



DOI:10.22144/ctu.jsi.2019.008

## TẦN SUẤT VÀ ĐỘT BIẾN GEN LMP1 CỦA VIRUS EPSTEIN-BARR Ở MẪU SINH THIẾT VÒM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ

Trịnh Thị Hồng Cúa<sup>1\*</sup>, Trần Ngọc Dung<sup>1</sup>, Tạ Văn Tờ<sup>2</sup> và Phan Thị Phi Phi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Sinh lý bệnh-Miễn dịch, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>2</sup>Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện K Hà Nội

<sup>3</sup>Bộ môn Sinh lý bệnh-Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội

\*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Trịnh Thị Hồng Cúa (email: tthcua@ctump.edu.vn)

### Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 13/11/2018

Ngày nhận bài sửa: 21/02/2019

Ngày duyệt đăng: 12/04/2019

### Title:

Frequency and mutation of latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in nasopharynx biopsy specimens of nasopharyngeal carcinoma patients at the Cantho Oncology Hospital

### Từ khóa:

Mô bệnh học, protein màng tiềm ẩn 1 - LMP1, ung thư vòm mũi họng, virus Epstein-Barr

### Keywords:

Epstein-Barr virus, histopathological, latent membrane protein 1, nasopharyngeal carcinoma

### ABSTRACT

Latent Membrane Protein 1 (LMP1) gen of Epstein-Barr virus (EBV) (LMP1 EBV) and the mutation in LMP1 EBV were important for the formation of malignant tumors in nasopharyngeal carcinoma (NPC) in patients with EBV infection. The objective of the study was to determine the frequency and loss 30 bp mutation of the LMP1 gene in the biopsy specimen of the NPC patient. A cross sectional descriptive study was carried out of 65 biopsy specimens of patients, who was confirmed as nasopharyngeal carcinoma at the Can Tho Oncology Hospital. Polymerase Chain Reaction (PCR) with LMP1 primer (168373-168174) was used to determine the frequency of LMP1 EBV gene and sequencing technique was applied to identify LMP1 gene mutation. As a result, the rate of LMP1 EBV in nasopharynx biopsy specimens was 61.5% (40/65). Besides, there was 57.5% (23/40) of 30 bp loss mutant on LMP1 EBV gene was indentified among of LMP1 EBV in nasopharynx biopsy specimens. In conclusions, the rate of LMP1 EBV on biopsy specimens of NPC in Can Tho was 61.5% with the common mutation pattern of 30bp loss.

### TÓM TẮT

Các nghiên cứu đã chứng minh gen Latent Membrane Protein 1 (LMP1) của virus Epstein-Barr (EBV) (LMP1 EBV) và sự đột biến gen LMP1 EBV liên quan có ý nghĩa đến sự phát triển khối u ác tính tại biểu mô vòm mũi họng ở các BN có nhiễm EBV. Mục tiêu nghiên cứu là xác định tần suất và đột biến mất đoạn 30 bp trên gen LMP1 EBV ở mẫu mô sinh thiết vòm của BN UTMH. Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 65 mẫu mô sinh thiết vòm của BN được chẩn đoán xác định là UTMH tại Bệnh viện ung bướu Cần Thơ. Kỹ thuật Polymerase Chain Reaction (PCR) - phản ứng chuỗi polymerase với cặp mồi LMP1 (168373-168174) được sử dụng để phát hiện gen LMP1 EBV và kỹ thuật giải trình tự gen LMP1 để xác định kiểu đột biến gen LMP1. Kết quả cho thấy 61,5% (40/65) có gen LMP1 EBV ở mô sinh thiết vòm và 57,5% (23/40) có kiểu đột biến mất đoạn 30 bp trên gen LMP1. Kết luận, tần suất gen LMP1 EBV trong mẫu mô sinh thiết vòm của BN UTMH tại Cần Thơ là 61,5% và mất đoạn 30 bp là kiểu đột biến phổ biến trên gen LMP1.

Trích dẫn: Trịnh Thị Hồng Cúa, Trần Ngọc Dung, Tạ Văn Tờ và Phan Thị Phi Phi, 2019. Tần suất và đột biến gen LMP1 của virus Epstein-Barr ở mẫu sinh thiết vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(Số chuyên đề: Công nghệ Sinh học)(1): 66-71.

