

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

== * * ==

NGUYỄN XUÂN KHÁI

NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN CÁC GEN
NF- κ B p50, NF- κ B p65, SUMO1, SUMO2, SUMO3
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN
CÓ HBsAg (+)

Ngành: Khoa học y sinh

Mã số: 9 72 01 01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2025

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
HỌC VIỆN QUÂN Y**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. Cấn Văn Mão

2. PGS. TS. Dương Quang Huy

Phản biện 1: PGS. TS. Hoàng Thanh Tuyền

Phản biện 2: PGS. TS. Vũ Hồng Thăng

Phản biện 3: PGS. TS. Trần Ngọc Dũng

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường tại
Học viện Quân y vào hồi... giờ... ngày... tháng ... năm 2025

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia

2. Thư viện Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) do nhiễm virus viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV) rất phức tạp liên quan đến mất ổn định di truyền và biến đổi biểu sinh trong DNA của tế bào, đồng thời hoạt hóa nhiều con đường tín hiệu nội bào khác nhau liên quan đến ung thư - một trong số đó là con đường tín hiệu NF- κ B và vai trò của quá trình SUMO hóa (SUMOylation) dẫn đến rối loạn điều hòa gen gây ung thư.

SUMO hóa là một trong các hình thức sửa đổi protein sau dịch mã, và rất cần thiết cho việc điều hòa biểu hiện gen, truyền tín hiệu tế bào, sửa chữa DNA và duy trì tính toàn vẹn của bộ gen, trong đó một số nghiên cứu ghi nhận *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* thay đổi mức độ biểu hiện trong UTBMTBG. Ngoài ra, UTBMTBG thường phát triển trên nền bệnh gan mạn tính liên quan đến viêm, xơ hóa gan, nên mối liên quan giữa UTBMTBG và con đường tín hiệu NF- κ B cũng được nhiều nghiên cứu xác nhận, đặc biệt 2 thành viên *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50* có hoạt động phiên mã mạnh, phối hợp với nhau để thúc đẩy hình thành UTBMTBG. *NF- κ B p65* còn được kích hoạt bởi protein SUMO1 qua trung gian TNF- α và tương tác với HBx để cung cấp vi môi trường cho sự phát triển của tế bào ung thư gan.

Như vậy, có mối liên hệ giữa biểu hiện các gen *SUMO* và *NF- κ B* đối với sự phát sinh, phát triển của UTBMTBG. Tuy nhiên, biểu hiện của các gen này ở bệnh nhân UTBMTBG nhiễm HBV và mối liên quan giữa quá trình SUMO hóa với con đường tín hiệu NF- κ B vẫn còn nhiều điểm chưa rõ, cần được làm sáng tỏ.

1. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

1.1. Xác định biểu hiện gen NF- κ B p50, NF- κ B p65, SUMO1, SUMO2, SUMO3 trong mô u và mô cận u ở bệnh nhân UTBMTBG có HBsAg (+).

1.2. Đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện các gen *NF- κ B p50*, *NF- κ B p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* trong mô u với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBMTBG có HBsAg (+).

2. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là công trình đầu tiên tại Việt Nam cũng như trên thế giới xác định đồng thời biểu hiện các gen *NF- κ B p50*, *NF- κ B p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* trong mô u và mô cận u bằng phương pháp realtime PCR ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) có HBsAg (+). Kết quả cho thấy:

- Biểu hiện gen *SUMO2* cao hơn ở mẫu mô ung thư so với mô cận u (Trung vị (tứ phân vị) lần lượt là: 4,88 (0,38 – 6,24) so với 0,22 ((-1,58) – 5,94); $p = 0,01$). Biểu hiện của các gen còn lại (*SUMO1*, *SUMO3*, *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50*) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mẫu mô ung thư và mô cận u (các $p > 0,05$).

- Trong mô ung thư, biểu hiện của các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* có mối tương quan thuận, mức độ từ yếu đến trung bình (hệ số tương quan r từ 0,37 đến 0,62, $p < 0,05$); trong khi không ghi nhận mối tương quan giữa 2 gen thuộc họ *NF- κ B* (*p65* và *p50*) ($r = 0,21$; $p = 0,08$). Ngoài ra, có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa biểu hiện của gen *NF- κ B p50* với *SUMO1* và *SUMO3* (hệ số tương quan lần lượt 0,38 và 0,40; theo thứ tự, $p < 0,05$).

- Trong mô cận u, biểu hiện của các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* đều có mối tương quan thuận, mức độ chặt chẽ (hệ số tương quan r từ 0,73 đến 0,77; $p < 0,00001$); trong khi đó, cũng ghi nhận mối tương quan mức độ trung bình, thuận giữa 2 gen thuộc họ *NF- κ B* (*p65* và *p50*) (hệ số tương quan $r = 0,48$; $p = 0,00002$).

- Không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện các gen *NF- κ B p50*, *NF- κ B p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* với đặc điểm lâm sàng, cận lâm

sàng bệnh nhân UTBMTBG, ngoại trừ biểu hiện *NF- κ B p50* có khác biệt giữa nhóm người bệnh ≥ 60 tuổi so với nhóm < 60 tuổi ($p = 0,0005$) và biểu hiện *NF- κ B p65* liên quan đến độ biệt hóa u theo WHO.

Mức biểu hiện tăng cao có ý nghĩa thống kê của gen *SUMO2* trong mô ung thư so với mô cận u, cho thấy gen này có thể đóng vai trò đáng kể trong quá trình phát sinh UTBMTBG, từ đó góp phần hình thành cơ sở cho các nghiên cứu ứng dụng dấu ấn này trong chẩn đoán sớm và phát triển liệu pháp điều trị mới trong tương lai.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 142 trang, trong đó: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 37 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 39 trang, bản luận 37 trang, hạn chế của đề tài 1 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

Luận án có 43 bảng, 26 hình.

Luận án có 157 tài liệu tham khảo (9 tài liệu tiếng Việt, 148 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Vai trò của các gen *NF- κ B p50, p65* trong ung thư biểu mô tế bào gan

1.1.1. Gen *NF- κ B p50* và vai trò trong ung thư biểu mô tế bào gan

Gen *NF- κ B p50* nằm trên nhiễm sắc thể 4, vị trí 4q23-q24, mã hóa protein trọng lượng phân tử 105 kD không liên kết DNA trong tế bào chất. Gen này bao gồm 24 exon và intron có độ dài thay đổi từ 40,000 đến 323 bp, trải dài 156 κ B.

