

ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE RS2856718 CỦA GEN *HLA-DQ* TRÊN NGƯỜI BỆNH UNG THƯ Vòm HỌNG NHIỄM EBV

Trần Thị Dinh, Nguyễn Hoàng Việt, Nguyễn Ngọc Lan
và Nguyễn Thu Thúy✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư vòm họng (NPC) là bệnh lý ác tính liên quan đến virus Epstein-Barr (EBV). Gen HLA-DQ mã hóa protein thụ thể bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên, đóng vai trò quan trọng trong nhận diện và đáp ứng miễn dịch với EBV. Các đa hình đơn nucleotide (SNP) gen HLA-DQ có thể ảnh hưởng đến nguy cơ NPC. Nghiên cứu này đánh giá mối liên quan giữa SNP rs2856718 gen HLA-DQ với nguy cơ NPC trên 109 người bệnh và 129 người khỏe mạnh. Tỷ lệ kiểu gen AA, AG, GG trên nhóm bệnh là 26,6%, 53,2%, 20,2% và nhóm chứng là 19,4%, 48,1%, 32,6%. Alen G liên quan đến giảm nguy cơ mắc bệnh ($OR = 0,675$; $95\%CI = 0,469 - 0,969$; $p = 0,033$). Kiểu gen GG cũng làm giảm nguy cơ mắc bệnh trong hai mô hình so sánh: GG/AA ($OR = 0,452$; $95\%CI = 0,215 - 0,949$; $p = 0,036$) và GG/(AA + AG) ($OR = 0,524$; $95\%CI = 0,289 - 0,950$; $p = 0,033$). Như vậy, alen G và kiểu gen GG của rs2856718 có thể đóng vai trò bảo vệ, góp phần giảm nguy cơ NPC ở người bệnh nhiễm EBV.

Từ khóa: SNP rs2856718, *HLA-DQ*, ung thư vòm họng, EBV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (NPC) là loại ung thư hàng đầu của khu vực đầu - mặt - cổ. Theo Globocan 2022, Việt Nam có 5613 ca mắc mới ung thư vòm họng, chiếm 3,1% và xếp thứ 9 trong xếp hạng số ca mắc mới của tất cả các loại ung thư, Việt Nam cũng thuộc nhóm các quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh trên cả 2 giới nam và nữ được chuẩn hóa theo độ tuổi cao nhất trên thế giới.¹ Hiện nay, nguyên nhân của ung thư vòm họng vẫn chưa được khẳng định. Một số yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư vòm họng như: nhiễm EBV, yếu tố di truyền và môi trường sống như sử dụng cá muối hay các thực phẩm có chứa nitrosamine, khói hóa chất, gỗ bụi.² Ngoài EBV, tình trạng nhiễm HPV cũng có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của ung thư vòm họng, một số nghiên cứu đã tìm thấy sự đồng nhiễm HPV và EBV trong mô ung thư

vòm họng mũi và sự liên quan của HPV với kết quả điều trị bệnh của người bệnh.¹ Việc phát hiện ung thư vòm họng trong giai đoạn sớm là khá khó khăn do không có các triệu chứng đặc hiệu, vì vậy rất nhiều người bệnh được chẩn đoán ung thư vòm họng khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển và giai đoạn muộn. Trong khi tỷ lệ sống trên 5 năm của giai đoạn I, II là 80% - 90%, giai đoạn III là 30% - 40% và giai đoạn IV chỉ còn 15%.³ Do đó, việc tìm kiếm thêm các yếu tố nguy cơ hay dấu ấn của ung thư vòm họng là rất cần thiết.

