

Biểu hiện của tín hiệu protein STAT 1 và STAT 3 trong ung thư biểu mô tế bào gan

Display of STAT 1 and STAT 3 protein signals in hepatocellular carcinoma

Từ Minh Thành*, Lưu Bạch Kim**, Nguyễn Văn Hương*,
Trần Thủy Tiên*, Nguyễn Thị Thanh Ngân**,
Trần Thanh An***, Ngô Nguyễn Mai Linh***,
Nguyễn Thị Minh Châu****, Phạm Huỳnh Lộc****,
Phạm Thị Khánh Chi***, Nguyễn Ngọc Hiếu***

*Trường Đại học Nguyễn Tất Thành,
**Bệnh viện Ung Bướu,
***Trường Đại học Duy Tân,
****Viện Sốt rét ký sinh trùng

Tóm tắt

Ung thư gan được đặc trưng bởi nhiều yếu tố khác nhau, sự bất thường của con đường tín hiệu thông qua sự hoạt quá mức của các gen là một trong những dấu ấn sinh học trong ung thư. HCC được đặc trưng bởi các yếu tố khác nhau, trong đó có sự kích hoạt bất thường của con đường tín hiệu STAT 1 và STAT 3 qua sự hoạt hóa quá mức của các gen STAT và sự rối loạn trong kiểm soát miễn dịch. *Mục tiêu:* Đánh giá biểu hiện STAT1 và STAT3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Đối tượng và phương pháp:* Xác định mức độ biểu hiện của hai tín hiệu SAT 1 và STAT3 ở bệnh nhân HCC bằng phương pháp Western blot. *Kết quả:* Trong các tế bào HCC đều biểu hiện hai protein STAT1 và STAT3 và khi nồng độ STAT 1 giảm cho thấy sự phosphoryl hóa Tyr 705 của STAT3 (pSTAT3 Tyr705) mạnh hơn sau 2 giờ tiếp xúc IFN- γ nhưng không kéo dài và khi nồng độ STAT3 giảm, IL-6 gây ra tín hiệu STAT1 kéo dài và có sự tác động lẫn nhau của tín hiệu STAT1 và STAT3 khi có mặt IL-6 tiền viêm. *Kết luận:* STAT₁ và STAT₃ là những dấu ấn sinh học quan trọng và tiềm năng trong chẩn đoán HCC sớm.

Từ khóa: Ung thư tế bào biểu mô gan, STAT 1, STAT 3, AFP.

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by many different factors, the inactivation of signaling pathways through overactivation of genes is one of the biomarkers in cancer. HCC is characterized by various factors, including inactivation of the STAT 1 and STAT 3 signaling pathways through overactivation of the STAT genes and disturbances in immune control. *Objective:* To evaluate the display of STAT 1 and STAT 3 protein signals in hepatocellular carcinoma. *Subject and method:* Determined the expression levels of two signals SAT 1 and STAT3 in HCC patients by Western blot method. *Result:* Both STAT1 and STAT3 proteins were expressed in HCC cells, and when STAT1 levels decreased, there was strongly phosphorylation of STAT3

Ngày nhận bài: 30/5/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 5/7/2022

Người phản hồi: Nguyễn Ngọc Hiếu, Email: ngochieu0707@gmail.com - Trường Đại học Duy Tân

Tyr 705 (pSTAT3 Tyr705) after 2 h of IFN- γ exposure but not long. When STAT3 levels decreased, IL-6 induced prolonged STAT1 signaling and interplay of STAT1 and STAT3 signaling in the presence of proinflammatory IL-6. *Conclusion:* STAT1 and STAT3 are important and potential biomarkers in early HCC diagnosis.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, STAT 1, STAT 3, AFP.

