

- 49(1): p. 130-149.
6. **Hiratzka, L., et al.**, Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of thoracic surgeons, and society for vascular medicine. *Circulation*, 2010. 121(3): p. e266-e369.
  7. **Klein AL, Abbata S, Agler DA, et al** (2013). American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease: Endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(9), 965-1012.e15.
  8. **Roberts WC** (1982). Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J*, 101, 195-214.
  9. **Hirst AE, Johns VJ, Kime SW** (1958). Dissecting aneurysm of the aorta - A review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*, 37(3), 217-79.
  10. **Pape, L.A., et al.**, Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(4): p. 350-8.

## ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE RS1049174 GEN NKG2D LIÊN QUAN ĐẾN LƯỢNG EPSTEIN-BARR VIRUS TRONG MÔ U LYMPHO TẾ BÀO B

Lê Hạ Long Hải<sup>1</sup>, Tạ Văn Thọ<sup>1</sup>, Phùng Thúy Linh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Việt<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

NKG2D là một thụ thể dạng hoạt hóa trên bề mặt tế bào T độc và diệt tự nhiên NK, đóng vai trò quan trọng trong việc nhận diện và loại trừ các tế bào nhiễm virus và ung thư. Đa hình đơn nucleotide rs1049174 trên gen NKG2D có tác động tới mức độ hoạt động mạnh hoặc yếu của tế bào NK. Nghiên cứu nhằm đánh giá đa hình rs1049174 trên gen NKG2D ảnh hưởng như thế nào đến sự tích tụ Epstein-Barr virus (EBV) trong mẫu mô u lympho tế bào B. Nghiên cứu được tiến hành trên 234 mẫu mô u lympho tế bào B thu được kết quả tần số kiểu gen lần lượt là GG (29,5%), GC (50%), CC (20,5%). Tần số của từng alen cũng được ghi nhận với 54,5% G và 45,5% C. Trong tổng số 234 bệnh nhân u lympho, có 36 người (15,4%) nhiễm virus EBV đồng thời sự xuất hiện của alen G làm gia tăng nồng độ EBV trong mẫu mô u lympho so với alen C ( $p = 0,02$ ). Kết quả của nghiên cứu chỉ ra vai trò của EBV và rs1049174 có tiềm năng trở thành mục tiêu cho các liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh trong tương lai.

**Từ khóa:** u lympho B, Epstein-Barr virus, NKG2D.

### SUMMARY

#### SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS1049174 OF NKG2D GENE RELATED EPSTEIN-BARR VIRUS IN B CELL LYMPHOMA TUMORS

NKG2D is an activated receptor on the surface of

CD8+ T-cells and natural killer (NK) cells, playing an important role in recognizing and eliminating virus-infected and cancer. The single nucleotide polymorphism rs1049174 on the NKG2D gene impact to NK cells activation. The study aimed to evaluate the rs1049174 polymorphism on the NKG2D gene related EBV status in tumor tissue of B-cell lymphoma. The study was conducted on 234 tumor tissue of B-cell lymphoma and genotypes frequency determined on GG (29.5%), GC (50%), CC (20.5%). The allele frequency was recorded with 54.5% G and 45.5% C, respectively. Among 234 lymphoma patients, detected in 36 (15.4%) were infected with EBV and the presence of the G allele caused increased EBV status in lymphoma tissues compared to the C allele ( $p = 0.02$ ). Our results suggested that the role EBV and rs1049174 can be as potential targets for immunotherapies in the future. **Keywords:** B cell lymphoma, Epstein-Barr virus, NKG2D.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2020, có khoảng hơn 627 000 ca mắc u lympho mới chiếm 3.2% tổng số ca mắc ung thư. Trong đó tỷ lệ mắc u lympho không Hodgkin (NHL) là 2.8% và tỷ lệ mắc u lympho Hodgkin (HL) là 0.4%. NHL thường gặp nhiều ở các nước phát triển hơn là ở những nước đang phát triển, chủ yếu là những nước ở Châu Úc/New Zealand, Bắc Mỹ, Châu Âu, Israel và Slovakia<sup>1</sup>. HL khá hiếm gặp ở Châu Á, tuy nhiên dạng NHL ở khu vực này lại cao hơn. Mặc dù tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ở các loại ung thư khác có xu hướng giảm xuống nhưng NHL lại có xu hướng gia tăng kể từ nửa sau thế kỉ 20<sup>2</sup>. Theo số liệu của GLOBOCAN năm 2018, Việt Nam ghi nhận hơn 3500 ca mắc mới và hơn 2100 ca tử