Trong những thập kỷ gần đây, chúng ta đã chứng kiến sự phát triển mạnh mẽ của lĩnh vực sinh học phân tử trong việc xác định các yếu tố nguy cơ, tầm soát, chẩn đoán và điều trị ung thư. Đặc biệt là vai trò của sự đa hình gen kháng nguyên bạch cầu người với miễn dịch chống khối u.⁴ Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng sự đa hình tại vùng *HLA-DQ* có thể ảnh hưởng đến khả năng nhiễm EBV ở người - một yếu tố nguy cơ quan trọng của ung thư vòm họng.⁵ Bên cạnh đó, một số nghiên cứu

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthuthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/08/2025

Ngày được chấp nhận: 10/09/2025

khác cũng ghi nhận các SNP của gen *HLA-DQ* có liên quan đến ung thư vòm họng.⁶⁻⁸ SNP rs2856718 thuộc vùng 3'UTR của gen *HLA-DQ*, mặc dù khu vực này không trực tiếp mã hóa protein nhưng nó có vai trò rất quan trọng trong việc điều hòa sự ổn định của mRNA, điều hòa dịch mã cũng như sự vận chuyển của mRNA, vì vậy sự biến đổi ở khu vực này có thể dẫn đến các kiểu hình bệnh lý khác nhau.⁹ Hiện nay, số lượng nghiên cứu trên thế giới đề cập đến mối liên hệ giữa SNP rs2856718 và ung thư vòm họng còn rất hạn chế. Tại Việt Nam, chưa ghi nhận công trình nào công bố về mối liên quan này. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục đích xác định tỉ lệ các kiểu gen SNP rs2856718 của gen *HLA-DQ* trên người bệnh ung thư vòm họng và đánh giá mối liên quan giữa SNP rs2856718 và nguy cơ ung thư vòm họng trên người bệnh nhiễm EBV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nhóm bệnh:

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các mẫu mô sinh thiết đúc nền được thu thập của người bệnh được chẩn đoán xác định mắc ung thư vòm họng nguyên phát (không phải di căn từ bệnh ung thư khác) bằng mô bệnh học, có xét nghiệm DNA-EBV dương tính, có bệnh án đầy đủ thông tin cần khai thác tại Bệnh viện trường Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn từ 2023 đến 2025.

Tiêu chuẩn loại trừ

Mắc kèm các bệnh lý ung thư khác hoặc đã điều trị ung thư vòm họng.

Nhóm chứng: Mẫu máu của người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện trường Đại học Y Hà Nội, không có tiền sử mắc ung thư vòm họng hoặc ung thư khác, có tuổi và giới tương đương với nhóm bệnh.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm đối chứng. Mẫu được chọn ngẫu nhiên, cỡ mẫu được tính theo công thức cỡ mẫu ước lượng 1 tỉ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu; $\alpha = 0,05$ (mức ý nghĩa thống kê), tương ứng $Z = 1,96$ (sai lầm loại 1 ở mức độ $1-\alpha/2$); $d = 0,1$ (Khoảng sai lệch mong muốn giữa tỉ lệ thu được từ mẫu và tỉ lệ của quần thể); $p = 0,449$ (tỉ lệ alen G của rs2856718 ở nhóm ung thư vòm họng theo nghiên cứu của Wang và cộng sự năm 2018).⁸ Theo tính toán cỡ mẫu tối thiểu của 2 nhóm là 95. Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu nghiên cứu của nhóm bệnh là 109, nhóm chứng 129.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 08/2024 đến 07/2025 tại Trung tâm Nghiên cứu Gene & Protein và Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

Tuổi (tuổi trung bình và phân nhóm tuổi), giới (nam, nữ), tình trạng nhiễm HPV (âm tính, dương tính), phân loại mô học theo IDC-O (8020/3, 8070/3), tỉ lệ kiểu gen của rs2856718 (AA, AG, GG) và tỉ lệ kiểu alen (A, G).

Quy trình kỹ thuật

DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô đúc paraffin đạt tiêu chuẩn đối với nhóm bệnh (sử dụng bộ kit QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen) và từ mẫu máu đối với nhóm chứng (sử dụng bộ kit Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega). Quy trình tách chiết DNA tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các mẫu sau tách chiết DNA được đo nồng độ DNA, kiểm tra chất lượng bằng máy Nanodrop.

