

độ đẩy lệch đường giữa >10 mm là yếu tố tiên lượng xấu cho hồi phục lâm sàng [5]. Trong nghiên cứu của tôi, trước phẫu thuật có 06/32 bệnh nhân có mức độ di lệch đường giữa trên phim chụp CLVT sọ não > 10 mm chiếm 18,7%, sau phẫu thuật số bệnh nhân có mức độ di lệch đường giữa trên phim chụp CLVT sọ não >10 mm giảm còn 15,6%.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 32 bệnh nhân mắc nhồi máu não diện rộng do tắc động mạch não giữa từ tháng 1/2017 tới tháng 9/2022 chúng tôi nhận thấy về đặc điểm lâm sàng theo thang điểm NIHSS cho thấy đa số bệnh nhân ở mức độ trung bình và nặng (NIHSS  $\geq$  16), chiếm 84,4%; tình trạng tri giác trong phạm vi 6-12 điểm Glasgow (96,9%); triệu chứng lâm sàng thường gặp chính bao gồm liệt nửa người (100%), nói khó (90,6%), giãn đồng tử cùng bên (78,1%); Hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não cho thấy diện nhồi máu rộng vùng cấp máu của động mạch não giữa 0-3điểm theo thang điểm ASPECTS (78,1%).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yuping li, mengzhuo hou, guangyu lu, et al.** (2016). Decompressive craniectomy for severe middle cerebral artery infarction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet*, 388: s92.
2. **S. Das, p. Mitchell, n. Ross, et al.** (2019). Decompressive hemicraniectomy in the treatment of malignant middle cerebral artery infarction: a meta-analysis. *World neurosurg*, 123: 8-16.
3. **Eric jüttler, andreas unterberg, johannes woitzik, et al.** (2014). Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *Stroke* 37(12): 1091-1100.
4. **E. Jüttler, s. Schwab, p. Schmiedek, et al.** (2007). Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (destiny): a randomized, controlled trial. *Stroke*, 38(9): 2518-2525.
5. **B. Daou, a. P. Kent, m. Montano, et al.** (2016). Decompressive hemicraniectomy: predictors of functional outcome in patients with ischemic stroke. *J neurosurg*, 124(6): 1773-9.
6. **Ogilvy cs carter bs, candia gj, et al** (1997). One year outcome after decompressive surgery for nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 40 : 1168 – 1176.
7. **Brossaus wc delashaw jb, kassell nf, et al** (1990). Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy stroke. 21: 874 – 881.
8. **Manish singh sharma amadeep kumar, et al** (2013). Outcome after decompressive craniectomy in patient with dominant middle cerebral artery infarction: a preliminary report. *Ann indian acad neurol.* Oct-dec; 16(4): 509-515.
9. **Giuseppe I desiree jl** (2000). Decompressive craniectomy for space occupying supratentorial infarct: rational, indication and outcome. *Neurosurg focus* 8(5).
10. **S. B. Jeon, s. U. Kwon, j. C. Park, et al.** (2016). Reduction of midline shift following decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J stroke*, 18(3): 328-336.

## BIẾN THỂ MICA-129 VAL/MET ẢNH HƯỞNG ĐẾN LƯỢNG VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV) TÍCH LŨY TRONG TẾ BÀO U VÒM HỌNG

Lê Hạ Long Hải<sup>1,2</sup>, Lê Văn Hưng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Hà Vinh<sup>1,2</sup>,  
Vũ Huy Lượng<sup>1,2</sup>, Lê Ngọc Anh<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Thúy Mậu<sup>3</sup>,  
Vũ Thị Thu Trang<sup>1</sup>, Vũ Thị Hà<sup>1</sup>, Trần Tín Nghĩa<sup>1,4</sup>,  
Tạ Thành Đạt<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Việt<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Protein MICA (major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related A) biểu hiện trên bề mặt tế bào, đóng vai trò quan trọng trong việc loại bỏ cả tế

bào bị nhiễm virus và tế bào ác tính thông qua việc kích hoạt thụ thể NKG2D của tế bào NK và tế bào lympho T. Sự biến đổi Valine (Val) thành Methionine (Met) ở vị trí axit amin 129 trên MICA ảnh hưởng tới ái lực liên kết với thụ thể NKG2D và đã được tìm thấy trong một loạt các rối loạn liên quan đến miễn dịch. Nghiên cứu trên 164 mẫu mô u vòm họng, kiểu gen của MICA-129 được xác định lần lượt là Val/Val (33,54%), Val/Met (46,34%) và Met/Met (20,12%). Tần số alen của MICA-129 cũng được ghi nhận, với 43,29% alen Met và 56,71% alen Val. Đáng chú ý, sự hiện diện của alen Val có liên quan đáng kể đến sự gia tăng nồng độ EBV trong mô u vòm họng ( $p=0,04$ ). Kết quả của nghiên cứu gợi ý vai trò tiềm năng của MICA-129 trong việc đánh giá nguy cơ bệnh và có thể trở thành mục tiêu cho những liệu pháp miễn dịch

