

# ĐA HÌNH ĐƠN RS2596542 GEN MICA ẢNH HƯỞNG ĐẾN LƯỢNG VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV) TRONG KHỐI U VÒM HỌNG THỂ KHÔNG BIỆT HÓA

Vũ Hải Linh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hoàng Việt<sup>2</sup>, Nguyễn Quý Linh<sup>2</sup>  
Lê Mạnh Thường<sup>2</sup>, Trần Văn Khánh<sup>2</sup>, Lê Thị Phương<sup>2</sup>  
Nguyễn Thanh Bình<sup>2</sup>, Nguyễn Đình Thạch<sup>1</sup> và Tạ Thành Đạt<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

*MICA (Major histocompatibility complex class I - related gene A) thuộc họ MHC lớp I, là một kháng nguyên được bộc lộ trên bề mặt tế bào khối u hoặc nhiễm virus, có vai trò hoạt hóa các tế bào miễn dịch tấn công và tiêu diệt chúng. Nghiên cứu trước đã chỉ ra alen T của rs2596542 tại vùng 5'-UTR gen MICA làm tăng nguy cơ mắc ung thư vòm họng. Tuy nhiên EBV được biết đến là một tác nhân liên quan tới ung thư vòm họng lại chưa được làm rõ mối liên quan với đa hình đơn rs2596542. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục đích đánh giá mối liên quan của rs2596542 với sự có mặt của EBV trên 100 mẫu mô ung thư vòm họng thể không biệt hóa bằng Kỹ thuật Realtime-PCR. Kết quả nghiên cứu cho thấy lượng EBV tăng đáng kể ở bệnh nhân có kiểu gen TT ( $p = 0,001$ ) và alen T ( $p = 0,005$ ), qua đó góp phần làm rõ cơ chế tác động của EBV đối với ung thư vòm họng. Kết quả gợi ý rs2596542 cùng với EBV là dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và sàng lọc ung thư vòm họng thể không biệt hóa nhạy cảm với virus.*

**Từ khóa:** rs2596542, Epstein-Barr virus, ung thư vòm họng thể không biệt hóa.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là loại ung thư biểu mô ác tính, phát sinh ở vòm họng và có sự phân bố mang tính chất địa lý.<sup>1</sup> Ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2020, ung thư vòm họng đứng hàng thứ 7 các loại hình ung thư có tỉ lệ tử vong cao (3%) và tỉ lệ mắc mới đứng hàng thứ 9 với 6040 người. Sự lây nhiễm của virus Epstein-Barr (EBV) được đánh giá là một trong các yếu tố nguy cơ chính liên quan đến căn bệnh này. Thông qua phân tích các yếu tố di truyền liên quan đến ung thư vòm họng, sự biến đổi của các gen thuộc họ MHC lớp I được chứng minh có mối liên quan chặt chẽ đến nguy cơ mắc bệnh.<sup>2</sup> Những đột biến gen trên các gen MHC lớp I có khả năng ảnh hưởng tới cơ chế trình

diện kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch chống lại sự xâm nhiễm của EBV, tạo điều kiện cho các tế bào nhiễm EBV phát triển.<sup>3</sup> Do đó xác định những đột biến gen liên quan đến các gen MHC lớp I có tiềm năng trở thành các dấu ấn sinh học cho liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư vòm họng.<sup>3</sup>

Gen *MICA* (Major histocompatibility complex class I-related gene A) là gen thuộc họ MHC lớp I, liên quan đến sự hình thành khối u ở người, có chiều dài ~15,5 kb và nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 (6p21.33). *MICA* là một thành phần quan trọng trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh do chúng mã hóa cho một loại protein liên kết màng có khả năng hoạt hóa thụ thể NKG2D (Natural killer group 2, member D) biểu hiện trên bề mặt của các tế bào miễn dịch như diệt tự nhiên (NK), tế bào γδT, αβT và kích hoạt các chức năng của chúng như gây độc tế bào và sản xuất cytokine.<sup>4</sup> Việc nhận biết

Tác giả liên hệ: Tạ Thành Đạt

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thanhdatt@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 14/04/2022

Ngày được chấp nhận: 04/05/2022

phân tử *MICA* bởi thụ thể NKG2D cho phép các tế bào miễn dịch xác định và tấn công các tế bào bị nhiễm hoặc bị biến đổi mà không cần sự biểu hiện của MHC lớp I hoặc trình diện kháng nguyên.<sup>5</sup> Bên cạnh đó, *MICA* được chứng minh là gen đa hình nhất trong số các gen của họ MHC lớp I với 108 alen và 87 biến thể protein đã được xác định.<sup>6</sup> Những đa hình của gen này thu hút các nghiên cứu về mối liên quan trong sự phát triển của nhiều bệnh bao gồm các loại hình ung thư và bệnh tự miễn.<sup>7,8</sup> Tuy nhiên, nghiên cứu sự biểu hiện của đa hình gen *MICA* trên ung thư vòm họng vẫn còn hạn chế.

