

Đánh giá mức độ biểu hiện của gen *SOCS1* trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến nhiễm virus viêm gan B

Võ Thị Thúy Quỳnh¹, Trần Thị Phương Thảo², Nguyễn Việt Phương³,
Phạm Văn Dũng⁴, Nguyễn Linh Toàn⁵, Hoàng Văn Tổng^{4,5*}

¹Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

²Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

⁴Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

⁵Bộ môn Sinh lý Bệnh, Học viện Quân y

Ngày nhận bài 6/9/2021; ngày chuyển phản biện 10/9/2021; ngày nhận phản biện 11/10/2021; ngày chấp nhận đăng 15/10/2021

Tóm tắt:

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là dạng thường gặp của ung thư gan và một trong các nguyên nhân được xác định là do nhiễm virus viêm gan B (VGB) mạn tính. Sự đáp ứng miễn dịch của cơ thể với virus VGB làm kích hoạt con đường truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription - JAK/STAT). Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) được biết đến là một trong các yếu tố điều hòa âm con đường JAK/STAT. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và tương quan giữa các đặc điểm chỉ số cận lâm sàng với biểu hiện gen này trong UTBMTBG nhiễm virus VGB. Mức độ biểu hiện mRNA *SOCS1* được xác định trên mẫu mô gan lành lân cận và mô u gan từ 44 bệnh nhân UTBMTBG bằng phương pháp realtime RT-PCR. Kết quả cho thấy, mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô gan lân cận u cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với mô u gan ($p=0,003$). Biểu hiện gen *SOCS1* cao ở mô lành lân cận được quan sát thấy ở nhóm có 1 khối u ($p=0,024$), kích thước khối u ≤ 5 cm ($p=0,011$), có sự xâm lấn mạch ($p=0,047$) và không có sự xâm lấn mạch ($p=0,007$). Số lượng hồng cầu có tương quan thuận với mức độ biểu hiện của gen *SOCS1* (Spearman's $\rho=0,359$, $p=0,018$). Từ các dữ liệu thu nhận được, biểu hiện gen *SOCS1* có thể được xem là yếu tố tiềm năng tham gia vào quá trình sinh bệnh học của UTBMTBG.

Từ khóa: JAK/STAT, *SOCS1*, ung thư biểu mô tế bào gan, virus viêm gan B.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Theo GLOBOCAN 2020 [1], ung thư gan là loại bệnh phổ biến thứ 6 trên thế giới, với khoảng 905.677 trường hợp mới phát hiện và 830.180 trường hợp tử vong hàng năm. Ở Việt Nam, ung thư gan đứng đầu về số ca mắc (ước tính khoảng 26.418) và tử vong (khoảng 25.272) [1]. Dạng ung thư gan thường gặp nhất là UTBMTBG, chiếm 75-85% [2]. Một trong những nguyên nhân chính dẫn tới UTBMTBG là do nhiễm virus VGB mạn tính. Khi nhiễm virus, cơ thể sẽ xảy ra sự đáp ứng miễn dịch bẩm sinh bằng cách tiết ra các interferon (IFN) và cytokine để kích hoạt quá trình viêm. Những IFN và cytokine gắn với các thụ thể trên bề mặt tế bào, hoạt hóa con đường JAK/STAT, từ đó hình thành quá trình phosphoryl hóa protein JAK [3]. Các protein này sau khi được kích hoạt sẽ phosphoryl hóa protein STAT. Protein STAT khi đó sẽ ở trạng thái dimer và di chuyển vào trong nhân, đóng vai trò là yếu tố phiên mã, hoạt hóa phiên mã của các gen liên quan đến con đường tín hiệu. Khi quá trình viêm nhiễm kéo dài dẫn tới sự rối loạn hoạt động của các

con đường tín hiệu trong tế bào, cụ thể là JAK/STAT [4].