Xác định tình trạng nhiễm EBV qua sự có mặt vùng gen EBNA1 bằng kỹ thuật Realtime-PCR, sử dụng bộ kit GeneProof Epstein-Barr virus PCR (EBV/ISEX/100), trên máy QuantStudio3 (Applied Biosystems). Tình trạng nhiễm HPV được xác định bằng kỹ thuật Nested-PCR nhằm phát hiện gen L1 của HPV sử dụng cặp mồi GP5+, GP6+ cải tiến và nguyên bản.¹⁰

Tiến hành xác định kiểu gen SNP rs2856718 bằng kỹ thuật Realtime-PCR với thành phần phản ứng như sau: 2 μ L H₂O, 5 μ L 2X Taqman Genotyping Mastermix (Thermoscientific), 0,5 μ L 20X Probe Primers (Thermoscientific), 2 μ L DNA khuôn (2 - 20 ng/ μ L). Probe rs2856718 có trình tự như sau: [VIC/FAM] 5'-CCTCTGGCAGGTTAAGAAGAGCTGT[C/T] TAATCCCATGGCCTGTCCTCCCACA-3'.

Chu kỳ nhiệt của phản ứng: 60°C trong 30 giây, 95°C trong 10 phút, lặp lại 40 chu kỳ (biến tính ở 95°C trong 15 giây, kéo dài ở 60°C trong

1 phút), kết thúc ở 60°C trong 30 giây.

Phương pháp thu thập số liệu

Hồi cứu dữ liệu có sẵn trong bệnh án.

Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 20. Sử dụng kiểm định χ^2 trên phần mềm thống kê SPSS 20. Phân tích mối liên quan giữa các biến số thông qua tỉ suất chênh (OR) với khoảng tin cậy 95% (95%CI). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ hay 95%CI không chứa giá trị 1.

3. Đạo đức nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu là mẫu còn lại sau khi đã sử dụng để kiểm tra sức khỏe của người bệnh, không can thiệp. Mọi thông tin của cá nhân được mã hóa và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 109)	Nhóm chứng (n = 129)	p
Giới			
Nam	71 (65,1%)	87 (67,4%)	0,708
Nữ	38 (34,9%)	42 (32,6%)	
Tuổi			
Mean $\pm$ SD	53 $\pm$ 12,6	53,3 $\pm$ 9,9	0,877
< 60	83 (76,1%)	84 (65,1%)	0,064
$\geq$ 60	26 (23,9%)	42 (34,9%)	
Tình trạng nhiễm HPV			
Âm tính	91 (83,5%)		
Dương tính	18 (16,5%)		
Phân loại mô học theo IDC-O			
8020/3	72 (66,1%)		
8070/3	37 (33,9%)		

Nghiên cứu được thực hiện trên 109 người bệnh ung thư vòm họng nhiễm EBV và 129 người đối chứng. Trong đó nhóm bệnh gồm 71 người giới tính nam và 38 người giới tính nữ, có tuổi trung bình là $53 \pm 12,6$, tỉ lệ người dưới 60 tuổi chiếm 76,1%, từ 60 tuổi trở lên chiếm 23,9%. Nhóm chứng có 87 người giới tính nam và 42 người giới tính nữ, có tuổi trung bình là $53,3 \pm 9,9$, tỉ lệ người dưới 60 tuổi chiếm 65,1%, từ 60 tuổi trở lên chiếm 34,9%. Tuổi trung bình, tỉ lệ các nhóm tuổi và tỉ lệ giới tính của 2 nhóm

tương đồng nhau với $p > 0,05$.

Trong nhóm bệnh có 16,5% người bệnh có đồng nhiễm EBV và HPV, 83,5% người bệnh chỉ nhiễm EBV. Về phân loại mô bệnh học theo ICD-O, trong số 109 ca ung thư vòm họng, có 72 trường hợp (66,1%) thuộc thể ung thư biểu mô không biệt hóa (undifferentiated carcinoma - mã ICD-O: 8020/3) và 37 trường hợp (33,9%) thuộc thể ung thư biểu mô tế bào vảy (squamous cell carcinoma - mã ICD-O: 8070/3).

