

Nghiên cứu sự biểu hiện mRNA một số gen liên quan đến con đường *JAK/STAT* và biểu hiện viêm ở bệnh nhân ung thư hạch

Nguyễn Thị Xuân¹, Trần Thị Phương Thảo², Lê Phương Hà¹, Hoàng Văn Tông¹

¹Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Viện Nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học viện Quân y

³Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Ngày nhận bài 21/10/2019; ngày chuyển phân biệt 25/10/2019; ngày nhận phân biệt 22/11/2019; ngày chấp nhận đăng 4/2/2020

Tóm tắt:

Ung thư hạch (lymphoma) là bệnh lý ác tính có nguồn gốc từ sự biến đổi của các tế bào lympho trong hệ thống miễn dịch, là một trong những loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới và ở Việt Nam. Ung thư hạch được đặc trưng bởi các yếu tố khác nhau, trong đó có sự kích hoạt bất thường của con đường tín hiệu *JAK/STAT* qua sự hoạt hóa quá mức của các gen *STAT* và sự rối loạn trong kiểm soát miễn dịch. Nghiên cứu này xác định sự biểu hiện mRNA của các gen liên quan đến con đường *JAK/STAT* là *Kltho*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* và *STAT6* cùng với các gen kiểm soát miễn dịch là *LAG-3*, *CTLA-4*, *PD-1* bằng phương pháp real time-PCR để làm rõ vai trò của chúng trong ung thư hạch, đồng thời xác định nồng độ TNF- α trong máu ngoại vi bằng phương pháp ELISA. Kết quả cho thấy biểu hiện của các gen *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* tăng cao ở nhóm bệnh nhân. Ngược lại, *LAG-3* có biểu hiện giảm đi ở nhóm bệnh nhân so với nhóm đối chứng. Nồng độ TNF- α xuất hiện ở nhóm bệnh có giá trị trung bình là 7,789 pg/ml, cao hơn rất nhiều so với nhóm đối chứng. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* và *LAG-3* có thể là các marker phân tử quan trọng và tiềm năng trong chẩn đoán phát hiện sớm ung thư hạch.

Từ khóa: *CTLA-4*, *Kltho*, *LAG-3*, mRNA, *PD-1*, *STAT*, ung thư hạch.

Chỉ số phân loại: 3.1

Dặt vấn đề

Ung thư hạch (lymphoma) là bệnh lý ác tính bắt nguồn từ những tế bào lympho. Khi cơ thể bị tấn công bởi các kháng nguyên như vi khuẩn hay virus, sự hoạt động của hệ miễn dịch bẩm sinh sẽ được kích hoạt thông qua các con đường nội bào. Một trong những nguyên nhân dẫn tới sự hoạt động bất thường chuyển ác tính của các tế bào lympho trong các hạch bạch huyết là sự rối loạn của các con đường truyền tín hiệu, trong đó con đường chính là *JAK/STAT* (Janus kinase/ signal transducers and activators of transcription) và sự biểu hiện bất thường của các thụ thể đóng vai trò là các điểm kiểm tra miễn dịch [1]. Thông qua con đường tín hiệu nội bào, các interferon (IFN) và các cytokine như TNF- α là những phối tử của con đường *JAK/STAT* trên bề mặt tế bào [2]. Khi tình trạng viêm nhiễm kéo dài, sự hoạt động quá mức của các tế bào miễn dịch kèm theo các yếu tố viêm sẽ gây rối loạn tín hiệu tế bào, thay đổi hoạt động của các protein *STAT* và hoạt hóa các gen ung thư oncogen. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự hoạt động quá mức của protein *STAT* đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và phát

triển của khối u. Đối với u lympho, sự hoạt động của *STAT3* có vai trò duy trì sự biến đổi ác tính, bên cạnh đó *STAT5* cũng được tìm thấy trong quá trình kích hoạt khối u ác tính, đặc biệt là bạch cầu và lymphoma. *STAT1* và *STAT6* được chứng minh như là yếu tố điều hòa quan trọng trong cơ chế bạch sinh của ung thư hạch [3].