Sự truyền thông tin của các IFN và cytokine qua con đường JAK/STAT có thể được điều hòa âm qua sự hoạt động của họ protein SOCS (gồm 8 thành viên: SOCS1 đến SOCS7 và CISH). Protein SOCS điều hòa con đường truyền tín hiệu JAK/STAT qua 3 cách: i) Liên kết trực tiếp với JAK, ức chế sự phosphoryl hóa của JAK; ii) Cạnh tranh với STAT cho vị trí gắn trên JAK, cản trở sự hoạt hóa STAT; iii) Liên kết với protein tín hiệu và phức các enzyme protease để phân giải protein [4]. SOCS1 là một protein nội bào có vai trò quan trọng trong một số loại tín hiệu cytokine, chẳng hạn như IFN- γ , interleukin (IL)-2 và IL-4. Khi có sự biến đổi ác tính đối với một số bệnh ung thư thường gặp (như UTBMTBG, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư đầu cổ), biểu hiện SOCS-1 giảm dẫn đến con đường tín hiệu JAK/STAT - con đường dẫn truyền tín hiệu cytokine chính bị diễn ra quá mức [5].

Từ điều kiện thực tế đặt ra, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá mức độ biểu hiện của gen

*Tác giả liên hệ: Email: hoangvantong@vmmu.edu.vn

Association of *SOCS1* mRNA expression with hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma

Thi Thuy Quynh Vo¹, Thi Phuong Thao Tran²,
Viet Phuong Nguyen³, Van Dung Pham⁴,
Linh Toan Nguyen⁵, Van Tong Hoang^{4,5*}

¹The Nuclear Medicine and Oncology Centre, Bach Mai Hospital

²Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

³Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University

⁴Institute of Biomedicine and Pharmacy, Vietnam Military Medical University

⁵Department of Pathophysiology, Vietnam Military Medical University

Received 6 September 2021; accepted 15 October 2021

Abstract:

Hepatocellular carcinoma (HCC), the predominant form of liver cancer worldwide, can be triggered by a variety of causes such as chronic hepatitis B virus (HBV) infection. The immune response to HBV activates the janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) signaling pathway. Suppressor of cytokine signaling 1 (*SOCS1*) is a negative feedback regulator of JAK/STAT pathway. Our study was carried out to evaluate *SOCS1* mRNA expression and its correlation with paraclinical characteristics in patients with HBV-related HCC. The *SOCS1* mRNA expression level in adjacent non-tumour tissues and tumour liver tissues were determined in 44 patients with HBV infection-associated HCC by real-time RT-PCR. Our results showed that *SOCS1* mRNA expression level in adjacent non-tumour tissues were significantly higher than in HCC tissues ($p=0.003$). High expression of *SOCS1* in adjacent non-tumour tissue was observed in patients with single tumour ($p=0.024$), tumour size ≤ 5 cm ($p=0.011$), vascular invasion ($p=0.047$), and no vascular invasion ($p=0.007$). Red blood cell counts were positively correlated with *SOCS1* gene expression (Spearman's $\rho=0.359$, $p=0.018$). Our results suggested that *SOCS1* expression may be considered as a potential factor involved in the pathogenesis of HCC.

Keywords: hepatitis B virus, hepatocellular carcinoma, JAK/STAT, *SOCS1*.

Classification number: 3.2

SOCS1, cũng như tìm hiểu mối tương quan giữa mức độ biểu hiện của gen này với yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở những bệnh nhân UTBMTBG liên quan đến nhiễm virus VGB để làm rõ hơn tiềm năng ứng dụng của gen *SOCS1* trong quá trình sinh bệnh học UTBMTBG.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Mẫu mô của 44 bệnh nhân UTBMTBG tham gia nghiên cứu đã trải qua phẫu thuật cắt u gan. Các mẫu mô được thu thập ở hai vị trí tại thời điểm phẫu thuật: tại khối u (mô u) và phần mô gan lành lân cận khối u (mô lân cận u). Các mô gan lành lân cận được lấy cách rìa khối u trên 2 cm. Các mẫu mô lân cận u và mô u được kiểm tra bằng mô bệnh học để đánh giá là mô u lành hay ung thư. Mẫu mô sau khi thu thập được bảo quản trong dung dịch TRIzol ở -80°C .