Trong nghiên cứu trước, chúng tôi đã phát hiện đa hình đơn nucleotide rs2596542 (C>T) ở vùng promoter của gen *MICA* có liên quan nguy cơ mắc ung thư vòm họng.<sup>9</sup> Mặc dù biến đổi nucleotide gây ra bởi đa hình này có ảnh hưởng tới sự biểu hiện của protein *MICA* trong ung thư biểu mô tế bào gan do nhiễm HBV/HCV (Hepatitis B/C virus), chưa có nghiên cứu nào đánh giá về sự liên quan rs2596542 (C>T) trong mẫu mô ung thư vòm họng gây ra bởi EBV.<sup>10</sup> Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá sự ảnh hưởng của rs2596542 đối với sự có mặt của EBV trong mẫu mô của bệnh nhân ung thư vòm họng thể không biệt hóa ở Việt Nam. Qua đó cung cấp cơ sở lý thuyết cho việc chẩn đoán và điều trị ung thư vòm họng thể không biệt hóa nhạy cảm tới EBV.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

100 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 mũi họng nguyên phát, chưa từng điều trị bằng

bất cứ phương pháp nào trước đó.

### 2. Phương pháp

#### *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 - 10µm và thu thập trong ống eppendof, 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/µl) 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/µl). 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/µg DNA.

### Xác định kiểu gen của đa hình đơn rs2596542C/T

Để xác định kiểu gen phản ứng Realtime PCR được tiến hành với thành phần: 5µl Taqman Genotyping Mastermix (Thermoscientific, 4371353), 0,5µl 20X Probe Primers (Thermoscientific, C\_27301153\_10) và 4,5µl 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 rs2596542C/T. Các kiểm định có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ . Số liệu được xử lý bằng phần mềm Graph Prism 8.0.

### 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 1/7/2019. 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

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

**Bảng 1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

<b>Tuổi (trung bình ± SD)</b>	53,28 ± 12,88
<b>Giới tính (%)</b>	
Nam	70 (70%)
Nữ	30 (30%)
<b>Phân loại ung thư vòm họng theo WHO</b>	
Type III	100 (100%)
<b>Tổng số</b>	100

Nghiên cứu thực hiện trên 100 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 phân bố trong nghiên cứu là 53,28 và nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn so với nữ giới, lần lượt là 70% và 30%.

### 2. Thành phần kiểu gen và tần số alen tại SNPs rs2596542 trên gen MICA

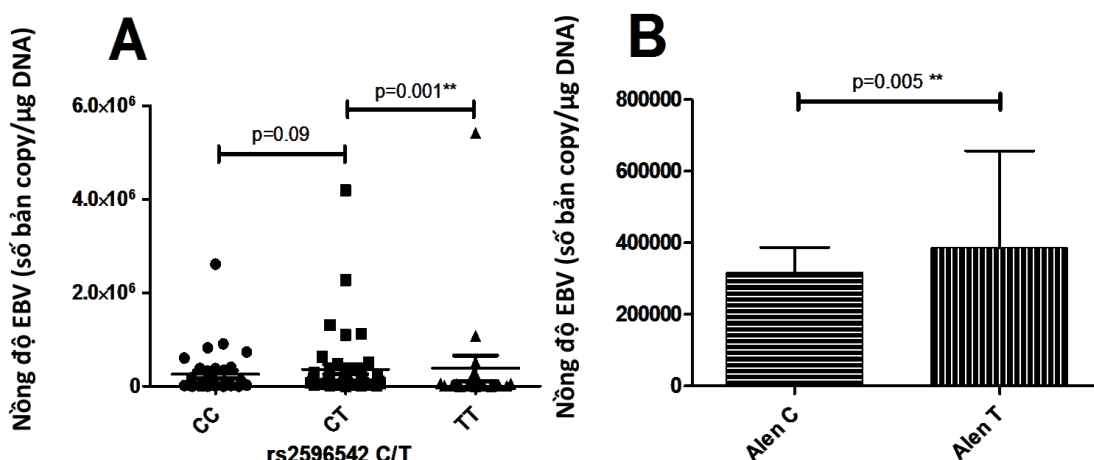
**Bảng 2. Sự phân bố kiểu gen và alen của rs2596542C/T**

