

> 0,05).

Giá trị chỉ số SII tương quan thuận mức độ trung bình với chỉ số PASI ($r = 0,48$, $p < 0,01$); tương quan mức độ yếu với nồng độ hs-CRP và tốc độ lắng máu với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,25$ và $r = 0,241$ ($p < 0,05$).

Giá trị chỉ số SII có mối tương quan thuận mức độ mạnh với cả hai chỉ số NLR, PLR với hệ số tương quan lần lượt là 0,91; 0,77 ($p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al.** Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):740-745. doi:10.1038/sj.jid.5700118
2. **Spolverato G, Maqsood H, Kim Y, et al.** Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after resection for hepatopancreaticobiliary malignancies. *J Surg Oncol.* 2015;111(7):868-874. doi:10.1002/jso.23900
3. **Hu B, Yang XR, Xu Y, et al.** Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
4. **Ye Z, Hu T, Wang J, et al.** Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:933913. doi:10.3389/fcvm.2022.933913
5. **Department of Dermatology, Ataturk University, School of Medicine, Erzurum, Turkiye, Melikoglu M, Pala E.** Systemic Immune-Inflammation Index as a Biomarker of Psoriasis Severity. *Arch Basic Clin Res.* Published online April 24, 2023. doi:10.5152/ ABCR.2023.22124
6. **Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U, Yalcın B.** Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J.* 2020;46(4):352-357. doi:10.12865/CHSJ.46.04.05
7. **Dincer Rota D, Tanacan E.** The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(6):e14101. doi:10.1111/ijcp.14101
8. **Albayrak H.** Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Monocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index in Psoriasis Patients: Response to Treatment with Biological Drugs. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(17):5452. doi:10.3390/jcm12175452
9. **Sugimoto E, Matsuda H, Shibata S, et al.** Impact of Pretreatment Systemic Inflammatory Markers on Treatment Persistence with Biologics and Conventional Systemic Therapy: A Retrospective Study of Patients with Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(8):3046. doi:10.3390/jcm12083046

EPSTEIN-BARR VIRUS TRONG MÔ U LYMPHO HODGKIN ĐƯỢC ĐIỀU HÒA BỞI BIẾN THỂ RS1049174 TRÊN GEN NKG2D

Lê Hạ Long Hải¹, Tạ Văn Thọ¹, Hồ Ánh Sáng¹, Nguyễn Văn An², Vũ Thị Hà¹, Trần Tín Nghĩa^{1,3}, Phạm Phương Thảo^{1,4}, Nguyễn Hoàng Việt¹

TÓM TẮT

NKG2D là một thụ thể đóng vai trò then chốt của tế bào miễn dịch chống lại các bệnh truyền nhiễm do virus. Biến thể rs1049174G/C trên gen NKG2D được chú ý vì vai trò của nó trong điều hòa hoạt động của tế bào miễn dịch như tế bào T độc và tế bào diệt tự nhiên NK. Nghiên cứu nhằm đánh giá biến thể rs1049174 trên gen NKG2D điều hòa lượng Epstein-Barr virus (EBV) trong mẫu mô u lympho Hodgkin. Nghiên cứu được tiến hành trên 77 mẫu mô u lympho Hodgkin thu được kết quả tần số kiểu gen lần lượt là GG (23,4%), GC (50,6%), CC (26,0%); tần số alen lần

lượt là 48,7% G và 51,3% C. Trong tổng số 77 ca u lympho Hodgkin, có 19 ca (24,7%) nhiễm virus EBV đồng thời sự xuất hiện của alen C làm gia tăng nồng độ EBV trong mẫu mô u lympho so với alen G ($p = 0,01$). 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 u lympho Hodgkin trong tương lai. **Từ khóa:** u lympho Hodgkin, Epstein-Barr virus, NKG2D.