Thêm vào đó, *Kltho* là một trong những protein chống lão hóa được xem là yếu tố ức chế sự phát triển của khối u tác động đến con đường tín hiệu *JAK/STAT*. Sự tăng hoạt động của *JAK/STAT* dẫn tới giảm hoạt động của gen *Kltho* đưa các tế bào thoát khỏi con đường apoptosis [4]. *PD-1* và *PD-L1* là những phân tử đặc trưng của hệ thống miễn dịch có vai trò cân bằng chức năng miễn dịch của cơ thể. Khi liên kết với các phối tử, *PD-1* cung cấp tín hiệu đồng ức chế, dẫn tới điều hòa ngược các chức năng của tế bào T và B để duy trì sự cân bằng miễn dịch. Tuy nhiên, trong tế bào khối u và các tế bào di căn có sự biểu hiện quá mức của các thụ thể *PD-L1*, tín hiệu *PD-1* có thể luôn được kích hoạt và duy trì sự tương tác đặc hiệu của *PD-1* và *PD-L1*, dẫn đến suy giảm nghiêm trọng tế bào T. Khi đó, số lượng tế bào miễn dịch

Tác giả liên hệ: Email: xuanm@igsc.vn

Expression of genes involving in *JAK/STAT* signaling pathway and inflammation in patients with lymphoma

Thi Xuan Nguyen¹, Thi Phuong Thao Tran¹,
Phuong Ha Le¹, Van Tong Hoang²

¹Institute of Genome Research,
Vietnam Academy of Science and Technology
²Institute of Biomedicine and Pharmacv,
Vietnam Military Medical Academy
University of Science and Technology of Hanoi,
Vietnam Academy of Science and Technology

Received 21 October 2019; accepted 4 February 2020

Abstract:

Lymphoma is a malignant cancer that originates from the uncontrolled growth of lymphocytes in the immune system. Lymphoma is one of the cancer types with the highest incidence and mortality rate worldwide and in Vietnam. The pathogenesis of lymphoma is characterized by various factors including the *JAK/STAT* signaling pathway through abnormal activation of *STAT* genes and the disorders of immune regulation. This study aims to determine the expression of mRNA of genes in relation to *JAK/STAT* pathway including *Klortho*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, and *STAT6* as well as immune regulatory genes *LAG-3*, *CTLA-4*, and *PD-1* by realtime PCR method to explore their roles in lymphoma. At the same time, the levels of TNF- α in serum samples were also measured by ELISA method. The results showed that the relative expressions of *STAT1*, *STAT3*, and *STAT5* were significantly higher while *LAG-3* expression was lower in patients with lymphoma compared to controls. The TNF- α levels in lymphoma patients were 7.789 pg/ml which was dramatically higher than these of the controls. The results indicated that *STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, and *LAG-3* might be considered as potential biomarkers for early detection of lymphoma.

Keywords: *CTL 1-4*, *Klortho*, *LAG-3*, lymphoma, mRNA, *PD-1*, *STAT*.

Classification number: 3.1

Ngô đầu để nhận ra các tế bào lạ hay tế bào ung thư [1]. Ngoài thụ thể *PD-1*, trên các tế bào lympho có chức năng điều hòa miễn dịch còn có các thụ thể *LAG-3* và *CTLA-4*. Trên bề mặt tế bào ung thư có các thụ thể NHC (hop II tương tác đặc hiệu với *LAG-3*, và các thụ thể anti *CTLA-4* như *CD80* và *CD86* tương tác đặc hiệu với *CTLA-4*, làm giảm hoạt động của tế bào T, dẫn tới sự suy yếu của hệ thống miễn dịch chống lại khối u [1].

Đây là những gen quan trọng đang được nghiên cứu ứng dụng trong lâm sàng cho chẩn đoán và điều trị nhiều loại ung thư, trong đó có ung thư hạch. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá biểu hiện mRNA của các gen *Klortho*, *LAG-3*, *CTLA-4*, *PD-1*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, *STAT6* và nồng độ TNF- α ở bệnh nhân ung thư hạch để làm rõ thêm vai trò và tiềm năng của các gen này trong chẩn đoán và điều trị ung thư hạch.