<b>Kiểu gen</b>	
CC	34 (34%)
CT	46(46%)
TT	20 (20%)
<b>Tổng số</b>	100
<b>Alen</b>	
Alen C	114 (57%)
Alen T	79 (43%)
<b>Tổng số</b>	200

Bảng 2 cho thấy kiểu gen CT chiếm tỉ lệ cao nhất với 46%, so với CT (34%) và TT (20%). Ngoài ra, tần số alen C và T của rs2596542 cũng được xác định, lần lượt là 57% và 43%.

### 3. Đánh giá mối liên quan giữa rs2596542 với nồng độ EBV trong mô nghiên cứu

Theo thống kê, kiểu gen TT của rs2596542 có số bản copies của EBV trong mô ung thư vòm họng cao hơn so với 2 kiểu gen còn lại là CC và CT, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001^{**}$ ) (Hình 1A). Bên cạnh đó, nồng độ EBV ghi nhận tích tụ cao hơn rõ ràng ở alen T so với alen C với  $p = 0,005^{**}$  (Hình 1B). Kết quả trên gợi ý kiểu gen TT và alen T có xu hướng làm gia tăng sự biểu hiện của EBV trong mô ung thư vòm họng, qua đó dẫn tới nguy cơ cao trong quá trình hình thành khối u.



Hình 1. Mối liên quan giữa nồng độ EBV tích lũy trong mô ung thư vòm (số bản copy/  $\mu\text{gDNA}$ ) với kiểu gen (A) và kiểu alen (B) của rs2596542C/T gen MICA

#### IV. BÀN LUẬN

Ung thư vòm họng là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới và được đặc trưng bởi sự lây nhiễm của EBV trong phần lớn (> 90%) các mô ở thể không biệt hóa (type III).<sup>11</sup> Sự thay đổi trình tự gen liên quan đến quá trình đáp ứng miễn dịch có thể là nguyên nhân dẫn tới sự gia tăng biểu hiện của EBV trong khối u vòm họng type III.

Gen *MICA* là một trong những gen thuộc họ MHC lớp I, đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa các tế bào miễn dịch chống lại sự xâm nhập của virus và kiểm soát sự phát triển khối u. Vì vậy, những biến đổi trong trình tự gen *MICA* có thể gây ra các ảnh hưởng đáng kể tới cơ chế kiểm soát miễn dịch của cơ thể, đặc biệt là trong ung thư và sự xâm nhiễm của virus.<sup>12</sup> Trong nghiên cứu này, đa hình đơn rs2596542 C/T của gen *MICA* được phát hiện trên toàn bộ các mẫu mô ung thư vòm họng thuộc type III. Mặc dù nằm ở vùng promoter, không làm thay đổi cấu trúc gen nhưng đa hình này được ghi nhận làm thay đổi sự biểu hiện của gen *MICA* trong một số loại hình ung thư như ung thư vòm họng và ung thư biểu mô tế bào gan.<sup>9,10,13</sup>

Một vài nghiên cứu đã chứng minh các đa hình đơn của gen *MICA* có thể làm tăng tính nhạy cảm với ung thư và tần số kiểu gen được tích lũy có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.<sup>14-16</sup>

Nghiên cứu trên quần thể người Brazil của Marangon và cộng sự (2019) đã chỉ ra rằng tần suất cao nhất của kiểu gen rs2596542TT được quan sát thấy ở bệnh nhân HCC (31,6%) khi so sánh với bệnh nhân xơ gan do HCV (18,8%) và nhóm chứng khỏe mạnh (19,4%). Ngoài ra, những người mang kiểu gen rs2596542TT có nguy cơ tăng HCC khi so sánh với tình trạng xơ gan do HCV (OR = 1,99; 95%CI: 1,06 - 3,74; p = 0,020) và người khỏe mạnh (OR = 1,92; 95% CI: 1,00 - 3,70; p = 0,049).<sup>17</sup> Nguyễn Phương Thoa và cộng sự (2019) đã chứng minh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kiểu gen TT và alen T của rs2596542 C/T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng của ung thư vòm họng, với tỉ lệ lần lượt là p = 0,01\*; OR = 2,47; 95%CI: 1,22 - 4,97 và p = 0,01\*; OR = 1,51; 95%CI: 1,07 - 2,13.<sup>9</sup>