SUMMARY

EPSTEIN-BARR VIRUS IN HODGKIN LYMPHOMA TUMORS BE REGULATED BY RS1049174 VARIANT OF NKG2D GENE

NKG2D is a receptor that plays a key role on immune cells' surface which fighting viral infections. The rs1049174G/C variant on the NKG2D gene is of interest because of its role in regulating the activity of immune cells such as cytotoxic T cells and natural killer cells (NK). The study aimed to evaluate the rs1049174 variant on the NKG2D gene that regulates the amount of Epstein-Barr virus (EBV) in tumors derived from Hodgkin lymphoma (HL). The study was

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y

³Trường Đại học Y dược Cần Thơ

⁴Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội

Chịu trách nhiệm: Lê Hạ Long Hải

Email: lehalonghai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.7.2024

Ngày duyệt bài: 15.8.2024

conducted on 77 HL tumors, resulting in genotype frequencies of GG (23.4%), GC (50.6%), CC (26.0%); the allele frequencies were 48.7% G and 51.3% C, respectively. Among a total of 77 HL cases, 19 cases (24.7%) were infected with EBV and the appearance of the C allele increased EBV concentration in HL tissue samples compared to the G allele ($p = 0.01$). The results of our study indicate the role of EBV and rs1049174 as potential targets for future immunotherapies for HL. **Keywords:** Hodgkin lymphoma, Epstein-Barr virus, NKG2D.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên toàn thế giới, ước tính có khoảng 83.087 người được chẩn đoán mắc bệnh u lympho Hodgkin (HL) và có khoảng 23.376 người trên toàn thế giới chết vì bệnh HL vào năm 2020¹. Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn được quan sát thấy ở các nước thu nhập cao, trong khi tỷ lệ tử vong cao hơn ở các nước thu nhập thấp. Mặc dù xu hướng tử vong giảm nhưng tỷ lệ mắc bệnh vẫn gia tăng, đặc biệt là ở phụ nữ, dân số trẻ và các đối tượng đến từ các nước châu Á². Theo số liệu của GLOBOCAN năm 2018, Việt Nam Nam có 731 ca chẩn đoán mắc mới HL mỗi năm và vẫn có xu hướng tăng ở những năm sau đó³. Có tới 40% trường hợp HL có liên quan đến virus Epstein-Barr (EBV). Bộ gen virus có thể được tìm thấy trong các tế bào khối u HL, tế bào Hodgkin Reed-Sternberg (HRS). EBV-DNA lưu hành có thể đóng vai trò là dấu ấn sinh học để theo dõi phản ứng với trị liệu và cuối cùng, EBV sẽ trở thành mục tiêu can thiệp điều trị trong HL⁴.

NKG2D được biểu hiện trên hầu hết các tế bào NK và một số tế bào con của tế bào T như: NKT, CD8+ T, CD4+ T, tế bào TCR-γδ T⁵. Vai trò của NKG2D 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. Biến thể rs1049174 ở vùng 3'-UTR của gen NKG2D nhưng lại điều hòa hoạt động của các tế bào miễn dịch như là T độc và NK, trong đó alen G gắn với hoạt động cao (HNK), trong khi alen C gắn với hoạt động thấp (LNK)⁶. Do đó, biến thể rs1049174 có thể ảnh hưởng lên sự nhận biết và loại trừ các dạng ung thư nói chung và ung thư liên quan tới virus, đặc biệt là HL.

Vì vậy nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá biến thể đơn rs1049174 trên gen NKG2D ảnh hưởng như thế nào đến sự tích lũy EBV trong mô u lympho Hodgkin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 77 mẫu mô đúc nền được thu thập của bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc mới u lympho Hodgkin và chưa từng được điều trị tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội

và Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến 2023

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô đúc nền của bệnh nhân HL sử dụng kit tách QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, 56404) theo khuyến cáo của hãng sản xuất. DNA tách chiết xong được bảo quản ở nhiệt độ -20°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). Phản ứng Realtime-PCR được thực hiện 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. Kết quả được phân tích dựa trên hệ thống phần mềm QuantStudioTM Design and Analysis đi kèm với thiết bị. Do kích thước khối u không đồng nhất nên 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 2XTaqman 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) và phân tích dựa vào phần mềm đi kèm trên hệ thống thiết bị.