## 1 GIỚI THIỆU

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh lý ác tính với khối u xuất phát chủ yếu từ lớp tế bào biểu mô vùng vòm mũi họng (Da Costa *et al.*, 2015). Đặc điểm cơ chế sinh bệnh của UTVMH có liên quan đến ba nhóm yếu tố nguy cơ: nhiễm virus Epstein-Barr (EBV), yếu tố cơ địa Human Leukocyte Antigen (HLA) và một số yếu tố dinh dưỡng, môi trường, vùng địa lý. Ở người trưởng thành, hầu hết các trường hợp nhiễm EBV đều ở dạng tiềm ẩn nên hệ miễn dịch khó phát hiện và tiêu diệt EBV. Khi gặp điều kiện thuận lợi, các gen tiềm ẩn của EBV sẽ tái hoạt hóa (Kieff *et al.*, 2010). UTVMH là một trong những bệnh lý ung thư mà cơ chế sinh bệnh có sự hiện diện và đột biến của các gen ở các thể tiềm ẩn của EBV, được đề cập nhiều trong số đó là gen Latent Membrane Protein 1 (LMP1). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng gen LMP1 của virus EBV (LMP1 EBV) đã được tìm thấy trong các mẫu sinh thiết vòm mũi họng (Nguyen Van D *et al.*, 2008; Nghiêm Đức Thuận, 2013), đồng thời, các nghiên cứu còn cho thấy có hiện tượng đột biến mất đoạn 30 bp ở gen LMP1 khi so sánh với chủng EBV B95-8 và kiểu đột biến này có tính chất quyết định tiến triển ung thư (Nguyễn Đình Phúc và *ctv.*, 2008). Các nghiên cứu về UTVMH ở miền Bắc-Việt Nam trước đây cho thấy gen LMP1 EBV được biểu lộ 100% ở bệnh nhân UTVMH thể mô bệnh học ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa (UTTBBMKBH) với tần suất đột biến mất đoạn 30 bp là 90% (18/20) (Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, 2003). Trong khi đó, việc nghiên cứu về gen LMP1 EBV ở bệnh nhân UTVMH miền Nam-Việt Nam, đặc biệt là Đồng bằng sông Cửu Long vẫn còn chưa được xác định. Trên cơ sở đặc điểm dịch tễ bệnh UTVMH liên quan chặt chẽ với tính chất vùng miền địa lý, *nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu là xác định tần suất và đột biến mất đoạn 30 bp gen LMP1 EBV trên mẫu sinh thiết của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, điều trị tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ.*

## 2 PHƯƠNG TIỆN VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Mẫu mô sinh thiết vòm của bệnh nhân (BN) được chẩn đoán bằng mô bệnh học là UTVMH điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ từ tháng 12/2014 đến tháng 6/2018

– Tiêu chuẩn chọn: Mẫu mô sinh thiết vòm của bệnh nhân UTVMH chưa điều trị và đạt khối lượng mô từ 0,5-4 mg.

– Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu mô của bệnh nhân UTVMH tái phát hoặc đến khám định kỳ.

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang.

2.2.2 *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:* 65 mẫu mô sinh thiết vòm đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu, gồm 28 mẫu mô sinh thiết tươi và 37 mẫu mô sinh thiết vùi trong nền paraffin của BN nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên trong thời gian nghiên cứu.

2.2.3 *Nội dung và các kỹ thuật trong nghiên cứu*

– Các đặc điểm chung của bệnh nhân và mẫu nghiên cứu: giới tính; nhóm tuổi; kết quả mô bệnh học (khoa xét nghiệm Giải phẫu bệnh của bệnh viện ung bướu Cần Thơ), được phân loại theo xếp loại của tổ chức Y tế thế giới - 2005.

– Tỷ lệ gen LMP1 EBV trên mẫu sinh thiết vòm: thực hiện kỹ thuật PCR tại phòng thí nghiệm Sinh học Phân tử, Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Cần Thơ, qui trình gồm các bước sau:

(1) Ly trích DNA tổng số từ mẫu mô sinh thiết, bao gồm cả hệ gen virus bằng bộ kit Invisorb® Spin Tissue Mini Kit. Kết quả DNA ly trích được đo nồng độ DNA ( $OD_{260}$ ) và đánh giá độ tinh khiết của DNA bằng chỉ số  $OD_{260}/OD_{280}$  (1,6-2,1) trên hệ thống máy BioDrop. Kỹ thuật ly trích DNA được thực hiện tại phòng xét nghiệm Sinh học Phân tử, Trường Đại học Y dược Cần Thơ.

