

trước bằng kỹ thuật ACDF hoặc corpectomy mở rộng. Kết quả cho thấy nhóm tiếp cận trước đạt tỷ lệ cải thiện vận động thần kinh trên 85%, trong khi biến chứng liên quan đến tiếp cận (nuốt khó, khàn tiếng) chỉ chiếm dưới 10% và đều hồi phục trong vòng 3 tuần [7]. Nghiên cứu này nhấn mạnh rằng, trong tay phẫu thuật viên có kinh nghiệm, ACDF không chỉ là một lựa chọn thay thế mà còn là chiến lược tối ưu ở những nang màng nhện chèn ép mặt trước tủy sống.

IV. KẾT LUẬN

Nang màng nhện trong màng cứng vùng cột sống cổ là một nguyên nhân hiếm gặp nhưng có thể gây chèn ép tủy đáng kể, với biểu hiện lâm sàng tiến triển âm thầm như yếu tứ chi. Trong những trường hợp nang nằm ở mặt trước tủy sống, đặc biệt có kèm biến dạng tủy và thoát vị đĩa đệm, phẫu thuật bóc nang với đường mổ lối trước như ACDF là một lựa chọn tối ưu. Phương pháp này không chỉ giúp giải ép hiệu quả mà còn đảm bảo sự ổn định cột sống sau phẫu thuật, với tỷ lệ cải thiện thần kinh cao và biến chứng thấp nếu được thực hiện bởi phẫu thuật viên kinh nghiệm. Ca bệnh lâm sàng của chúng tôi góp phần làm rõ vai trò của tiếp cận phẫu thuật lối trước trong điều trị nang màng nhện cột sống cổ, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của

việc chẩn đoán sớm và lựa chọn chiến lược phẫu thuật ít xâm lấn phù hợp nhằm tối ưu hóa kết quả điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang H, et al. Spinal arachnoid cysts: Clinical features and surgical outcomes. *Sci Rep*. 2020;10(1):17127.
2. Park JH, Kim SW, Kwon JW, et al. The role of surgical intervention in spinal arachnoid cysts with neurological deficits: A multicenter retrospective study. *Neurosurgery*. 2023;92(1):123-130.
3. Lee C, Choi SW, Oh JK, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of spinal arachnoid cysts: A prospective cohort study. *European Spine Journal*. 2024;33(2):295-303.
4. Kim S, Lee JH, Park YS, et al. Minimally invasive surgery for spinal arachnoid cysts: A case series and literature review. *World Neurosurgery*. 2021;145:e77-e85.
5. Zhao J, Liu Z, Chen X, et al. Clinical outcomes of surgical treatment for spinal intradural arachnoid cysts: A retrospective study of 30 cases. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2022;36(3):369-376.
6. Lee C, Choi SW, Oh JK, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of spinal arachnoid cysts: A prospective cohort study. *European Spine Journal*. 2024;33(2):295-303.
7. Park JH, Kim SW, Kwon JW, et al. The role of surgical intervention in spinal arachnoid cysts with neurological deficits: A multicenter retrospective study. *Neurosurgery*. 2023;92(1):123-130.

LIÊN QUAN ĐA HÌNH GEN A20, CYLD VÀ CEZANNE VỚI NỒNG ĐỘ INTERLEKIN 6, TNF-ALPHA, TGF-BETA Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH BẠCH CẦU LYMPHO

Lê Thúy Hà¹, Nguyễn Linh Toàn², Tạ Việt Hưng¹, Nguyễn Thị Xuân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan đa hình gen A20, CYLD, CEZANNE với nồng độ Interleukin-6 (IL-6), TNF-alpha (TNF-α) và TGF-beta (TGF-β) huyết tương ở bệnh nhân bạch cầu dòng lympho. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang với 57 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) và 50 bệnh nhân bạch cầu mạn lympho (CLL) tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. Định lượng Nồng độ IL-6, TNF-α, TGF-β bằng phương pháp ELISA sandwich,

biểu hiện gen bằng phương pháp PCR, đa hình gen bằng giải trình tự DNA Sanger. **Kết quả:** Trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm ALL cao hơn so với nhóm CLL (9,77 pg/mL so với 5,63 pg/mL) và trung vị nồng độ và TGF-β ở nhóm ALL thấp hơn so với nhóm CLL (534,53 pg/mL so với 221,17 pg/mL) với $p < 0,001$. Có 5 đa hình gen A20, 5 đa hình gen CYLD và 4 đa hình gen CEZANNE. Trong đó, điểm đa hình Chr6137878507(rs374987145) và Chr6137878514(rs2114496684) của gen A20 làm giảm IL-6 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở bệnh nhân ALL. Điểm đa hình Chr1149947772 của gen CEZANNE làm tăng TNF-β ở bệnh nhân ALL có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032$). **Kết luận:** Có một số đa hình gen của gen A20, CYLD và CEZANNE liên quan đến nồng độ cytokine viêm góp phần vào thay đổi bệnh sinh và biểu hiện của bệnh bạch cầu lympho.