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 được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội số 26/HMUĐRB

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	42 (54,5%)	11 (26,2%)
	Nữ	35 (45,5%)	8 (22,9%)
Tuổi	<50	56 (72,7%)	16 (28,6%)
	50-69	15 (19,5%)	3 (20,0%)
	>70	6 (7,8%)	0 (0,0%)
	Tuổi trung bình = 38,78 ± 19,80		
Phân	Thể xóa lympho	4 (5,2%)	1 (25,0%)

Loại tế bào học	bào		
	Thể giàu lympho bào	9 (11,7%)	3 (33,3%)
	Thể hỗn hợp tế bào	31 (40,3%)	11 (35,5%)
	Thể xơ nốt	22 (28,6%)	4 (18,2%)
	Thể cổ điển	8 (10,4%)	0 (0,0%)
	Không phân loại	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Tổng số		77	19 (24,7%)

Trong số 77 trường hợp HL được khảo sát thì có 19 ca (24,7%) nhiễm virus EBV, chủ yếu là thể hỗn hợp tế bào với 11 ca và tỷ lệ nhiễm EBV cao nhất (35,5%). Tỷ lệ nam/nữ trong nhóm đối tượng nghiên cứu tương đối đồng đều (54,5% nam và 45,5% nữ) và phần lớn có độ tuổi từ nhỏ hơn 50 (72,7%). (Bảng 1)

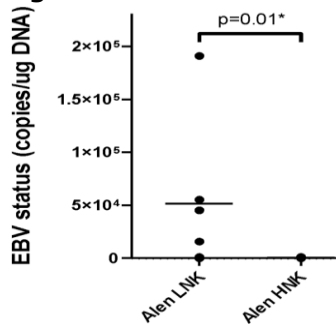
3.2. Sự phân bố thành phần kiểu gen và tần số alen của rs1049174 G/C trên gen NKG2D

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	20 (26,0%)	4 (20,0%)	0,602
	GC	39 (50,6%)	9 (23,1%)	
	GG	18 (23,4%)	6 (33,3%)	
Alen	C	79 (51,3%)	17 (21,5%)	0,351
	G	75 (48,7%)	21 (28,0%)	

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 (50,6%) so với các kiểu gen đồng hợp GG (23,4%) và CC (26,0%). Tần số alen G và C cũng được xác định, lần lượt chiếm 48,7% và 51,3% trong nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu. Sự khác biệt giữa phân bố kiểu gen và tần số alen giữa nhóm dương tính 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 Hodgkin với kiểu alen của rs1049174 gen NKG2D

Nồng độ virus EBV trong khối u tăng cao trong những mẫu có mang alen C so với những mẫu mang alen G, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$). (Hình 1)

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, các biến thể của gen NKG2D có liên quan đến sự nhạy cảm di truyền miễn dịch đối với nhiều loại ung thư khác nhau và các bệnh tự miễn hoặc do virus gây ra⁵. Hầu hết những kiểu gen HNK/HNK và HNK/LNK đều làm tăng đáng kể sự biểu hiện của protein NKG2D trên bề mặt tế bào NK và giảm nguy cơ ung thư tổng thể so với kiểu gen LNK/LNK⁷. Trong các nghiên cứu trước đây chỉ ra, alen G có liên quan đến việc giảm nguy cơ ung thư biểu mô đại tràng⁷, hay giảm nguy cơ ung thư đường tiêu hóa⁸,... Như vậy, biến thể rs1049174 điều chỉnh sự biểu hiện của gen NKG2D từ đó có ảnh hưởng đến hoạt động của các tế bào gây độc qua trung gian thụ thể NKG2D.

Hiện nay, trên thế giới chưa có nghiên cứu nào đánh giá về liên quan giữa đa hình rs1049174 với HL trước đó. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tích lũy cao các bản sao DNA của EBV ở những bệnh nhân HL mang alen C trên gen NKG2D rs1049174. Tế bào NK rất quan trọng trong việc kiểm soát EBV trong tất cả các giai đoạn nhiễm trùng⁹. Ở giai đoạn nhiễm trùng tiên phát sớm, các tế bào NK chống lại EBV cùng với các tế bào khác như tế bào iNKT và tế bào T giúp tạo ra các phản ứng của tế bào T tiếp sau đó. Điều này được ủng hộ bởi các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra những bệnh nhân bị thiếu hụt tế bào NK biểu hiện tính nhạy cảm cao hơn với EBV¹⁰. Kết quả nghiên cứu của nghiên cứu này có thể lý giải bởi kiểu hình HNK (hoạt tính tế bào NK cao) được quan sát thấy ở những người mang alen rs1049174 G, trong khi kiểu hình LNK (hoạt tính tế bào NK thấp) được thấy ở những người mang alen C⁶.

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

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được biến thể rs1049174 của gen NKG2D ở nhóm bệnh nhân HL dương tính với EBV. Các phân tích dữ liệu chỉ ra rằng việc mang alen C của biến thể rs1049174 trên gen NKG2D làm gia tăng sự tích lũy virus

EBV trong khối u HL.