Chức năng sinh học của p50 trong việc điều hòa biểu hiện protein được biết đến rất ít so với các tiểu đơn vị khác của họ *NF- κ B*.

Homodimer p50/p50 có thể kích hoạt *MAPK* hoặc tham gia vào quá trình điều hòa tăng biểu hiện *Cyclin D1*, thúc đẩy tăng sinh tế bào; liên

kết với *HDAC1* để có thể tương tác với vùng khởi động gen mục tiêu và ức chế biểu hiện gen mục tiêu của nó; liên kết với *Bcl-3* giúp chống lại quá trình apoptosis và gây ung thư. Ngoài ra, khi tiếp xúc với các chất hóa học đặc biệt như arsenit, homodimer p50 được hoạt hóa, dẫn đến quá trình chết theo chương trình tế bào.

1.1.2. Gen *NF-κB p65* và vai trò trong ung thư biểu mô tế bào gan

Gen *NF-κB p65* ở người nằm trên nhiễm sắc thể 13, vị trí 11q13.1, gồm 13 đoạn trình tự mã hóa exon. Gen mã hóa phân tử protein có trọng lượng 65 kDa (p65), bao gồm 551 acid amin.

Là một thành phần thiết yếu của con đường tín hiệu NF-κB, p65 đảm nhận một chức năng quan trọng trong việc điều chỉnh phản ứng miễn dịch và quá trình viêm.

Thêm vào đó, p65 đóng vai trò trong sự sống sót của tế bào và quá trình chết theo chương trình bằng cách kích thích các gen chống quá trình chết theo chương trình như *Bcl-2*, cũng như điều chỉnh chu kỳ tế bào và ảnh hưởng đến sự phát triển của tế bào. Do đó, sự biểu hiện quá mức p65 cũng có liên quan đến có chế bệnh sinh của nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có UTBMTBG.

Vai trò của *NF-κB p65* trong bệnh sinh của UTBMTBG cũng đã được một số nghiên cứu gần đây đề cập và chỉ ra tiềm năng to lớn trong điều trị đích thông qua con đường tín hiệu này.

1.2. Vai trò của SUMO trong ung thư biểu mô tế bào gan

1.2.1. Các gen SUMO

Năm 1995 thành viên đầu tiên của họ gen *SUMO* đã được phát hiện và có liên quan đến các quá trình nguyên phân và giảm phân. Gen *SUMO1* có vị trí trên nhiễm sắc thể số 2 (q33); gồm 5 trình tự exon và 8 trình tự pseudogene; gen *SUMO2* có vị trí trên nhiễm sắc thể số 17 (q25.1), gồm 4 trình tự exon và 23 trình tự pseudogene; gen *SUMO3*

có vị trí trên nhiễm sắc thể số 21 (q22.13), gồm 4 trình tự exon và không có trình tự pseudogene. Các gen *SUMO1* và *SUMO2* được nhân đôi ở động vật có xương sống, và gen *SUMO3* ở động vật có vú có nguồn gốc từ gen *SUMO2*. Ngoài ra còn có gen *SUMO4* và *SUMO5*.

1.2.2. Quá trình SUMO hóa và ung thư biểu mô tế bào gan

Protein SUMO có thể thúc đẩy quá trình hình thành UTBMTBG trong môi trường viêm mạn tính do kích hoạt con đường tín hiệu NF- κ B. Đặc biệt trong tình trạng nhiễm HBV mạn tính, SUMO hóa HBx (gắn protein SUMO vào HBx) sẽ tăng cường khả năng tương tác của với CPAP, từ đó thúc đẩy các cơ chế gây ung thư liên quan đến HBx.

Protein SUMO điều chỉnh chức năng của yếu tố NRF2 (Nuclear factor erythroid-2 related factor 2), đây là một yếu tố đóng vai trò then chốt trong quá trình chuyển hóa của tế bào ung thư. Khi con đường NRF2 trong tế bào ung thư được hoạt hóa sẽ dẫn đến tái lập trình quá trình trao đổi chất trung gian để hỗ trợ tế bào ung thư sống sót và tăng sinh. Trong UTBMTBG, SUMO hóa NRF2 có thể làm tăng tốc độ dinh dưỡng nội bào, cải thiện khả năng chịu đựng của tế bào ung thư gan đối với stress thiếu oxy, giúp thúc đẩy phát triển và tăng sinh tế bào u.

Các protein SUMO cũng cần thiết cho sự di căn và xâm lấn của UTBMTBG, chủ yếu thông qua con đường tín hiệu ảnh hưởng đến NF- κ B. Điều thú vị là protein SUMO có thể vừa thúc đẩy và vừa ức chế sự di căn của UTBMTBG, phản ánh sự đa dạng và phức tạp của protein SUMO trong UTBMTBG.

1.3. Mối liên quan giữa con đường tín hiệu NF- κ B (p50/p65) và SUMO trong cơ chế bệnh sinh ung thư biểu mô tế bào gan

Quá trình SUMO hóa và con đường tín hiệu NF- κ B đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan mật thiết với nhau trong cơ chế bệnh sinh hình thành, tiến triển, xâm lấn và di căn của UTBMTBG.

Trước hết protein SUMO là một yếu tố thiết yếu để kích hoạt con đường tín hiệu NF- κ B, và do đó có thể thúc đẩy quá trình hình thành UTBMTBG trong môi trường viêm.

SUMO2/3 có liên quan chặt chẽ đến sự biểu hiện của p65 trong mô gan và được đồng định vị cùng nhau, do đó sẽ ảnh hưởng đến sự tương tác của NF- κ B p65 với các protein khác.

PIAS4, dưới dạng liên kết E3-SUMO, có thể ức chế chức năng của nhiều loại protein như AMPK α và NEMO (một chất điều biến thiết yếu của hệ NF- κ B). PIAS4 thúc đẩy tiến triển của UTBMTBG bằng cách thúc đẩy SUMO hóa của NEMO.

MANF được chứng minh có liên quan đến SUMO và con đường tín hiệu NF- κ B trong bệnh sinh UTBMTBG. MANF có thể gắn với SUMO1 và thúc đẩy việc chuyển MANF vào nhân tế bào. Đồng thời, SUMO hóa p65 có thể tăng cường sự kết hợp giữa p65 và MANF, tạo thành một phức hợp ức chế, ngăn chặn sự truyền tín hiệu của NF- κ B, dẫn đến làm chậm sự tiến triển của UTBMTBG. Ngoài ra, MANF có thể tương tác với p65 để ức chế quá trình viêm qua trung gian p65.