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Da liễu Trung Ương

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Hoàng Việt

Email: hoangviet@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.11.2023

Ngày duyệt bài: 4.12.2023

trong tương lai. **Từ khóa:** MICA-129Val/Met, Epstein-Barr virus, u vòm họng

## SUMMARY

### MICA-129 Val/Met VARIANT ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS COPIES NUMBER IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

MICA protein (major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related A) expressed on cancer and infection cells's surface, play important role in cancer immune-surveillance via NKG2D receptor activated on NK cells and cytotoxic T cells. Interestingly, a methionine (Met) to valine (Val) substitution at position 129 of the heavy chain domain classified the MICA alleles into strong (MICA-129 Met) and weak (MICA-129Val) binders to NKG2D receptor, previous findings suggested to immune disorders associated with MICA variant. We analyzed on 164 nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues and found Val/Val (33.54%), Val/Met (46.34%) and Met/Met (20.12%), respectively. Allele frequency for Met was 43.29% and for Val was 56.741%. Notably, allele Val strongly related to Epstein-Barr virus (EBV) status in NPC tissues ( $p=0.04$ ). Our results suggested that the usage of MICA-129 genotype as prognostic marker for immune therapy in the future.

**Keywords:** MICA-129Val/Met, Epstein-Barr virus, nasopharyngeal carcinoma

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gen MICA (major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related A) được biết đến là một gen thuộc MHC lớp I, đặc trưng bởi tính đa hình cao, với 105 alleles mã hóa cho 82 biến thể protein đã được xác định. Gen này mã hóa cho protein MICA nằm trong locus MHC và gần với gen kháng nguyên bạch cầu (HLA)-B. Cấu trúc protein này tương tự như các phân tử lớp I khác, nhưng MICA không liên kết với  $\beta$ 2-microglobulin và không tham gia trình diện kháng nguyên. MICA được biểu hiện trên các tế bào nội mô, tế bào biểu mô, tế bào tua, và nguyên bào sợi. Sự gia tăng mức độ biểu hiện của MICA có liên quan đến quá trình xâm nhiễm của virus hoặc sự hình thành của các tế bào ác tính. Bên cạnh đó, MICA còn là phối tử của thụ thể NKG2D, một thụ thể trên tế bào diệt tự nhiên (NK) và tế bào lympho T. Sự hoạt hóa giữa MICA và NKG2D khởi động các tín hiệu kích thích trên tế bào NK và cung cấp các đồng tín hiệu cho các tập con của tế bào lympho T, dẫn đến việc loại bỏ các tế bào bị rối loạn chức năng [2, 3]. Con đường truyền tín hiệu này tạo thành một cơ chế bảo vệ quan trọng liên quan đến việc phát hiện và loại bỏ các tế bào bị nhiễm bệnh và các tế bào u.

Các đa hình đơn của gen MICA đã được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong các bệnh lây nhiễm có liên quan đến virus, các bệnh

tự miễn và trong ung thư. Ở các nghiên cứu trước, chúng tôi đã chứng minh đa hình rs2596542 MICA làm tăng nguy cơ mắc ung thư vòm họng, cũng như ảnh hưởng đến lượng virus Epstein-barr (EBV) trong khối u vòm họng thể không biệt hóa [1]. Alen MICA\*008 (rs67841474) gây ra một codon kết thúc sớm, dẫn tới sự cắt bỏ của 10 axit amin ở miền xuyên màng cũng như vùng đuôi tế bào chất. Việc xử lý các tế bào diệt tự nhiên với exosomes bao gồm phân tử MICA\*008 được ghi nhận không chỉ làm giảm biểu hiện của NKG2D trên bề mặt tế bào mà còn làm giảm hoạt tính gây độc của tế bào NK, qua đó gây ra hiện tượng thoát miễn dịch. Gần đây, đa hình đơn rs1051792G/A gây ra sự thay đổi Valine (Val) thành Methionine (Met) ở vị trí 129 trong miền  $\alpha$ 2 của protein MICA đã thu hút được sự quan tâm đặc biệt. MICA-129Val/Met không chỉ ảnh hưởng đến mức độ sMICA mà còn ảnh hưởng đến ái lực của nó với thụ thể NKG2D được thể hiện trên tế bào T CD8+, tế bào  $\gamma$  T và tế bào NK. Protein MICA-129Met liên kết NKG2D hòa tan với ái lực cao hơn từ 10 đến 50 lần so với protein MICA-129Val [3, 4].