Tách chiết RNA tổng số và đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* bằng kỹ thuật realtime RT-PCR

RNA tổng số được tách chiết bằng kit QIAamp RNA tổng số theo quy trình của nhà sản xuất. Sau khi tách chiết, cDNA được tổng hợp từ RNA tổng số bằng kit Maxima H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit. Gen *SOCS1* được đánh giá biểu hiện bằng kỹ thuật realtime RT-PCR với các cặp mồi được sử dụng bao gồm: mồi cho gen *SOCS1* gồm 5'-AGA CCC CTT CTCACC TCT TG-3' (mồi xuôi) và 5'-CTG CAC AGC AGA AAA TAA AGC-3' (mồi ngược); mồi cho gen *GAPDH* (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) gồm 5'-TCT AGA CGG CAG GTC AGG TCC ACC-3' (mồi xuôi) và 5'-CCA CCC ATG GCAAAT TCC ATG GCA-3' (mồi ngược). Phản ứng PCR có thể tích 20 μl /1 phản ứng gồm thành phần: 2 μl cDNA, 0,5 μM mồi mỗi loại, 10 μl SensiFAST™ Sybr No-Rox (Bioline) 2X và nước DEPC (diethylpyrocarbonate). Phản ứng được diễn ra với thời gian tách mạch ở 95°C trong 2 phút và chu kỳ nhiệt bao gồm: 95°C trong 5 giây, 57°C trong 10 giây, 72°C trong 10 giây với 45 chu kỳ. Kỹ thuật realtime RT-PCR định lượng gen *SOCS1* được thực hiện trên hệ thống Rotor Gene-Q (Qiagen). Mức độ biểu hiện của gen *SOCS1* được đánh giá bằng tỷ lệ giữa gen *SOCS1* và *GAPDH* trên mỗi mẫu theo phương pháp chu kỳ ngưỡng $2^{-\Delta\text{Ct}}$ [6].

Phân tích số liệu

Số liệu được nhập và quản lý bằng Excel 2010 và phân tích bằng phần mềm SPSS V.16. So sánh sự biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô u và mô lành bằng thuật toán Mann-Whitney U test. Tương quan của biểu hiện gen *SOCS1* với chỉ số cận lâm sàng được xác định bằng kiểm định Spearman's rho test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Kết quả

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

Giá trị các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng của 44 bệnh nhân được tóm tắt ở bảng 1. Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu phần lớn có độ tuổi >50 (35/44 bệnh nhân, chiếm khoảng 79,5%) và hầu hết là nam giới với 37/44 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (84,1%). Các bệnh nhân UTBMTBG chủ yếu ở giai đoạn trung gian và tiến triển theo tiêu chuẩn phân loại giai đoạn ung thư gan Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (giai đoạn B: 72,7% và giai đoạn C: 20,5%). Phần lớn các kết quả xét nghiệm huyết đồ, chỉ số đông máu và sinh hoá đều nằm trong khoảng giá trị bình thường. Tuy nhiên, duy nhất chỉ số AFP (Alpha fetoprotein) cao hơn trên ngưỡng giới hạn. Thông thường chỉ số này thường tăng cao ở trên 70% nhóm bệnh nhân ung thư gan. Mức độ AFP càng cao đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan và nhiễm virus mạn tính [7].