1. Đặt vấn đề

STAT là yếu tố phiên mã tế bào chất làm trung gian truyền tín hiệu từ các yếu tố tăng trưởng khác nhau và các cytokine đến nhân. Tín hiệu STAT3 đã được chứng minh trong nhiều khối u ở mô hình chuột và trong đó có khối u HCC, sự hoạt hóa STAT3 thường thoáng qua trong các tế bào khỏe mạnh. Tuy nhiên, ở các tế bào ung thư đã kích hoạt STAT3 phụ thuộc vào các con đường tín hiệu SphK1, sphingosine-1-phosphate và S1PR1 [1]. Biểu hiện STAT3 có vai trò quan trọng đối với sự sống của tế bào ung thư do STAT3 hoạt hóa các protein chống chết chu trình tế bào 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 và tăng sinh khả năng xâm lấn của khối u. Hơn nữa, STAT3 là một chất đối kháng của yếu tố phiên mã STAT1 và có liên quan chặt chẽ, hoạt động như một chất ức chế khối u [2]. STAT1 thường được điều hòa ở nhiều dạng khối u và làm trung gian cho các hoạt động trước tăng sinh và chống tăng sinh của các interferon (IFN) [2]. 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 hạch và ung thư biểu mô. 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 [2]. 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 chết chu trình tế bào và làm giảm mạnh sự hoạt động của những gen chống chết chu trình tế bào như IAP-1, IAP-2, Bcl-xL, Bfl1 và TraF1.

Ung thư tế bào biểu mô gan (HCC) đứng vị trí thứ 2 về tỉ lệ tử vong do các bệnh ung thư trên toàn cầu gây ra. Tại Việt Nam, HCC đứng đầu về tỉ lệ mắc và đa số bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (> 40%). HCC thường tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Vì vậy, việc tìm ra một phương pháp tầm soát, chẩn đoán và điều trị mới là rất quan trọng mà các nhà khoa học cận lâm sàng cũng như lâm sàng quan tâm hiện nay. Tín hiệu STAT1 và STAT3 là các yếu tố phiên mã quan trọng được kích hoạt bởi các cytokine tiền viêm như interferon- γ (IFN- γ) và interleukin-6 (IL-6). 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 HCC. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá biểu hiện STAT1 và STAT3 ở bệnh nhân HCC để làm rõ thêm vai trò và tiềm năng của các gen này nhằm cung cấp một cơ sở khoa học giúp tầm soát sớm, chẩn đoán và điều trị HCC. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu này giúp các nhà nghiên cứu có thêm một dữ liệu để tìm ra một liệu pháp điều trị mới của HCC thông qua hai con đường tín hiệu này.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên tổng số 75 đối tượng, bao gồm người bình khỏe mạnh (25 người), bệnh nhân viêm gan B mạn tính (25 người) và ung thư tế bào biểu mô gan (25 người) từ tháng 01/2022 đến tháng 05/2022 tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh. Những bệnh nhân viêm gan B mạn tính được xét nghiệm kháng thể tại bệnh viện cho kết quả dương tính với HBsAg. Bệnh nhân ung thư gan đã được làm xét nghiệm giải phẫu bệnh để chứng minh. Những người khỏe mạnh xét nghiệm cho các chỉ số hóa sinh, huyết học bình thường, âm tính với HBsAg và không có khối u ở gan. Tất cả các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và được thông qua Hội đồng Y đức của bệnh viện.

2.2. Xét nghiệm sinh hóa

Lấy 5ml máu tĩnh mạch vào ống không có chất chống đông, bảo quản ở 4°C. Để lắng mẫu tại nhiệt độ phòng khoảng 20 phút, sau đó ly tâm 3 phút với tốc độ 3000 vòng/phút, thu huyết thanh. Sau đó tiến hành xét nghiệm các chỉ số: Bilirubin toàn phần, AFP, AST, ALT, albumin và protein toàn phần.

2.3. Thu nhận và nuôi cấy tế bào

Mẫu mô của tế bào khỏe mạnh được thu từ bệnh nhân viêm gan B bằng sinh thiết, mẫu mô của tế bào ung thư thu từ khối u được cắt bỏ của bệnh nhân HCC. Khối mô được xử lý sơ bộ để loại bỏ mô mỡ thừa, mô hoại tử; được cắt nhỏ thành các mảnh mô $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$. Các mẫu mô sau khi thu được rửa sạch bằng PBS + 1% penicillin trong 3 lần, sau đó dùng dao bấm nhỏ mẫu vào và cho vào 1ml DMEM/collagenase (mg/mL), ủ 15 phút ở nhiệt độ phòng và 30 phút ở nhiệt độ 37°C, khuấy nhẹ sau 10 phút và lọc bằng màng lọc 70µm thu được dịch. Dịch lọc được ly tâm với 2.500 vòng/phút trong 5 phút ở

37°C. Loại bỏ dịch nổi, thêm 1ml PBS và ly tâm 2.500 vòng/phút trong 3 phút ở 37°C. Loại bỏ dịch nổi và thu được tế bào nuôi trong môi trường môi trường DMEM có bổ sung kháng sinh 1% penicillin và 10% FBS với mật độ ban đầu 50.000 tế bào/cm² ở điều kiện 37°C và 5% CO₂.