Cho đến nay, có rất ít các bằng chứng chỉ ra mối liên quan giữa MICA-129Val/Met tới sự tích lũy của EBV trong tế bào u vòm họng (NPC). Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá tải lượng EBV trong tế bào khối u vòm họng thông qua biến đổi kiểu gen của MICA-129. Kết quả của nghiên cứu góp phần làm sáng tỏ vai trò của MICA-129Val/Met tới khả năng tiến triển của ung thư vòm họng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 164 mẫu mô đúc nền được thu thập của bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư vòm họng thể không biệt hóa tại Bệnh viện K, Hà Nội và Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 4/2020 đến 6/2021. Những bệnh nhân thu thập được đều là những đối tượng mắc ung thư vòm họng nguyên phát, chưa từng điều trị bằng bất cứ phương pháp nào trước đó.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Tách chiết DNA.** DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô đúc nền của bệnh nhân ung thư vòm họng thể không biệt hóa sử dụng kit tách DNA từ khối nền theo QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, 56404). Những mẫu mô sinh thiết này được cắt thành 5 - 6 lát mỏng có độ dày 5 - 10 $\mu$ m và thu thập trong ống eppendoft, sau đó được tách chiết theo khuyến cáo của hãng sản xuất. Toàn bộ những mẫu DNA sau khi tách chiết

đều được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng phương pháp đo Nano-Drop và 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 của mô ung thư sau khi tách chiết, 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  $10^1$  đến  $10^7$  (số bản sao/ $\mu$ l) với vùng gen đích khuếch đại là EBNA1. Phản ứng Realtime-PCR được thực hiện theo khuyến cáo của nhà sản xuất trên máy QuantStudio3 của hãng Applied Biosystems. Chu trình nhiệt được thiết lập cho phản ứng Realtime-PCR với 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 trực tiếp trên hệ thống phần mềm QuantStudio™ Design and Analysis đi kèm với thiết bị. Nồng độ của EBV trong mẫu DNA tách chiết từ mẫu sinh thiết mô được tính toán dựa vào giá trị nồng độ của DNA bằng phương pháp đo mật độ quang OD (đơn vị là ng DNA/ $\mu$ l). 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/ $\mu$ g DNA.

**Xác định kiểu gen của đa hình đơn rs1051792G/A.** Để xác định kiểu gen phản ứng Realtime PCR được tiến hành với thành phần: 5 $\mu$ l Taqman Genotyping Mastermix (Thermoscientific, 4371353), 0,5 $\mu$ l 20X Probe Primers (Thermoscientific, C\_27301153\_10) và 4,5 $\mu$ l DNA khuôn. Chu trình nhiệt của phản ứng được cài đặt trên hệ thống máy Quanstudio3 (Applied Biosystems, Foster city, USA) với chu trình nhiệt 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.** Kiểm định Student t-test để so sánh tỷ lệ phân bố nồng độ trung bình của EBV giữa 3 nhóm kiểu gen và 2 nhóm alen của rs1051792G/A. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Số liệu được xử lý bằng phần mềm Graph Prism 8.0.3.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 26/HMUIRB cấp ngày 01/7/2019. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lí do gì. Các thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

<b>Tuổi (Trung bình <math>\pm</math> SD)</b>	52,37 $\pm$ 12,92
<b>Giới tính</b>	
Nam	106 (64,63%)
Nữ	58 (35,37%)
<b>Phân loại theo WHO</b>	
Type III	164 (100%)
<b>Tổng số</b>	164

Đặc điểm chung của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1. Nghiên cứu thực hiện trên 164 mẫu mô sinh thiết từ bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm họng thể không biệt hóa (thuộc type III) bằng phương pháp mô bệnh học. Trong đó, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 52,37. Tỷ lệ nam giới và nữ giới lần lượt chiếm 64,63% và 35,37% trong nghiên cứu.