(2) Thực hiện phản ứng PCR với **cặp mồi LMP1 EBV** có trình tự ở vị trí 168373: 5'-CTA GCG ACT CTG CTG GAA AT-3'; 168174: 5'-CGC GGA TCC TTA GTC ATA GTA GCT TAG-3' (Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, 2003). **Thành phần phản ứng PCR:** 2,5µl DNA, 3µl dNTPs, 1µl mỗi mồi, 3µl  $MgCl_2$ , 0,5µl Taq DNA polymerase, 5µl Buffer và 34µl nước cất. Tổng thể tích là 50µl. **Chu trình luân nhiệt:** 95°C/7 phút; 35 chu kỳ: 94°C/1 phút 30 giây, 55°C/1 phút, 72°C/1 phút 30 giây; 72°C/7 phút.

(3) Đọc kết quả: điện di 9µl sản phẩm PCR trên gel agarose 2% trong đệm Tris-Borate-EDTA (TBE) 1X, điện thế 50 V, thời gian 1 giờ. Sản phẩm PCR của mẫu nghiên cứu dương tính (có sự hiện diện của gen LMP1 EBV) khi có vạch điện di trên gel với kích thước 230bp hoặc 200bp (khi có khả năng đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1 EBV) (Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, 2003).

– Tỷ lệ kiểu đột biến mất đoạn 30 bp gen LMP1 EBV trên mẫu mô sinh thiết vòm.

Tiến hành kỹ thuật giải trình tự gen các sản phẩm LMP1 EBV dương tính tại phòng thí nghiệm First BASE Laboratory, Malaysia bằng hệ thống máy ABI PRISM 3730xl Genetic Analyzer phát triển bởi Applied Biosystems, Mỹ. Xử lý kết quả bằng phần

mềm BioEdit Sequence Alignment Editor. Kiểu đột biến mất đoạn 30 bp được ghi nhận khi có hiện tượng mất đoạn nucleotide trên gen LMP1 EBV khi so trình tự của mẫu nghiên cứu với trình tự của chủng EBV B95-8.

**Xử lý số liệu, phân tích thống kê:** các dữ liệu nghiên cứu thu thập được nhập vào chương trình EpiData 3.1, xử lý thống kê bằng phần mềm Stata 10.0. Sử dụng thuật toán thống kê mô tả để mô tả giá trị tỉ lệ các biến và kiểm định giả thuyết bằng Chi-Square test.

### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1 Đặc điểm chung của BN UTMVH được lấy mẫu mô nghiên cứu

Kết quả bảng 1 cho thấy nam giới có tỉ lệ mắc bệnh nhiều gấp đôi nữ giới. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nghiêm Đức Thuận (2013) tại Viện quân Y 103, với tỉ lệ nam/nữ là 1,76/1, Phan Thanh Thuận (2014) nghiên cứu tại Cần Thơ cũng cho thấy tỉ lệ nam giới mắc bệnh nhiều hơn 1,3 lần so với nữ giới.

**Bảng 1: Đặc điểm về giới, nhóm tuổi của BN nghiên cứu**

	Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Giới tính	Nam	43	66,2
	Nữ	22	33,8
Nhóm tuổi	≤ 20	2	3,1
	21-40	8	12,3
	<b>41-60</b>	<b>36</b>	<b>55,4</b>
	> 60	19	29,2

Về nhóm tuổi: bệnh tập trung đa số ở nhóm tuổi từ 41-60 tuổi, chiếm 55,4%, kế đó là nhóm tuổi trên 60, chiếm 29,2%. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của Phan Thanh Thuận (2014) tại Cần Thơ với nhóm tuổi mắc bệnh từ 40-60 tuổi chiếm 53,3%. Để lý giải vấn đề này, các nghiên cứu cho rằng nam giới là lao động chính trong gia đình nên thường xuyên tiếp xúc nhiều với yếu tố phơi nhiễm từ nghề nghiệp, hơn nữa họ thường có thói quen hút thuốc lá và uống rượu, đây cũng chính là các yếu tố nguy cơ sinh bệnh UTMVH được nói đến trong y văn (Gourzones *et al.*, 2013)