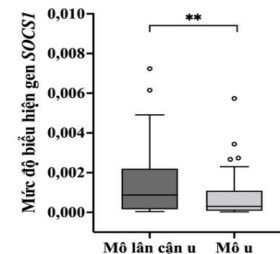
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm cận lâm sàng		Đặc điểm lâm sàng khối u	
Đặc điểm huyết đồ	Trung vị (khoảng)	Vị trí u gan	Số bệnh nhân (%)
Hồng cầu (M/μl)	4,68 (2,96-7,48)	Trái	25/44 (56,8)
Huyết sắc tố (g/dl)	142,5 (90-165)	Phải	17/44 (38,6)
Bạch cầu (K/μl)	7,04 (4,1-46)	Cả hai	2/44 (4,6)
Tiểu cầu (K/μl)	185 (1,56-391)	Số lượng khối u	Số bệnh nhân (%)
Chỉ số đông máu	Trung vị (khoảng)	1 khối u	32/44 (72,7)
PT (s)	11,85 (10,50-25,10)	Nhiều khối u	12/44 (27,3)
PT (%)	94 (39-119)	Kích thước khối u (cm)	Số bệnh nhân (%)
INR	1,04 (0,90-2,02)	≤5	23/44 (52,3)
Fibrinogen (g/l)	3,63 (2,4-5,96)	>5	21/44 (47,7)
APTT (s)	31,70 (25-40)	Khả năng xâm lấn mạch	Số bệnh nhân (%)
Chỉ số sinh hoá	Trung vị (khoảng)	Có	10/44 (22,7)
Glucose	5,49 (3,36-9,87)	Không	29/44 (65,9)
Ure	5,60 (2,70-8,10)	Không xác định	5/44 (11,4)
Creatinin	82 (54,2-109)	Phân loại giai đoạn BCLC	Số bệnh nhân (%)
AST	36,90 (15-204)	A (sớm)	3/44 (6,8)
ALT	34,7 (8,50-257,70)	B (trung gian)	32/44 (72,7)
Bilirubin toàn phần	10,40 (3,80-71,80)	C (tiến triển)	9/44 (20,5)
Bilirubin trực tiếp	4,3 (1,2-49,1)	Dấu ấn ung thư	Nồng độ dấu ấn
Protein	75 (63-84)	AFP (ng/ml)	33,14 (1,96-19.724,4)
Albumin	41 (4,6-49)	CEA (ng/ml)	3,19 (0,74-19,87)
		CA 19-9 (ng/ml)	12,55 (0,6-128,3)

PT (s): prothrombin time; INR: international normalized ratio; APTT (s): activated partial thromboplastin; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; CEA: carcinoembryonic antigen; CA19-9: cancer antigen 19-9.

Mức độ biểu hiện gen SOCS1 giữa mô lân cận u và mô u

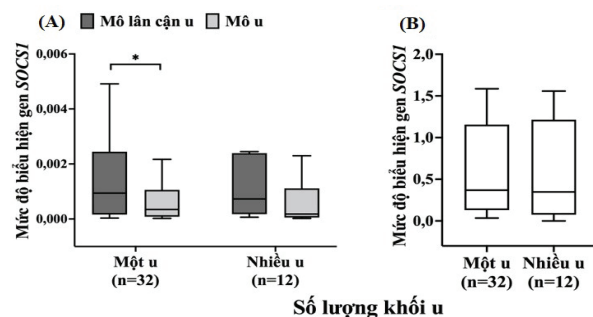
Kết quả phân tích thống kê cho thấy mức độ biểu hiện tương đối của gen *SOCS1* ở mô gan lân cận u cao hơn có ý nghĩa thống kê so với mô u là 12,03 lần ($p=0,003$) (hình 1).



Hình 1. Mức độ biểu hiện gen SOCS1 ở mô lân cận u và mô u (: $p<0,01$).**

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen SOCS1 và số lượng khối u

Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u được phân tích trong nhóm bệnh nhân có 1 khối u và nhiều khối u. Kết quả cho thấy, mức độ biểu hiện gen *SOCS1* trong nhóm bệnh nhân có 1 khối u cao hơn ở mô lân cận u so với mô u ($p=0,024$). Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân có nhiều khối u, không nhận thấy biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô lân cận u và mô u có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p=0,05$) (hình 2A). Đồng thời, khi đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa 2 nhóm bệnh nhân (có 1 khối u và nhiều khối u) thông qua tỷ số biểu hiện giữa mức độ biểu hiện trong mô u và mô lành lân cận cũng không nhận thấy sự khác biệt ($p=0,51$) (hình 2B).