Từ khóa: Cytokine viêm, bạch cầu lympho, đa hình gen deubiquitinase

SUMMARY

¹Bệnh viện Quân y 103, Học Viện Quân y

²Học Viện Quân y

³Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thúy Hà

Email: halt10388@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2025

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2025

Ngày duyệt bài: 3.12.2025

ASSOCIATION OF A20, CYLD AND CEZANNE GENE POLYMORPHISMS WITH INTERLEUKIN – 6, TNF- ALPHA, AND TGF- BETA LEVELS IN PATIENTS WITH LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Objective: Assessing the association between A20, CYLD, and CEZANNE gene polymorphisms and plasma levels of Interleukin-6 (IL-6), TNF-alpha (TNF- α), and TGF-beta (TGF- β) in patients with lymphoid leukemia. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 57 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 50 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. IL-6, TNF- α , and TGF- β levels were quantified using the Sandwich ELISA method. Gene expression was measured by RT-PCR, and gene polymorphisms were identified using Sanger sequencing. **Results:** The median of IL-6 concentration in the ALL group was higher than that in the CLL group (9.77 pg/mL vs. 5.63 pg/mL), whereas the median of TGF- β concentration in the ALL group was lower than that in the CLL group (534.53 pg/mL vs. 221.17 pg/mL), with $p < 0.001$. Five A20 polymorphisms, five CYLD polymorphisms, and four CEZANNE polymorphisms were identified. Among them, A20 polymorphisms Chr6137878507 (rs374987145) and Chr6137878514 (rs2114496684) were associated with increased TNF- β levels ($p < 0.05$), and CYLD polymorphism Chr1650791688 was associated with increased TNF- α levels ($p = 0.037$) in ALL patients. In CLL patients, CEZANNE polymorphism Chr1149947519 was associated with increased TNF- α ($p = 0.036$), and Chr1149947613 was associated with increased TNF- β ($p = 0.047$). **Conclusion:** Several polymorphisms in A20, CYLD, and CEZANNE genes are associated with altered inflammatory cytokine levels, potentially contributing to changes in the pathogenesis and clinical manifestation of lymphoid leukemia.

Keywords: Inflammatory cytokines, lymphoid leukemia, deubiquitinase gene polymorphisms.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu dòng Lympho là một bệnh lý ung thư máu phổ biến trên thế giới và ngày càng có xu hướng gia tăng, trở thành một gánh nặng lớn cho sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là đối với các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam [1]. Các nghiên cứu chỉ ra có nhiều nguyên nhân gây ra ung thư máu nói chung và bệnh bạch cầu dòng lympho nói riêng, bao gồm yếu tố đột biến một số gen quan trọng điều hòa các quá trình sinh lý của tế bào, tỷ lệ và hoạt động của tế bào T điều hòa tăng cao lẫn át và ức chế hoạt động của các loại tế bào T hỗ trợ và T gây độc dẫn đến hoạt động miễn dịch trở thành đối kháng, thuận lợi cho sự phát triển của tế bào ung thư [2]. Sự tích lũy đột biến gen theo thời gian dẫn tới sự phát sinh, phát triển tế bào ung thư trong cơ thể. Nhóm gen deubiquitinase (DUB) như A20, CYLD và CEZANNE tham gia điều hòa

ngược các phản ứng viêm trong quá trình đáp ứng miễn dịch với nhiều loại bệnh khác nhau trong đó có ung thư máu. Sự điều hòa của các gen này trung gian thông qua tín hiệu phân tử NF- κ Bs, SHPs và JAK/STATs trong tế bào bằng cách loại bỏ chuỗi ubiquitin gây ức chế hoạt động của các tín hiệu phân tử liên quan. Các chất trung gian hòa tan tác dụng ngăn giữa các tế bào được gọi là cytokine đóng vai trò trong sự phát triển của ung thư. Các cytokine như: Interleukin 6, TNF α và TGF- β là các cytokine đa chức năng, điều hòa nhiều quá trình tế bào, bao gồm tăng sinh, apoptosis, tân sinh mạch, biệt hóa và điều hòa đáp ứng miễn dịch, liên quan đến cơ chế bệnh sinh của một số rối loạn tăng sinh lympho và diễn biến của bệnh bạch cầu lympho [3]. Chính vì vậy, biểu hiện bất thường của những loại gen này liên quan mật thiết đến quá trình gây hoạt hóa các phân tử tín hiệu nội bào, kích hoạt các loại tế bào miễn dịch làm giải phóng các cytokine và chemokine, gây ra tình trạng viêm nhiễm kéo dài cũng như làm tăng biểu hiện của marker hoạt hóa trên tế bào miễn dịch gây hoạt động đối kháng trong hệ miễn dịch liên quan đến bệnh ác tính. Sự liên quan bất thường nhóm gen deubiquitinase và nồng độ các cytokine cũng đã được đề cập đến ở các bệnh bạch cầu lympho [4].