#### 3.2. Sự phân bố thành phần kiểu gen và tần số alen của rs1051792G/A

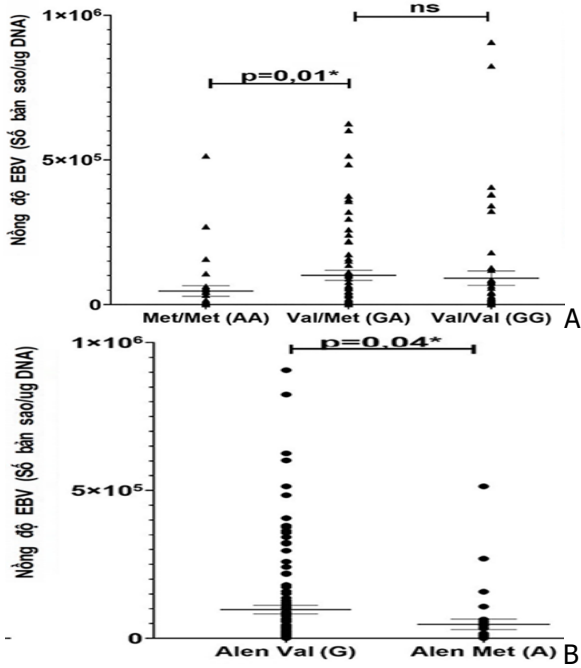
**Bảng 2. Sự phân bố thành phần kiểu gen và tần số alen của rs1051792G/A**

<b>Kiểu gen</b>	
AA (MICA-129Met/Met)	33 (20,12%)
GA (MICA-129Val/Met)	76 (46,34%)
GG (MICA-129Val/Val)	55 (33,54%)
<b>Tổng số</b>	164
<b>Alen</b>	
A (MICA-129Met)	142 (43,29%)
G (MICA-129Val)	186 (56,71%)
<b>Tổng số</b>	328

Sự phân bố kiểu gen và tần số alen của rs1051792G/A được liệt kê ở Bảng 2. Theo đó, kiểu gen dị hợp GA chiếm tỷ lệ cao nhất trong quần thể (46,34%) so với các kiểu gen đồng hợp AA (20,12%) và GG (33,54%). Bên cạnh đó, tần số alen A và G cũng được xác định, lần lượt chiếm 43,29% và 56,71% trong quần thể tham gia nghiên cứu.

**3.3. Mối liên quan giữa đa hình đơn rs1051792G/A và tải lượng EBV trong mô nghiên cứu.** Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra số lượng bản sao của EBV có xu hướng tăng cao ở kiểu gen rs1051792 GA so với 2 kiểu gen còn lại là AA và GG (Hình 1A). Qua phân tích thống kê, sự khác biệt này là có ý nghĩa ( $p=0,01$ ). Ngoài ra, đối với những bệnh nhân có alen G, tải lượng EBV cũng được phát hiện cao hơn đáng kể so với alen A (Hình 1B), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,04$ ). Do đó, kết quả trên đã gợi ý những bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp GA có xu hướng gia tăng sự tích lũy của EBV trong các

mẫu mô vòm họng, qua đó dẫn tới nguy cơ tiến triển của khối u vòm họng.



**Hình 1. Mối liên quan giữa nồng độ EBV tích lũy trong mô ung thư vòm (số bản copy/  $\mu$ gDNA) với kiểu gen (A) và kiểu alen (B) của rs1051792G/A gen MICA**

**IV. BÀN LUẬN**

MICA là đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được. Nó liên quan đến việc hoạt hóa các tế bào NK và tế bào lympho T thông qua thụ thể NKG2D, dẫn tới sự kích hoạt các tín hiệu nhằm tiêu diệt các tế bào bị nhiễm bệnh và các tế bào ác tính. Do đó, những rối loạn trong con đường tín hiệu điều khiển bởi MICA có thể thúc đẩy nguy cơ hình thành ung thư và sự gia tăng lây nhiễm của virus [2].

EBV là một tác nhân chủ yếu dẫn tới ung thư vòm họng. Ở Việt Nam, ung thư vòm họng có tỉ lệ mắc đứng hàng thứ 9 trong các loại ung thư với tỉ lệ tử vong khoảng 3%, theo số liệu của GLOBOCAN 2020. Đa hình đơn gen MICA được nghiên cứu rộng rãi trên những bệnh lý liên quan đến miễn dịch và ảnh hưởng của chúng tới khả năng tiến triển bệnh cũng đã được tiết lộ [2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chứng minh nồng độ EBV tăng cao trong các mô u vòm họng có liên quan đến đa hình đơn gen MICA rs1051792G/A (MICA-129Val/Met).