Bối trường và phương pháp

Đối tượng nghiên cứu

Tại Bệnh viện 103, Học viện Quân y, Hà Nội, chúng tôi lấy mẫu máu ngoại vi được thu thập từ 18 bệnh nhân chưa điều trị và được chẩn đoán mắc bệnh ung thư hạch. Các bệnh nhân đã được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng và giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định bệnh ung thư hạch. Nhóm đối chứng gồm 18 người khỏe mạnh, trong đó không có cá nhân nào đang dùng thuốc hoặc bị bất kỳ bệnh cấp tính hay mạn tính nào khác. Tất cả bệnh nhân và bệnh nguyện viên đã ký văn bản đồng ý tham gia nghiên cứu. Các quy trình thí nghiệm và việc chăm sóc từng cá nhân được thực hiện theo luật pháp Việt Nam và đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tách chiết RNA tổng số và phân tích mức độ biểu hiện gen bằng kỹ thuật RT-PCR

RNA tổng số được phân lập bằng cách sử dụng Kit Qiashredder và RNeasy Mini Kit từ Qiagen theo hướng dẫn của nhà sản xuất. cDNA được tổng hợp từ RNA tổng số (1 μ g RNA tổng số trong 12,5 μ l nước DEPC) trộn với 1 μ l oligo-dT (500 μ g/ml, Invitrogen) và ủ ở 70°C trong 2 phút. Các primer được sử dụng bao gồm: mỗi gen *CTLA-4*: 5'-GTC CGG GTG ACA GTG CTT CG-3' (mỗi xuôi) và 5'-CCA GGT AGT ATG CCG GTG GG-3' (mỗi ngược); mỗi gen *PD-1*: 5'-TGC AGC TTC TCC AAC ACA TC-3' (mỗi xuôi) và 5'-CAC GCT CAT GTG GAA GTC AC-3' (mỗi ngược); mỗi gen *STAT1*: 5'-CCC TTC TGG CTT TGG ATT GAA-3' (mỗi xuôi) và 5'-CTT CCC GGG AGC TCT CAC TGA-3' (mỗi ngược); mỗi gen *STAT3*: 5'-GGA GGA GTT GCA GCA AAA AG-3' (mỗi xuôi) và 5'-TGT GTT TGT GCC CAG AAT GT-3' (mỗi ngược); mỗi gen *STAT5*: 5'-

CAG ACC AAG TTT GCA GCC AC-3' (mỗi xuôi) và 5'-CAC AGC ACT TTT TCA GGC AC-3' (mỗi ngược); mỗi gen *STAT-6*: 5'-GCC CAC TCA CTC CAG AGG ACC T-3' (mỗi xuôi) và 5'-GGT GTT GGG GAA AGT CGA CAT-3' (mỗi ngược); mỗi gen *LAG-3*: 5'-CCT CAC TGT TCT GGG TCT GG-3' (mỗi xuôi) và 5'-GGA TAT GGC AGG TGT AGG TC-3' (mỗi ngược); mỗi gen *GAPDH*: 5'-GGA GCG AGA TCC CTC CAA A-3' (mỗi xuôi) và 5'-GGC TGT TGT CAT ACT TCT CAT-3' (mỗi ngược). Phản ứng PCR chứa 20 μ l tổng thể tích gồm 2 μ l cDNA, 2.4 μ l MgCl₂ (3 μ M), 1 μ l cho 2 loại mỗi (0.5 μ M mỗi loại), 2 μ l cDNA Master SybrGreen I mix (Roche Molecular Biochemicals) và 12.6 μ l nước DEPC. Đoạn cDNA được khuếch đại ở 95°C trong 10 giây, 62°C trong 10 giây, và 72°C trong 16 giây, số vòng nhắc lại là 40 vòng. Phương pháp RT-PCR định lượng cho *CTLA-4*, *PD-1*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, *STAT6* và *LAG-3* được thực hiện trên hệ thống LightCycler System (Roche Diagnostics). Tỷ lệ giữa gen tương ứng và *GAPDH* đối chứng được tính trên mỗi mẫu theo phương pháp ngưỡng chu trình.