1.4. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài luận án

Hiện nay các nghiên cứu về biểu hiện gen *NF- κ B* và *SUMO* trong UTBMTBG còn rất hạn chế. Tại Việt Nam chúng tôi chưa ghi nhận các nghiên cứu *NF- κ B p50*, *p65* và *SUMO* trên người, mới chỉ có nghiên cứu tách dòng, biểu hiện và tinh sạch nhân tố phiên mã NF- κ B p50 và NF- κ B p65 nhằm ứng dụng trong nghiên cứu và sàng lọc chất ức chế tiềm năng cho các bệnh ung thư liên quan đến rối loạn con đường tín hiệu NF- κ B. Do đó cần có nghiên cứu tổng quát và hệ thống hơn để hiểu rõ vai trò của các gen này trong cơ chế sinh bệnh và tiến triển của UTBMTBG. Việc làm sáng tỏ tác động và mối quan hệ của *NF- κ B* và *SUMO* có thể mở ra những hướng đi mới trong chẩn đoán và điều trị UTBMTBG.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 69 bệnh nhân UTBMTBG có HBsAg (+), được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108 và Bệnh viện K3, Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: từ 7/2022 đến 7/2025.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định UTBMTBG theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2020.

- Xét nghiệm miễn dịch HBsAg (+)
- Có chỉ định và được phẫu thuật loại bỏ khối ung thư gan, kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật khẳng định lại UTBMTBG.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân UTBMTBG đã được nút mạch hóa chất (TACE), đốt sóng cao tần (RFA), tiêm cồn tuyệt đối hoặc điều trị đích với Sorafenib/Lenvatinib.

- Ung thư gan thứ phát.
- Bệnh nhân nhiễm HIV.
- Bệnh nhân UTBMTBG có các yếu tố nguy cơ khác: lạm dụng rượu (xác định khi AUDIT-C ở nam > 4 điểm, nữ > 3 điểm), tiền sử dùng thuốc hoặc tiếp xúc với hóa chất độc gan kéo dài trên 6 tháng, nhiễm HCV...

- Mẫu bệnh phẩm khối u và mô cận u lấy sau phẫu thuật không đạt tiêu chuẩn cho phân tích biểu hiện gen hoặc kết quả phân tích không rõ ràng.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không có đầy đủ dữ liệu theo đề cương nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang loạt ca bệnh, có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

- Cỡ mẫu: Do chưa có nghiên cứu tương tự được tiến hành trên thế giới về khảo sát đồng thời cả 5 gen đích trong mẫu mô UTBMTBG nên chúng tôi lấy cỡ mẫu tối đa các đối tượng đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, bao gồm 69 bệnh nhân UTBMTBG.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Phương tiện, hóa chất dùng trong nghiên cứu

Phương tiện và hóa chất trong xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh và xác định mức độ biểu hiện của các gen đích.

Bảng 2.1. Trình tự của các môi nghiên cứu

Tên cặp môi	Trình tự môi (5' - 3')	Kích thước sản phẩm (bp)
<i>SUMO1-F</i>	ACCGTCATCATGTCTGACCA	183
<i>SUMO1-R</i>	TGGAACACCCTGTCTTTGAC	
<i>SUMO2-F</i>	GGGCAACCAATCAATGAAAC	198
<i>SUMO2-R</i>	AGTCAGGATGTGGTGGAACC	
<i>SUMO3-F</i>	CTGGCCCTCAAGCATGTAAC	201
<i>SUMO3-R</i>	AAATCTGAGGCCACAACACC	
<i>NF-κB p50-F</i>	TGGCACTGCCAACAGATGG	182
<i>NF-κB p50-R</i>	AACCTTTGCTGGTCCCACAT	
<i>NF-κB p65-F</i>	CTGAATGCTGTGCGGCTCT	199
<i>NF-κB p65-R</i>	GCACCTTGTCACACAGTAGGAA	
<i>GAPDH-F</i>	GGAGCGAGATCCCTCCAAA	197
<i>GAPDH-R</i>	GGCTGTTGTCATACTTCTCAT	

2.2.4. Các bước tiến hành

- Thu thập các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng của BN UTBMTBG từ hỏi bệnh, khám bệnh, chỉ định xét nghiệm phù hợp. Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh (1973), giai đoạn bệnh theo BCLC (2022) sau phẫu thuật.

- Thu thập mẫu mô u và cận u của BN UTBMTBG sau phẫu thuật. Mô bệnh học được đánh giá theo tiêu chí của WHO (2019)

- Xác định mức độ biểu hiện của các gen đích trong mô u và cận u trên hệ thống máy Roche RT PCR Lightcycler 96 Real-time PCR tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

+ Tách chiết RNA trong mô u và cận u bằng bộ kit MasterPure Complete DNA and RNA Purification (LGC, Biosearch Technologies, Teddington, UK) theo hướng dẫn của Hãng sản xuất.

+ Tổng hợp chuỗi cDNA bằng kỹ thuật RT-PCR.

+ Xác định biểu hiện của các gen đích bằng kỹ thuật RTq-PCR dựa trên phương pháp chu kỳ ngưỡng của Livak.

Để thuận lợi trong việc phân tích thống kê và minh họa dựa trên các biểu đồ, chúng tôi sử dụng giá trị $-\Delta Ct$ như một biến số đại diện cho mức biểu hiện tương đối của gen đích (đã hiệu chỉnh so với gen tham chiếu) trên từng loại mẫu mô ung thư và mô cận u.

2.2.5. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Mức độ biểu hiện *NF- κ B p50*, *NF- κ B p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* trong mô u và mô cận u ở BN UTBMTBG.

- Mối tương quan giữa mức độ biểu hiện tương đối các gen *NF- κ B p65*, *NF- κ B p50*, *SUMO1*, *SUMO2* và *SUMO3* với nhau trong mô ung thư và mô cận u.

- Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện *NF- κ B p65*, *NF- κ B p50*, *SUMO1*, *SUMO2* và *SUMO3* trong mô u, cận u với tuổi, giới, một số yếu tố nguy cơ, một số đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm sinh hóa máu, tiểu cầu, đông máu.