Đa hình đơn gen MICA rs1051792G/A nằm trên exon 3, dẫn đến thay thế Val cho Met ở vị trí

axit amin 129. Tỉ lệ kiểu gen của MICA-129Met/Met, Val/Met và Val/Val được phân bố trong nghiên cứu này lần lượt là 20,12%, 46,34% và 33,54%; cùng với tần số alen Val chiếm ưu thế hơn so với alen Met, lần lượt là 56,71% và 43,29%. Thành phần kiểu gen và tần số alen của MICA-129 được ghi nhận có tỉ lệ phân bố đa dạng giữa các mô hình bệnh khác nhau. Chẳng hạn, trong nghiên cứu trên 552 bệnh nhân Việt Nam nhiễm HBV, Tong HV và cộng sự (2013) đã trình bày tỉ lệ MICA-129Met/Met được xác định giữa người mang mầm bệnh không triệu chứng, viêm gan B mãn tính, ung thư biểu mô tế bào gan, và xơ gan dao động từ 5-17%, Met/Val từ 39-49% và Val/Val là 40-51%, theo sau bởi tỉ lệ alen Met và Val được xác định lần lượt trong khoảng 30-37% và 62-70%. Hay trong bệnh mảnh ghép chống ký chủ cấp tính (GVHD cấp), tỉ lệ kiểu gen của MICA-129 được xác định lần lượt là 7% Met/Met, 47% Met/Val và 46% Val/Val; alen Met chiếm 27% và alen Val chiếm 73% [5].

Sự thay đổi acid amin MICA-129Val/Met ảnh hưởng đến ái lực của các isoform tới thụ thể NKG2D và quá trình hoạt hóa tế bào. Isoform MICA-129Met liên kết NKG2D với ái lực cao còn isoform MICA-129Val liên kết với ái lực yếu [4]. Chúng tôi giả thiết rằng biến thể MICA-129Val/Met có thể điều hòa tải lượng của EBV trong tế bào u vòm họng. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng bản sao của EBV trong kiểu gen dị hợp tử MICA-129Val/Met cao hơn đáng kể so với kiểu gen đồng hợp tử MICA-129Met/Met (p=0,01) (Hình 1A). Mặc dù không có sự khác biệt thống kê khi so sánh giữa kiểu gen Val/Met và Val/Val, Met/Met và Val/Val nhưng nồng độ EBV trung bình ở trong các mẫu mô có sự thay đổi (Hình 1A). Bên cạnh đó, khi so sánh nồng độ EBV với alen MICA-129Val và MICA-129Met, alen MICA-129Val có nồng độ EBV trong mô cao hơn đáng kể so với alen MICA-129Met (p= 0,04) (Hình 1B). Kết quả gợi ý sự có mặt của alen MICA-129Val thúc đẩy sự tích lũy của EBV trong mô u vòm họng, thông qua đó ảnh hưởng tới quá trình phát triển của bệnh.

Bên cạnh đó, tỉ lệ MICA-129Val được ghi nhận cao hơn trong quần thể nhóm bệnh. Nghiên cứu của Hayet Douik và cộng sự (2009) trên quần thể người Tunisia chỉ ra sự phân bố của kiểu gen đồng hợp tử alen MICA-129Val phổ biến hơn đáng kể ở bệnh nhân NPC so với nhóm chứng (63% so với 48%, p= 0,02; OR = 1,87; 95% CI=1,14-3,04), dẫn tới nguy cơ mắc NPC cao hơn. Kết quả tương đồng cũng được ghi

nhận trong nghiên cứu của Nesrine Ouni và cộng sự (2017) với tỉ lệ kiểu gen MICA-129Val/Val chiếm 53% và 37% lần lượt đối với nhóm chứng và nhóm bệnh, tăng 1.88 lần nguy cơ ung thư ( $p = 0,002$ ;  $OR = 1,88$ ;  $95\% CI = 1,24-2,87$ ). Tương tự, nghiên cứu của Joanna Wielínska và cộng sự (2021) cũng cho thấy tỉ lệ phân bố cao hơn của alen MICA-129Val trong các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trên quần thể người Ba Lan và Hy Lạp, lần lượt là 59,5% và 64,4%, so với 40,5% và 35,6% của alen MICA-129Met [6]. Do đó, biến thể MICA-129Val/Met có tiềm năng trở thành một dấu ấn sinh học trong việc xác định mức độ rủi ro bệnh tật.