**Bảng 2: Phân loại thể mô bệnh học trên mẫu mô nghiên cứu của BN UTMVH**

Thể mô bệnh học	Tần số	Tỉ lệ (%)
Ung thư tế bào biểu mô gai sừng hóa (UTTBBMGSH) (Keratinizing Squamous cell carcinoma)	0	0
Ung thư tế bào biểu mô gai không sừng hóa (UTTBBMGKSH) (Nonkeratinizing Squamous cell carcinoma)	35	53,8
Ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa (UTTBBMKBH) (Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type-UCNT)	<b>30</b>	<b>46,2</b>

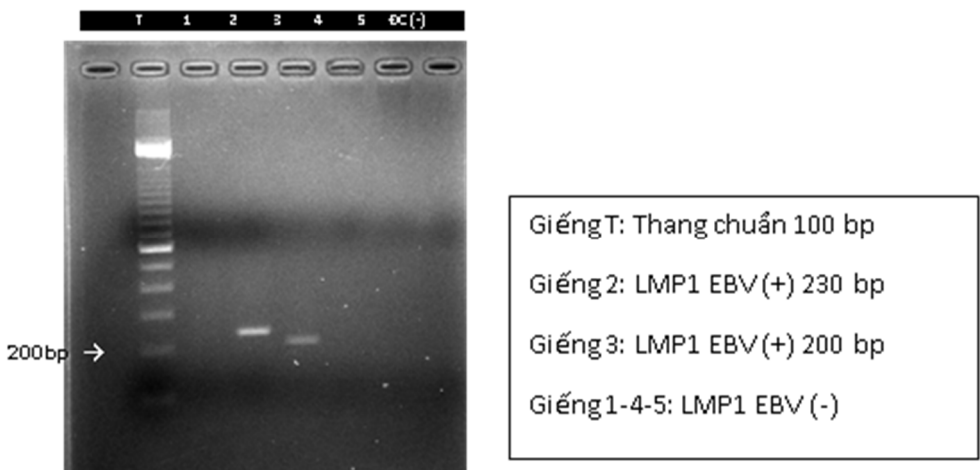
Theo phân loại tổ chức Y tế thế giới (2005), thể mô bệnh học của UTMVH được phân làm 3 nhóm: Ung thư tế bào biểu mô gai sừng hóa (nhóm I); Ung thư tế bào biểu mô gai không sừng hóa (nhóm II) và Ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa (nhóm III). Trong đó, thể ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa được cho là thể mô bệnh học đặc trưng của UTMVH, đặc biệt ở miền Bắc-Việt Nam, thể mô bệnh học này chiếm tỉ lệ cao trong các nghiên cứu UTMVH (Nghiêm Đức Thuận, 2013). Kết quả bảng 2 cho thấy, thể mô bệnh học của BN UTMVH tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ chỉ tập trung ở hai thể là ung thư tế bào biểu mô gai không sừng hóa chiếm 53,8% (35/65 mẫu) và ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa chiếm tỉ lệ là 46,2% (30/65), không có trường hợp nào là ung thư tế bào biểu mô gai sừng hóa. Kết quả mô bệnh học này đã được nhóm nghiên cứu kiểm chứng lại tại khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện K Hà Nội với kết quả tương đồng. So sánh với các nghiên cứu trước đây về thể mô bệnh học của UTMVH cho thấy có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012), nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh với thể

UTTBBMKBH là 52,9%, nhưng lại khác với các nghiên cứu ở miền Bắc-Việt Nam, với thể mô bệnh học của UTMVH chủ yếu là UTTBBMKBH với tỉ lệ là 88,89% (Nghiêm Đức Thuận, 2013). Điều này một lần nữa cho thấy, đặc điểm phân bố thể mô bệnh học của bệnh nhân UTMVH có thể khác nhau tùy thuộc vào vùng địa lý. Đồng thời, các y văn cũng ghi nhận, do EBV đóng vai trò chính trong tác nhân sinh bệnh UTMVH, nên sự khác nhau về thể mô bệnh học có thể kéo theo sự khác nhau về mức độ hiện diện của EBV hay biểu hiện gen của EBV ở các thể mô UTMVH. Gourzones *et al.*, (2013) cho rằng: EBV hiện diện hầu hết ở thể UTTBBMKBH, kế đến là UTTBBMGKSH và rất ít ở thể ung thư tế bào biểu mô gai sừng hóa. Vì thế, nghiên cứu sẽ tìm hiểu sâu hơn về mức độ biểu hiện các bằng chứng về sự hiện diện của EBV ở các thể mô bệnh học của BN UTMVH tại Cần Thơ, từ đó, có thể đưa ra nhận định về đặc điểm EBV trong sinh bệnh UTMVH tại Cần Thơ thông qua việc khảo sát tần suất và đột biến gen LMP1 EBV. Các kết quả nghiên cứu dưới đây sẽ thể hiện điều này.

