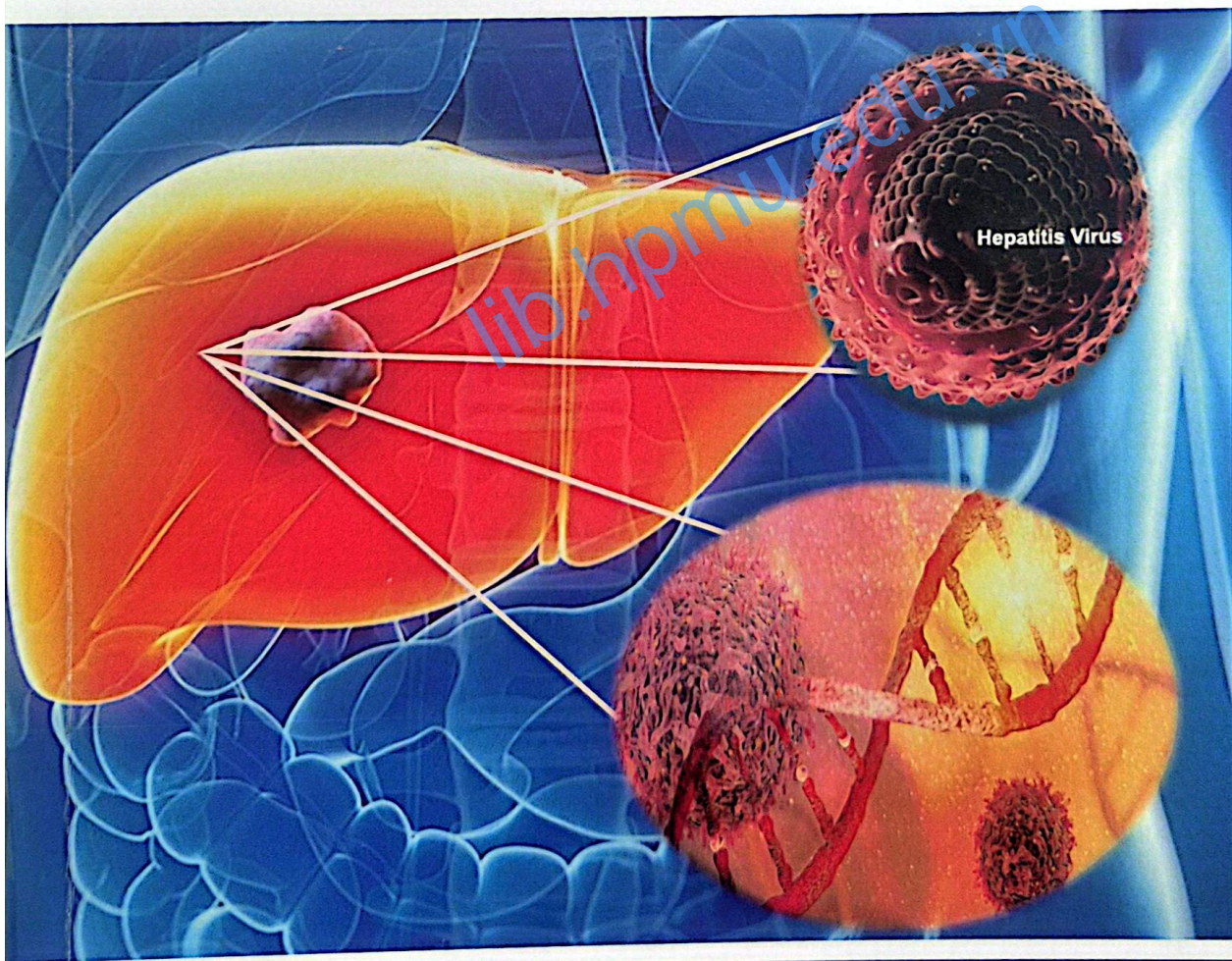


TRƯỜNG Y DƯỢC HẢI PHÒNG
TTTT - TV
TLTK
B9.C10
2019

PGS.TS. LÊ HỮU SONG

VAI TRÒ CỦA HBV VÀ ĐỘT BIẾN GENE

TRONG BỆNH SINH UNG THƯ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT (Sách chuyên khảo)