Phương pháp đo nồng độ TNF- α bằng ELISA

Lấy 2 ml mẫu máu ngoại vi của người bệnh và người khỏe, sau đó tách huyết tương và trữ đông ở -20°C cho đến khi phân tích thí nghiệm ELISA. Để đo nồng độ TNF- α trong huyết tương, chúng tôi sử dụng kit thương mại ELISA

Max Deluxe Set Human TNF- α (Biolegend), quy trình dựa trên những hướng dẫn cụ thể của Biolegend.

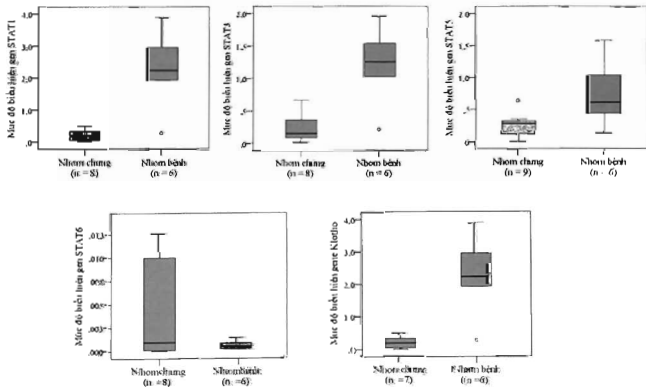
Phân tích thống kê

Số liệu được nhập và quản lý bằng Excel 2013 và được phân tích bằng phần mềm SPSS v.20. Kiểm định sự khác biệt giữa các biến định lượng phân bố không chuẩn bằng phương pháp Mann-Whitney U test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong các phân tích so sánh khi giá trị p < 0.05

Kết quả

Mức độ biểu hiện của một số gen liên quan đến con đường JAK/STAT trong ung thư hạch

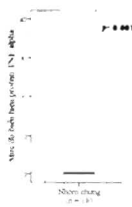
Các gen liên quan đến con đường tín hiệu *JAK/STAT* nghiên cứu bao gồm *Klortho*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5*, và *STAT6*. Kết quả phân tích cho thấy sự biểu hiện tương đối của các gen *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* cao hơn ở nhóm bệnh so với nhóm đối chứng (hình 1). Mức độ biểu hiện tương đối của gen *STAT1* ở nhóm bệnh (2,246) cao hơn nhóm đối chứng (0,209) 10.7 lần. Mức độ biểu hiện của *STAT3* ở nhóm bệnh (1,205) cao gấp 5.2 lần so với nhóm đối chứng (0,232) và mức độ biểu hiện của gen *STAT5* ở nhóm bệnh (0,734) cao hơn 3.01 lần so với nhóm đối chứng (0,244). Kết quả phân tích cũng cho thấy có sự khác biệt giữa biểu hiện tương đối của gen *STAT6* và gen *Klortho* giữa nhóm bệnh so với nhóm đối chứng (hình 1).



Hình 1. Mức độ biểu hiện các gen liên quan đến con đường JAK/STAT trong các nhóm nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư hạch.

Nồng độ TNF- α trong ung thư hạch

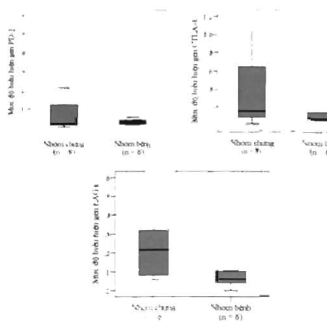
Kết quả phân tích nồng độ TNF- α trong máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư hạch cho thấy nồng độ TNF- α cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân ung thư hạch so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$). Nồng độ TNF- α trung bình ở nhóm bệnh là $7,89$ pg/ml (hình 2).