### 3.2 Tỷ lệ gen LMP1 EBV trên mẫu sinh thiết vòm của BN nghiên cứu

Bằng kỹ thuật PCR với trình tự cặp mồi LMP1 (168373-168174) đã phát hiện được 40/65 mẫu mô sinh thiết vòm của bệnh nhân có sự hiện diện gen LMP1 EBV, chiếm tỉ lệ 61,5% và 38,5% (25/65) không có gen LMP1. So sánh với kết quả nghiên cứu của Lê Thanh Hà và *ctv.*, (2014), trên 64 mẫu nghiên

cứu tại miền Bắc-Việt Nam, với cùng kỹ thuật và trình tự cặp mồi được thiết kế trên gen LMP1 EBV thì tỉ lệ gen LMP1 EBV ở các mẫu nghiên cứu là 53,1% (34/64), thấp hơn kết quả của nghiên cứu này. Sự khác biệt về tỉ lệ gen LMP1 EBV có thể do sự khác nhau về vùng miền địa lý. Tuy nhiên, vì số liệu cỡ mẫu còn ít, cho nên để khẳng định vấn đề này cần phải tiếp tục nghiên cứu thêm.



**Hình 1: Hình ảnh kết quả PCR dương tính và âm tính qua điện di trên gel Agarose**

**Bảng 3: Tỷ lệ gen LMP1 EBV theo thể mô bệnh học**

Thể mô bệnh học	LPM1 (-)	LPM1 (+)
Ung thư tế bào biểu mô gai không sừng hóa (Nonkeratinizing Squamous cell carcinoma)	16 (45,7%)	19 (54,3%)
Ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa (UCNT - Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type)	9 (30%)	21 (70%)
Tổng số	25 (38,5%)	40 (61,5%)

Sự hiện diện gen LMP1 EBV ở các thể mô bệnh học có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa 5%

Kết quả bảng 3 cho thấy, tỉ lệ gen LMP1 EBV ở thể ung thư tế bào biểu mô không biệt hóa chiếm tỉ lệ 70% (21/40) và ở thể ung thư tế bào biểu mô không sừng hóa là 54,3%. So sánh với nghiên cứu của Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, (2003) trên 20 mẫu sinh thiết của BN UTMH miền Bắc-Việt Nam, tỉ lệ gen LMP1 EBV ở thể UTTBBMKBH là 100%, như vậy kết quả của nghiên cứu này thấp hơn, mặc dù cùng vị trí trình tự cặp mồi LMP1. Để lý giải sự khác biệt, có nhiều khả năng xảy ra: 1) Do sự khác biệt mẫu chọn vào (nghiên cứu của tác giả chỉ làm trên thể UTTBBMKBH, trong khi nghiên cứu tiến hành trên 2 thể UTTBBMKBH và UTBMGKSH); 2) Khác biệt về tỉ lệ phân bố thể mô bệnh học theo vùng địa lý (giữa miền Bắc và miền Nam của Việt Nam); do chưa có số liệu của nghiên cứu trước về tỉ lệ gen LMP1 EBV ở BN UTMH miền Nam của Việt Nam để so sánh. Điều này đòi hỏi sự nghiên cứu thêm. Bên cạnh đó, có sự khác