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hạ Long Hải

Email: lehalonghai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.5.2024

Ngày duyệt bài: 27.6.2024

vong, đứng thứ 14 trong số các loại ung thư. U lympho tế bào B là một trong những loại NHL phổ biến nhất. Một trong những nguyên nhân gây u lympho là nhiễm EBV bao gồm: HL, u lymphom Burkitt và u lymphom tế bào NK/T<sup>3</sup>. EBV thường lây nhiễm vào thời kỳ sơ sinh, và sau một giai đoạn nhân lên trong tế bào biểu mô vùng mũi họng, chúng tiếp tục nhân lên mạnh mẽ trong tế bào B ở giai đoạn cấp tính và duy trì dưới dạng tiềm ẩn ở trong các tế bào B nhớ.

NKG2D là một loại thụ thể miễn dịch hoạt hóa, được biểu hiện trên bề mặt tế bào NK và trên tế bào T CD8+, y tế bào T và các đại thực bào, khiến cho nó trở thành một trong những thụ thể phổ biến nhất hiện nay<sup>4</sup>. Thụ thể NKG2D đóng vai trò rất quan trọng trong việc nhận diện và loại trừ các tế bào ung thư, tế bào nhiễm virus và các tế bào lạ từ ghép tạng. Khi thụ thể NKG2D trên tế bào NK kết hợp với phối tử của nó, quá trình này kích hoạt sản xuất các yếu tố gây độc và kích thích sản xuất cytokine bất kể cho tế bào đích cần tiêu diệt có biểu hiện HLA lớp I bình thường hay không, quá trình này giúp tiêu diệt tế bào nhiễm vi rút và khối u. Đa hình đơn rs1049174 ở vùng 3'-UTR của gen NKG2D, liên quan đến hoạt động của tế bào NK, trong đó alen G gắn với hoạt động cao (HNK), trong khi alen C gắn với hoạt động thấp (LNK)<sup>5</sup>. Do đó, sự biểu hiện khác nhau của các đa hình gen NKG2D có thể ảnh hưởng lên sự nhận biết và loại trừ các dạng ung thư nói chung và u lympho nói riêng, đặc biệt là u lympho B.

Vì vậy nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá đa hình đơn rs1049174 trên gen NKG2D ảnh hưởng như thế nào đến sự tích lũy EBV trong mô u lympho tế bào B.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 234 mẫu mô đúc nền được thu thập của bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc mới u lympho tế bào B và chưa được điều trị tại bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều, Hà Nội trong năm 2022.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Tách chiết DNA:** DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô đúc nền của bệnh nhân u lympho tế bào B sử dụng kit tách DNA từ khối nền theo QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, 56404) theo khuyến cáo của hãng sản xuất. DNA sau khi tách chiết được bảo quản ở nhiệt độ 4°C cho những thí nghiệm tiếp theo.

**Xác định nồng độ EBV trong mẫu mô ung thư bằng kỹ thuật Realtime-PCR:** Để xác định nồng độ của EBV trong mẫu DNA, nhóm nghiên cứu sử dụng bộ kit GeneProof

Epstein-Barr virus (EBV) PCR (EBV/ISEX/100) có nồng độ của chuẩn dương tính nằm trong khoảng 10<sup>1</sup> đến 10<sup>7</sup> (số bản sao/μL). Phản ứng Realtime-PCR được thực hiện theo khuyến cáo của nhà sản xuất trên máy QuantStudio3 của hãng Applied Biosystems trong điều kiện như sau: 37°C trong 2 phút; 95°C trong 10 phút; lặp lại 45 chu kỳ ở (95°C trong 5 giây; 60°C trong 40 giây và 72°C trong 20 giây) và kết thúc phản ứng. Phân tích trực tiếp kết quả thu được trên hệ thống phần mềm QuantStudioTM Design and Analysis đi kèm với thiết bị. Do kích thước khối u giữa các bệnh nhân là hoàn toàn không đồng nhất nên do đó giá trị kết quả nồng độ EBV của mẫu có đơn vị là số bản sao/μg DNA.