Hình 2. Nồng độ TNF- α trong các nhóm nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư hạch.

Mức độ biểu hiện của các gen liên quan đến kiểm soát miễn dịch trong ung thư hạch

Các gen liên quan đến kiểm soát miễn dịch được đưa vào nghiên cứu bao gồm *1, IG-3, CTLA-4, PD-1* ở nhóm nghiên cứu. Kết quả phân tích cho thấy sự biểu hiện tương đối của gen *1 IG-3* khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng. Biểu hiện của gen *LAG-3* ở nhóm bệnh (0,139) thấp hơn nhóm đối chứng (0,356) là 2,56 lần. Có sự biểu hiện khác nhau của gen *CTLA-4* và gen *PD-1* (hình 3).



Hình 3. Mức độ biểu hiện các gen kiểm soát miễn dịch trong các nhóm nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư hạch.

Ban luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức biểu hiện mRNA của các gen *STAT1, STAT3, STAT5* tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân so với nhóm đối chứng và biểu hiện gen *LAG-3* thấp hơn ở nhóm bệnh so với nhóm đối chứng. Sự rối loạn con đường truyền tin hiệu nội bào *JAK/STAT* là một trong những yếu tố quan trọng tham gia vào quá trình hình thành bệnh lý và chuyển từ trạng thái hoạt động bình thường sang bất thường của tế bào lympho. Sự biến đổi của con đường *JAK/STAT* trong bệnh nhân lymphoma Hodgkin có ý nghĩa trong cơ chế bệnh sinh, trong đó 87% số trường hợp trong nghiên cứu này cho thấy sự thay đổi nhiều gen trong con đường *JAK/STAT* bao gồm *STAT3, STAT5, IAK1, IAK2* và *PTPN1* [5].

Hoạt hóa *STAT1* là mẫu chốt trong việc giảm sút miễn dịch khối u. Tuy nhiên, *STAT1* có thể thúc đẩy quá trình gây ung thư và phát triển của khối u khi có sự hoạt hóa và biểu hiện bất thường. Sự hoạt hóa bất thường *STAT1* đã được quan sát thấy ở nhiều loại tế bào ác tính như ung thư vú, ung thư biểu mô vảy ở đầu và cổ, khối u ác tính, ung thư hạch và bệnh bạch cầu. Điều này cho thấy biểu hiện bất thường *STAT1* có thể góp phần tăng sinh khối u thay vì ức chế sự chuyển hóa ác tính [6]. Mức độ biểu hiện mức protein của *STAT1* tăng cao và được hoạt hóa mạnh trong dòng tế bào ung thư; ngăn cản sự hoạt hóa protein *STAT1* gây ra sự apoptosis tế bào và làm giảm mạnh sự hoạt động của những gen chống apoptosis *IAP-1, IAP-2, Bcl-xL, Bfl1* và *TraF1* [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mức độ biểu hiện mRNA của gen *STAT1* cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư hạch.

Biểu hiện *STAT3* có vai trò quan trọng đối với sự sống của tế bào ung thư do *STAT3* hoạt hóa các protein chống apoptosis như Survivin và các thành viên của họ *Bcl* hay các protein liên quan đến quá trình kiểm soát chu trình tế bào như cyclin D1, c-Myc và pim-1/2 [7]. *STAT3* như là một yếu tố thúc đẩy và tăng sinh trong nhóm tế bào B xâm lấn có nguồn gốc từ u lympho. Mức độ biểu hiện protein *STAT3* ở bệnh nhân ung thư hạch tăng cao làm tăng biểu hiện của *PD-L1* trong các tế bào T, hoạt hóa *STAT3* quá mức có thể thúc đẩy quá trình trốn tránh miễn dịch của các tế bào ung thư, góp phần vào sự phát triển của khối u [8]. Ở mức độ biểu hiện mRNA, chúng tôi đã đưa ra kết quả tương đồng về sự biểu hiện gen của *STAT3*, mức độ biểu hiện mRNA của *STAT3* cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư hạch so với nhóm đối chứng.