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

PGS.TS. LÊ HỮU SONG

VAI TRÒ CỦA HBV VÀ ĐỘT BIẾN GENE

TRONG BỆNH SINH UNG THƯ
TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT

(Sách chuyên khảo)

THƯ VIỆN QUỐC GIA VIỆT NAM

TẶNG

19909.
ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG
TTTT - THƯ VIỆN

PHÒNG ĐỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2019

LỜI GIỚI THIỆU

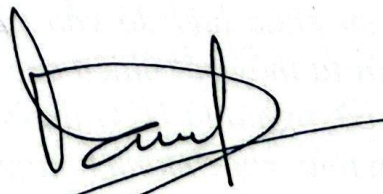
Nhiễm Virus viêm gan B (Hepatitis B Virus, HBV) có thể trở thành người mang HBV mạn tính không triệu chứng hoặc gây nên nhiều thể bệnh khác nhau, từ viêm gan cấp tính tự hồi phục đến viêm gan mạn tính tiến triển, xơ gan, viêm gan tối cấp và ung thư gan nguyên phát (UTG). Việt Nam là nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao nhất thế giới, chiếm 10-20% dân số. Đồng thời, UTG cũng là một trong 3 bệnh ung thư đứng hàng thứ nhất ở nước ta. Trong số bệnh nhân UTG thì có hơn 80% bệnh nhân có nhiễm HBV.

UTG thường được phát hiện muộn khi đã xuất hiện khối u trong gan, thậm chí khi đã có di căn xa nên khả năng điều trị triệt căn là rất khó khăn. Việc nghiên cứu tìm hiểu cơ chế bệnh sinh ở mức phân tử là một hướng nghiên cứu mới, hứa hẹn sẽ mang đến những kiến thức sâu, phát hiện những dấu ấn phân tử có giá trị để phục vụ chẩn đoán sớm UTG, đặc biệt là trên bệnh nhân nhiễm HBV.

PGS.TS. Lê Hữu Song là một bác sĩ có nhiều kinh nghiệm trong chuyên ngành Truyền nhiễm và Sinh học phân tử. Bác sĩ Lê Hữu Song đã được tu nghiệp và hoàn thành luận án Tiến sĩ tại CHLB Đức với đề tài: "Tác động của virus và đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với nhiễm HBV ở người Việt Nam". Tiếp nối những nghiên cứu chuyên sâu về sinh học phân tử trong bệnh lý do nhiễm HBV tại Đức, Bác sĩ Song đã tiến hành nhiều công trình nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của nhiễm HBV gây viêm gan mạn tính, xơ gan và UTG.

Cuốn sách "Vai trò của HBV và đột biến gene trong bệnh sinh ung thư tế bào gan nguyên phát" là ấn phẩm tâm huyết của tác giả, được đúc kết qua hơn 50 công trình đã công bố ở trong và ngoài nước. Chúng tôi xin trân trọng giới thiệu với bạn đọc và tin rằng cuốn sách sẽ mang đến cho đông đảo bạn đọc những kiến thức có giá trị.