Chính vì những lý do trên, nghiên cứu này hướng đến mối liên quan đa hình gen A20, CYLD và CEZANNE với biểu hiện các cytokine viêm trên bệnh bạch cầu dòng lympho góp phần làm sáng tỏ thêm vai trò của đa hình nhóm gen DUB trong cơ chế bệnh sinh bệnh bạch cầu lympho, tiềm năng ứng dụng trong tiên lượng, điều trị đích và dự phòng bệnh bạch cầu lympho.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân CLL và bệnh nhân ALL, từ 5/2021 đến tháng 2/2025 tại Viện Huyết học truyền máu Trung ương, Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu bị CLL và ALL theo tiêu chuẩn chẩn đoán do Bộ Y tế ban hành kèm quyết định số 1832/QĐ-BYT năm 2022 [5], đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Các bệnh nhân đã và đang được điều trị hóa trị hoặc xạ trị; bệnh nhân có tình trạng viêm cấp, mạn tính, nhiễm khuẩn huyết; có bệnh lý ác tính khác kèm theo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang.

- Phương pháp chọn mẫu: Sử dụng phương pháp chọn mẫu liên tiếp, phi xác suất lấy vào tất cả đối tượng đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian nghiên cứu, gồm 50 bệnh nhân CLL, 57 bệnh nhân ALL.

- Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về y đức trong y học của đề tài, mã số: ĐTDLCN.43/21 do Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam chủ trì.

2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu

2.3.1. Định lượng Cytokine. Nồng độ IL-6, TNF- α và TGF- β từ mẫu máu được xác định bằng phương pháp ELISA sandwich, sử dụng bộ kit ELISA (Thermo Scientific), theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.3.3. Chiết xuất DNA và phản ứng PCR. DNA tổng số được tách chiết bằng bộ kit DNeasy blood and tissue kit (Qiagen, Đức) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. DNA sau khi tách chiết đã được đo nồng độ kiểm tra chất lượng sau đó bảo quản ở nhiệt độ -20°C .

Sử dụng kỹ thuật PCR để xác định các gen A20, CYLD và CEZANNE, các cặp mồi gen tham chiếu được thu thập từ ngân hàng GenBank có mã số lần lượt là NM_001270508.2, NM_001378743.1 và NM_020205.4. Trình tự mỗi gồm:

A20-F: 5'-TGAGCTAATGATGTAAATCTTG-3'; A20 -R: 5'-AGGAGGCCCTGCTGTAGTC-3'; CYLD - F: 5'-TAAGGTCTTGTGCTGAGCA-3', CYLD - R: 5'-TTCTTTGGCAGCAGAAATCC-3'; CEZANNE - F: 5'-GCCTCCTGCATCAACTTCCT-3', CEZANNE - R: 5'-

TCAGAGGACAGTGGGATCCA-3'. Quy trình thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.3.1. Giải trình tự Sanger. Quy trình kỹ thuật được thực hiện tại công ty 1st Base, Malaysia. Trình tự của các đoạn DNA được xác định trên máy giải trình tự tự động model 3500 Applied Biosystems-Life Technologies (Nhật Bản) bằng cách sử dụng BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit.

2.4. Phân tích thống kê. Phân tích thống kê được thực hiện bằng SPSS 26. Sự khác biệt được kiểm tra ý nghĩa thống kê bằng kiểm định Mann-Whitney U và Kruskal-Wallis test. Mức ý nghĩa được xác định ở mức $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới ở bệnh nhân nghiên cứu

Biến số		Nhóm CLL (n = 50)	Nhóm ALL (n = 57)	p
Giới	Nam, n (%)	30 (60,0)	37 (64,9)	0,094
	Nữ, n (%)	20 (40,0)	20 (35,1)	
Tuổi	Trung vị (Q ₁ – Q ₃)	67,0 (60,3 – 73,3)	41,0 (30,5 – 60,0)	<0,001*

p: Chi-square test; *p: Kruskal-Wallis test.

Kết quả cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới ở cả hai nhóm (CLL: 60%; ALL: 64,9%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); trung vị tuổi của nhóm CLL cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.2. Nồng độ các cytokine và điểm đa hình gen A20, CYLD, CEZANNE

Nồng độ Cytokine (pg/mL)	Nhóm CLL (n = 50)	Nhóm ALL (n = 57)	P
IL-6 (Trung vị; Q ₁ – Q ₃)	5,63 (0,70 ÷ 7,16)	9,77 (6,24 ÷ 16,82)	< 0,001
TNF- α (Trung vị; Q ₁ – Q ₃)	0,88 (0,65 ÷ 25,33)	6,56 (0,00 ÷ 37,62)	0,955
TGF- β (Trung vị; Q ₁ – Q ₃)	534,53 (314,56 ÷ 655,27)	221,17 (125,30 ÷ 403,21)	< 0,001

p: Mann-Whitney U test.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm ALL cao hơn nhóm CLL (9,77 so với 5,63), trung vị nồng độ và TGF- β ở nhóm ALL thấp hơn nhóm CLL (534,53 so với 221,17) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trung vị nồng độ TNF- α của nhóm ALL cao hơn nhóm CLL (6,56 so với 0,88) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Đặc điểm đa hình gen A20, CYLD và CEZANNE