Bảng 2. Tỉ lệ kiểu gen và alen của rs2856718 gen *HLA-DQ* trên nhóm ung thư vòm họng và nhóm đối chứng

Kiểu gen, alen		Nhóm bệnh (n = 109)		Nhóm chứng (n = 129)		OR	95%CI	p
		n	%	n	%			
Kiểu alen	A	116	53,2	112	43,4	1	0,469 - 0,969	0,033
	G	102	46,8	146	56,6	0,675		
Kiểu gen	AA	29	26,6	25	19,4	1	0,424 - 1,535	0,513
	AG	58	53,2	62	48,1	0,807		
	GG	22	20,2	42	32,6	0,452		
AA và GG + AG	AA	29	26,6	25	19,4	1	0,361 - 1,219	0,186
	GG + AG	80	73,4	104	80,6	0,663		
AA + AG và GG	AA + AG	87	79,8	87	67,4	1	0,289 - 0,950	0,033
	GG	22	20,2	42	32,6	0,524		

Nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan giữa SNP rs2856718 và bệnh ung thư vòm họng. Kết quả cho thấy, tỉ lệ các kiểu alen G và A nhóm bệnh là 46,8% và 53,2%, ở nhóm chứng là 56,6% và 43,4%; tỉ lệ kiểu gen AA, AG và GG ở nhóm bệnh là 26,6%, 53,2% và 20,2%, ở nhóm chứng là 19,4%, 48,1% và 32,6%. Sự phân bố các alen của rs2856718 giữa 2 nhóm nghiên cứu khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p =$

0,033). So sánh tỉ lệ kiểu alen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng thấy tỉ suất chênh giữa alen G/A = 0,675, 95%CI = 0,469 - 0,969, $p = 0,033$; so sánh tỉ lệ các kiểu gen GG/AA: OR = 0,452, 95%CI = 0,215 - 0,949 và $p = 0,036$; kiểu gen GG/(AA + AG): OR = 0,524, 95%CI = 0,289 - 0,95 và $p = 0,033$. Các kết quả trên cho thấy, alen G và kiểu gen GG có thể liên quan đến việc làm giảm nguy cơ mắc ung thư vòm họng.

Bảng 3. Mỗi liên quan giữa rs2856718 với một số đặc điểm của nhóm ung thư vòm họng

Đặc điểm		AA		AG		GG		p
		n	%	n	%	n	%	
Độ tuổi	< 60	20	24,1	46	55,4	17	20,5	0,560
	≥ 60	9	34,6	12	46,2	5	23,9	
Giới tính	Nam	17	23,9	38	53,5	16	22,5	0,576
	Nữ	12	31,6	20	52,6	6	15,8	
HPV	Âm tính	25	27,5	45	49,5	21	23,1	0,142
	Dương tính	4	22,2	13	72,2	1	5,6	
Mô bệnh học	8020/3	22	30,6	35	48,6	15	20,8	0,344
	8070/3	7	18,9	23	62,2	7	18,9	

Mỗi liên quan giữa rs2856718 với một số đặc điểm của nhóm ung thư vòm họng được đánh giá (bảng 3). Kết quả cho thấy, tỉ lệ phân bố các kiểu gen AA, AG và GG không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm NPC dưới 60 tuổi và từ 60 tuổi trở lên ($p = 0,560$), giới tính nam và nữ ($p = 0,576$), nhiễm HPV và không nhiễm HPV ($p = 0,142$), ung thư biểu mô không biệt hóa và ung thư biểu mô tế bào vảy ($p = 0,344$). Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa rs2856718 và các đặc điểm độ tuổi, giới tính, tình trạng nhiễm HPV và mô bệnh học của nhóm NPC.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm NPC trong nghiên cứu của chúng tôi là $53 \pm 12,6$ tuổi tương đồng với nghiên cứu của Ning (2020) là $50,2 \pm 11,9$ tuổi, nghiên cứu của Phạm Anh Tuấn (2024) là $52,03 \pm 12,36$ tuổi, và cao hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của Yuhong Zheng (2023) là 43,6 tuổi.^{7,11,12} Độ tuổi trung bình trong các nghiên cứu có sự khác biệt, có thể do cỡ mẫu, đặc điểm của các vùng dân cư (y tế, nhận thức người dân, thu nhập, nghề nghiệp, lối sống...), nhưng nhìn chung độ tuổi trung bình trong các nghiên cứu thường trong khoảng 40 - 60 tuổi.

