**TRANG THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: Nghiên cứu một số tính chất phân tử của bệnh ung thư vòm họng ở người Việt Nam

Chuyên ngành: Công nghệ sinh học

Mã số: 62420201

Họ tên nghiên cứu sinh: LAO ĐỨC THUẬN

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Lê Huyền Ái Thúy, TS. BS. Nguyễn Hữu Dũng

Cơ sở đào tạo: Trường Đại Học Khoa Học Tự Nhiên

**1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN (abstract):**

Ung thư vòm họng (UTVH) là loại ung thư được xếp thứ sáu trong các loại ung thư ở Việt Nam với số ca mắc bệnh và tử vong lần lượt 6.212 và 4.232 trường hợp vào năm 2018. Mục tiêu của luận án hướng tới khảo sát một số tính chất phân tử của bệnh ung thư vòm họng trên người bệnh Việt Nam, nhằm hiểu rõ hơn bản chất bất thường của khối u, và những hiểu biết này sẽ là những tiền đề khoa học quan trọng cho việc tiến hành các thử nghiệm lâm sàng nhằm tìm ra các phương thức hỗ trợ chẩn đoán, sàng lọc bệnh hay điều trị mới, hoặc phòng ngừa bệnh như tiếp cận bằng vaccine. Các tính chất phân tử bao gồm: (1) Yếu tố nhiễm (Epstein-Barr virus (EBV)) bằng việc khảo sát sự hiện diện của các gene *EBNAs* (*EBNA-1*, *EBNA-2*), *LMP* (*LMP-1*, *LMP-2*), và sự biểu hiện các gene *EBNA-1*, *EBNA-*2, *LMP-1*, *LMP-2* ở mức mRNA; (2) Yếu tố epigenetic bằng việc khảo sát tính chất methyl hóa vượt mức trên vùng promoter của các gene tiềm năng *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK*, *ZMYND-10* và khảo sát sự biểu hiện của miR-21, miR-141, và miR-155. Các khảo sát trên sẽ được tiến hành trong sự so sánh giữa nguồn mẫu bệnh (mẫu sinh thiết mô khối u vòm họng) so với các mẫu lành (mẫu dịch phết tế bào vòm họng, không mắc bệnh UTVH). Từ, đó, kết quả đạt được sẽ được phân tích đồng thời nhằm hiểu rõ bản chất bất thường của khối u trong ung thư vòm họng.

Các kết quả đạt được:

* Kết quả phân tích đều cho thấy sự tương quan có ý nghĩa giữa sự hiện diện, biểu hiện của các gene *EBNA-1*, *EBNA-2*, *LMP-1*, *LMP-2* với UTVH. Cụ thể: Tần số hiện diện của các gene *EBNA-1*, *EBNA-2*, *LMP-1*, *LMP-2* lần lượt là 81,72%, 80,65%, 72,04%, 72,04% ở các mẫu bệnh, và 4,00%, 0,00%, 0,00%, 1,00% ở mẫu lành. Tần số biểu hiện của các gene *EBNA-1*, *EBNA-2*, *LMP-1*, *LMP-2* lần lượt là 70,97%, 43,01%, 76,34%, 67,74% ở mẫu bệnh, 3,00%, 0,00%, 0,00%, 1,00% ở mẫu lành. Sự hiện diện, biểu hiện của các gene *EBNA-1*, *EBNA-2*, *LMP-1*, và *LMP-2* cho thấy làm tăng tỷ lệ mắc bệnh vòm họng so với không có sự hiện diện, biểu hiện của EBV.
* Tính chất methyl hóa các gene ức chế khối u *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* có tính tương quan mạnh với UTVH. Cụ thể, tần số methyl hóa ở các gene *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* lần lượt là 80,65%, 60,22%, 76,34%, 72,04% ở các mẫu bệnh. Việc methyl hóa trên các gene này làm tăng tỷ lệ mắc bệnh UTVH so với nhóm không xuất hiện sự methyl hóa trên các gene này. Do đó, tính chất methyl hóa trên các đảo CpG thuộc vùng promoter thuộc các gene này đều là đặc trưng của bệnh UTVH ở người Việt Nam.
* Các phân tử miR-21, mi-141, miR-155 tăng biểu hiện ở các mẫu mô vòm họng và có sự tương quan chặt chẽ với bệnh UTVH. Cụ thể, tần số biểu hiện của các miR-21, mi-141, miR-155 ở các mẫu bệnh lần lượt là 84,95%, 67,74%, 75,27%, và ở mẫu lành lần lượt là 42,00%, 38,00%, 35,00%. Việc tăng biểu hiện của các miR này cũng làm tăng nguy cơ và tỷ lệ mắc bệnh UTVH. Các miR-21, miR-141, và miR-155 đóng vai trò là các onco-miRNA trong bệnh UTVH.