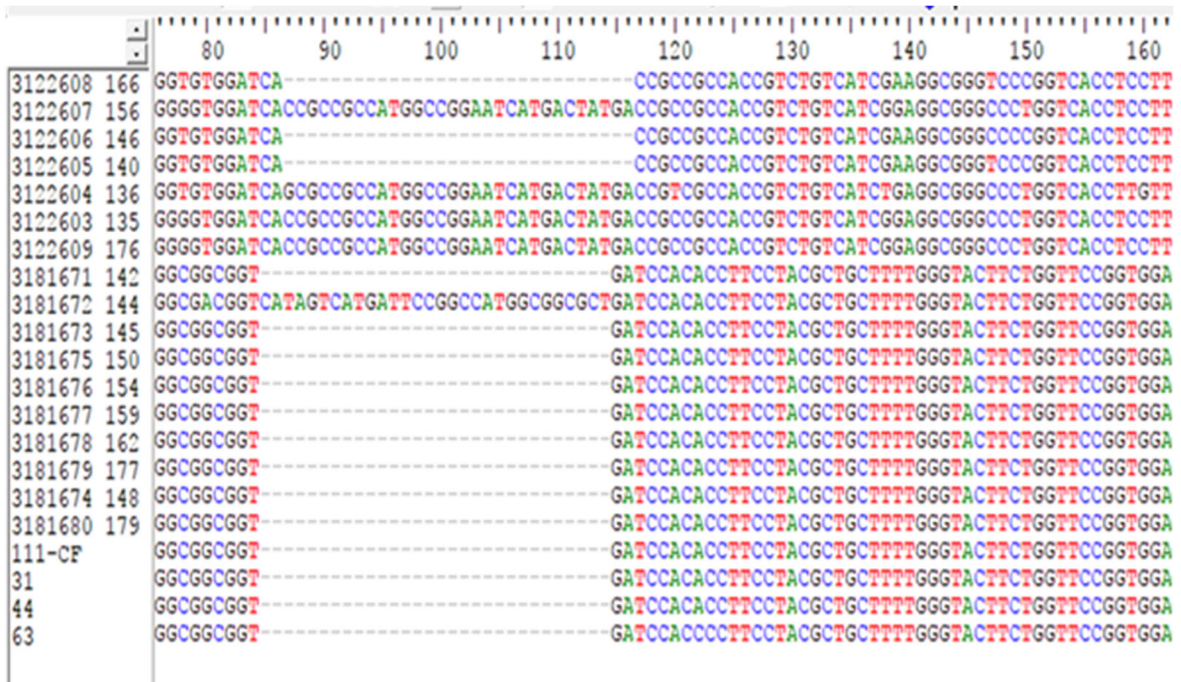
biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) về tỉ lệ gen LMP1 EBV ở hai thể mô bệnh học UTTBBMKBH và UTTBBMKSH trong nghiên cứu. Điều này gợi ý rằng, bệnh nhân UTMH ở Cần Thơ nói riêng và vùng Đồng bằng sông Cửu Long nói chung có thể mô bệnh học và tỉ lệ gen LMP1 EBV trong mô sinh thiết vòm khác với bệnh nhân UTMH ở miền Bắc-Việt Nam. Đây là vấn đề mới chưa được đề cập đến trong các nghiên cứu.

### 3.3 Tỷ lệ đột biến mất đoạn 30 bp trên gen LMP1 EBV ở mẫu sinh thiết của BN nghiên cứu

Trong cơ chế sinh bệnh UTMH, gen LMP1 EBV là gen mã hóa cho một protein màng tiềm ẩn của EBV. Gen có hai vùng hoạt hóa là C Terminal Activation Region 1 (CTAR 1) và C Terminal Activation Region 2 (CTAR2), cấu trúc bao gồm các acid amin đóng vai trò quan trọng trong việc kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào cho sự tăng trưởng tế bào. Các nghiên cứu trước đã chứng minh,

protein LMP1 là sản phẩm gen EBV duy nhất có khả năng gây ung thư đơn phương trên chuột thực nghiệm, gây nhiều kiểu biến đổi kiểu hình tế bào biểu mô (Nguyen Van D *et al.*, 2008). Đặc biệt, đột biến mất đi 30 nucleotide ở vị trí mã hóa cho 10 acid amin gần vùng hoạt hóa CTAR2, làm mất vị trí cắt của enzyme giới hạn *XhoI*, có liên quan đến chuyển biến tế bào từ trạng thái không ung thư sang ung thư (Nguyen Van D. *et al.*, 2008). Theo tác giả Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, (2003), nếu sản phẩm có kích thước 200 bp thì tương ứng gen LMP1 có đột biến mất 30bp và tỉ lệ đột biến mất đoạn 30 bp ở gen LMP1 EBV là 90% (18/20).

Bằng kỹ thuật điện di, trong số 40 mẫu có gen LMP1 EBV, có 23 mẫu có sản phẩm điện di với kích thước tương ứng 200 bp, chiếm tỉ lệ 57,5% và 17 mẫu có sản phẩm điện di với kích thước tương ứng 230 bp, chiếm 42,5%. Để tìm hiểu tỉ lệ xuất hiện kiểu đột biến mất đoạn 30 bp ở gen LMP1 EBV ở mẫu nghiên cứu có gen LMP1 EBV, 21 mẫu có vạch điện di rõ (gồm 16 mẫu 200 bp và 5 mẫu 230 bp) đã được chọn ngẫu nhiên để tiến hành kỹ thuật giải trình tự nhằm khẳng định kiểu đột biến mất đoạn 30 bp của LMP1 EBV ở BN UTMH tại Cần Thơ.