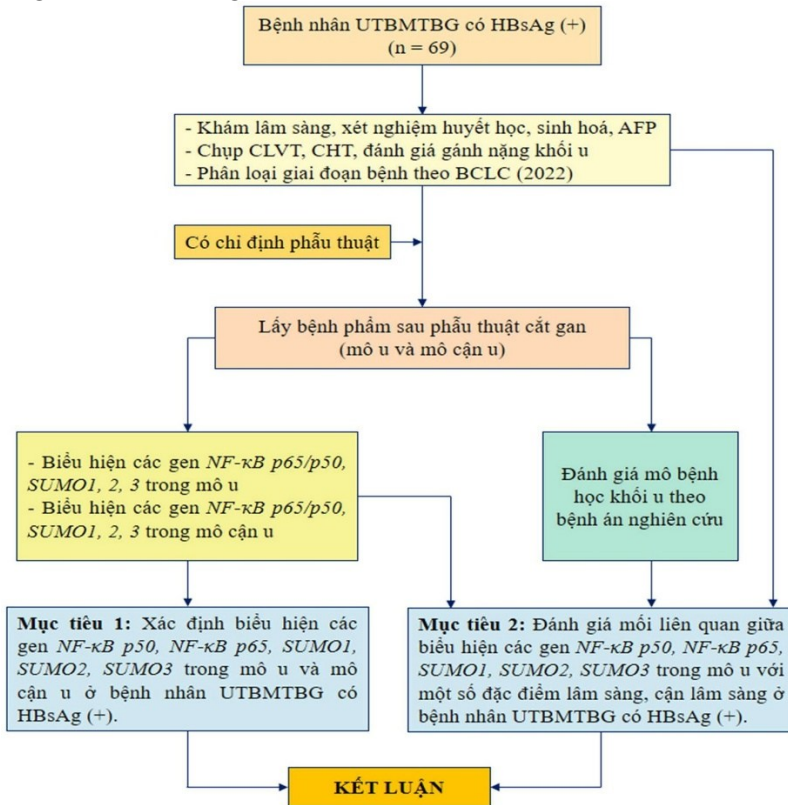
- Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của *NF- κ B p65*, *NF- κ B p50*, *SUMO1*, *SUMO2* và *SUMO3* trong mô u, cận u với đặc điểm khối u gan trên CLVT, các đặc điểm mô bệnh học khối u và giai đoạn bệnh theo phân loại BCLC.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Medcal 22.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của Học viện Quân y, quyết định số 25/2022/CNChT- HĐĐĐ

Tất cả BN tự nguyện tham gia nghiên cứu, quy trình thực hiện nghiêm túc theo quy định Bộ Y tế. Các xét nghiệm đột biến và biểu hiện gen không ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh cũng như gánh nặng tài chính cho người bệnh.



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

- Nhóm BN UTBMTBG có tuổi trung bình $57,35 \pm 8,92$. Có 91,3% BN là nam giới. Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau hạ sườn phải chiếm 49,28%.

- Giá trị trung vị của một số xét nghiệm: AST: 42,80 U/L; ALT: 43,00 U/L; Bilirubin TP: 12,40 ($\mu\text{mol/L}$); INR: 1,05; AFP: 61,50 ng/mL; Tỷ lệ AFP < 20ng/mL: 34,79%.

- BN UTBMTBG đa phần có một u (84,06%), kích thước u < 5cm: 55,07%. 8,70% BN có huyết khối TMC. U biệt hóa cao – vừa 89,86%, u dạng bè chiếm 47,83%. Biến thể mô học thông thường 59,42%.

- Khối u ở giai đoạn 0/A (2,90/81,16%) theo phân loại BCLC.

- Kết quả mô bệnh học: theo WHO, UTBMTBG biệt hóa cao và vừa chiếm chủ yếu (89,86%), theo phân độ mô học của ES, độ III-IV chiếm tỷ lệ 56,52%. Phân type mô bệnh học, UTBMTBG thể bè chiếm tỷ lệ lớn nhất với 47,83% và 59,42% có biến thể mô học thể thông thường. 49,28% bệnh nhân có tình trạng khối u xâm nhập mạch và phần lớn (72,46%) có xơ gan kèm theo.

3.2. Biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *NF- κ B p65*, *NF- κ B p50* trong mô gan ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

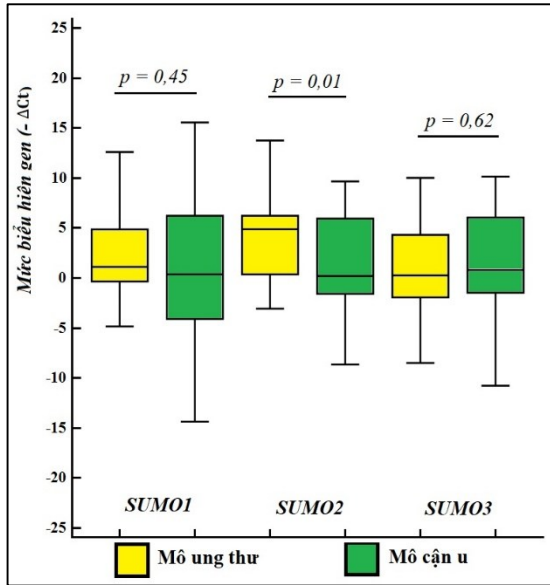
- Trung vị biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50* trong mô ung thư lần lượt là 1,11; 4,88; 0,26; 1,43 và (-4,87).

- Trung vị biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50* trong mô cận u lần lượt là 0,38; 0,22; 0,81; (-0,08) và (-2,38).

- Biểu hiện của các gen *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mô ung thư so với mô cận u (trung vị lần lượt là 1,43 và (-4,87) so với (-0,08) và (-2,38); $p > 0,05$).

Hình 3.2. So sánh mức độ biểu hiện của gen *SUMO1*, *SUMO2* và *SUMO3* giữa mô ung thư và mô cận u

- Biểu hiện của các gen *SUMO1* và *SUMO3* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mô ung thư so với mô cận u (p : 0,45 và 0,62).



- Biểu hiện gen *SUMO2* có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mẫu mô ung thư so với mẫu mô cận u (trung vị: 4,88 so với 0,22; $p = 0,01$).

Bảng 3.13. Mối tương quan giữa mức độ biểu hiện tương đối của các gen nghiên cứu trong mô ung thư

Các gen	<i>SUMO1</i>		<i>SUMO2</i>		<i>SUMO3</i>		<i>NF-κB p65</i>	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
<i>SUMO1</i>								
<i>SUMO2</i>	0,62	<0,00001						
<i>SUMO3</i>	0,47	0,00005	0,37	0,002				
<i>NF-κB p65</i>	0,10	0,40	0,19	0,11	0,05	0,70		
<i>NF-κB p50</i>	0,38	0,001	0,11	0,35	0,40	0,0006	0,21	0,08

- Trong mô ung thư, biểu hiện của các gen *SUMO* đều có mối tương quan thuận, mức độ yếu đến trung bình (hệ số r_s lần lượt là 0,62; 0,47 và 0,37; $p < 0,00001$; 0,00005 và 0,002).