Tỉ lệ nam/nữ trong nhóm bệnh của chúng tôi là 1,87, tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khi nam giới luôn chiếm ưu thế trong quần thể nhóm bệnh.^{11,13} Sự khác biệt giới tính này có thể xuất phát từ việc tiếp xúc không đồng đều với các yếu tố nguy cơ như hút thuốc, uống rượu hoặc các yếu tố di truyền liên quan đến giới. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỉ lệ mắc NPC ở nữ thấp hơn đáng kể so với nam, với tỉ lệ nam/nữ dao động từ 2,2 đến 3,1.¹³ Tỉ lệ này tăng dần theo tuổi, đạt đỉnh ở nhóm 55 - 59 tuổi, rồi giảm ở giai đoạn tiền mãn kinh và mãn kinh ở nữ giới. Các nhà nghiên cứu đã đưa ra giả thuyết rằng estrogen có thể có vai trò bảo vệ trong cơ chế sinh bệnh của NPC. Estrogen có thể làm giảm đáp ứng viêm - một yếu tố quan trọng trong quá trình sinh ung thư, và thậm chí các thụ thể estrogen (ER) đã được phát hiện trong mô NPC. Việc estrogen tác động qua ER và các yếu tố điều hòa như NAG7 - chất ức chế tăng sinh tế bào NPC, càng củng cố thêm giả thuyết này.¹³

Trong nhóm ung thư vòm họng, có 16,5% trường hợp dương tính với HPV. Tỉ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Anh Tuấn và cộng sự (2024) là 16,7%.¹¹ Trong

những năm gần đây, việc nghiên cứu sự hiện diện của virus HPV ở người mắc ung thư vòm họng đang dần trở thành một hướng tiếp cận mới, bởi một số nghiên cứu chỉ ra rằng người mắc ung thư vòm mũi họng cũng như ung thư vùng đầu cổ có nhiễm HPV thường đáp ứng điều trị tốt hơn và có tiên lượng khả quan hơn. Nhóm người bệnh này cũng ghi nhận thời gian sống thêm và tỉ lệ sống không bệnh cao hơn so với những người không nhiễm loại virus này.^{11,14}

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan của các SNP HLA lớp I và lớp II với nguy cơ mắc bệnh ung thư vòm họng.⁶⁻⁸ Vùng gen *HLA-DQ* nói riêng cũng được cho là có vai trò quan trọng do chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào T CD4+, một bước thiết yếu trong việc khởi động đáp ứng miễn dịch chống lại virus Epstein-Barr, đây là yếu tố nguy cơ hàng đầu của ung thư vòm họng.⁵ Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2018) thực hiện trên 2602 SNP trong toàn bộ vùng HLA từ 29Mb đến 34Mb đã tìm ra 357 biến thể có mối liên quan với ung thư vòm họng. Trong đó, vùng HLA lớp II, đặc biệt là gen *HLA-DQB1*, nổi bật với nhiều tín hiệu liên quan mạnh mẽ. Phân tích các vị trí acid amin trên gen *HLA-DQB1* cho thấy có hai vị trí mang ý nghĩa thống kê rõ rệt liên quan đến nguy cơ mắc ung thư vòm họng. Cụ thể, tại vị trí 55, sự hiện diện của acid amin Arginine (R) thay cho Alanine (A) có tác dụng bảo vệ, với OR = 0,73 (95%CI = 0,65 - 0,825). Tương tự, tại vị trí 45, biến thể Glutamate (E) thay thế Alanine (A) cũng cho thấy mối liên quan bảo vệ mạnh hơn đối với nguy cơ mắc bệnh, với OR = 0,62 (95%CI = 0,534 - 0,713).⁸ Những kết quả này cho thấy vai trò tiềm năng của các biến thể tại vùng *HLA-DQB1* trong cơ chế bệnh sinh của ung thư vòm họng. Nghiên cứu của Bei và cộng sự (2010) đã xác định SNP rs28421666 nằm gần vùng gen *HLA-DQ/DP* có liên quan độc lập với bệnh ung thư vòm

họng⁶ hay nghiên cứu của Ning (2020) cho thấy alen T của rs2517664 gen *HLA-DQA1* có vai trò bảo vệ cơ thể, làm giảm nguy cơ mắc ung thư vòm họng.⁷