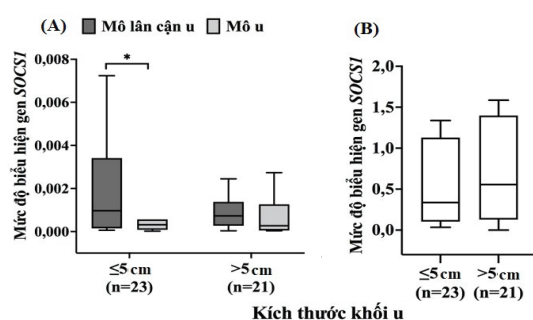


Hình 2. Mức độ biểu hiện gen SOCS1 và số lượng khối u. (A) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u trong nhóm bệnh nhân có 1 khối u và nhiều khối u; **(B)** Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa nhóm bệnh nhân có 1 khối u và nhiều khối u (*: $p<0,05$).

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen SOCS1 và kích thước khối u

Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u được phân tích trong nhóm bệnh nhân có kích thước khối u ≤5 cm và u >5 cm. Kết quả cho thấy, mức độ biểu hiện gen

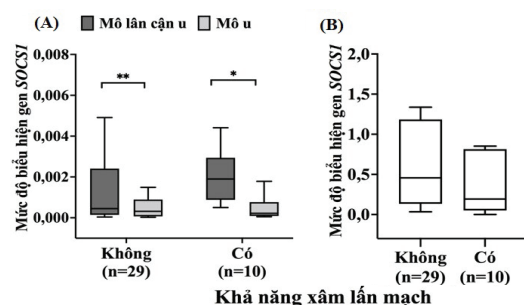
SOCS1 trong nhóm bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 5 cm ở mô lân cận u cao hơn so với mô u ($p=0,011$). Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân có kích thước khối u >5 cm, không nhận thấy biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô u và mô lân cận u có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p=0,114$) (hình 3A). Đồng thời, khi đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa 2 nhóm bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 5 cm và >5 cm thông qua tỷ số biểu hiện giữa mức độ trong mô u và mô lân cận u cũng không nhận thấy sự khác biệt ($p=0,549$) (hình 3B).



Hình 3. Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và kích thước khối u. (A) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u trong nhóm bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 5 cm và >5 cm; (B) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa nhóm bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 5 cm và >5 cm (*: $p<0,05$).

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và khả năng xâm lấn mạch của khối u

Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u được phân tích trong nhóm bệnh nhân có sự xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch. Kết quả cho thấy, mức độ biểu hiện gen *SOCS1* trong nhóm bệnh nhân có sự xâm lấn mạch ở mô lân cận u cao hơn so với mô u ($p=0,047$). Trong nhóm bệnh nhân không có sự xâm lấn mạch, kết quả cũng cho thấy biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô lân cận u cao hơn so với ở mô u ($p=0,007$) (hình 4A). Đồng thời, khi đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa 2 nhóm bệnh nhân có sự

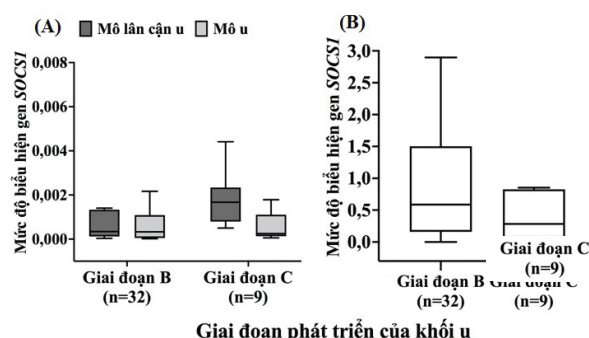


Hình 4. Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và khả năng xâm lấn mạch của khối u. (A) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u trong nhóm bệnh nhân có sự xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch; (B) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa nhóm bệnh nhân có sự xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch (*: $p<0,05$; **: $p<0,01$).

xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch thông qua tỷ số biểu hiện giữa mức độ biểu hiện trong mô u và mô lân cận u cũng không nhận thấy sự khác biệt ($p=0,072$) (hình 4B).