- Biểu hiện gen *NF-κB p50* với các gen *SUMO1* và *SUMO3* có mối tương quan thuận, mức độ yếu đến trung bình (hệ số r lần lượt là 0,38 và 0,40; $p = 0,001$ và $0,0006$).

Bảng 3.14. Mối tương quan giữa mức độ biểu hiện tương đối của các gen nghiên cứu trong mô cận u

Các gen	<i>SUMO1</i>		<i>SUMO2</i>		<i>SUMO3</i>		<i>NF-κB p65</i>	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
<i>SUMO1</i>								
<i>SUMO2</i>	0,77	<0,00001						
<i>SUMO3</i>	0,73	<0,00001	0,73	<0,00001				
<i>NF-κB p65</i>	0,42	0,0003	0,33	0,005	0,49	0,00002		
<i>NF-κB p50</i>	0,13	0,28	0,09	0,44	0,26	0,03	0,48	0,00002

- Trong mô cận u, biểu hiện của các gen *SUMO* đều có mối tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với nhau (hệ số r_s từ 0,73 đến 0,77; $p < 0,00001$); trong khi đó, cũng ghi nhận mối tương quan thuận, trung bình giữa 2 gen thuộc họ *NF-κB* (*p65* và *p50*) ($p = 0,00002$).

- Ghi nhận mối tương quan thuận, mức độ trung bình giữa biểu hiện gen *NF-κB p65* với các gen *SUMO* ($p = 0,0003$; $0,005$ và $0,00002$). Trong khi đó, biểu hiện gen *NF-κB p50* chỉ ghi nhận mối tương quan thuận với biểu hiện gen *SUMO3* ($p = 0,03$).

- Biểu hiện gen *SUMO1* và *SUMO3* trong mô ung thư có mối tương quan thuận, mức độ yếu với gen *NF-κB p50*; *SUMO2* và *SUMO3* trong mô cận u (hệ số r_s : 0,24; 0,34 và 0,36; $p = 0,04$; 0,34 và 0,36).

- Biểu hiện của gen *SUMO2* trong mô ung thư có mối tương quan nghịch, mức độ yếu với gen *SUMO1* và *NF- κ B p65* trong mô cận u (hệ số r_s : (-0,40) và (-0,32), $p = 0,0006$ và $0,007$).

3.3. Mối liên quan giữa biểu hiện các gen *SUMO* và *NF- κ B* trong mô ung thư với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

3.3.1. Mối liên quan giữa biểu hiện các gen *SUMO* và *NF- κ B* trong mô ung thư với một số đặc điểm lâm sàng

- Biểu hiện các gen *SUMO* trong mô ung thư không có mối liên quan với tuổi, giới cũng như với một số triệu chứng lâm sàng (mệt mỏi, đau HSP) (các $p > 0,05$).

- Biểu hiện các gen *NF- κ B* trong mô ung thư không có mối liên quan với giới tính cũng như với một số triệu chứng lâm sàng (mệt mỏi, đau HSP) (các $p > 0,05$).

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện tương đối của các gen *NF- κ B* trong mô ung thư với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng		n	<i>NF-κB p65</i>		<i>NF-κB p50</i>	
			Trung vị (tứ phân vị)	<i>p</i>	Trung vị (tứ phân vị)	<i>p</i>
Tuổi	< 60	44	2,53 (-5,22) – 5,07	0,21	(-6,72) (12,23) - (-2,96)	0,0005
	≥ 60	25	(-1,69) (-5,18) – 3,38		(-0,46) ((-5,67) – 6,06)	

- Biểu hiện tương đối của gen *NF- κ B p50* trong mô ung thư khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân tuổi ≥ 60 tuổi và < 60 tuổi ($p = 0,0005$).

3.3.2. *Mối liên quan giữa biểu hiện các gen nghiên cứu trong mô ung thư với một số đặc điểm cận lâm sàng*

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa biểu hiện của các gen nghiên cứu trong mô ung thư với phân mức nồng độ AFP huyết tương

Biểu hiện gen	Mức nồng độ AFP huyết tương		<i>P</i>
	≤ 20 ng/mL (n = 24) <i>Trung vị (tứ phân vị)</i>	> 20 ng/mL (n = 45) <i>Trung vị (tứ phân vị)</i>	
<i>SUMO1</i>	0,87 ((-0,40) – 5,07)	1,12 ((-0,33) – 4,87)	0,90
<i>SUMO2</i>	2,47 ((-0,30) – 5,91)	5,00 (0,83 – 6,30)	0,37
<i>SUMO3</i>	(-0,60) ((-2,48) – 2,99)	0,64 ((-1,64) – 4,93)	0,30
<i>NF-κB p65</i>	0,73 ((-5,29) – 4,84)	1,43 ((-4,30) – 4,73)	0,69
<i>NF-κB p50</i>	(-3,29) ((-7,58) – (-0,96))	(-5,73) ((-11,74) – (-0,37))	0,52

- Biểu hiện của các gen *SUMO* và *NF- κ B* trong mô ung thư không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân có chỉ số AFP huyết tương ≤ 20 ng/mL và > 20 ng/mL (các $p > 0,05$).

- Biểu hiện gen *SUMO3* trong mô ung thư có mối tương quan thuận, mức độ yếu với nồng độ Albumin huyết tương ($p = 0,04$).

- Không ghi nhận mối tương quan giữa biểu hiện gen *SUMO* và *NF- κ B* trong mô ung thư với chỉ tiêu xét nghiệm máu khác như tiểu cầu, Prothrombin, AST, ALT, Bilirubin, Albumin và AFP ($p > 0,05$).

- Không có mối liên quan được ghi nhận giữa biểu hiện của các gen *SUMO* và *NF- κ B* trong mô ung thư với đặc điểm khối u gan như kích thước, số lượng u, huyết khối tĩnh mạch cửa (các $p > 0,05$).