**2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN:**

Các kết quả của luận án đóng góp cơ sở dữ liệu khoa học cho lĩnh vực nghiên cứu UTVH ở cấp độ phân tử. Các kết quả nghiên cứu của luận án cho thấy các tính chất đặc trưng phân tử của bệnh UTVH ở người bệnh Việt Nam.

* Tần số hiện diện, biểu hiện của các gene liên quan đến sự xâm nhiễm của EBV bao gồm *EBNA-1, EBNA-2, LMP-1* và *LMP-2* cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở mẫu bệnh so với mẫu lành. Sự hiện diện, biểu hiện của các gene *EBNA-1*, *EBNA-2*, *LMP-1*, và *LMP-2* cho thấy làm tăng tỷ lệ mắc bệnh vòm họng so với không có sự hiện diện, biểu hiện của EBV
* Tần số methyl hóa vượt mức ở các gene ức chế khối u *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* có tính tương quan mạnh với UTVH.
* Các miRNA-21, miRNA-141 và miRNA-155 đóng vai trò là các onco-miRNA. Sự tăng biểu hiện vượt mức các miRNA này làm tăng nguy cơ và tỷ lệ mắc bệnh UTVH.
* Phân tích kết hợp các tính chất phân tử cung cấp một cơ sở khoa học về tính chất phân tử - xác định được các yếu tố nguy cơ mang tính đặc trưng ở bệnh UTVH ở người Việt Nam.

**3. CÁC ỨNG DỤNG/ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU**

Việc phân tích kết hợp tất cả các tính chất phân tử cung cấp một cơ sở khoa học về tính chất phân tử - xác định được các yếu tố nguy cơ mang tính đặc trưng ở bệnh UTVH ở người Việt Nam. Cơ sở khoa học về tính chất phân tử này làm tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo trên nhiều loại mẫu lâm sàng khác nhau, nhiều cộng đồng dân cư với điều kiện sinh môi khác nhau, nhằm hướng tới việc sử dụng chúng như một dấu chứng sinh học đặc trưng cho từng bệnh ung thư, xác nhận cơ sở khoa học cho các thử nghiệm lâm sàng trong tiên đoán, chẩn đoán sớm, các phương thức điều trị bệnh mới, thử nghiệm vaccine, trên người bệnh Việt Nam.

Vấn đề cần được tiếp tục nghiên cứu:

* Tiếp tục phát triển nghiên cứu, tập trung vào loại mẫu không xâm lấn như dịch phết tế bào vòm họng, huyết thanh, ... thu nhận từ các bệnh nhân nghi ngờ mắc UTVH, hoặc UTVH ở các giai đoạn sớm (I hoặc II) nhằm củng cố nhóm dữ liệu phân tử này.
* Tiến tới ứng dụng kết quả nghiên cứu trong việc thiết kế các chương trình nghiên cứu mang tính thử nghiệm lâm sàng như sàng lọc hay chẩn đoán sớm bệnh UTVH, hoặc thử nghiệm các phương pháp chẩn đoán hay điều trị dựa trên các tính chất epigenetic.

|  |  |
| --- | --- |
| **CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**  (Ký tên, họ tên) | **NGHIÊN CỨU SINH**  (Ký tên, họ tên) |

**XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

**HIỆU TRƯỞNG**

**THESIS INFORMATION**

Thesis title: Study some molecular characteristics of nasopharyngeal carcinoma in Vietnamese patients