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. **Lymphoma - Hodgkin - Statistics. Cancer.Net.** Published June 25, 2012. Accessed May 6, 2024. <https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-hodgkin/statistics>
2. **Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis | Journal of Hematology & Oncology | Full Text.** Accessed May 6, 2024. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01281-9>
3. **704-viet-nam-fact-sheets.pdf.** Accessed May 6, 2024. <https://assets.roche.com/f/179714/x/24d98a8fec/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
4. **Massini G, Siemer D, Hohaus S.** EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009;1(2):e2009013. doi:10.4084/MJHID.2009.013
5. **Siemaszko J, Marzec-Przysslak A, Bogunia-Kubik K.** NKG2D Natural Killer Cell Receptor—A Short Description and Potential Clinical Applications. *Cells.* 2021;10(6):1420. doi:10.3390/cells10061420
6. **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
7. **Hayashi T, Imai K, Morishita Y, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K.** Identification of the NKG2D haplotypes associated with natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer immunosurveillance. *Cancer Res.* 2006;66(1):563-570. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-2776
8. **Furue H, Matsuo K, Kumimoto H, et al.** Decreased risk of colorectal cancer with the high natural killer cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis.* 2008;29(2):316-320. doi:10.1093/carcin/bgm260
9. **Desimio MG, Covino DA, Rivalta B, Cancrini C, Doria M.** The Role of NK Cells in EBV Infection and Related Diseases: Current Understanding and Hints for Novel Therapies. *Cancers.* 2023;15(6):1914. doi:10.3390/cancers15061914
10. **Orange JS.** Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):515-525. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.020

BIỂU HIỆN CỦA DẤU ẤN TẾ BÀO GỐC UNG THƯ (EPCAM) TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI TRỰC TRÀNG

Tiền Thanh Liêm¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phân tử kết dính tế bào biểu mô (Epithelial Cell Adhesive Molecule - EPCAM) là một glycoprotein có liên quan đến sự phát triển và di căn của ung thư biểu mô tuyến đại tràng. **Mục tiêu nghiên cứu:** khảo sát kiểu biểu hiện của EPCAM trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng và mối liên quan của chúng với đặc điểm giải phẫu bệnh, đặc biệt là giai đoạn pTNM. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang của 102 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến đại tràng, tại Bệnh viện 30-4. Dùng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn EPCAM trên các khối block parafin. **Kết quả:** Không có trường hợp nào biểu hiện âm tính. Biểu hiện dương tính theo phương pháp đánh giá của Mokhtari như sau: 52,9% dương tính mạnh, 25,5% dương tính trung bình đến mạnh, 9,8% dương tính trung bình, 11,8% dương tính yếu; theo phương pháp đánh giá của Spizzo như sau: 34,3% dương tính mạnh, 36,3% dương tính trung

bình, 29,4% dương tính yếu. Sự khác biệt kiểu biểu hiện của EPCAM với các lứa tuổi trung bình có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ và mối liên quan nghịch giữa kiểu biểu hiện EPCAM và lứa tuổi trung bình có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. **Kết luận:** Kiểu biểu hiện của EPCAM khác nhau giữa các lứa tuổi và biểu hiện EPCAM dương tính thấp khi tuổi càng cao. **Từ khóa:** Epithelial Cell Adhesive Molecule – EPCAM, hóa mô miễn dịch, ung thư biểu mô tuyến đại tràng

SUMMARY

EXPRESSION OF CANCER STEM CELL'S MARKER (EPCAM) IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Background: Epithelial Cell Adhesive Molecule (EPCAM) is a glycoprotein involved in the development and metastasis of colon adenocarcinoma. **Objectives:** we investigated the expression of EPCAM and its relationship with pathological characteristics of colorectal adenocarcinoma, particularly the pTNM stage. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 102 patients diagnosed with colon adenocarcinoma at 30-4 Hospital. Using immunohistochemical staining with EPCAM markers on paraffin blocks. **Results:** No case was negative. Expression according to Mokhtari's evaluation method is as follows: 52.9% strong positive, 25.5% moderate to strong positive, 9.8%

¹Bệnh viện 30-4

Chịu trách nhiệm chính: Tiền Thanh Liêm

Email: tienthanhliem@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.7.2024

Ngày duyệt bài: 16.8.2024