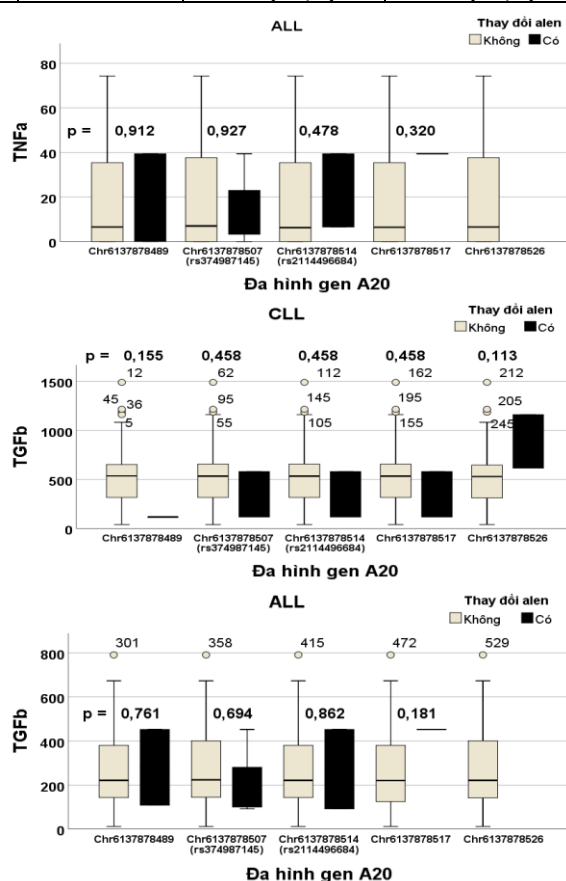
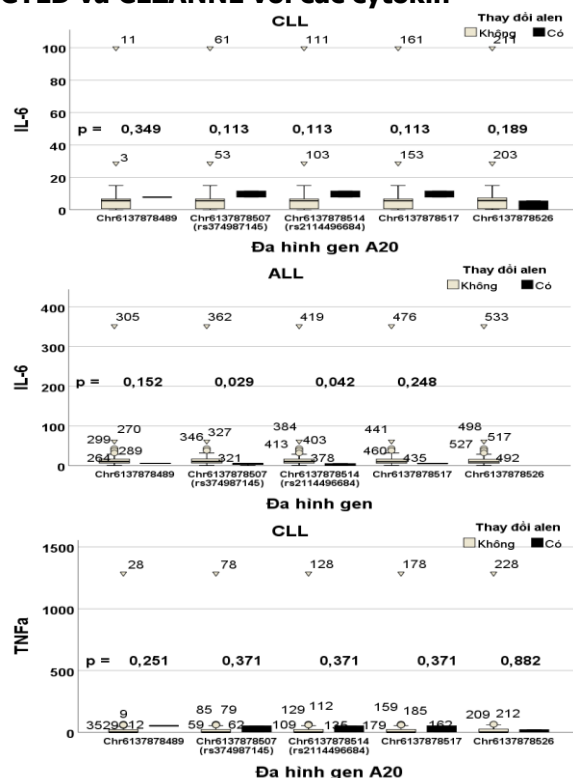
Đa hình gen		Thay đổi nucleotide	Bệnh bạch cầu lympho	
			ALL (n = 57)	CLL (n = 50)
			n (%)	n (%)
A20	Chr6137878489	T>C	2 (3,5)	1 (2,0)
	Chr6137878507 (rs374987145)	G>T	3 (5,3)	2 (4,0)
	Chr6137878514 (rs2114496684)	C>T	2 (3,5)	2 (4,0)
	Chr6137878517	G>T	1 (1,8)	2 (4,0)
	Chr6137878526	G>A	0 (0,0)	2 (4,0)
CYLD	Chr1650791688	G>A	6 (10,5)	0 (0,0)

CEZANNE	Chr1650791743	G>A	18 (31,6)	16 (32,0)
	Chr1650791811	G>A	6 (10,5)	4 (8,0)
	Chr1650791859	G>A	8 (14,0)	10 (20,0)
	Chr1650791878	G>A	7 (12,3)	5 (10,0)
	Chr1149947772	T>A	3 (5,3)	1 (2,0)
	Chr1149947704 (rs587631702)	T>A	1 (1,8)	2 (4,0)
	Chr1149947613	G>A	13 (22,8)	8 (16,0)
	Chr1149947519	G>A	25 (43,9)	23 (46,0)

Ở nhóm ALL: gen A20 có Chr6137878507 (rs374987145) (G>T) chiếm tỉ lệ cao nhất (5,3%), tiếp đến là Chr6137878507 (rs374987145) (G>T), thấp nhất là Chr6137878526 (G>A) (0%); Gen CYLD có Chr1650791743 (G>A) chiếm tỉ lệ cao nhất (31,6%), thấp nhất là Chr1650791688 (G>A) và Chr1650791811 (G>A) (10,5%); gen CEZANNE có Chr1149947519 (G>A) chiếm tỉ lệ cao nhất (43,9%), thấp nhất là Chr1149947704 (rs587631702) (T>A) (1,8%).

