gồm *rs1157699* và *rs1266621589* của *CALCRL*; *rs3753841*, *rs1676486*, *rs17127203* và *rs1684478389* của *COL11A1*; *rs1056836* và *rs1056837* của *CYP11B1*. Phân tích kiểu gen và alen được thực hiện bằng phần mềm BioEdit. Dữ liệu được xử lý bằng SPSS 26.0. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Các biến số nghiên cứu gồm: tuổi, giới tính, tiền sử tăng huyết áp, tiền sử gia đình mắc glôcôm, thể bệnh (cấp tính/mạn tính), nhãn áp, độ sâu tiền phòng, độ dài trục nhãn cầu, độ dày thể thủy tinh.

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh của Học viện Quân y theo Quyết định số 09/2022/CNChT-HĐĐĐ ngày 16 tháng 12 năm 2022.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh trắc học của đối tượng nghiên cứu

Kết quả bảng 1 cho thấy, tuổi trung bình của nhóm bệnh là $67,3 \pm 7,1$ tuổi và nhóm chứng là $67,6 \pm 10,3$ tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm ($p = 0,840$). Nữ giới chiếm tỷ lệ 80,2% ở nhóm bệnh và 56,9% ở nhóm chứng.

Trong nhóm bệnh, 76,2% trường hợp thuộc thể cấp tính và 23,8% thuộc thể mạn tính. Tiền sử tăng huyết áp gặp ở 34,7% bệnh nhân và đái tháo đường gặp ở 9,9%.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và sinh trắc học của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=101)	Nhóm chứng (n=102)	P
<i>Giới tính (n (%))</i>			<0,001*
Nam	20 (19,8)	44 (43,1)	
Nữ	81 (80,2)	58 (56,9)	
<i>Tuổi trung bình $\pm$ SD (năm)</i>	$67,3 \pm 7,1$	$67,6 \pm 10,3$	0,840**
<i>Tiền sử bệnh (n (%))</i>			
Tăng huyết áp	35 (34,7)	30 (29,4)	0,454*
Đái tháo đường	10 (9,9)	6 (5,9)	0,311*
<i>Đặc điểm bệnh glôcôm góc đóng nguyên phát (n=101)</i>			
Thể cấp (n (%))	77 (76,2)	—	

Thể mạn (n (%))	24 (23,8)	–
Mắt phải (n (%))	39 (38,6)	–
Mắt trái (n (%))	34 (33,7)	–
Hai mắt (n (%))	28 (27,7)	–
Thị lực LogMAR (trung bình $\pm$ SD)	1,17 $\pm$ 0,85	–
Nhân áp (mmHg) (trung bình $\pm$ SD)	43,1 $\pm$ 15,0	–
Cương tụ kết mạc (n (%))	81 (80,2)	–
Giác mạc phù (n (%))	37 (36,6)	–
Van Herick độ 1 (n (%))	93 (92,1)	–
Tiền phòng nông (n (%))	100 (99,0)	–
Đồng tử giãn méo (n (%))	74 (73,3)	–
Góc tiền phòng đóng hoàn toàn (n (%))	69 (68,3)	–
Dính góc (n (%))	5 (5,0)	–
Đục dịch kính (n (%))	43 (42,6)	–
Đục nhân thể thủy tinh (n (%))	89 (88,1)	–
<i>Chỉ số sinh trắc học nhãn cầu</i>		
Độ sâu tiền phòng (mm)	2,32 $\pm$ 0,28	3,38 $\pm$ 0,28 <0,001**
Độ dài trục nhãn cầu (mm)	22,50 $\pm$ 0,73	23,39 $\pm$ 0,76 <0,001**
Độ dày thể thủy tinh (mm)	5,08 $\pm$ 0,48	4,34 $\pm$ 0,52 <0,001**
Mắt viền gai thị (n (%))	16 (15,8)	–
Tỷ lệ lõm đĩa thị (C/D), trung bình $\pm$ SD	0,54 $\pm$ 0,20	–

SD: độ lệch chuẩn; LogMAR: Logarit của góc phân giải tối thiểu; C/D: Tỷ lệ lõm đĩa thị. Chỉ số p được tính toán theo * Chi-square test, ** Independent Samples T-test.