2.4. Tách chiết protein

Protein toàn phần được tách chiết bằng The Thermo Scientific Mem-PER Plus Membrane Protein Extraction Kit từ các tế bào ung thư gan và các tế bào người viêm gan B bằng cách thu 100mg tế bào vào 3ml dung dịch rửa ly tâm và loại bỏ dịch nổi. Bổ sung 1,5ml dung dịch rửa, ly tâm ở 3000 vòng/phút sau đó thêm 0,75mL đệm ly giải, Vortex, ủ trong 10 phút ở 4°C, ly tâm 15 phút ở 16,000 vòng/phút ở 4°C, thu dịch nổi. Thêm 0,5mL đệm hòa tan ủ trong 30 phút ở 4°C, ly tâm 16,000 vòng/phút trong 15 phút ở 4°C, thu dịch nổi, bảo quản ở -20°C.

2.5. Nhận diện protein bằng Western blot

Các mẫu protein phối trộn trong nước và loading buffer 4X (250mM Tris pH 6,8, 8% SDS, 40% glycerol, 100mM DTT, 0,04% bromophenol blue). 20µg protein được tách trên gel polyacrylamide 8% và được chuyển sang màng nitrocellulose bổ sung 5% albumin huyết thanh bò (BSA) trong TBST và được ủ qua đến với các kháng thể ở 4°C và đọc kết quả. Mẫu thử nghiệm được so sánh với mẫu chứng dương Tubulin và chứng âm - STAT 6 ở người có tế bào khỏe mạnh và người mắc bệnh HCC.

2.6. Đánh giá tác động trên bệnh nhân ung thư gan

Để phân tích tác động của IL-6 lên hoạt động của STAT1, STAT3, các tế bào ung thư gan được đưa nuôi thứ cấp vào đĩa 24 giếng trong môi trường DMEM có bổ sung kháng sinh 1% penicillin và 10% FBS với

mật độ 5.10^3 tế bào/giếng và trộn với các siRNA ủ 24 giờ và thêm Firefly luciferase pGL4, ủ tiếp tục trong 24 giờ với 20ng/ mL IL-6 ở 37°C và 5% CO₂.

2.7. Phân tích thống kê

Tất cả các phân tích thống kê đã được thực hiện bằng phần mềm SPSS, các giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

Khảo sát ngẫu nhiên từ tháng 1/2022 đến tháng 5/2022 tại bệnh viện cho thấy trong 25 bệnh nhân ung thư gan, tỷ lệ nam giới mắc bệnh cao hơn so với nữ giới (nam: 64%, nữ: 36%, $p < 0,05$), với độ tuổi từ 36 - 60. Trong khi đó, đối với bệnh viêm gan B,

độ tuổi mắc bệnh từ 30 - 55 chiếm tỷ lệ cao, tỷ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn so với nam giới (nam: 44%, nữ: 56%, $p < 0,05$).

3.1. Đặc điểm về các chỉ số sinh hóa trên bệnh nhân ung thư gan

Từ kết quả thống kê cho thấy, các chỉ số sinh hóa có sự khác biệt, trùng khớp với các dấu hiệu lâm sàng và có ý nghĩa thống kê của hai đối tượng khảo sát (Bảng 2). Ở bệnh nhân ung thư gan có các chỉ số AFP, ALT, AST và Bilirubin tăng cao hơn so với mẫu đối chứng. Trong khi đó, các chỉ số protein toàn phần, albumin và tỷ lệ A/G ở bệnh nhân HCC thấp hơn so với nhóm người bình thường.

Bảng 1. Các chỉ số sinh hóa trên ở bệnh nhân ung thư gan

Chỉ số sinh hóa	Loại mẫu	
	Mẫu chứng	Ung thư gan
AFP (IU/mL)	18,5 ± 1,42	161 ± 3,17
Tỷ lệ A/G	1,54 ± 1,36	0,82 ± 1,06
Albumin (g/dL)	3,98 ± 1,11	3,03 ± 1,22
ALT (UL)	26,0 ± 3,94	34,8 ± 1,68
AST (UL)	20,9 ± 1 52	41,5 ± 1,74
Bilirubin (mg /dL)	0,60 ± 1,43	2,46 ± 1,29
Protein toàn phần (g/dL)	8,19 ± 1,10	6,96 ± 1,45