Speciality: Biotechnology

Code: 62420201

PhD student: LAO DUC THUAN

Supervisor: Assoc. Prof. PhD. Le Huyen Ai Thuy, PhD. Dr. Nguyen Huu Dung

At: University of Science – VNU-HCM

**1. ABSTRACT**

Nasopharyngeal carcinoma (NPC), with a distinct geographical and racial distribution, is the sixth rank common cancer in Vietnam within the high incidence and mortality. The study aimed to characterize some molecular properties of NPC in Vietnamese patients for the better understanding of nasopharyngeal tumors and these insights will be the important scientific premises for conducting clinical trials to find out the diagnosis, screening as well as novel treatment of NPC. The studied molecular characteristics of NPC included (1) The infection of Epstein-Barr virus (EBV) by characterizing the presence and expression of *EBNAs (EBNA-1, EBNA-2), LMPs (LMP-1, LMP-2)*; (2) The epigenetics factors: the abnormal methylation of tumor suppressor genes - *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK*, *ZMYND-10*, and the expression of microRNA-21, miRNA-141 and miRNA-155. The experiments were performed in the NPC tumor biopsy samples and non-cancerous swab samples. The results will be simultaneously analyzed to understand the molecular characteristics of nasopharyngeal tumors in Vietnamese patients.

Results:

* There was the significant association between the presence, expression of *EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2* and NPC. In detail, the frequencies of *EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2* were 81,72%, 80,65%, 72,04%, 72,04% in NPC, and 4,00%, 0,00%, 0,00%, 1,00% in non-cancerous samples, respectively. The presence of EBV-gene increased the ratio odds of NPC in the comparsion with the non-cancerous samples.
* The hypermethylation of *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* were signifantly associated with nasophargeal tumorigenesis. The frequencies of *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* were 80,65%, 60,22%, 76,34%, 72,04% in NPC, respectively. The hypermethylation of these tumor suppresor genes increased the odds ratio of NPC compared with the control group. Therefore, the hypermethylation of these tumor suppressor genes are the characteristic of NPC in Vietnamese patients.
* miR-21, miR-141 and miR-155 were significantly increased in NPC tumor samples, indicating the significant correlation between the abnormal expression of miR-21, miR-141 and miR-155 with NPC. The frequencies of miR-21, miR-141 and miR-155 expression were 84,95%, 67,74%, 75,27% in NPC, and 42,00%, 38,00%, 35,00%. miR-21, miR-141 and miR-155 acted the role of oncogene in nasopharyngeal tumorigenesis.

**2. NOVEL RESULTS OF THESIS:**

The results of current study provided the scientific premises of NPC at molecular level – indicated the molecular characteristics of NPC in Vietnamese patients:

* The frequencies of presence and expression of *EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2* were significantly correlated with NPC tumorigenesis. The presence and expression of *EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2* increased the odds ratio of NPC compared with the non-cancerous without the presence and expression of these target genes.
* The frequencies of hypermethylation of tumor suppressor gene *ZMYND-10*, *RASSF1A*, *p16INK4α*, *DAPK* significantly associated with NPC.
* miR-21, miR-141 and miR-155 acted the role of oncogene in nasopharyngeal tumorigenesis.
* Based on the simultaneous analysis, the results provided the scientific database of molecular characteristics of NPC in Vietnamese patients.

**3. APPLICATIONS / ABILITY OF APPLICATION IN PRACTICE OR QUESTION ISSUES TO CONTINUE THE RESEARCH**

The combination of analysis of molecular characteristics provided a better understanding of nasopharyngeal tumors – identify the risk factors of NPC in Vietnamese NPC patients. This scientific information were the prerequisite for further studies on different sources of nasopharyngeal tumor, ethnicity, etc. in order to find out the potential biomarker for NPC diagnosis, screening and development of novel treatment of NPC as well as conducting clinical vaccine trials in Vietnamese NPC patients.

For further studies:

* Study on the non-/or less- invasive sources of samples, such as serum, blood, etc. as well as on the early stages (stage I and stage II) of NPC
* Towards the application of current results on the development of clinical trial research programs, including early screening or diagnosis of NPC as well as experiments on the novel therapeutic methods based on the properties of epigenetics.

|  |  |
| --- | --- |
| **SUPERVISORS** | **PhD STUDENT** |

**CONFIRMATION OF THE UNIVERSITY OF SCIENCE**

**VICE PRESIDENT**

**Tran Le Quan**