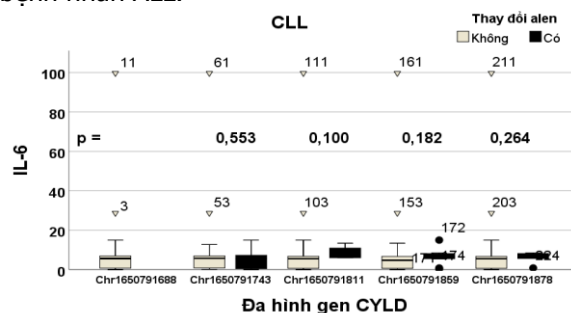
Ở nhóm CLL: Gen A20 có Chr6137878489 (T>C) chiếm tỉ lệ thấp nhất (2,0%), các gen còn lại chiếm tỉ lệ 4,0%; gen CYLD có Chr1650791743 (G>A) chiếm tỉ lệ cao nhất (33%), thấp nhất là Chr1650791688 (G>A) (0,0%); gen CEZANNE có Chr1149947519 (G>A) chiếm tỉ lệ cao nhất (46,0%), thấp nhất là Chr1149947772 (T>A) (2,0%).

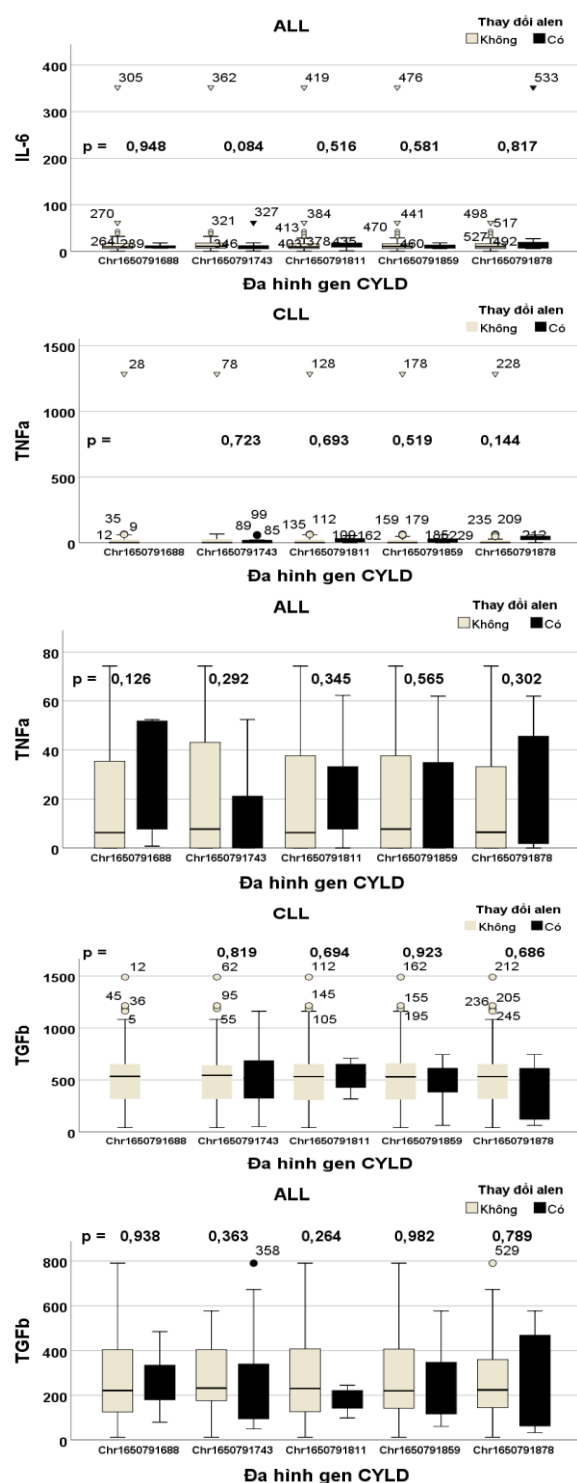
3.2. Liên quan điểm đa hình gen A20, CYLD và CEZANNE với các cytokin