- Không có mối liên quan được ghi nhận giữa biểu hiện của các

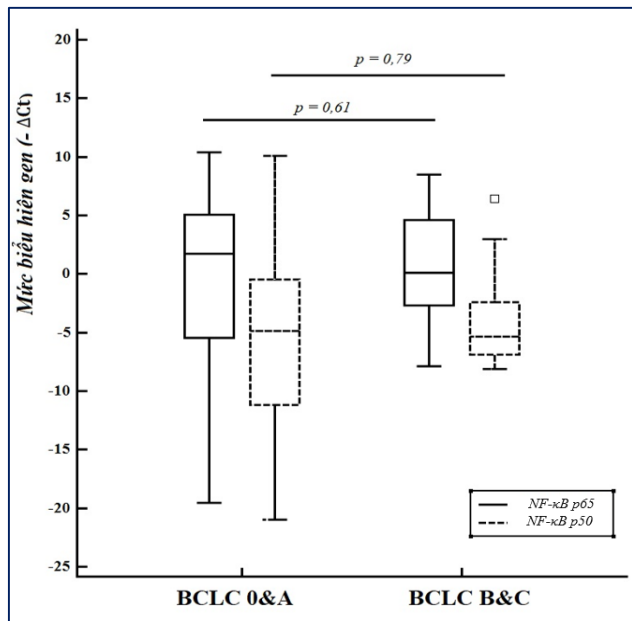
gen *SUMO* và *NF-κB* trong mô ung thư với đặc điểm mô bệnh học khối u gan như cấu trúc u, hình ảnh tế bào u xâm nhập mạch và tình trạng xơ gan (các $p > 0,05$).

- Không có mối liên quan được ghi nhận giữa biểu hiện của các gen *SUMO* và *NF-κB* trong mô ung thư với đặc điểm phân độ mô học theo Edmondson - Steiner (ES) (các $p > 0,05$).

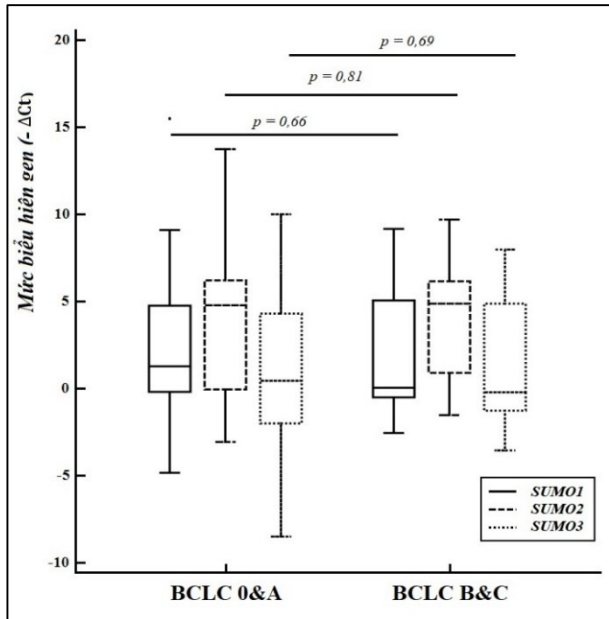
- Không có mối liên quan được ghi nhận giữa biểu hiện của các gen *SUMO1*; *SUMO2*, *SUMO3* và *NF-κB p50* trong mô ung thư và mô cận u với đặc điểm giai đoạn biệt hóa phân độ theo WHO (các $p > 0,05$).

- Biểu hiện gen *NF-κB p65* theo đặc điểm giai đoạn biệt hóa phân độ theo WHO trong mô ung thư có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$); nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mô cận u ($p = 0,92$).

Hình 3.8. Mối liên quan giữa biểu hiện các gen họ *NF-κB* trong mô ung thư với giai đoạn bệnh theo BCLC



Hình 3.9. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện tương đối của các gen họ *SUMO* trong mô ung thư với giai đoạn bệnh theo BCLC



- Trong mẫu ung thư, biểu hiện của gen *SUMO* và *NF-κB* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn bệnh 0 & A với giai đoạn bệnh B & C, phân loại theo tiêu chuẩn theo BCLC (các $p > 0,05$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu

- Độ tuổi của 69 người tham gia nghiên cứu này là $57,35 \pm 8,92$ tuổi, nhóm tuổi có tỷ lệ bệnh nhân cao nhất là 50 - 59 tuổi (chiếm 43,48%), tương đương với các nghiên cứu khác.

- Nghiên cứu này nam giới chiếm chủ yếu với 91,30 %, trong khi nữ giới chỉ chiếm 8,70%, tỷ lệ nam/nữ là 10,5/1. Dù có sự khác biệt giữa các nghiên cứu thì tỉ lệ nam giới cao hơn nữ giới.

4.1.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm máu.

- Bệnh nhân UTBMTBG trong nghiên cứu này có đến 72,46% trên nền gan xơ. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là Đau hạ sườn phải (49,28%), tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Việt Phương (2020) hoặc Huỳnh Thanh Long (2023).

- Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nhóm UTBMTBG: nồng độ Albumin là $40,62 \pm 4,39$ g/L; Bilirubin toàn phần là 12,40 (9,48 - 15,03) $\mu\text{mol/L}$, hoạt độ enzym gan AST là 42,80 (33,99 - 62,83) U/L và ALT là 43,00 (29,55 - 63,03) U/L, (Bảng 3.4), tương đương với các nghiên cứu khác trên đối tượng được phẫu thuật cắt gan.

4.1.3. Đặc điểm gánh nặng khối u và giai đoạn bệnh

- Trong số 69 bệnh nhân UTBMTBG, đa số có khối u ở thùy phải (73,91%), có một khối u chiếm 84,06%, khối u có kích thước < 50 mm chiếm tỉ lệ 55,07%. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Việt Phương (2023) hay Nguyễn Đình Song Huy (2022).

- Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ xâm lấn mạch máu được xác định thông qua hình ảnh huyết khối tĩnh mạch cửa trên chụp CLVT là 8,70%, di căn xa là 1,45%, khá tương đồng so với các nghiên cứu khác như của Nguyễn Đình Song Huy (2022 – tỷ lệ xâm nhập mạch 10%; di căn xa 3,5%) hoặc nghiên cứu ở Đài Loan (2022 – Tỷ lệ xâm nhập mạch 2,9%, di căn xa 1,0%).

- Tỷ lệ u có mức độ biệt hóa cao và vừa (89,86%) theo phân độ của WHO là 10,14%, tương đương với kết quả nghiên cứu của Yan B. hay của Hồ Tấn Phát.