Các giá trị được trình bày với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

3.2. Ảnh hưởng protein STAT1 và STAT3 đến ung thư tế bào biểu mô gan

Vì gan thực hiện nhiều chức năng khác nhau, do đó chỉ dựa vào một xét nghiệm không đủ để đánh giá chức năng gan và cần kết hợp nhiều loại xét nghiệm chẩn đoán mới để giúp chẩn đoán chính xác hơn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát ảnh hưởng của 2 loại protein STAT1 và STAT3 đối với bệnh nhân HCC, kết cho thấy tất cả các tế bào HCC đều chứa STAT1 và STAT3 (Hình 1). Mức độ biểu hiện của protein STAT1 ở

bệnh nhân HCC (1,98) cao hơn so với nhóm đối chứng (0,31) là 6,39 lần. Mức độ biểu hiện của STAT3 ở nhóm bệnh (1,516) cao gấp 6,9 lần so với nhóm đối chứng (0,221).



Hình 1. Kết quả Western blot nhận diện STAT 1 và STAT 3 trong mẫu ung thư gan (A), mẫu đối chứng (B)

Sự biểu hiện của gen mục tiêu IL-6 / STAT3 Transthyretin và Serine Peptidase In ức chế Kazal Type 1 cho thấy rằng các tế bào bị suy giảm số lượng STAT1 được xử lý bằng IFN- γ 500u/ml, một chất cảm ứng của tín hiệu STAT1, không biểu hiện cảm ứng JAK. Ở cấp độ protein, các tế bào ung thư gan khi giảm nồng độ STAT1 cho thấy sự phosphoryl hóa Tyr705 của STAT3 (pSTAT3 Tyr705) mạnh hơn sau 2 giờ tiếp xúc IFN- γ so với mẫu chứng. Tuy nhiên, sự hoạt hóa STAT3 bằng cách phosphoryl hóa Tyr705 không kéo dài và không được quan sát thấy ở các tế bào ung thư gan và sự suy giảm STAT1 gây ra phản ứng khác IL-6 trong tế bào ung thư gan (Hình 2). Như vậy, khi nồng độ STAT3 giảm, IL-6 gây ra tín hiệu STAT1 kéo dài và có sự tác động lẫn nhau của tín hiệu STAT1 và STAT3 khi có mặt IL-6 tiền viêm trong khối u.



Hình 2. Ảnh hưởng của STAT 1

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu trước đây, Lê Hoài Thương và cộng sự (2021) cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư gan tại

Bệnh viện Đại học Y dược Hà Nội trung bình là $60,07 \pm 11,90$ và tỷ lệ mắc bệnh nam/nữ là 8/1. Nhóm nghiên cứu Trần Bình Đình (2013) cho thấy nhóm tuổi 40 - 60 chiếm tỷ lệ ung thư gan cao nhất (57,9%)

và tỷ lệ nam:nữ = 2,36:1 [6]. Một nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 224 bệnh nhân ở Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn từ 2018 đến 2019 nhằm mô tả một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng bệnh nhân HCC cho thấy tuổi trung bình nhóm nghiên cứu $59,4 \pm 10,9$ tuổi (từ 28 - 86 tuổi) và tỷ lệ nam/nữ là 5/1. Tỷ lệ nhiễm viêm gan virus B trong nhóm nghiên cứu là 75,5%, tỷ lệ nhiễm viêm gan virus C là 2,2%, tỷ lệ đồng nhiễm viêm gan virus B và virus C là 3,1% [7].

Trong ung thư gan, sự chết theo chu trình làm cho các tế bào gan chết đi và tổng hợp ít enzym hơn và cũng là nguyên nhân các bệnh nhân ung thư gan có men gan cao. Nồng độ trung bình của AST trung bình cao hơn người bình thường nhưng vẫn có một số bệnh nhân có chỉ số giống với người bình thường do sự thiếu hụt pyridoxine [8]. Trong số tất cả các yếu tố lâm sàng, nồng độ AFP huyết thanh có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân ung thư gan và đây là chỉ số độc lập để tiên lượng HCC. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy AFP chỉ tăng trong khoảng 60% các trường hợp HCC và các xét nghiệm chỉ dấu ung thư gan vẫn có một tỷ lệ âm tính giả khá cao [9], nên cần phối hợp nhiều phương pháp trong chẩn đoán xác định HCC.