**Xác định kiểu gen của đa hình đơn rs1049174G/C:** Phản ứng Realtime PCR được tiến hành với thành phần: 5μL Taqman Genotyping Mastermix (Thermoscientific, 4371353), 0,5μL 20X Probe Primers (Thermoscientific, C\_27301153\_10) và 4,5μL DNA khuôn. Phản ứng được thực hiện trên hệ thống máy Quanstudio3 (Applied Biosystems, Foster city, USA) với điều kiện như sau: 60°C trong 30 giây; 95°C trong 10 phút; lặp lại 40 chu kỳ ở (95°C trong 15 giây và 60°C trong 1 phút) và kết thúc ở 60°C trong 30 giây.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Graph Prism 8.0.3. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu này được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội số 26/HMUIRB

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Mẫu nghiên cứu N(%)	Dương tính với EBV N(%)
Giới tính	Nam	119(50,9%)	15 (12,6%)
	Nữ	115(49,1%)	21 (18,3%)
Tuổi	<50	52 (22,3%)	4 (7,7%)
	50-69	140(59,8%)	23 (16,4%)
	>70	42 (17,9%)	9 (21,4%)
	Tuổi trung bình = 57,54 ± 13,41		
Phân loại tế bào học	DLBCL	211(90,2%)	30 (14,2%)
	Tế bào B lớn	8 (3,4%)	3 (37,5%)
	Tế bào B độ cao	14 (6%)	3 (21,4%)
	Không phân loại	1 (0,4%)	0

Trong số 234 bệnh nhân u lympho B được khảo sát thì có 36 ca (15,4%) nhiễm virus EBV,

chủ yếu là tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) với 30 ca, tuy nhiên u lympho tế bào B lớn nhiễm EBV chiếm tỷ lệ cao nhất (37,5%). Tỷ lệ nam/nữ trong nhóm đối tượng nghiên cứu tương đối cân bằng (50,9% nam và 49,1% nữ) và phần lớn có độ tuổi từ 50-69 (59,8%). (Bảng 1)

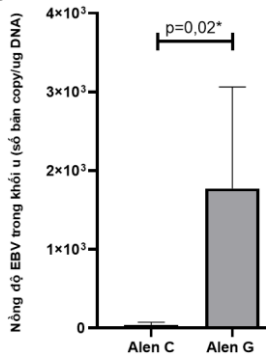
**3.2. Sự phân bố thành phần kiểu gen và tần số alen của rs1049174 G/C trên gen NKG2D**

**Bảng 2: Đặc điểm kiểu gen và alen của nhóm đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		Mẫu nghiên cứu N(%)	EBV dương tính N(%)	P
Kiểu gen	CC	48 (20,5%)	10 (20,8%)	0,30
	GC	117 (50%)	14 (12,0%)	
	GG	69 (29,5%)	12 (17,4%)	
Alen	C	213 (45,5%)	34 (16,0%)	0,79
	G	255 (54,5%)	38 (14,9%)	

Sự phân bố kiểu gen và tần số alen của rs1049174 được thể hiện ở Bảng 2. Theo đó, kiểu gen dị hợp GC chiếm tỷ lệ cao nhất (50%) so với các kiểu gen đồng hợp GG (29,5%) và CC (20,5%). Tần số alen G và C cũng được xác định, lần lượt chiếm 54,5% và 45,5% trong nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu. Sự khác biệt giữa phân bố kiểu gen và tần số alen giữa nhóm dương tính EBV và âm tính EBV không có sự khác biệt trong đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ )