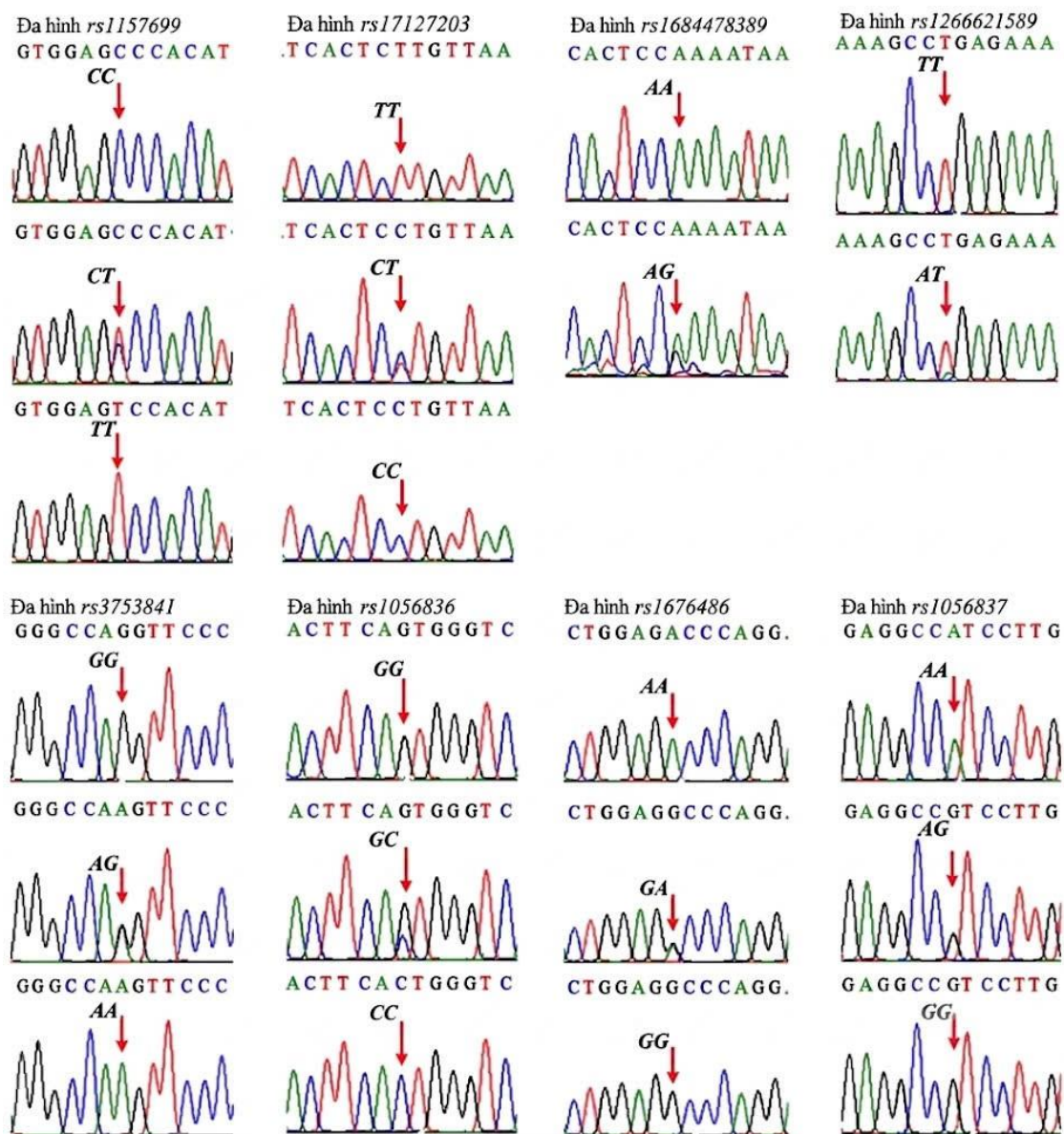
Kết quả nghiên cứu cho thấy, GGĐNP chủ yếu gặp ở người cao tuổi và nữ giới. Tuổi trung bình của bệnh nhân GGĐNP là 67,3 $\pm$ 7,1 tuổi và nữ giới chiếm tới 80,2% tổng số bệnh nhân GGĐNP (bảng 1). Đây là đặc điểm dịch tễ học phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây tại châu Á. Kết quả nghiên cứu của L.S. Lim và cs (2004) [13] tại Singapore cũng ghi nhận phần lớn bệnh nhân GGĐNP thuộc nhóm trên 60 tuổi và nữ giới chiếm ưu thế rõ rệt 78,5%. Nghiên cứu của một số tác giả khác cũng cho thấy, phụ nữ châu Á có nguy cơ mắc GGĐNP cao gấp khoảng hai lần nam giới do cấu trúc nhãn cầu ở nữ giới thường có tiền phòng nông hơn và trục nhãn cầu ngắn hơn, làm tăng nguy cơ đóng góc [1, 2]. Kết quả này cho thấy, các đặc điểm kiểu hình đặc trưng của GGĐNP bao gồm tiền phòng nông và trục nhãn cầu ngắn.