Ngoài ra, MICA-129Val/Met có thể ứng dụng để trở thành mục tiêu trong việc phát triển các phương pháp điều trị bệnh. Milena Iwaszko và cộng sự (2020) đã tìm ra sự liên quan giữa đa hình này với liệu pháp ức chế TNF trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Tỉ lệ đáp ứng thuốc tích cực giữa các kiểu gen của MICA-129 đã được ghi nhận sau 3 tháng, Val/Val (37,9%), Val/Met (49,6%), Met/Met (12,5%), và thay đổi không đáng kể sau 6 tháng. Kiểu gen dị hợp tử MICA-129 cho thấy phản ứng có lợi với điều trị bằng thuốc ức chế TNF cao hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử AA (Met/Met) hoặc GG (Val/Val) ( $p = 0,004$ ;  $OR = 4,65$ ;  $95\%CI = [1,49- 19,33]$ ) [7]. Trong bệnh đa u tủy, kiểu gen MICA-129Val/Val có liên quan đến tần suất tái phát cao sau khi điều trị hóa trị liệu, mức độ sMICA tăng lên có thể được tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân được cho là có liên quan đến khả năng tiến triển của bệnh [8]. Những nghiên cứu nhằm tới MICA-129 cần được triển khai trong thời gian tới nhằm làm sáng tỏ ảnh hưởng của MICA-129 đối với sự tương tác giữa các tế bào khối u và hệ thống miễn dịch, từ đó có thể định hướng phát triển các phương pháp trị liệu miễn dịch hiệu quả hơn.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã phân tích sự phân bố kiểu gen và tần số alen của biến thể MICA-129 trên 164 mẫu mô u vòm họng. Kết quả cho thấy, thành phần kiểu gen của biến thể lần lượt chiếm 33,54% (Val/Val), 46,34% (Val/Met) và 20,12% (Met/Met). Tần số alen MICA-129 cũng được ghi nhận với 43,29% (alen Met) và 56,71% (alen Val) trong mẫu nghiên cứu. Đáng chú ý, sự hiện diện của alen Val có liên quan đáng kể đến sự gia tăng nồng độ EBV

trong mô u vòm họng. Các kết quả nghiên cứu gợi ý biến thể MICA-129 có tiềm năng là một dấu hiệu sinh học quan trọng trong việc đánh giá nguy cơ bệnh và có thể trở thành mục tiêu của các phương pháp điều trị miễn dịch trong tương lai.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi quỹ NAFOSTED trong đề tài mã số 108.02-2018.312. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Linh Vũ Hải, Việt Nguyễn Hoàng, Linh Nguyễn Quý, cs.** Đa hình đơn rs2596542 gen MICA ảnh hưởng đến lượng virus Epstein-barr (EBV) trong khối u vòm họng thể không biệt hóa. *TCNCYH*. 2022; 155(7): 1-7. doi: 10.52852/tcncyh.v155i7.907
2. **Chen D, Gyllensten U.** MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(12): 2633-2642. doi:10.1093/carcin/bgu215
3. **Frazao A, Rethacker L, Messaoudene M, et al.** NKG2D/NKG2-Ligand Pathway Offers New Opportunities in Cancer Treatment. *Front Immunol*. 2019;10:661. doi:10.3389/fimmu.2019.00661
4. **Isernhagen A, Malzahn D, Bickeböller H, Dressel R.** Impact of the MICA-129Met/Val Dimorphism on NKG2D-Mediated Biological Functions and Disease Risks. *Frontiers in Immunology*. 2016;7. Accessed July 4, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00588>
5. **Tong HV, Toan NL, Song LH, Bock CT, Kreamsner PG, Velavan TP.** Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: functional roles of MICA variants. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(10):687-698. doi:10.1111/jvh.12089
6. **Wielínska J, Tarassi K, Iwaszko M, et al.** Shared epitope and polymorphism of MICA and NKG2D encoding genes in Greek and Polish patients with rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(1): 92-98. doi:10.5114/ceji.2021.104425
7. **Iwaszko M, Świerkot J, Dratwa M, et al.** Association of MICA-129Met/Val polymorphism with clinical outcome of anti-TNF therapy and MICA serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(6):760-769. doi:10.1038/s41397-020-0164-3
8. **Zingoni A, Vulpis E, Cecere F, et al.** MICA-129 Dimorphism and Soluble MICA Are Associated With the Progression of Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. Accessed July 5, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00926>