**3.3. Môi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide rs1049174 G/C và tải lượng EBV trong mô nghiên cứu**



**Hình 1: Môi liên quan giữa nồng độ EBV tích lũy trong mô u lympho tế bào B với kiểu alen của rs1049174 gen NKG2D**

Nồng độ virus EBV trong khối u tăng cao trong những mẫu có mang alen G so với những mẫu mang alen C, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,02$ ). (Hình 1)

**IV. BÀN LUẬN**

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng cơ chế đầu tiên của hệ miễn dịch tự nhiên chống lại các

tế bào ung thư có liên quan đến hoạt động của các tế bào NK. Kết quả từ một nghiên cứu trên các bệnh nhân bị bệnh ung thư liên quan đến virus HPV cho thấy rằng, các tế bào T độc (CD8+) và tế bào NK ở những người có kiểu gen HNK/HNK luôn có biểu hiện gen NKG2D cao hơn so với những người có kiểu gen HNK/LNK và LNK/LNK<sup>6</sup>. Như vậy, tính đa hình rs1049174 điều chỉnh sự biểu hiện của gen NKG2D từ đó có ảnh hưởng đến hoạt động của các tế bào gây độc qua thụ thể NKG2D. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, những người mang alen HNK sẽ mắc ung thư với tỷ lệ thấp hơn: như ung thư vú, ung thư đại trực tràng<sup>6,7</sup>.

Nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy có sự tích lũy cao các bản sao DNA của EBV ở những bệnh nhân u lympho tế bào B mang alen G trên gen NKG2D rs1049174. Những cá thể mang alen G cho thấy có sự hoạt động mạnh của các tế bào miễn dịch gây độc tế bào<sup>7</sup>. Trong một nghiên cứu của LaCasce và cộng sự đã cho thấy trong trường hợp miễn dịch qua trung gian tế bào bị suy giảm, virus có thể nhân lên một cách không kiểm soát và các kháng nguyên trên bề mặt virus có xu hướng thay đổi<sup>8</sup>. Vì vậy sự gia tăng khả năng bị nhiễm EBV ở những bệnh nhân mang alen G có thể do liên quan đến suy giảm miễn dịch bắt nguồn từ quá trình lão hóa của tuổi già tức là lão hóa trong khả năng gây miễn dịch<sup>9</sup>. Trong một nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng những người mang kiểu gen GG và GC làm tăng nguy cơ mắc ung thư dạ dày ở những bệnh nhân Trung Quốc<sup>10</sup>. Điều này chứng tỏ với cùng một đa hình gen, nhưng với những loại ung thư khác nhau và thậm chí là từng dạng khác nhau trong loại ung thư đó cũng sẽ có ảnh hưởng trái ngược nhau. Tuy nhiên, chúng tôi cũng cần phải tìm hiểu thêm về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của những bệnh nhân này trong một nghiên cứu sâu hơn.

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá về mối liên hệ giữa đa hình đơn nucleotide rs1049174 của gen NKG2D với khả năng tích tụ EBV trên bệnh nhân u lympho tế bào B. Từ đó có thể thông qua xác định đa hình đơn nucleotide rs1049174 để đánh giá tiến triển của bệnh cũng như đưa ra phương án điều trị đổi mới cho căn bệnh này.

**V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu đã xác định được đa hình đơn nucleotide rs1049174 của gen NKG2D ở nhóm bệnh nhân u lympho tế bào B dương tính với EBV. Các phân tích dữ liệu chỉ ra rằng việc mang alen G đa hình đơn rs1049174 của gen NKG2D