3.2. Kết quả xác định các đa hình gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP11B1*

Giải trình tự Sanger xác định thành công 8 đa hình của gen *CALCRL*, gen *COL11A1* và gen *CYP11B1*. Các đa hình này đều xuất hiện trong quần thể nghiên cứu với các kiểu gen đồng hợp và dị hợp tử khác nhau (hình 1, bảng 2).

Đối với gen *CALCRL*, đa hình *rs1157699* xuất hiện dưới ba kiểu gen CC, CT và TT. Ngoài ra, nghiên cứu phát hiện thêm đa hình *rs1266621589* với hai kiểu gen TT và

AT. Đối với gen *COL11A1*, các đa hình *rs3753841* và *rs1676486* xuất hiện dưới dạng các kiểu gen đồng hợp và dị hợp tử tương ứng. Đồng thời, hai đa hình bổ sung *rs17127203* và *rs1684478389* cũng được ghi nhận. Đối với gen *CYP1B1*, các đa hình *rs1056836* và *rs1056837* được xác định thành công bằng giải trình tự Sanger với các kiểu gen đặc trưng tương ứng. Phân bố kiểu gen và alen của đa số các đa hình *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p>0,05$). Hai đa hình *rs1266621589* của *CALCRL* và *rs1684478389* của *COL11A1* ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố kiểu gen và alen giữa hai nhóm ($p<0,05$). Các đa hình còn lại không cho thấy mối liên quan đáng kể với tình trạng bệnh trong quần thể nghiên cứu. Nhìn chung, các đa hình nghiên cứu đều tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg và có phân bố tương tự các quần thể châu Á đã được công bố trước đây.



Hình 1. Hình ảnh giải trình tự đại diện các đa hình nghiên cứu.

Bảng 2. Phân bố kiểu gen và alen của các đa hình *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1*.