Sự biểu hiện của alen T trong rs2596542

làm tăng nguy cơ mắc bệnh, do đó đóng vai trò quan trọng trong việc sàng lọc ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa rs2596542 C/T đối với khả năng nhiễm EBV trong ung thư vòm họng vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Nồng độ EBV được chứng minh tăng cao có ý nghĩa thống kê trong các mô có kiểu gen TT và alen T với p lần lượt là 0,001 và 0,005. Kết quả nghiên cứu đã gợi ý EBV làm tăng nguy cơ mắc ung thư vòm họng trên kiểu gen rs2596542 TT so với CT và CC. Sự tương đồng về kết quả cũng được ghi nhận trong những nghiên cứu tổng hợp trên ung thư biểu mô tế bào gan gây ra do HBV và HCV.<sup>10,13,14</sup> Trong nghiên cứu liên kết trên toàn hệ gen (GWAS) của Kumar và cộng sự (2011), rs2596542 C/T được xác định không có mối liên quan với viêm gan mãn tính ( $p = 0,61$ ) nhưng có liên quan đáng kể đến sự tiến triển từ viêm gan mãn tính lên ung thư biểu mô tế bào gan ( $p = 3,13 \times 10^{-8}$ ; OR = 1,36). Hơn nữa, những bệnh nhân mang alen T có lượng *MICA* hòa tan trong huyết thanh (soluble *MICA*) thấp hơn so với alen C trong đáp ứng miễn dịch chống lại HCV, do đó ảnh hưởng tới quá trình hoạt hóa dòng tế bào diệt tự nhiên (NK) và T-CD8<sup>+</sup> tiêu diệt các tế bào bị nhiễm virus.<sup>18</sup> Nghiên cứu tổng hợp của Wang và cộng sự (2019) đã chỉ ra đa hình rs2596542C>T có liên quan đáng kể với ung thư biểu mô tế bào gan gây ra bởi HCV trong kiểu gen dị hợp tử (CT so với TT;  $p = 0,006$ ; OR = 0,854; 95%CI: 0,763 - 0,956) và kiểu gen trội (CC + CT so với TT;  $p = 0,021$ ; OR = 0,796; 95%CI: 0,655 - 0,967). Qua đó, chứng minh rằng rs2596542 có liên quan tới tính nhạy cảm của ung thư biểu mô tế bào gan gây ra bởi virus.<sup>19</sup> Mặt khác, do số lượng nghiên cứu về rs2596542 trên ung thư vòm họng liên quan đến EBV vẫn còn hạn chế, kết quả trên có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như độ tuổi, giới tính, sự phân bố khu vực và giai đoạn của khối u. Do đó, các nghiên

cứu với số lượng mẫu lớn hơn và đánh giá chi tiết về các yếu tố trên cần được thực hiện để làm sáng tỏ sự liên quan của rs2596542 với EBV trong nguy cơ ung thư vòm họng. Qua đó có thể phát triển rs2596542 thành một dấu ấn sinh học, hỗ trợ việc sàng lọc các loại ung thư gây ra bởi virus.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã gợi ý rs2596542 C/T là một dấu ấn sinh học quan trọng trong ung thư vòm họng thể không biệt hóa. Những cá thể mang kiểu gen TT và alen T không những có nguy cơ mắc ung thư vòm họng cao hơn mà còn tích lũy nhiều virus EBV hơn trong mô ung thư, qua đó gợi ý khả năng EBV là yếu tố quan trọng trong việc hình thành khối u vòm họng thể không biệt hóa. Kết quả của nghiên cứu cung cấp những thông tin thiết yếu hỗ trợ việc chẩn đoán và sàng lọc các loại hình ung thư nhạy cảm với virus.

## 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 Bệnh viện K và Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. He M-L, Luo MX-M, Lin MC, Kung H. MicroRNAs: potential diagnostic markers and therapeutic targets for EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1825(1):1-10. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.09.001.
2. Bei J-X, Li Y, Jia W-H, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(7):599-603. doi: 10.1038/ng.601.

3. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160270. doi: 10.1098/rstb.2016.0270.
4. Eagle RA, Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(9):737-744. doi: 10.1038/nri2144.
5. Diefenbach A, Raulet DH. Strategies for target cell recognition by natural killer cells. *Immunol Rev*. 2001;181:170-184. doi: 10.1034/j.1600-065x.2001.1810114.x.
6. Yang X, Kuang S, Wang L, Wei Y. MHC class I chain-related A: Polymorphism, regulation and therapeutic value in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:111-117. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.177.
7. Chen D, Gyllensten U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2633-2642. doi: 10.1093/carcin/bgu215.
8. Wang YJ, Zhang NJ, Chen E, Chen CJ, Bu YH, Yu P. Allele polymorphism and haplotype diversity of MICA/B in Tujia nationality of Zhangjiajie, Hunan Province, China. *Hum Immunol*. 2016;77(5):411-417. doi: 10.1016/j.humimm.2016.03.005.
9. Nguyễn PT, Vũ HL, Nguyễn VC, et al. Nghiên cứu xác định đa hình đơn Nucleotide RS2596542 của gen mica ở bệnh nhân ung thư vòm họng. 2021;05(03). doi: 10.38148/JHDS.0503SKPT21-012.
10. Luo X, Wang Y, Shen A, Deng H, Ye M. Relationship between the rs2596542 polymorphism in the MICA gene promoter and HBV/HCV infection-induced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20:142. doi: 10.1186/s12881-019-0871-2.
11. Petersson F. EBV-Associated non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma with prominent spindled cell and whorling patterns: A previously unreported histological variant in a patient presenting with dermatomyositis. *Head Neck Pathol*. 2019;14(1):203-207. doi: 10.1007/s12105-019-01019-z.
12. Choy M-K, Phipps ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(3):97-106. doi: 10.1016/j.molmed.2010.01.002.
13. Kuang X-J, Mo D-C, Qin Y, et al. Single nucleotide polymorphism of rs2596542 and the risk of hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14767. doi: 10.1097/MD.00000000000014767.
14. Jiang X, Zou Y, Huo Z, Yu P. Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A microsatellite polymorphism and hepatocellular carcinoma in South China Han population. *Tissue Antigens*. 2011;78(2):143-147. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01693.x.
15. Vallian S, Rad MJ, Tavallaei M, Tavassoli M. Correlation of major histocompatibility complex class I related A (MICA) polymorphism with the risk of developing breast cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012;29(1):5-9. doi: 10.1007/s12032-010-9776-9.
16. Lo PHY, Urabe Y, Kumar V, et al. Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. *PLOS ONE*. 2013;8(4):e61279. doi: 10.1371/journal.pone.0061279.
17. Marangon CG, de Bitencorte JT, Michita RT, et al. Association between MICA rs2596542 polymorphism with the risk of hepatocellular carcinoma in chronic Hepatitis C patients. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(3):1519-1525. doi: 10.1007/s12253-019-00738-6.
18. Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al. Genome-wide association study identifies

a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2011;43(5):455-458. doi: 10.1038/ng.809.

19. Wang H, Cao H, Xu Z, Wang D, Zeng

Y. SNP rs2596542G>A in MICA is associated with risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(5):BSR20181400. doi: 10.1042/BSR20181400.

## Summary

### **SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM rs2596542 IMPACTS EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) QUANTIFICATION IN UNDIFFERENTIATED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA**

MICA (Major histocompatibility complex class I-related gene A) belongs to MHC class I, is an antigen with high expression on tumor cell's surface or infection cells, and plays an important role in immune cell attack and killing target cells which have MICA expression on the surface. Previously, we demonstrated that T allele of rs2596542, located at 5'-UTR region in MICA gene, was predominant in nasopharyngeal carcinoma. However, Epstein-barr virus (EBV) is also known as a high risk factor for nasopharyngeal carcinoma but the association between EBV status and rs2596542 remains unclear. Therefore, we analyzed the impact of rs2596542 on EBV status on 100 undifferentiated nasopharyngeal carcinoma tissue samples by Realtime-PCR method. The results demonstrated EBV in tumor tissues was significantly expressed in TT genotyped ( $p = 0.001$ ) and T allele ( $p = 0.005$ ), which may further suggest the influence of EBV on nasopharyngeal carcinoma. Results suggested that not only rs2596542 but also EBV status will be a potential biomarker for screening and diagnosis in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma-related virus.

**Keywords:** rs2596542, Epstein-Barr virus, undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.