Trong tế bào ung thư, STAT3 được phosphoryl hóa có thể liên kết với promoter của gen p53 để ức chế sự phiên mã, do đó ngăn chặn tác dụng ức chế của p53 đối với phiên mã gen ung thư. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng p53 có tác dụng kìm hãm đối với promoter gen *afp*. Trong HCC kích thích sự biểu hiện của AFP bằng cách ngăn chặn tác động ức chế của p53 trên promoter của gen *afp*. Những cơ chế này có thể liên quan đến việc thúc đẩy tiết IL-6 và kích hoạt con đường tín hiệu IL-6/STAT3 trong tế bào HCC. Ngoài ra, sự phá hủy tương tác của p53 với các protein,

do đó ảnh hưởng đến chức năng điều hòa phiên mã của p53 và do đó thúc đẩy sự biểu hiện của AFP. Trong khi, AFP có một vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy tế bào khỏe mạnh thành tế bào ung thư nên tín hiệu IL-6/STAT3 có thể dẫn đến sự phát triển của HCC bằng cách thúc đẩy sự biểu hiện của AFP [10]. Bên cạnh đó, một nghiên cứu trên mô hình chuột HCC khi điều trị bằng napabucasin cho giảm mức độ biểu hiện của STAT 3 đồng thời kéo theo giảm nồng độ AFP, từ đó cho thấy gen STAT có thể có liên quan đến nồng độ AFP và cần được nghiên cứu thêm [11].

Khi cho các siRNA phản ứng với STAT1, hoạt động của mRNA đã giảm trên 90% trong các tế bào ung thư. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng chứng minh biểu hiện protein STAT1 trong các mô có HCC cao hơn hẳn đối các mô bình thường [12]. Buyun Ma và cộng sự (2019) cho thấy biểu hiện của STAT1 cao ở bệnh nhân HCC và phù hợp với kết quả họ phân tích từ bộ dữ liệu trực tuyến Oncomine và GEO (GSE 14520). Nhóm nghiên cứu này cũng chỉ ra mức độ STAT 1 trong tế bào chất của tế bào HCC cao hơn hẳn so với các mô không có khối u, trong khi đó mức độ biểu hiện trong nhân là tương đương nhau [12]. Các nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình chuột đã chứng minh STAT1 có khả năng ức chế khối u chủ yếu thông qua các cơ chế bên trong và bên ngoài khối u, bộ điều hòa chu kỳ tế bào, chất cảm ứng của quá trình chết chu trình tế bào và các gen của hệ thống miễn dịch đã được công nhận là mục tiêu cuối cùng của STAT1. Tuy nhiên một số gen ung thư đã được báo cáo là được điều chỉnh bởi STAT1, có liên quan đến việc thúc đẩy sự phát triển và xâm lấn của khối u, ức chế giám sát miễn dịch và gây kháng trị liệu [13]. Do đó, STAT 1 đóng vai trò có mặt nhiều trong quá trình phát triển ung thư.

STAT3 được coi là gen gây ung thư trong HCC, hoạt động của STAT3 thúc đẩy quá trình chết chu trình tế bào và làm suy giảm sự tăng sinh của một số dòng tế bào ung thư gan trong in vitro và trong các mô hình cấy ghép. Các nghiên cứu đã chứng minh trong các mẫu mô HCC của người và các đại thực bào liên quan đến khối u có sự gia tăng biểu hiện STAT3 cao. Nuclear Tyr-705-phosphoryl hóa STAT3 hiện diện trong 60% các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan không phụ thuộc vào căn nguyên của khối u và có mối tương quan với sự tiến triển của khối u và tiên lượng, tín hiệu IL-6/STAT3 trong tế bào dòng tủy thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào HepG2 hoặc Huh-7 trong in vitro [14]. Những dữ liệu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kích hoạt đồng thời STAT3 trong ngăn mô đệm của HCC. Mặc dù tăng hoạt hóa, không có đột biến gen gây ung thư STAT3 hoặc JAK kích hoạt STAT3 dường như tồn tại trong HCC. Tuy nhiên, khoảng 60% HCA gây viêm mang đột biến hoạt hóa trong gen IL-6st mã hóa thành phần gp130 có trong phức hợp gp130/IL6R [15]. Các đột biến hoạt hóa tương ứng với các đoạn nhỏ trong gp130 kích hoạt tín hiệu IL-6 trong trường hợp không có phối tử. Do đó, yếu tố phiên mã STAT3 được kích hoạt một cách hệ thống, yếu tố này được coi là thúc đẩy quá trình sinh ung thư. Các đột biến trong IL-6st cũng đã được xác định trong HCC, mặc dù với tần suất thấp. Chúng luôn đi kèm với các đột biến β -catenin [15]. Từ các kết quả trên cho thấy STAT 1 và STAT 3 có vai trò quan trọng trong phương pháp chẩn đoán HCC và đây cũng được xem là cơ sở có thể dùng để tầm soát HCC. Ngoài ra, đây cũng là một dữ liệu giúp các nhà nghiên cứu cận lâm sàng có thể sử dụng để tìm ra một liệu pháp điều trị mới trong HCC thông qua hai tín hiệu STAT 1 và STAT3.