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và giai đoạn phát triển của khối u theo phân loại BCLC

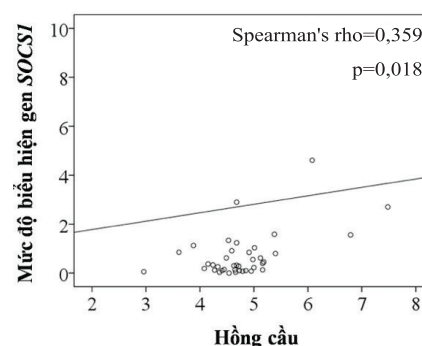
Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u được phân tích trong nhóm bệnh nhân giai đoạn B và C theo phân loại BCLC. Kết quả chỉ ra rằng, không nhận thấy biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô u và mô lân cận u có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân giai đoạn B ($p=0,085$) và C ($p=0,086$) (hình 5A). Đồng thời, khi đánh giá mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa 2 nhóm bệnh nhân giai đoạn B và C thông qua tỷ số biểu hiện giữa mô u và mô lân cận u cũng không nhận thấy sự khác biệt ($p=0,108$) (hình 5B).



Hình 5. Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và giai đoạn phát triển của khối u theo phân loại BCLC. (A) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* ở mô lân cận u và mô u trong nhóm bệnh nhân giai đoạn B và C; (B) Mức độ biểu hiện gen *SOCS1* giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn B và C.

Mối tương quan giữa mức độ biểu hiện gen *SOCS1* với các chỉ số cận lâm sàng

Khi đánh giá mối tương quan giữa mức độ biểu hiện gen *SOCS1* với các chỉ số cận lâm sàng cho thấy, mức độ biểu hiện gen *SOCS1* có mối tương quan thuận với số lượng hồng cầu (Spearman's $\rho=0,359$, $p=0,018$) (hình 6).



Hình 6. Tương quan mức độ biểu hiện gen *SOCS1* và số lượng hồng cầu.

Bàn luận

Nhiều nghiên cứu cho thấy, *SOCS1* có sự giảm biểu hiện trong nhiều loại ung thư, khi đó xảy ra sự rối loạn yếu tố điều hoà con đường truyền tín và một trong những con đường chính - JAK/STAT sẽ diễn ra quá mức [8, 9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả chỉ ra sự khác biệt của biểu hiện mRNA *SOCS1* giữa mô lành cận u và mô u có ý nghĩa với mức độ biểu hiện mRNA cao hơn ở mô lành cận u trên nhóm bệnh nhân mắc UTBMTBG nhiễm virus VGB.

Nghiên cứu của Chu và cs (2010) [5] cho thấy, 63% mẫu nghiên cứu (29/46) có sự giảm biểu hiện mRNA *SOCS1* trong các tế bào UTBMTBG so với các tế bào lành cận u. Tuy nhiên, nghiên cứu của Khan và cs (2020) [10] không nhận thấy sự khác biệt của biểu hiện gen *SOCS1* giữa mô lành cận u và mô u. Biểu hiện *SOCS1* cũng không có ý nghĩa khi đánh giá sự tương quan với các giai đoạn khác nhau của khối u UTBMTBG. Bên cạnh đó, *SOCS3* cũng được đánh giá trong nghiên cứu của Khan, kết quả cho thấy biểu hiện *SOCS3* cao hơn có ý nghĩa ở mô lành cận u so với mô u. Biểu hiện *SOCS3* cao ở mô lành tương quan với giai đoạn của khối u (I đến IV). Trong khi đó, kết quả chúng tôi cho thấy, biểu hiện *SOCS1* cao hơn ở mô lành cận u trong nhóm bệnh nhân có 1 khối u, khối u kích thước ≤ 5 cm, có sự xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch. Đặc điểm xâm lấn mạch thường gặp ở các giai đoạn tiến triển của khối u UTBMTBG.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện đánh giá mối tương quan giữa biểu hiện gen *SOCS1* với các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng. Kết quả cho thấy, *SOCS1* có tương quan thuận với số lượng hồng cầu ở những bệnh nhân UTBMTBG nhiễm virus VGB. Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy, phản ứng viêm mạn tính xảy ra có thể ngăn chặn quá trình tạo hồng cầu và rút ngắn thời gian tồn tại của hồng cầu trong máu. Ngoài ra, khi các tế bào gan bị nhiều tổn thương (xơ gan, gan nhiễm mỡ, nhiễm virus viêm gan hay ung thư gan), các cytokine gây viêm (như IL-6), yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α) giải phóng ức chế erythropoietin (EPO) và điều chỉnh giảm thụ thể EPO, do đó làm suy giảm quá trình tạo hồng cầu và gây ra hiện tượng mất hồng cầu [11].