**Hình 2: Hình ảnh đột biến mất đoạn 30 bp của 21 sản phẩm PCR có gen LMP1 EBV bằng kỹ thuật giải trình tự gen**

Kết quả ở Hình 2 cho thấy, trong 21 mẫu nghiên cứu được chọn giải trình tự gen LMP1, có đến 16/21 mẫu (chiếm 76,19%) cho hình ảnh đột biến mất đoạn 30 bp và hoàn toàn phù hợp với các mẫu có sản phẩm điện di với kích thước tương ứng 200 bp. Kết quả này phù hợp với nhận định của Phạm Thị Nguyệt Hằng và *ctv.*, (2003) và một lần nữa qua nghiên cứu của chúng tôi, chứng minh rằng sinh bệnh học của UTMH có liên quan nhiều đến sự hiện diện và đột biến mất đoạn 30bp ở gen LMP1 của EBV. Kết quả này có thể là tiền đề gợi ý cho một biện pháp giúp chẩn đoán sớm và chính xác cho bệnh nhân UTMH thông qua việc phát hiện đột biến mất đoạn 30 bp của gen LMP1 EBV trong tương lai.

**4 KẾT LUẬN**

Tần suất gen LMP1 EBV trong mẫu mô sinh thiết vòm của BN UTMH tại Cần Thơ là 61,5% và mất đoạn 30 bp là kiểu đột biến phổ biến trên gen LMP1.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

Da Costa, V. G., Marques-Silva, A. C. and Moreli, M. L., 2015. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) 30-bp deletion and *XhoI*-polymorphism in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Systematic Reviews*, 4(46): 1-11.

Đặng Huy Quốc Thịnh, Nguyễn Chấn Hùng và Lâm Đức Hoàng, 2012. Hóa xạ đồng thời carcinome vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng bằng cisplatin liều thấp mỗi tuần: Đánh giá độc tính,

- đáp ứng và sống còn. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 4: 88-103.
- Gourzones, C., Busson, P. and Rabb-Traub, N., 2013. Epstein-Barr Virus and the pathogenesis of Nasopharyngeal carcinomas. In: Busson, P. Nasopharyngeal carcinoma: keys for translational medicine and biology, Springer, New York, 42-60.
- Kieff, E., Johannsen E. and Caldervood, M. A., 2010. Latent Epstein-Barr Virus Infections. In: Robertson, E. S. Epstein-Barr Virus latency and transformation, Caister Academic Press, pp.1-24.
- Lê Thanh Hà, Nguyễn Linh Toàn, Nguyễn Đình Phúc và Lê Thanh Hòa, 2014. Phân tích cấu trúc gen LMP1 và mối quan hệ nguồn gốc phá hệ của 34 chủng virus Epstein-Barr từ bệnh nhân ung thư vòm họng ở Việt Nam. Tạp chí Y-Dược học quân sự số phụ trương 2014.18-26.
- Nghiêm Đức Thuận, 2013. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và thể mô bệnh học của ung thư vòm họng. Tạp chí Y học thực hành. 867: 109-113.
- Nguyễn Đình Phúc và Lê Thanh Hòa, 2008. Virus Epstein Barr gây ung thư vòm mũi họng và một số phương pháp hiện đại ứng dụng trong chẩn đoán. Tạp chí công nghệ sinh học. 6(2): 1-18.
- NguyenVan D, Enrberg, I. and Phan-Thi Phi P., 2008. Epstein Barr virus genetic variation in Vietnamese patients with Nasopharyngeal carcinoma: full-length analysis of LMP 1. Virus Genes. 37 (2): 273-281.
- Phạm Thị Nguyệt Hằng, Phan Thị Phi Phi, Bạch Khánh Hòa và Trần Thị Chính, 2003. Tần suất và sự đột biến mất đoạn gen LMP 1 ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Tạp chí nghiên cứu Y học. 23 (3): 91-97.
- Phan Thanh Thuận, 2014. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả sớm điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVB tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ từ 4/2013-6/2014. Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y dược Cần Thơ. Thành phố Cần Thơ.