- Người bệnh tham gia nghiên cứu này có nồng độ AFP dao động từ 8,60 đến 966,77 ng/mL, tỷ lệ số bệnh nhân có nồng độ AFP < 20 ng/mL là 34,78%. Kết quả về nồng độ AFP có sự giao động giữa các nghiên cứu, do sự khác biệt về nguồn người bệnh đầu vào.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đều có chỉ định phẫu thuật cắt gan. Do vậy, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn 0 và A chiếm đến 84,06% theo tiêu chuẩn phân độ BCLC. Kết quả này cũng khác với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác do bệnh nhân trong nghiên cứu này thường ở giai đoạn sớm.

4.2. Biểu hiện các gen *NF-κB p50*, *NF-κB p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

- Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự gia tăng đáng kể trong biểu hiện của *SUMO2* ở mô ung thư so với các mô cận u. Biểu hiện của các gen *SUMO1* và *SUMO3* và các gen họ *NF-κB* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mô ung thư và mô cận u.

- Bên cạnh đó, biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* và *NF-κB p50* ở mẫu mô UTBMTBG và mô cận u có mối tương quan thuận, mức độ trung bình. Kết quả này cho thấy gen *SUMO2* có thể đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và/ hoặc tiến triển của UTBMTBG ở người nhiễm HBV.

- Kết quả nghiên cứu trên phù hợp với kết luận được đưa ra của nhóm tác giả Chen J. (2021) – biểu hiện *SUMO2* tăng cao là yếu tố dự đoán tiên lượng xấu, giảm thời gian sống trung bình hay các đặc điểm lâm sàng nghiêm trọng); nhóm tác giả Liu Y. (2022) – biểu hiện gen *SUMO2* và *SAE1* tăng trong mô ung thư so với mô gan bình thường).

- Trái lại, kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Liu J. (2015) cho thấy biểu hiện protein *SUMO2/3* trong tế bào chất cao hơn ở mô cận u so với mô UTBMTBG. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về cách tiếp cận và kỹ thuật sử dụng giữa các nghiên cứu và việc không phân định rõ biểu hiện của *SUMO2* và *SUMO3* khi so sánh giữa các mẫu mô. Trong khi đó, một nghiên cứu thực nghiệm của Wang P. (2021) đã chứng minh sự hình thành các liên hợp *SUMO2/3* tăng lên đáng kể

sau khi các tế bào UTBMTBG tiếp xúc với isoflurane trong 0,5 giờ và tiếp tục tăng trong 48 giờ, ngay cả sau khi thuốc đã được ngừng.

- Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO3* và gen *NF-κB* giữa các mẫu mô ung thư và mô cận u. Trái lại, tác giả Jiang C. (2024) cho thấy mức độ biểu hiện của *SUMO1* và *NK-κB p65* tăng cao ở mô ung thư so với mô lân cận u, nhưng biểu hiện của *SUMO2/3* thì không ghi nhận tình trạng này.

- Ngoài ra, một công bố trước đây của nhóm tác giả Guo W.H. (2011), cho thấy biểu hiện tương đối của gen *SUMO1* so với gen tham chiếu cao hơn ở mô ung thư so với mô lân cận u, có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt này có thể do khác biệt về nhóm đối tượng nghiên cứu. Trong khi nghiên cứu nồng độ AFP trung bình của người bệnh là 61,50 ng/mL thì nghiên cứu của Guo W.H. toàn bộ 26 người bệnh đều có AFP huyết tương ở mức cao (trung vi là 1245,42 ng/mL).

- Nghiên cứu của Tác giả Silva-Gomez và cộng sự đã chứng minh việc điều hòa giảm biểu hiện *NF-κB p65* có thể ức chế sự tiến triển của UTBMTBG. Ngoài ra, như đã đề cập ở trên, nghiên cứu của tác giả Jiang C. và cộng sự (2024) ở bệnh nhân UTBMTBG thu thập tại Bệnh viện Đại học An Huy (Trung Quốc) cho thấy mức độ biểu hiện của *NF-κB p65* tăng cao ở mô ung thư so với mô cận u.

4.3. Mối liên quan giữa biểu hiện các gen *NF-κB p50*, *NF-κB p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, với các đặc điểm lâm sàng, biểu hiện của gen *NF-κB p50* trong mô ung thư có sự khác biệt giữa nhóm người bệnh ≥ 60 tuổi so với những người còn lại ($p = 0,0005$). Với các đặc điểm cận lâm sàng, biểu hiện của gen *SUMO3*

và nồng độ Albumin huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ yếu (Hệ số tương quan $r = 0,24$; $p = 0,04$). Không ghi nhận có sự khác biệt về mức độ biểu hiện của các gen còn lại với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người tham gia nghiên cứu. Kết luận trên có những khía cạnh tương đồng với các nghiên cứu khác như của tác giả Ong J.R. (2021), cho thấy biểu hiện của các gen *SUMO*, *NF- κ B* không có liên quan với nhóm tuổi và nồng độ AFP.

- Ngoài ra, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, biểu hiện gen *SUMO1* và *NF- κ B p50* không có liên quan tới vị trí khối u, kích thước khối u hay tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa; đặc điểm cấu trúc u trên mô bệnh học, hình ảnh tế bào u xâm nhập mạch hoặc tình trạng xơ gan kèm theo ở bệnh nhân. Riêng tình trạng di căn ngoài gan, chỉ ghi nhận 01/69 bệnh nhân có di căn ngoài gan, do đó các phân tích thống kê không đảm bảo yêu cầu dữ liệu đầu vào.

- Nhóm tác giả Chen J. (2021) nghiên cứu trên 70 mẫu mô ung thư và mô cận u tương ứng cho thấy mức độ biểu hiện tương đối của gen *SUMO2* so với gen tham chiếu *GADPH* có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân khác nhau về tình trạng di căn xa; tình trạng xâm nhập tĩnh mạch và tình trạng sống sót của bệnh nhân (các $p < 0,001$). Trái lại, biểu hiện của *SUMO2* không có sự khác biệt phân nhóm theo mức tuổi, giới tính, phân độ mô học; kích thước khối u và giai đoạn T của bệnh (các $p > 0,05$).

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã so sánh mức độ biểu hiện của gen *SUMO* và *NF- κ B* giữa các khối u giai đoạn đầu và giai đoạn sau. Chúng tôi quan sát thấy rằng biểu hiện mRNA của *SUMO*, *NF- κ B p65* và *NF- κ B p50* thấp hơn ở giai đoạn đầu (giai đoạn 0 và A) so với giai đoạn B và C của hệ thống phân loại BCLC; tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và không có sự khác biệt

theo phân bộ ES. Kết quả trên cũng tương đồng với công bố của nhóm nghiên cứu Chen J. (2021) – không có sự khác biệt biểu hiện của *SUMO* với mức độ biệt hóa theo WHO).