Gen	Đa hình	Kiểu gen/alen	Nhóm bệnh (n=101) (n (%))	Nhóm chứng (n=102) (n (%))	p
<i>CALCRL</i>	<i>rs1157699</i> (C>T)	CC/CT/TT	78(77,2)/19(18,8)/4(4,0)	72(70,6)/27(26,5)/3(2,9)	0,398
		C/T	175(86,6)/27(13,4)	171(83,8)/33(16,2)	0,425
	<i>rs1266621589</i> (T>A)	TT/AT/AA	101(100)/0(0,0)/0(0,0)	95(93,1)/7(6,9)/0(0,0)	0,014*
		T/A	202(100)/0(0,0)	197(96,6)/7(3,4)	0,015*
<i>COL11A1</i>	<i>rs3753841</i> (G>A)	GG/AG/AA	11(10,9)/42(41,6)/48(47,5)	4(3,9)/43(42,2)/55(53,9)	0,157
		G/A	64(31,7)/138(68,3)	51(26,0)/153(74,0)	0,135
	<i>rs1676486</i> (A>G)	AA/AG/GG	5(5,0)/39(28,6)/57(56,4)	9(8,8)/37(36,3)/56(54,9)	0,599
		A/G	49(24,3)/153(75,7)	55(26,0)/149(73,0)	0,532
	<i>rs17127203</i> (T>C)	TT/CT/CC	58(57,4)/39(38,6)/4(4,0)	58(56,9)/39(38,2)/5(4,9)	> 0,999
		T/C	155(76,7)/47(23,3)	155(76,0)/49(24,0)	0,858
	<i>rs1684478389</i> (A>G)	AA/AG/GG	101(100)/0(0,0)/0(0,0)	95(93,1)/7(6,9)/0(0,0)	0,014*
		A/G	202(100)/0(0,0)	197(96,6)/7(3,4)	0,015*
<i>CYP1B1</i>	<i>rs1056836</i> (G>C)	GG/GC/CC	0(0,0)/16(15,8)/85(84,2)	2(2,0)/15(14,7)/85(83,3)	0,619
		G/C	16(7,9)/186(92,1)	19(9,3)/185(90,7)	0,617
	<i>rs1056837</i> (A>G)	AA/AG/GG	0(0,0)/16(15,8)/85(84,2)	2(2,0)/15(14,7)/85(83,3)	0,619
		A/G	16(7,9)/186(92,1)	19(9,3)/185(90,7)	0,617

Dữ liệu được trình bày dưới dạng n (%). Giá trị p được xác định bằng kiểm định Fisher's exact test hoặc Chi-square test. *p<0,05.

Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã xác định thành công 8 đa hình đơn nucleotide thuộc ba gen *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP1B1* ở bệnh nhân GGĐNP bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Đây là những gen đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu di truyền học nhân khoa và được xem là các gen ứng viên liên quan đến cấu trúc giải phẫu nhân cầu cũng như cơ chế bệnh sinh của GGĐNP [3, 14]. Mặc dù nghiên cứu hiện tại không nhằm đánh giá mối liên quan giữa các đa hình và nguy cơ mắc bệnh, việc mô tả đặc điểm phân bố các biến thể di truyền trong quần thể bệnh nhân Việt Nam vẫn có ý nghĩa quan trọng trong việc xây dựng cơ sở dữ liệu di truyền phục vụ các nghiên cứu tiếp theo.

Dữ liệu từ dự án 1000 Genomes cho thấy, *rs1157699* có sự khác biệt đáng kể về tần suất alen giữa các quần thể. Tại các quần thể Đông Á như người Hán ở Bắc Kinh, người Hán ở miền Nam Trung Quốc và người Nhật ở Tokyo, alen tham chiếu xuất hiện với tần suất cao hơn đáng kể so với các quần thể châu Âu [15]. Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả ghi nhận sự hiện diện của cả ba kiểu gen đồng hợp và dị hợp cho thấy, *rs1157699* là một locus đa hình thực sự trong quần thể bệnh nhân GGĐNP người Việt Nam. Sự phân bố này tương đồng với dữ liệu đã được công bố ở các quần thể Đông Á khác, phản ánh đặc điểm di truyền gần gũi giữa các nhóm dân cư trong khu vực. Đối với

đa hình *rs1266621589*, số lượng nghiên cứu được công bố hiện còn hạn chế hơn so với *rs1157699*. Tuy nhiên, sự hiện diện của SNP này trong quần thể nghiên cứu cho thấy, đây không phải là biến thể hiếm ở người Việt Nam. Việc phát hiện đồng thời các kiểu gen đồng hợp và dị hợp chứng minh tính đa dạng di truyền tại locus này. Các cơ sở dữ liệu quốc tế như dbSNP và Ensembl cũng ghi nhận *rs1266621589* ở nhiều quần thể khác nhau nhưng với tần suất tương đối thấp [16]. Kết quả nghiên cứu hiện tại góp phần bổ sung dữ liệu thực nghiệm về sự tồn tại của biến thể này trong quần thể bệnh nhân GGDNP Việt Nam.