Hà Nội, ngày 20 tháng 4 năm 2019



GS.TS. TTND. Mai Hồng Bằng

MỤC LỤC

Chương 1

HIỂU BIẾT UNG THƯ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT VÀ HBV

1. Ung thư tế bào gan nguyên phát.....	23
1.1. Tình hình dịch tễ bệnh UTG trên thế giới.....	23
1.2. Tình hình dịch tễ UTG tại Việt Nam.....	25
1.3. Các yếu tố nguy cơ gây UTG.....	28
2. Một số hiểu biết về HBV.....	30
2.1. Đặc điểm cấu trúc của HBV.....	32
2.2. Vòng đời của HBV.....	37
2.3. Cơ chế bệnh sinh của HBV.....	39
2.4. Cơ sở của sự đa dạng bộ gene HBV.....	41
2.5. Dịch tễ học VGVR B.....	43
3. Mối liên quan giữa nhiễm HBV với UTG.....	50
3.1. Vai trò của các protein HBV trong sinh bệnh học UTG.....	50
3.2. Kiểu gene HBV trong sinh bệnh học UTG.....	51
3.3. Hiện tượng tái tổ hợp kiểu gene và đồng/bội nhiễm hơn một kiểu gene trong bệnh do nhiễm HBV.....	51
3.4. Vai trò của đột biến gene HBV và nồng độ HBV DNA trong UTG.....	52
3.5. Tương tác giữa bộ gene HBV với gene người.....	52
4. Tình hình nghiên cứu và ứng dụng các dấu ấn phân tử trong chẩn đoán UTG tại Việt Nam.....	54

Chương 2

MỘT SỐ KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ VÀ KIỂU GENE CỦA HBV

1. Các phương pháp chẩn đoán UTG hiện nay.....	67
2. Các dấu ấn phân tử có giá trị trong chẩn đoán UTG.....	67
2.1. Alpha-fetoprotein đặc hiệu (HS-AFP) UTG và mRNA của nó.....	68
2.2. Gene ức chế u P53.....	69
2.3. IFN alpha.....	70
2.4. DNA lưu hành tự do.....	71
2.5. Một số dấu ấn của HBV có giá trị trong chẩn đoán UTG.....	72
3. Kỹ thuật xác định HBV DNA.....	75
3.1. Định lượng nồng độ HBV DNA.....	75
3.2. Phương pháp xác định kiểu gene HBV.....	78
3.3. Kỹ thuật giải trình tự gene pre-S.....	85
3.4. Kỹ thuật giải trình tự gene pre-Core.....	89
3.5. Kỹ thuật giải trình tự gene HBX.....	89
3.6. Kỹ thuật giải trình tự gene vùng khởi động nhân.....	90
3.7. Phương pháp xác định đột biến gene P53.....	90
3.8. Phương pháp xác định đột biến gene IFN alpha-2.....	91
3.9. Định lượng nồng độ HBX trong huyết tương.....	92
3.10. Định lượng AFP mRNA.....	93
3.11. Định lượng mRNA GP73.....	95
3.12. Định lượng DNA lưu hành tự do trong huyết tương (GSTP1).....	96
3.13. Phương pháp hóa mô miễn dịch.....	98

3.14. Phương pháp nghiên cứu chức năng của đột biến gene HBx phân lập từ bệnh nhân UTG.....	99
---	----

Chương 3

NỒNG ĐỘ DNA VÀ KIỂU GENE CỦA HBV TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT

1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	127
1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	127
1.2. Đặc điểm một số xét nghiệm cận lâm sàng của các nhóm nghiên cứu.....	130
2. Nồng độ HBV DNA trên các nhóm nghiên cứu.....	131
2.1. So sánh nồng độ HBV DNA trên các nhóm nghiên cứu.....	132
2.2. So sánh nồng độ HBV DNA trên các nhóm tại thời điểm đưa vào nghiên cứu và thời điểm kết thúc.....	133
3. Kiểu gene HBV trên các nhóm nghiên cứu.....	135
3.1. Phân bố kiểu gene HBV trên 190 đối tượng nghiên cứu.....	135
3.2. Phân bố kiểu gene HBV trên các nhóm nghiên cứu.....	136
3.3. Mối liên quan giữa kiểu gene với mức độ tổn thương gan tại thời điểm đưa vào nghiên cứu.....	140