Kết quả của nghiên cứu này đã cung cấp một số thông tin bước đầu về vai trò của *SOCS1* trong UTBMTBG. Nghiên cứu cần được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, đánh giá biểu hiện *SOCS1* ở mức độ protein để có những kết quả sâu hơn, tăng ý nghĩa của *SOCS1* tham gia vào con đường sinh bệnh học UTBMTBG.

Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, *SOCS1* có thể là một yếu tố đánh giá tiềm năng trong UTBMTBG. Biểu hiện *SOCS1* có sự giảm rõ rệt trong mô UTBMTBG so với mô

lành lân cận. Sự tương quan giữa biểu hiện *SOCS1* với các đặc điểm cận lâm sàng cho thấy biểu hiện *SOCS1* cao ở mô lành lân cận có ý nghĩa với nhóm bệnh nhân có một u, kích thước $u \leq 5$ cm, có sự xâm lấn mạch và không có sự xâm lấn mạch. Số lượng hồng cầu có tương quan thuận với mức độ biểu hiện *SOCS1*. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu vẫn cần đánh giá và kiểm tra nhiều hơn trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và những người hiến máu tình nguyện đã tham gia vào nghiên cứu. Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 108.02-2017.15. Tác giả Võ Thị Thuý Quỳnh được tài trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2020.ThS.31. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H. Sung, et al. (2021), "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, **71**(3), pp.209-249.
- [2] X. Zhang, et al. (2014), "An integrated analysis of *SOCS1* down-regulation in HBV infection-related hepatocellular carcinoma", *Journal of Viral Hepatitis*, **21**(4), pp.264-271.
- [3] J.J.H. Tang, et al. (2020), "JAK/STAT signaling in hepatocellular carcinoma", *Hepatic Oncology*, **7**(1), DOI: 10.2217/hep-2020-0001.
- [4] S. Huang, et al. (2020), "*SOCS* proteins participate in the regulation of innate immune response caused by viruses", *Frontiers in Immunology*, **11**, DOI: 10.3389/fimmu.2020.558341.
- [5] P.Y. Chu, et al. (2010), "Epigenetic alteration of the *SOCS1* gene in hepatocellular carcinoma", *Swiss Medical Weekly*, **140**, DOI: 10.4414/smw.2010.13065.
- [6] https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_5279.pdf.
- [7] K. Ki, et al. (2016), "Alpha-fetoprotein-targeted reporter gene expression imaging in hepatocellular carcinoma", *World J. Gastroenterol.*, **22**(27), pp.6127-6134.
- [8] N.X. Hoan, et al. (2017), "*SOCS3* genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B", *Oncotarget*, **8**(10), pp.17127-17139.
- [9] R.N. Aravalli, C.J. Steer, E.N.K. Cressman (2008), "Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma", *Hepatology*, **48**(6), pp.2047-2063.
- [10] M.G.M. Khan, et al. (2020), "Prognostic significance of *SOCS1* and *SOCS3* tumor suppressors and oncogenic signaling pathway genes in hepatocellular carcinoma", *BMC Cancer*, **20**(1), pp.1-18.
- [11] H. Goyal, Z.D. Hu (2017), "Prognostic value of red blood cell distribution width in hepatocellular carcinoma", *Annals of Translational Medicine*, **5**(13), DOI: 10.21037/atm.2017.06.30.