Gen *COL11A1* là một thành phần quan trọng của hệ thống collagen ngoại bào tham gia điều hòa sự hình thành và sắp xếp các sợi collagen trong nhiều mô liên kết của cơ thể, bao gồm giác mạc, củng mạc và thể thủy tinh [17]. Trong số các SNP được khảo sát, *rs3753841* là biến thể được nghiên cứu nhiều nhất. Đây là một biến thể thay thế nucleotide không đồng nghĩa nằm trong vùng mã hóa của gen *COL11A1*. Nhiều nghiên cứu GWAS đã ghi nhận *rs3753841* xuất hiện với tần suất tương đối cao ở các quần thể Đông Á [4, 7]. Theo dữ liệu của dự án HapMap và 1000 Genomes, alen biến thể của *rs3753841* có tần suất dao động từ khoảng 20 đến 40% ở người Đông Á nhưng thấp hơn ở các quần thể châu Âu [15]. Trong nghiên cứu này, sự hiện diện của cả ba kiểu gen cho thấy, *rs3753841* có tính đa hình rõ rệt trong quần thể bệnh nhân GGDNP người Việt Nam. Kết quả này tương đồng với báo cáo của M. Aswa và cs (2022) [7] trên quần thể Trung Quốc, trong đó *rs3753841* được ghi nhận là một trong những SNP phổ biến nhất của *COL11A1*. Đa hình *rs1676486* cũng là một biến thể không đồng nghĩa đã được nghiên cứu trong nhiều bệnh lý liên quan đến mô liên kết. Các nghiên cứu trên quần thể Trung Quốc, Hàn Quốc và Nhật Bản cho thấy, *rs1676486* xuất hiện với tần suất tương đối ổn định giữa các quần thể Đông Á [18]. Trong khi đó, các quần thể châu Âu ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tần suất alen, phản ánh đặc điểm đa dạng di truyền giữa các chủng tộc [15]. Việc phát hiện *rs1676486* trong nghiên cứu hiện tại phù hợp với xu hướng phân bố đã được ghi nhận ở các quần thể Châu Á.

Dữ liệu công bố quốc tế về hai đa hình *rs17127203* và *rs1684478389* của gen *COL11A1* hiện còn tương đối hạn chế. Tuy nhiên, cả hai SNP đều đã được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu dbSNP và được xác nhận là các biến thể tồn tại trong nhiều quần thể dân cư khác nhau [16]. Nghiên cứu này cho thấy, các SNP này hiện diện ở bệnh nhân GGDNP người Việt Nam với nhiều kiểu gen khác nhau. Điều này cho thấy, *COL11A1* là gen có tính đa hình cao và chứa nhiều locus biến thể có thể được sử dụng trong các nghiên cứu di truyền học phân tử ở tương lai.

Đối với gen *CYP11B1*, nghiên cứu xác định được hai đa hình *rs1056836* và *rs1056837* có mức độ tương quan hoàn toàn về kiểu gen trong 203 mẫu nghiên cứu ($r^2 = 1.00$), trong đó hai haplotype quan sát được gồm $G_{rs1056836}G_{rs1056837}$ với tần suất 91,4% và $C_{rs1056836}A_{rs1056837}$ với tần suất 8,6%. Đây là hai SNP được nghiên cứu rộng rãi nhất