Biểu hiện bất thường của *STAT5* làm tăng sự biểu hiện của BIC miR-155 gây ung thư, tăng sinh các tế bào T ác tính [9]. *STAT5* được hoạt hóa cần thiết cho tiến triển của ung thư hạch (lymphoma Hodgkin), *STAT5* gây ra sự tăng sinh trong các tế bào B thông qua tín hiệu IL-21 và con đường *JAK/STAT* bằng cách ức chế sự apoptosis của tế bào hình thành trạng thái bất tử, chuyển các tế bào B thành tế

bào ung thư [10]. Trong nghiên cứu này, ở mức độ biểu hiện mRNA đã cho kết quả tương đồng về mức độ biểu hiện tăng cao của gen *STAT5* trong nhóm bệnh nhân ung thư hạch so với nhóm đối chứng. Thêm vào đó, biểu hiện tăng cao của *STAT6* đã được nhận thấy trong các dòng tế bào có nguồn gốc từ những tế bào lymphoma Hodgkin. Với vai trò hoạt hóa các gen ức chế apoptosis *IAP-1*, *IAP-2*, *Bcl-xL*, *Bfl1* và *Traf1*, *STAT6* có khả năng thúc đẩy sự sống của các tế bào tạo điều kiện thuận lợi chuyển sang ung thư [6]. Độ biểu hiện gen *STAT6* làm tăng mức độ biểu hiện của *STAT6* trong lymphoma không Hodgkin có vai trò quan trọng trong hình thành và phát triển ung thư [11]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi về biểu hiện mRNA của *STAT6* trong ung thư hạch có sự khác biệt so với nhóm đối chứng là người khỏe mạnh.

Sự biểu hiện thấp hơn đáng kể của *Klotho* đã được quan sát trong các bệnh nhân ung thư hạch tế bào T so với các hạch bạch huyết bình thường [12]. Chúng tôi cũng đưa ra kết quả về sự khác nhau giữa biểu hiện mRNA của *Klotho* giữa nhóm bệnh nhân ung thư hạch và nhóm đối chứng. Sự khác nhau về kết quả này có thể là do các nghiên cứu trước đây tập trung so sánh mức độ biểu hiện trong mô u và mô lành lần lượt để tìm thấy sự khác biệt trong sự biểu hiện gen *Klotho*, còn nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên đối tượng nhóm bệnh và nhóm đối chứng là người khỏe mạnh. TNF- α là cytokine điều hòa miễn dịch liên quan đến chức năng tế bào B và T, đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế gây viêm và ung thư. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự biểu hiện của TNF- α ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm đối chứng.

LAG-3 là một thành viên của siêu họ *immunoglobulin* và có chức năng như yếu tố điều hòa âm tính trong cân bằng nội môi tế bào T và biểu hiện *LAG-3* đầu tiên được phát hiện trong các tập hợp tế bào CD4+, CD8+ và NK khi được hoạt hóa. *LAG-3* được biểu hiện bởi lympho T trong các trường hợp mắc bệnh Hodgkin Lymphoma, đặc biệt là ở các mô ác tính [13]. *LAG-3* thường không có mặt trên các tế bào T đang chờ hoạt hóa mà được điều hòa biểu hiện trên các tế bào T đã được kích hoạt. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự giảm biểu hiện của *LAG-3* trong những bệnh nhân ung thư hạch so với nhóm đối chứng.

Tuy nhiên, nghiên cứu này có một số hạn chế là cỡ mẫu dùng để nghiên cứu mức độ biểu hiện của các gen ở bệnh nhân ung thư hạch còn hạn chế, do đó các nghiên cứu tương tự trong tương lai cần tăng số lượng mẫu phân tích. Một hạn chế nữa đó là chưa thể phân tích mối liên quan giữa mức độ biểu hiện các gen với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng. Các nghiên cứu tiếp theo cần phân tích mối liên quan này để hiểu rõ hơn vai trò của các gen nghiên cứu đối với biểu hiện lâm sàng ở các bệnh nhân ung thư hạch.