Chương 4

ĐỘT BIẾN GENE CỦA HBV LIÊN QUAN BỆNH SINH UNG THƯ GAN

1. Đột biến gene pre S.....	146
1.1. Các loại đột biến gene pre S được tìm thấy.....	146
1.2. So sánh tần suất xuất hiện đột biến gene pre-S nói chung trên các nhóm nghiên cứu.....	149
1.3. So sánh các loại đột biến trên các nhóm nghiên cứu.....	149
1.4. So sánh đột biến gene giữa nhóm có và không có ung thư	150

2. Đột biến gene vùng khởi động nhân và HBX.....	153
2.1. Một số hình ảnh đột biến điển hình.....	153
2.2. So sánh tỷ lệ đột biến tại vùng khởi động nhân và HBX trên các nhóm nghiên cứu.....	155
2.3. So sánh tỷ lệ đột biến trên các nhóm có và không có ung thư gan.....	158
3. Đột biến gene vùng tiền nhân (Pre core).....	159
3.1. Một số hình ảnh điển hình của đột biến vùng tiền nhân.....	159
3.2. So sánh tỷ lệ đột biến tại vùng tiền nhân trên các nhóm nghiên cứu.....	161
3.3. So sánh tỷ lệ đột biến trên các nhóm có và không có ung thư gan.....	166
4. Đột biến gene P53 của tế bào.....	166
4.1. Đột biến gene P53 điển hình.....	166
4.2. So sánh tỷ lệ đột biến gene P53 trên các nhóm nghiên cứu.....	167
4.3. So sánh tỷ lệ đột biến gene P53 trên 2 nhóm: ung thư và không ung thư.....	168
5. Đột biến gene IFN alpha.....	170
5.1. Hình ảnh đột biến gene IFN alpha.....	170
5.2. So sánh đột biến mất đoạn gene trên bệnh nhân có HBV (+) và người khỏe.....	171
5.3. So sánh đột biến mất đoạn gene trên các nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	171
5.4. So sánh đột biến mất đoạn gene trên 2 nhóm có và không có ung.....	172
5.5. So sánh đột biến gene IFN trên các bệnh nhân nhiễm HBV có và không có ung thư.....	173

Chương 5

GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ DẤU ÁN PHÂN TỬ MỚI TRONG BỆNH SINH UNG THƯ GAN

1. Nồng độ GSTP1.....	179
1.1. Nồng độ GSTP1 khi đưa vào nghiên cứu.....	179
1.2. So sánh nồng độ GSTP1 tại thời điểm đưa vào nghiên cứu và kết thúc nghiên cứu.....	180
2. Biến đổi mRNA GP73.....	181
2.1. So sánh mức độ biểu hiện gene GP-73 giữa các nhóm bệnh nhân và nhóm khoẻ mạnh.....	181
2.2. So sánh mức độ biểu hiện gene GP-73 giữa các nhóm nghiên cứu.....	182
2.3. So sánh giá trị chẩn đoán của mức độ biểu hiện gene GP-73 với AFP.....	182
3. Mức độ biểu hiện của AFP mRNA.....	186
3.1. Kết quả kiểm định chất lượng và khối lượng của RNA tổng số.....	186
3.2. Kết quả định lượng AFP mRNA trên các nhóm nghiên cứu.....	187
3.3. So sánh tỷ lệ % các mẫu dương tính với AFP mRNA trên các nhóm nghiên cứu.....	188
3.4. So sánh mức độ biểu hiện AFP mRNA trên các nhóm nghiên cứu.....	188
3.5. Giá trị chẩn đoán UTG của AFP mRNA.....	189
4. Biến đổi HBx-protein.....	189
4.1. Tần suất xuất hiện HBx-protein trong huyết tương bệnh nhân.....	189

4.2. Tái tổ hợp và biểu lộ HBx-protein đột biến phân lập từ bệnh nhân UTG.....	190
4.3. HBx-protein đột biến và chủng đại tăng cường hoạt hóa NF-k.....	190

Kiến nghị

**MÔ HÌNH SÀNG LỌC CHẨN ĐOÁN SỚM UNG THƯ GAN
TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM HEPATITIS B VIRUS**

lib.hpmu.edu.vn