làm tăng sự tích lũy virus EBV trong khối u lympho tế bào B.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi quỹ NAFOSTED trong đề tài mã số 108.02-2018.312.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Global Cancer Statistics 2020:** GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. Accessed February 17, 2024. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
- 2. Epidemiology of Lymphoid Malignancy in Asia | IntechOpen.** Accessed February 17, 2024. <https://www.intechopen.com/chapters/35769>
- 3. Viet NH, Trung NQ, Dong LT, Trung LQ, Espinoza JL.** Genetic variants in NKG2D axis and susceptibility to Epstein-Barr virus-induced nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(3):713-723. doi:10.1007/s00432-020-03475-5
- 4. Strong RK, McFarland BJ.** NKG2D and Related Immunoreceptors. In: *Advances in Protein Chemistry.* Vol 68. Cell Surface Receptors. Academic Press; 2004:281-312. doi:10.1016/S0065-3233(04)68008-9
- 5. Asadi-Saghandi A, Shams A, Eslami G, Mirghanizadeh SA, Eskandari-Nasab E.**

- Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin treatment efficacy in chronic hepatitis C patients is related to natural killer group 2D gene rs1049174 GC polymorphism. *VirusDisease.* 2016;27(4):369-374. doi:10.1007/s13337-016-0349-1
- 6. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers - PMC.** Accessed February 17, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5172372/>
  - 7. H F, K M, H K, et al.** Decreased risk of colorectal cancer with the high natural killer cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis.* 2008;29(2). doi:10.1093/carcin/bgm260
  - 8. Crombie JL, LaCasce AS.** Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. *Front Oncol.* 2019;9:109. doi:10.3389/fonc.2019.00109
  - 9. Ouyang Q, Wagner WM, Walter S, et al.** An age-related increase in the number of CD8+ T cells carrying receptors for an immunodominant Epstein-Barr virus (EBV) epitope is counteracted by a decreased frequency of their antigen-specific responsiveness. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(4):477-485. doi:10.1016/s0047-6374(03)00026-5
  - 10. Zheng W, Li H, Liu B, Wu C.** Association between the SNPs in trace element-related metabolic genes and the risk of gastric cancer: a case-control study in Xianyou of China. *J Genet.* 2019;98:67.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ XỬ TRÍ SẢN PHỤ TIỀN SẢN GIẬT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN NAM ĐỊNH NĂM 2023

Nguyễn Bích Hồng<sup>1</sup>, Ngô Văn Thu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của sản phụ tiền sản giật tại Bệnh viện Phụ sản tỉnh Nam Định từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang hồi cứu. **Kết quả:** Có 62 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $29,87 \pm 7,09$  tuổi; chủ yếu là nhóm tuổi 21-55 chiếm 69,4%. Phần lớn bệnh nhân đang mang thai con lần đầu chiếm 46,8%. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu: tăng huyết áp (100%), phù (48,4%); triệu chứng cận lâm sàng: Protein niệu (53,2%). Có 87,1% số trường hợp phải dùng thuốc hạ áp đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc hạ áp khác. 71% số trường hợp được mổ lấy thai và 90,3% số trường hợp không có biến chứng sau điều trị. **Kết luận:** Biến chứng trong điều trị tiền sản giật chiếm tỷ

lệ nhỏ và mổ lấy thai là phương pháp điều trị chủ yếu của tiền sản giật tại Bệnh viện Phụ sản Nam Định.

**Từ khóa:** tiền sản giật, mổ lấy thai, điều trị tiền sản giật.

### SUMMARY

#### CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES TREATMENT OF PREECLAMPSIA PATIENTS AT NAM DINH OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL IN 2023

**Objectives:** Examine clinical and paraclinical characteristics and evaluate treatment outcomes of women diagnosed with preeclampsia at Nam Dinh Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2023 to June 2023. **Research method:** Retrospective cross-sectional description. **Results:** There were 62 patients took part in the research. The average age of the subjects was  $29.87 \pm 7.09$  years old; mainly the age group 21-55, which accounts for 69.4%. Most patients were pregnant for the first, accounting for 46.8%. Main clinical symptoms: hypertension (100%), edema (48.4%); paraclinical symptoms: Proteinuria (53.2%). Antihypertensive medications were needed

<sup>1</sup>Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bích Hồng

Email: [nguyenbichhongnb@gmail.com](mailto:nguyenbichhongnb@gmail.com)

Ngày nhận bài: 9.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.5.2024

Ngày duyệt bài: 28.6.2024