5. Kết luận

Ở các tế bào ung thư gan có STAT1 và STAT3, khi nồng độ STAT 1 giảm cho thấy sự phosphoryl hóa Tyr705 của STAT3 (pSTAT3 Tyr705) mạnh hơn sau 2 giờ tiếp xúc IFN- γ nhưng không kéo dài và khi nồng độ STAT3 giảm, IL-6 gây ra tín hiệu STAT1 kéo dài và có sự tác động lẫn nhau của tín hiệu STAT1 và STAT3 khi có mặt IL-6 tiền viêm trong khối u.

Tài liệu tham khảo

1. Jie Liang, Masayuki Nagahashi et al (2013) *Sphingosine-1-phosphate links persistent STAT3 activation, chronic intestinal inflammation, and development of colitis-associated cancer*. Cancer Cell 23(1): 107-120. doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.013. Epub 2012 Dec 27.
2. Gabriella Regis, Sara Pensa et al (2008) *Ups and downs: The STAT1: STAT3 seesaw of Interferon and gp130 receptor signalling*. Semin Cell Dev Biol 19(4): 351-359. doi: 10.1016/j.semcd.2008.06.004. Epub.
3. Khan B, Naseem et al (2019) *Machine learning approaches for liver disease diagnosing*. International Journal of Data Science and Advanced Analytics 1: 27-31.
4. Gowda S Desai et al (2009) *A review on laboratory liver function tests*. The Pan African Medical Journal 3(17).
5. Shamima Akter, Hossain Uddin Shekhar et al (2021) *Application of biochemical tests and machine learning techniques to diagnose and evaluate liver disease*. Advances in Bioscience and Biotechnology DOI: 10.4236/abb.2021.126011.
6. Trần Đình Bình, Phan Ngọc Hải và cộng sự (2012) *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư gan nguyên phát bằng dao Gamma thân tại Bệnh viện trường Đại học Y dược*

- Huế. Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Số 10. DOI: 10.34071/jmp.2012.4.8.
7. Nguyễn Công Long, Đàm Thị Phương (2022) Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2018 - 2019. Tạp chí Y học dự phòng, T.32 S.2 (2022): Số thường kỳ DOI: <https://doi.org/10.51403/0868-2836/2022/594>.
 8. Diehl AM, Potter J et al (1984) Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 86: 632-636.
 9. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N et al (2000) Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: Analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 31(4): 302-308. doi: 10.1097/00004836-200012000-00007.
 10. Xu J, Lin H, Wu G et al (2021) IL-6/STAT3 is a promising therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 11: 760971.
 11. Wang D, Zheng X, Fu B et al (2019) Hepatectomy promotes recurrence of liver cancer by enhancing IL-11-STAT3 signaling. *EBioMedicine* 46: 119-132.
 12. N. Công Long, N. Bá Vượng (2022) Nghiên cứu sự thay đổi AFP, AFP-L3, pivka-ii trước và sau điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Tạp chí Y học Việt Nam, 509(2). <https://doi.org/10.51298/vmj.v509i2.1802>.
 13. Katrin Meissl, Sabine Macho-Maschler et al (2017). *The good and the bad faces of STAT1 in solid tumours Cytokine*. 89: 12-20. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.011. Epub 2015 Nov 26.
 14. Guobin He, Guann-Yi Yu et al (2011) Hepatocyte IKK β /NF- κ B inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress driven STAT3 activation. *Cancer Cell* 17(3): 286-297. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.048.
 15. Sandra Rebouissou, Mohamed Amessou et al (2009) Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 457(7226): 200-204. doi: 10.1038/nature07475. Epub 2008 Nov 19.