Biểu đồ 3.1. Liên quan điểm đa hình gen A20 với các cytokin

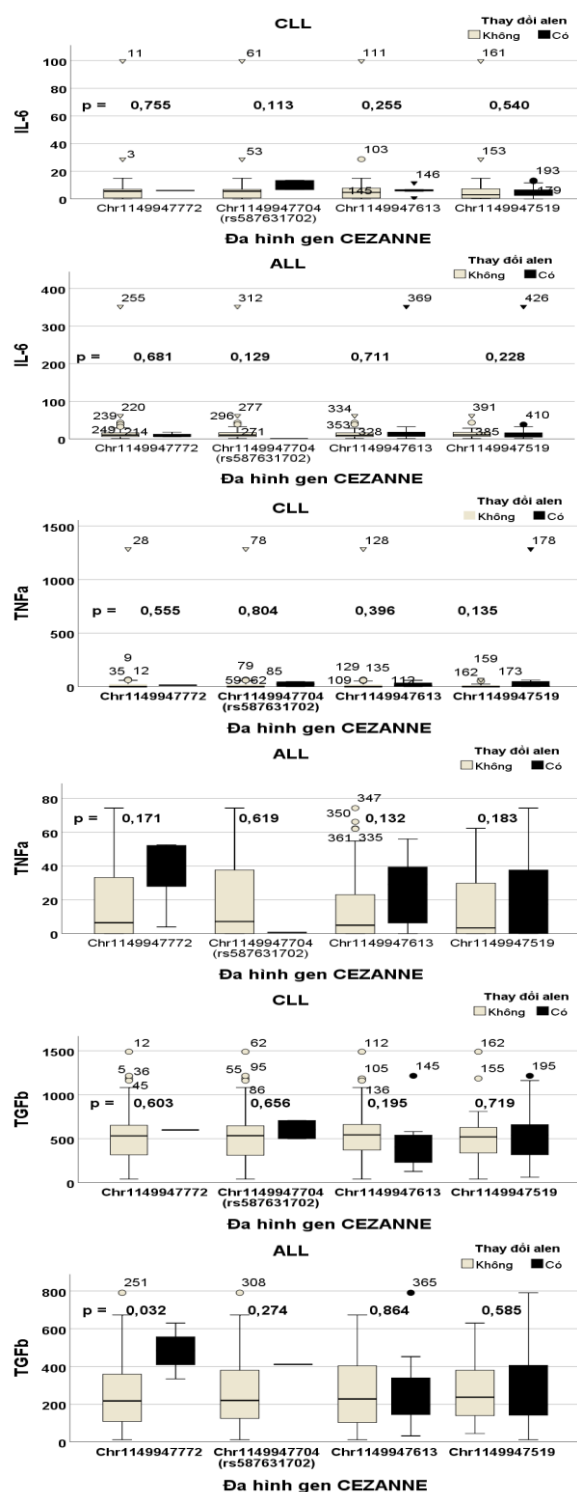
p tính theo Mann-Whitney U test
Điểm đa hình Chr6137878507(rs374987145) và Chr6137878514 (rs2114496684) của gen A20 làm giảm IL-6 có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở bệnh nhân ALL.





Biểu đồ 3.2. Liên quan điểm đa hình gen CYLD với các cytokin

p tính theo Mann-Whitney U test
Điểm đa hình của gen CYLD không liên quan đến nồng độ các cytokin viêm ($p < 0,05$) ở bệnh nhân bạch cầu lympho.



Biểu đồ 3.3. Liên quan điểm đa hình gen CEZANNE với các cytokin

p tính theo Mann-Whitney U test
Ở gen CEZANNE, điểm đa hình Chr1149947772 làm tăng TNF- β ở bệnh nhân ALL có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032$).

IV. BÀN LUẬN

Bệnh bạch cầu dòng lympho là một bệnh ác tính về huyết học, gây rối loạn đến hệ thống tạo máu. Trong đó, bệnh ALL chủ yếu ảnh hưởng đến trẻ em và thanh thiếu niên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bệnh ALL gặp ở đối tượng trẻ hơn nhiều so với bệnh CLL, phù hợp với các nghiên cứu trước đây [3], [6], [7].

Các cytokine có vai trò quan trọng trong việc duy trì các tế bào gốc ung thư trong môi trường vi mô của các tế bào bạch cầu, tăng sinh, apoptosis, tân sinh mạch, biệt hóa và điều hòa đáp ứng miễn dịch. Kết quả nghiên cứu cho thấy IL-6 ở nhóm ALL cao hơn so với nhóm CLL, nồng độ và TGF- β ở nhóm ALL thấp hơn so với nhóm CLL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò tiềm ẩn của IL-6 tăng cường apoptosis, tăng sinh, trong nguy cơ phát triển ALL hơn là bệnh CLL [3], [7]. Kết quả không có sự khác biệt nhiều về nồng độ TNF- α ở 2 nhóm bệnh. Về mặt lý thuyết, nồng độ IL-6 và TNF- α phải song hành với nhau trong bệnh bạch cầu cấp tính, điều này có thể được giải thích từ phân tích các gen liên quan của nó trong bệnh ALL bằng phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược, biểu hiện mRNA IL-6 thường gặp ở AML nhưng hiếm gặp ở ALL, và do đó biểu hiện của nó có thể không đồng bộ với TNF- α và sự tương tác phức tạp của TNF- α , IL-1 β và IL-17 gây ra sản xuất IL-6 và mức IL-6 tương quan tích cực với tần số Th17 hơn là với TNF- α [7]. Do đó, chúng tôi khuyến nghị nên có thêm nghiên cứu trong lĩnh vực này trong tương lai.