trong số các biến thể phổ biến của *CYP1B1*. Đa hình *rs1056836* là một biến thể thay thế nucleotide dẫn đến thay đổi amino acid Leu432Val. Đây là SNP được báo cáo với tần suất cao ở nhiều quần thể trên thế giới. Theo dữ liệu của 1000 Genomes, tần suất alen biến thể của *rs1056836* có sự khác biệt đáng kể giữa các quần thể. Người châu Âu thường có tần suất alen biến thể cao hơn so với người Đông Á, trong khi các quần thể Nam Á có tần suất trung bình [15]. Các nghiên cứu tại Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc đều ghi nhận *rs1056836* là một trong những SNP phổ biến nhất của *CYP1B1* [19, 20]. Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả phù hợp với xu hướng này khi ghi nhận sự hiện diện của các kiểu gen đồng hợp và dị hợp tại locus *rs1056836*. Đa hình *rs1056837* là một biến thể đồng nghĩa nhưng được xem là một chỉ thị di truyền hữu ích trong các nghiên cứu haplotype của *CYP1B1*. Nhiều nghiên cứu trên quần thể Đông Á và Nam Á cho thấy, *rs1056837* thường xuất hiện đồng thời với *rs1056836* trong cùng các khối liên kết mất cân bằng (linkage disequilibrium blocks) [21]. Trong nghiên cứu hiện tại, *rs1056837* được xác định thành công ở toàn bộ các mẫu bệnh nhân. Kết quả này chứng minh tính ổn định của quy trình giải trình tự và đồng thời cung cấp thêm dữ liệu về đặc điểm phân bố của SNP này trong quần thể người Việt Nam.

3.3. Kết quả phân tích đa hình/haplotype với bệnh glôcôm góc đóng nguyên phát

Khác với phân tích từng SNP riêng lẻ, phân tích haplotype cho phép đánh giá ảnh hưởng tổng hợp của nhiều biến thể di truyền nằm gần nhau trên cùng một nhiễm sắc thể [22]. Kết quả bảng 3 cho thấy, hai đa hình *rs1266621589* (*CALCRL*) và *rs1684478389* (*COL11A1*) có liên quan có ý nghĩa thống kê với GGĐNP, trong đó alen biến thể xuất hiện ở nhóm chứng nhưng không xuất hiện ở nhóm bệnh, gợi ý vai trò bảo vệ đối với nguy cơ mắc bệnh. Haplotype CA của *CALCRL* ($p=0,027$) và haplotype AACA của *COL11A1* ($p=0,029$) khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, gợi ý vai trò ảnh hưởng của haplotype này với nguy cơ mắc bệnh GGĐNP. Ngoài ra, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa GGĐNP với các đa hình *rs1157699*, *rs3753841*, *rs1676486*, *rs17127203*, *rs1056836* và *rs1056837* ($p>0,05$).

Bảng 3. Kết quả phân tích SNP/haplotype với bệnh glôcôm góc đóng nguyên phát.

Gen	SNP/Haplotype	Mô hình phân tích	OR (95% CI)	p	Kết luận
<i>CALCRL</i>	<i>rs1157699</i> (C>T)	Alen T vs C	1,23 (0,72-2,08)	0,448	Không liên quan
		CT vs CC	0,91 (0,77-1,06)	0,239	Không liên quan
		TT vs CC	1,13 (0,79-1,60)	0,501	Không liên quan
	<i>rs1266621589</i> (T>A)	Alen A vs T	0,00 (0,00-0,69)	0,015	Có ý nghĩa
		AT vs TT	0,06 (0,00-0,53)	0,006	Có ý nghĩa
	Haplotype CA	So với các haplotype khác	—	0,027	Khác biệt giữa hai nhóm