- Trái lại, nghiên cứu của Yu H. (2019) cho thấy có sự khác biệt về biểu hiện *SUMO1P3* theo phân độ ES, Hơn nữa, phân tích đa biến cho thấy, phân độ mô học theo ES, cùng với tình trạng huyết khối tĩnh mạch và mức độ biểu hiện gen *SUMO1P3* là những yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống của bệnh nhân UTBMTBG.

4.4. Một số hạn chế, tồn tại của đề tài nghiên cứu

Cỡ mẫu hạn chế và bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn sớm theo phân loại BCLC hoặc phân độ mô học theo hệ thống của WHO là một điểm tồn tại của đề tài. Điều này ảnh hưởng rõ rệt tới chiều hướng của các phân tích thống kê do sự mất cân đối về cỡ mẫu phân tích, hoặc hạn chế trong việc phân nhóm số liệu theo các tiêu.

Bên cạnh đó, như đã đề cập, mức độ biểu hiện của các gen *SUMO* và *NF- κ B* được đánh giá một cách tương đối so với biểu hiện của gen tham chiếu là *GADPH* chỉ bằng kỹ thuật realtime RT-PCR với chất nhuộm huỳnh quang SYBGR, mà chưa có điều kiện xác nhận bằng các phương pháp tham chiếu khác như Western blot hoặc miễn dịch mô học.

Nghiên cứu chưa phân tích được vai trò của nhiễm HBV và mối liên quan giữa các yếu tố của HBV với biểu hiện các gen đích. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn thiếu nhóm chứng BN UTBMTBG có HBsAg (-). Tuy nhiên điều này cũng gợi mở cho các hướng nghiên cứu trong tương lai về lĩnh vực này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 69 bệnh nhân UTBMTBG có HBsAg dương tính và đủ điều kiện phẫu thuật, chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

1. Biểu hiện các gen *NF-κB p50*, *NF-κB p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* trong u và mô cận u ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

- Biểu hiện gen *SUMO2* cao hơn ở mẫu mô ung thư so với mô cận u trên cùng một người bệnh UTBMTBG có HBsAg dương tính (Trung vị (tứ phân vị) lần lượt là: 4,88 (0,38 – 6,24) so với 0,22 ((-1,58) – 5,94); $p = 0,01$). Biểu hiện các gen còn lại (*SUMO1*, *SUMO3*, *NF-κB p65* và *NF-κB p50*) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mẫu mô ung thư và mô cận u (các $p > 0,05$).

- Trong mô ung thư, biểu hiện các gen *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* có mối tương quan thuận, mức độ từ yếu đến trung bình (hệ số tương quan r từ 0,37 đến 0,62, $p < 0,05$); trong khi không ghi nhận mối tương quan giữa 2 gen thuộc họ NF-κB (*p65* và *p50*) ($r = 0,21$; $p = 0,08$). Ngoài ra, có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa biểu hiện gen *NF-κB p50* với *SUMO1* và *SUMO3* (hệ số tương quan lần lượt 0,38 và 0,40; theo thứ tự, $p < 0,05$). Trong mô cận u, biểu hiện các gen

- Biểu hiện *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* đều có mối tương quan thuận, mức độ chặt chẽ (hệ số tương quan r từ 0,73 đến 0,77; $p < 0,00001$); trong khi đó, cũng ghi nhận mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa 2 gen thuộc họ NF-κB (*p65* và *p50*) (hệ số tương quan $r = 0,48$; $p = 0,00002$).

2. Mối liên quan giữa biểu hiện các gen *NF-κB p50*, *NF-κB p65*, *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3* trong mô u với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+)

- Biểu hiện gen *NF- κ B p50* trong mô ung thư có sự khác biệt giữa nhóm người bệnh ≥ 60 tuổi so với những người còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0005$). Ngoài ra không ghi nhận mối liên quan nào khác giữa biểu hiện các gen còn lại với đặc điểm lâm sàng bệnh nhân UTBMTBG.

- Biểu hiện gen *SUMO2* trong mô u liên quan đến nồng độ Bilirubin toàn phần huyết tương (biểu hiện cao hơn ở nhóm có Bilirubin $\leq 21 \mu\text{mol/L}$ so với nhóm có Bilirubin $> 21 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,02$).

- Mức độ biểu hiện tương đối gen *NF- κ B p65* cao hơn ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn biệt hóa cao - vừa so với UTBMTBG biệt hóa kém, phân độ theo WHO (Trung vị (tứ phân vị): 2,18 ((-4,21) – 5,06) so với (-4,98) (-10,77) – (-2,38)), theo thứ tự; $p = 0,03$).

- Biểu hiện gen *SUMO3* trong mẫu mô ung thư và nồng độ Albumin huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ yếu (hệ số tương quan $r = 0,24$; $p = 0,04$).

KIẾN NGHỊ

Các kết quả nghiên cứu cho thấy, trong các gen *SUMO* đã được khảo sát, gen *SUMO2* đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển bệnh UTBMTBG, có tiềm năng trở thành một dấu ấn có thể giúp chẩn đoán, tiên lượng trong thực hành lâm sàng.

Chính vì vậy, cần tiến hành các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn, với phổ quát các giai đoạn của bệnh và bổ sung các kỹ thuật đánh giá khác như Western blot hoặc miễn dịch mô học nhằm tiếp tục làm rõ vai trò của các gen trên trong tiến trình hình thành, phát triển và tiên lượng mức độ ác tính ở bệnh nhân UTBMTBG có HBsAg (+).

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Khai N.X., Huy D.H., Trang D.T. et al.** (2024). Expression of SUMO and NF- κ B genes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma patients: An observational study. *Medicine*, 103(26), e38737.
2. **Nguyễn Xuân Khải, Dương Quang Huy, Đỗ Thị Trang, Nguyễn Thanh Hải, Cấn Văn Mão** (2025). Mối liên quan giữa biểu hiện các gen SUMO1, SUMO2, SUMO3 trong mô u gan với một số đặc điểm khối u ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+). *Tạp chí Y học Việt Nam*, 555 (2), 208-212.
3. **Nguyễn Xuân Khải, Cấn Văn Mão, Đỗ Thị Trang, Nguyễn Thanh Hải, Dương Quang Huy** (2025). Mối liên quan giữa biểu hiện NF- κ B p65, NF- κ B p50 trong mô u gan với một số đặc điểm khối u ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+). *Tạp chí Y học Việt Nam*, 555 (2), 115-119.