Nhiều nghiên cứu cũng đã xác định được các biến thể của gen DUB ở nhiều bệnh lý ác tính khác nhau. Bốn điểm đa hình gen A20 trên exon 7 ở bệnh nhân bạch cầu tủy cấp bao gồm p.L335S/c.1303 T>C; p.K337Q/c.1308 A>C; p.K354N/c.1361 G>T; p.S376T/c.1425 T>A, còn ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn tác giả xác định được hai SNP trên exon 7 gồm rs374721883/p.G456V; rs200878487/p.S466G đều là SNP sai nghĩa làm thay đổi trình tự amino acid [8]. Giải trình tự exon 7 của gen A20 bảy SNP đã được xác định trong mẫu bệnh nhân bao gồm A20: c.1308 A>C (p.K337Q), c.1341 C>T (p.L348F), c.1356 T>C (p.Y353H), rs2114496684 C>T, rs1776324713 A>T, c.1378 G>C (p.S360T) và rs2114496220 T>A. Trong đó, hai kiểu gen CT và GC của SNP rs2114496684C>T và c.1378G>C có tần suất xuất hiện cao hơn ở nhóm NHL so với nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy có

nhiều biến thể gen A20 đã được xác định ở nhiều bệnh lý khác nhau và các biến thể này xuất hiện ở các exon khác nhau trong đó có exon 7 của gen A20. Exon 7 gen A20 có vai trò quan trọng tham gia mã hóa vùng ZF4 của protein A20, vùng này thúc đẩy quá trình polyubiquitin hóa RIP1 dẫn đến kích hoạt quá trình phân hủy RIP1 tại proteasoma và do đó ức chế kích hoạt NF- κ B. Do vậy nghiên cứu này đã tập trung giải trình tự exon 7 để xác định các biến thể và tìm hiểu vai trò của chúng với bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Các nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng tình trạng viêm mãn tính dai dẳng sẽ làm tăng nguy cơ ung thư bằng cách tạo ra các phân tử hoạt tính sinh học như cytokine và chemokine, chúng góp phần duy trì tốc độ tăng sinh kéo dài, tín hiệu sống sót của tế bào để tránh quá trình apoptosis [9]. Trong nghiên cứu này, Điểm đa hình Chr6137878507(rs374987145) và Chr6137878514 (rs2114496684) của gen A20 làm giảm IL-6 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở bệnh nhân ALL. Điểm đa hình Chr1149947772 của gen CEZANNE, làm tăng TNF- β ở bệnh nhân ALL có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032$). Các cytokine viêm như TNF- α tương tác rộng rãi với các con đường tín hiệu FGF, Wnt. TGF- β cũng là một yếu tố gây viêm quan trọng điều hòa phản ứng viêm và gây ra tác dụng gây độc tế bào. Truyền tín hiệu TNF- α tự tiết cũng tham gia vào quá trình điều hòa sự phát triển, biệt hóa và trưởng thành của tế bào T gây độc tế bào được kích hoạt bởi lymphokine. Con đường tín hiệu chính của A20, CYLD và CEZANNE trong tế bào là điều chỉnh hoạt hóa NF- κ B qua trung gian TNFR. NF- κ B bị I κ B liên tục ức chế cho đến khi nó được phosphoryl hóa bởi IKK (có chứa các tiểu đơn vị xúc tác có tên là IKK α và IKK β). Việc ức chế hoạt hóa NF- κ B và Jun N-terminal kinase (JNK) làm giảm đáng kể sản xuất các cytokine tiền viêm (TNF- α , IL-1 β , IL-6 và IL-8) và MMP (MMP-1 và MMP-3) trong các tế bào hoạt dịch giống nguyên bào sợi của viêm khớp dạng thấp. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra đa hình các gen A20, CYLD và CEZANNE có thể ảnh hưởng đến nồng độ các cytokine viêm [9], [10]. Tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu này khác nhau về điểm đa hình gen tác động lên nồng độ các cytokine viêm. Điều này có thể giải thích là do các nghiên cứu khác nhau về đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu. Cần có nghiên cứu sâu rộng hơn về đa hình các gen này trong tác động chung chúng lên các cytokin viêm ở bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh bạch cầu lympho nói riêng để làm sáng tỏ vấn đề này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đa hình gen A20, CYLD, CEZANNE và nồng độ một số cytokine viêm đã cho thấy một số điểm đa hình gen góp phần vào thay đổi bệnh sinh và biểu hiện của bệnh bạch cầu lympho gồm: Điểm đa hình Chr6137878507 (rs374987145) và Chr6137878514 (rs2114496684) của gen A20 làm giảm đáng kể IL-6 ở bệnh nhân ALL. Điểm đa hình Chr1149947772 của gen CEZANNE làm tăng TNF- β có ý nghĩa ở bệnh nhân ALL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A (2025). Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin, 75 (1), 10.
2. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2022). Harrison's principles of internal medicine. McGraw Hill, 21st edition,
3. Radwan RE, El-Kholy WM, Elsaed A, Darwish A (2024). Genetic predisposition meets cytokine imbalance: the influence of TNF- α (-308) polymorphism and TGF- β levels in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Egypt. BMC cancer, 24 (1), 1509.
4. Huyen NT, Giang NH, Xuan NT (2022). Expression of deubiquitinase genes and inflammatory response in myeloid leukemia. Vietnam Journal of Biotechnology, 20 (3), 401-408.
5. Hà TTTT, Huân TPC, Huệ TĐT, et al (2022). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Bộ Y tế,
6. Trang DT, Giang NH, Trang BK, et al (2022). Prevalence of CYLD mutations in Vietnamese patients with polycythemia vera. Advances in Clinical Experimental Medicine, 31 (4), 369-380.
7. Saxena D, Dawson L, Gera R (2022). Study of serum cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha) in acute leukemias. Journal of Radiation Cancer Research, 13 (2), 74-80.
8. Huyền NT (2023). Nghiên cứu vai trò của gen A20 và CYLD trong điều hòa chức năng tế bào ở bệnh nhân bệnh bạch cầu dòng tủy. Luận án tiến sĩ, Học viện Khoa Học và Công Nghệ, Viện Hàn lâm Khoa Học và Công Nghệ Việt Nam,
9. Dash S, Sahu AK, Srivastava A, Chowdhury R, Mukherjee S (2021). Exploring the extensive crosstalk between the antagonistic cytokines-TGF- β and TNF- α in regulating cancer pathogenesis. Cytokine, 138, 155348.
10. Rinotas V, Iliaki K, Pavlidi L, et al (2024). Cyld restrains the hyperactivation of synovial fibroblasts in inflammatory arthritis by regulating the TAK1/IKK2 signaling axis. Cell Death, 15 (8), 584.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN VÀ KHÁNG THỂ KHÁNG CHUỖI KÉP DNA Ở BỆNH NHÂN COVID-19