	Haplotype TT	So với các haplotype khác	–	0,585	Không liên quan
	Haplotype CT	So với các haplotype khác	–	0,233	Không liên quan
COL11A1	<i>rs3753841</i> (G>A)	Alen A vs G	1,41 (0,9-2,2)	0,131	Không liên quan
	<i>rs1676486</i> (A>G)	Alen G vs A	0,87 (0,056-1,35)	0,537	Không liên quan
	<i>rs17127203</i> (T>C)	Alen C vs T	1,05 (0,65-1,68)	0,854	Không liên quan
	<i>rs1684478389</i> (A>G)	Alen G vs A	0,00 (0,00-0,69)	0,015	Có ý nghĩa
		GA vs AA	0,06 (0,00-0,53)	0,006	Có ý nghĩa
	Haplotype GACA	So với các haplotype khác	–	0,329	Không liên quan
	Haplotype AACA	So với các haplotype khác	–	0,029	Khác biệt giữa hai nhóm
	Haplotype GGTA	So với các haplotype khác	–	0,15	Không liên quan
CYP11B1	Haplotype AGTA	So với các haplotype khác	–	0,725	Không liên quan
	<i>rs1056836</i> (G>C)	Alen C vs G	0,84 (0,42-1,67)	0,617	Không liên quan
	<i>rs1056837</i> (A>G)	Alen G vs A	1,19 (0,60-2,39)	0,617	Không liên quan
	Haplotype CA	So với haplotype GG	–	0,617	Không liên quan
	Haplotype GG	So với haplotype CA	–	0,617	Không liên quan

OR được hiệu chỉnh theo tuổi và giới bằng hồi quy logistic nhị phân hoặc hồi quy logistic hiệu chỉnh Firth khi cần thiết. Các giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Từ các phân tích trên, nghiên cứu ghi nhận ba phát hiện quan trọng: *Thứ nhất*, bệnh nhân GGĐNP có các đặc điểm giải phẫu điển hình gồm tiền phòng nông, trục nhãn cầu ngắn và thể thủy tinh dày hơn ($p < 0,001$). *Thứ hai*, các đa hình của *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP11B1* hiện diện với tần suất đáng kể trong quần thể người Việt Nam. *Thứ ba*, *rs1266621589* và haplotype CA của *CALCRL*, *rs1684478389* và haplotype AACA của *COL11A1* cho thấy mối liên quan với bệnh GGĐNP.

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy, các đa hình thuộc *CALCRL*, *COL11A1* và *CYP11B1* đều hiện diện trong quần thể bệnh nhân GGĐNP người Việt Nam. Đặc điểm phân bố

kiểu gen và alen nhìn chung tương đồng với các quần thể Đông Á đã được công bố trước đây, đồng thời phản ánh sự đa dạng di truyền của các locus nghiên cứu. Những dữ liệu này bước đầu tạo cơ sở di truyền học nhân khoa tại Việt Nam và tạo nền tảng cho các nghiên cứu di truyền học tiếp theo với quy mô lớn hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Y.C. Tham, X. Li, T.Y. Wong, et al. (2014), “Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis”, *Ophthalmology*, **121(11)**, pp.2081-2090, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [2] P.J. Foster, G.J. Johnson (2001), “Glaucoma in China: How big is the problem?”, *Br. J. Ophthalmol*, **85(11)**, pp.1277-1282, DOI: 10.1136/bjo.85.11.1277.
- [3] E.N. Vithana, C.C. Khor, C. Qiao, et al. (2012), “Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma”, *Nat. Genet.*, **44(10)**, pp.1142-1146, DOI: 10.1038/ng.2390.
- [4] C.C. Khor, T. Do, H. Jia, et al. (2016), “Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma”, *Nat. Genet.*, **48(5)**, pp.556-562. DOI: 10.1038/ng.3540.
- [5] L.M. McLatchie, N.J. Fraser, M.J. Main, et al. (1998), “RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor”, *Nature*, **393(6683)**, pp.333-339. DOI: 10.1038/30666.
- [6] D. Cao, X. Liu, X. Guo, et al. (2009), “Investigation of the association between CALCRL polymorphisms and primary angle closure glaucoma”, *Mol. Vis.*, **15**, pp.2202-2208.
- [7] M. Aswa, H. Helmy, S. Noweir, et al. (2022), “Impact of rs11024102 *PLEKHA7*, rs3753841 *COL11A1* single nucleotide polymorphisms, and serum levels of oxidative stress markers on the risk of primary angle-closure glaucoma in Egyptians”, *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, **20(1)**, DOI: 10.1186/s43141-022-00400-w.
- [8] I. Stoilov, A.N. Akarsu, M. Sarfarazi (1997), “Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (*CYP1B1*) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21”, *Hum. Mol. Genet.*, **6(4)**, pp.641-647, DOI: 10.1093/hmg/6.4.641.
- [9] R. Wang, J.L. Wiggs (2014), “Common and rare genetic risk factors for glaucoma”, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **4(12)**, DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A017244.
- [10] D. Choudhary, I. Jansson, M. Sarfarazi, et al. (2008), “Characterization of the biochemical and structural phenotypes of four *CYP1B1* mutations observed in individuals with primary congenital glaucoma”, *Pharmacogenet. Genomics*, **18(8)**, pp.665-676, DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282ff5a36.