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những công trình đầu tiên tại Việt Nam xem xét vai trò của đa hình rs2856718 trên gen *HLA-DQ* ở người bệnh ung thư vòm họng nhiễm EBV. Kết quả phân tích cho thấy, alen G có thể đóng vai trò bảo vệ, góp phần làm giảm nguy cơ mắc ung thư vòm họng (95%CI = 0,469 - 0,969). Xu hướng này được thể hiện rõ ở các mô hình so sánh kiểu gen GG/AA (95%CI = 0,215 - 0,949) và GG/(AA+AG) (95%CI = 0,289 - 0,95), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 2). Kết quả này có sự khác biệt với báo cáo của Wang và cộng sự (2018), khi nhóm tác giả này không ghi nhận được mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa 2 alen G và A của SNP rs2856718 với bệnh ung thư vòm họng (95%CI: 0,94 - 1,18).⁸

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về vai trò của HLA trong bệnh ung thư vòm họng. Nghiên cứu của Trịnh Thị Hồng Cửa trên nhóm ung thư vòm mũi họng cho thấy các alen thường gặp là A*02 (40,4%), -A*11 (21,2%), -A*24 (21,2%) và -A*33 (9,6%); -B*15 (25%), -B*46 (23,1%), -B*38 (9,6%), -B*07 (7,7%). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa tần suất các alen ở nhóm bệnh so với nhóm đối chứng là chưa có ý nghĩa thống kê.¹⁵

Chúng tôi cũng tiến hành nghiên cứu mối liên quan của các kiểu gen rs2856718 với các đặc điểm của bệnh, chưa phát hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ở phân tích theo biến số tình trạng nhiễm HPV có $p = 0,142$, kết quả này chưa đủ để khẳng định ý nghĩa thống kê vì số lượng mẫu trong nghiên cứu này còn khá khiêm tốn ($n = 109$) nên còn hạn chế để phát hiện các hiệu ứng di truyền mức độ thấp. Vì vậy, với biến số tình trạng nhiễm HPV cần có các nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định.

HẠN CHẾ VÀ ĐỀ XUẤT

Nghiên cứu của chúng tôi chưa phân tích được tình trạng nhiễm EBV, HPV của nhóm chứng và theo giai đoạn ung thư, cũng như những yếu tố có thể ảnh hưởng đến vai trò của gen *HLA-DQ* trong miễn dịch kháng virus như yếu tố di truyền (tương tác gen-gen), yếu tố virus (chủng EBV, các đột biến của virus...), tình trạng miễn dịch của người bệnh. Bên cạnh đó, vì môi trường tại chỗ ở niêm mạc vùng vòm họng - nơi thường xuyên tiếp xúc với tác nhân vi sinh, khói thuốc, ô nhiễm - cũng có thể tác động đến mức độ biểu hiện và hiệu quả trình diện kháng nguyên của *HLA-DQ*. Do đó, cần có các nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn được thực hiện, cũng như phân tích thêm các biến số nghiên cứu như: tình trạng nhiễm và không nhiễm EBV, HPV ở nhóm bệnh và nhóm chứng, tải lượng virus, giai đoạn lâm sàng, độ tuổi phát hiện bệnh, sự tương tác với các gen và các SNP khác trong hệ HLA.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tìm thấy mối liên quan giữa SNP rs2856718 trên gen *HLA-DQ* với nguy cơ ung thư vòm họng. Trong đó, alen G và kiểu gen GG có thể có vai trò bảo vệ, giảm nguy cơ ung thư vòm họng trên người bệnh nhiễm virus EBV.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các đồng nghiệp trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ về kỹ thuật và cung cấp mẫu nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Accessed July 23, 2025. <https://gco.iarc.who.int/>.
2. Chen Y-P, Chan AT, Le Q-T, Blanchard P,

Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2019; 394(10192): 64-80. doi:[http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30956-0](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30956-0).

3. Chan A. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of oncology*. 2010; 21: vii308-vii312. doi:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq277>.

4. Liu D-H, Mou F-F, An M, Xia P. Human leukocyte antigen and tumor immunotherapy. *International Journal of Oncology*. 2023; 62(6): 1-14. doi:<https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5516>.

5. Li Q, Bu W, Gabriel E, et al. HLA-DQ β 1 alleles associated with Epstein-Barr virus (EBV) infectivity and EBV gp42 binding to cells. *JCI insight*. 2017; 2(4): e85687. doi:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.85687>.