Tạ Thị Diệu Ngân^{1,2}, Nguyễn Đức Tuấn^{1,2}, Nguyễn Thị Ngọc Lan^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng chuỗi kép DNA ở bệnh nhân COVID-19. **Phương pháp:** Nghiên cứu trên 100 bệnh nhân COVID-19 ở các mức độ khác nhau điều trị nội trú tại bệnh viện và 25 bệnh nhân không mắc COVID-19. Xét nghiệm định lượng kháng thể kháng nhân bằng kỹ thuật CLIA, xét nghiệm định lượng kháng thể kháng chuỗi kép DNA (Anti-DsDNA) bằng phương pháp hoá phát quang trên hệ thống Maglumi. **Kết quả:** Không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng Ds-DNA và tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ kháng thể kháng nhân giữa nhóm mắc COVID-19 và không mắc COVID-19, giữa nhóm COVID-19 nặng/nguy kịch với nhóm COVID-19 nhẹ/trung bình. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, tại thời điểm nhập viện, CRP tăng cao có liên quan đến tình trạng COVID-19 nặng và nguy kịch (OR = 5,571; 95%CI: 2,325 - 13,350; p < 0,05). **Kết**

luận: Cần nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để xác định mức tăng của nồng độ kháng thể kháng nhân ở các bệnh nhân mắc COVID-19 theo các mức độ bệnh khác nhau. **Từ khóa:** COVID-19, kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng Ds-DNA, CLIA.

SUMMARY

INVESTIGATE THE LEVELS OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES AND ANTI-DOUBLE-STRANDED DNA IN COVID-19 PATIENTS

Objective: To investigate the levels of antinuclear antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies in COVID-19 patients. **Methods:** A study of 100 COVID-19 inpatients with different severity and 25 non-COVID-19 patients was conducted. Of them, quantitative test for antinuclear antibodies using CLIA technique and quantitative test for anti-double-stranded DNA antibodies using chemiluminescence method on Maglumi system. **Results:** There was no difference in antinuclear antibody levels, anti-Ds-DNA antibodies, and the proportion of patients with high levels of antinuclear antibody between the COVID-19 and non-COVID-19 groups, between the severe/critical COVID-19 group and the mild/moderate COVID-19 group. At the time of admission, elevated CRP was associated with severe and critical COVID-19 (OR = 5.571; 95%CI: 2.325 - 13.350; p < 0.05). **Conclusion:** More research with a larger number of

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Thị Diệu Ngân

Email: dr.dieungan@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2025

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2025

Ngày duyệt bài: 5.12.2025