- [11] S.K. Seah, P.J. Foster, P.T. Chew, et al. (1997), “Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore. An island-wide survey”, *Arch. Ophthalmol.*, **115(11)**, pp.1436-1440. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100160606014.
- [12] F. Sanger, S. Nicklen, A.R. Coulson (1977), “DNA sequencing with chain-terminating inhibitors”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74(12)**, pp.5463-5467, DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463.
- [13] L.S. Lim, T. Aung, R. Husain, et al. (2004), “Acute primary angle closure: configuration of the drainage angle in the first year after laser peripheral iridotomy”, *Ophthalmology*, **111(8)**, pp.1470-1474, DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.01.036.
- [14] I.F. Aboobakar, J.L. Wiggs (2022), “The genetics of glaucoma: Disease associations, personalised risk assessment and therapeutic opportunities - A review”, *Clin. Exp. Ophthalmol.*, **50(2)**, pp.143-162, DOI: 10.1111/ceo.14035.
- [15] 1000 Genomes Project Consortium (2015), “A global reference for human genetic variation”, *Nature*, **526**, pp.68-74, DOI: 10.1038/nature15393.
- [16] S.T. Sherry, M.H. Ward, M. Kholodov, et al. (2001), “dbSNP: The NCBI database of genetic variation”, *Nucleic Acids Res.*, **29(1)**, pp.308-311, DOI: 10.1093/nar/29.1.308.
- [17] A.J. Richards, J.R. Yates, R. Williams, et al. (1996), “A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the *COL11A1* gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen”, *Hum. Mol. Genet.*, **5(9)**, pp.1339-1343, DOI: 10.1093/hmg/5.9.1339.
- [18] Y. Wan, S. Li, Y. Gao, et al. (2019), “*COL11A1* polymorphisms are associated with primary angle-closure glaucoma severity”, *J. Ophthalmol.*, DOI: 10.1155/2019/2604386.
- [19] G.C. Soley, K.M. Rautenstrauss, F. Pasutto, et al. (2006), “Primary congenital glaucoma and Rieger's anomaly: extended haplotypes reveal founder effects for eight distinct *CYP11B1* mutations”, *Mol. Vis.*, **12**, pp.523-531.
- [20] X. Dai, S. Nie, T. Ke, et al. (2008), “Two variants in *MYOC* and *CYP11B1* genes in a Chinese family with primary angle-closure glaucoma”, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, **25(5)**, pp.493-496 (in Chinese).
- [21] M.B.D. Melo, A.K. Mandal, I.M. Tavares, et al. (2015), “Genotype-phenotype correlations in *CYP11B1*-associated primary congenital glaucoma patients representing two large cohorts from India and Brazil”, *PLOS ONE*, **10(5)**, DOI: 10.1371/journal.pone.0127147.
- [22] M.J. Daly, J.D. Rioux, S.F. Schaffner, et al. (2001), “High-resolution haplotype structure in the human genome”, *Nat. Genet.*, **29(2)**, pp.229-232, DOI: 10.1038/ng1001-229.