Kết luận

Nghiên cứu cho thấy, có sự tăng cao rõ rệt mức độ biểu hiện mRNA của các gen *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* và giảm biểu

hiện mRNA của gen *LAG-3* ở bệnh nhân ung thư hạch so với người khỏe mạnh. Sự biểu hiện tăng bất thường của *STAT1*, *STAT3*, *STAT5* gợi ý vai trò quan trọng trong quá trình kích hoạt khối u ác tính bạch cầu dẫn tới hình thành và phát triển bệnh ung thư hạch. Đồng thời nồng độ TNF- α tăng cao trong nhóm bệnh nhân mắc ung thư hạch. Đây có thể là các marker quan trọng và tiềm năng trong chẩn đoán phát hiện sớm ung thư hạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] B.J. Chen, et al. (2019). "The immune checkpoint molecules PD-1, PD-L1, TIM-3 and LAG-3 in diffuse large B-cell lymphoma", *Oncotarget*, **10**(21), pp.2030-2040
- [2] S. Miceva, et al. (2002). "Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) activates Jak1/Stat3-Star5B signaling through TNFR-1 in human B cells", *Cell Growth Differ*, **13**(1), pp.13-18.
- [3] D. Baus, et al. (2009). "STAT6 and STAT3 are essential antagonistic regulators of cell survival in classical Hodgkin lymphoma cell line", *Leukemia*, **23**(10), pp.1885-1893.
- [4] H. Liu, et al. (2017). "Enhanced inflammatory damage by microRNA-136 targeting Klotho expression in HL-2 cells by modulating JAK/STAT pathway", *Pharmacol*, **72**(5), pp.265-271.
- [5] F. Tacci, et al. (2018). "Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma", *Blood*, **131**(22), pp.2454-2465
- [6] O. Cochet, et al. (2006). "Constitutive activation of STAT proteins in the HDLM-2 and LS40 Hodgkin lymphoma-derived cell lines supports cell survival", *Cell Signal*, **18**(4), pp.449-455
- [7] S. Pensa, Gabriella Regis, Daniela Boselli, Francesco Novelli Valera Pol (2008). "STAT1 and STAT3 in tumorigenesis: two sides of the same coin", *JAK-STAT Pathway in Disease*, Austin: Landes Bioscience, pp.100-123.
- [8] T.L. Song, et al. (2018). "Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma", *Blood*, **132**(11), pp.1146-1158.
- [9] K.L. Kopp, et al. (2013). "STAT5-mediated expression of oncogenic miR-155 in cutaneous T-cell lymphoma", *Cell Cycle*, **12**(12), pp.1939-1947.
- [10] F.A. Scheren, et al. (2008). "IL-21 is expressed in Hodgkin lymphoma and activates STAT5: evidence that activated STAT5 is required for Hodgkin lymphomagenesis", *Blood*, **111**(9), pp.4706-4715
- [11] Michael W. Bösl, Elisa Osterode, Deepak Bararia, Alessandro Pastore, Anette M. Staiger, German Ott, Monika Szczezanowski, Wolfram Klapper, Andreas Rosenwald, Wolfgang Hiddemann, Oliver Weigert (2015). "STAT6 is recurrently and significantly mutated in follicular lymphoma and enhances the IL-4 induced expression of membrane-bound and soluble CD23", *Blood*, **126**(23), Doi: 10.1182/blood.V126.23.3923.3923.
- [12] X. Zhou, et al. (2017). "Klotho suppresses tumor progression via inhibiting IGF-1R signaling in T-cell lymphoma", *Oncol Rep*, **38**(2), pp.96-974
- [13] M.K. Gandhi, et al. (2006). "Expression of LAG-3 by tumor-infiltrating lymphocytes is coincident with the suppression of latent membrane antigen-specific CD8+ T-cell function in Hodgkin lymphoma patients", *Blood*, **108**(7), pp.2280-2289.