6. Bei J-X, Li Y, Jia W-H, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010; 42(7): 599-603. doi:<https://doi.org/10.1038/ng.601>.

7. Ning L, Ko JM-Y, Yu VZ, et al. Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM 39 loci. *Communications Biology*. 2020; 3(1): 759. doi:<https://doi.org/10.1038/s42003-020-01487-y>.

8. Wang TM, Zhou T, He YQ, et al. Fine-mapping of HLA class I and class II genes identified two independent novel variants associated with nasopharyngeal carcinoma susceptibility. *Cancer medicine*. 2018; 7(12): 6308-6316. doi:<https://doi.org/10.1002/cam4.1838>.

9. Steri M, Idda ML, Whalen MB, Orrù V. Genetic variants in mRNA untranslated regions. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. 2018; 9(4): e1474. doi:<https://doi.org/10.1002/wrna.1474>

10. Nguyễn Văn Hùng, Trần Tín Nghĩa, Ngô Thị Uyên, Nguyễn Kim Đồng, Nguyễn Hoàng

Việt. Nghiên cứu sự đồng nhiễm Epstein-Barr virus và Human Papillomavirus trên ung thư vòm họng tế bào vảy không sừng hóa. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 520(1B). doi:<https://doi.org/10.51298/vmj.v520i1B.3915>.

11. Phạm Anh Tuấn, Nguyễn Đình Phúc, Trần Văn Khánh. Xác định tỷ lệ nhiễm ebv, hpv trong mô sinh thiết ung thư vòm họng và bước đầu đánh giá kết quả điều trị. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 179(6): 99-107. doi:<https://doi.org/10.52852/tcncyh.v179i6.2479>.

12. Zheng Y, Zong J, Chen Y, et al. Lack of association between XRCC1 SNPs and acute radiation-induced injury or prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett*. Dec 2023; 26(6): 544. doi:<https://doi.org/10.3892/ol.2023.14130>.

13. Xie S-H, Yu IT-S, Tse L-A, Mang OW-k, Yue L. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong

1983–2008: suggestion of a potential protective role of oestrogen. *European journal of Cancer*. 2013; 49(1): 150-155. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.004>.

14. Wu Q, Wang M, Liu Y, et al. HPV positive status is a favorable prognostic factor in non-nasopharyngeal head and neck squamous cell carcinoma patients: a retrospective study from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 688615. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.688615>.

15. Trịnh Thị Hồng Cửa, Trần Ngọc Dung, Phan Thị Phi Phi, Nguyễn Trịnh Gia Minh, Nguyễn Trần Phương Vy, Trần Tín Nghĩa. Tần suất kiểu gen HLA-A và HLA-B ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 03/26 2025; 547(1). doi:<https://doi.org/10.51298/vmj.v547i1.12894>.

Summary

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM rs2856718 OF HLA-DQ GENE IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS INFECTED WITH EBV

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the malignant disease related to Epstein-Barr virus (EBV) infection. The HLA-DQ gene encodes receptor proteins on the surface of antigen presenting cells that play a critical role in recognizing and triggering immune response to EBV. Single nucleotide polymorphisms in HLA-DQ gene may influence NPC. This study investigated the association between the HLA-DQ rs2856718 and NPC risk in 109 patients and 129 healthy controls. The genotype frequencies of AA, AG, GG were 26.6%, 53.2%, 20.2% in the patient group and 19.4%, 48.1%, 32.6% in the control group, respectively. The G allele associated with a reduced risk of NPC (OR = 0.675; 95% CI = 0.469 - 0.969; p = 0.033). The GG genotype also decreased the risk in two genetic models: GG vs. AA (OR = 0.452; 95% CI = 0.215 - 0.949; p = 0.036) and GG vs. (AA + AG) (OR = 0.524; 95% CI = 0.289 - 0.950; p = 0.033). These findings suggest that the G allele and GG genotype of rs2856718 may exert a protective effect and contribute to the decrease of NPC risk in EBV-infected individuals.

Keywords: SNP rs2856718, HLA-DQ, nasopharyngeal carcinoma, EBV.