

## ĐẦU CỐ

## ĐỘT BIẾN MẤT ĐOẠN GEN LMP1-EBV DẤU HIỆU CHO PHÁT SINH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

Trịnh Thị Hồng Cửa<sup>1</sup>, Trần Ngọc Dung<sup>1</sup>,  
Nguyễn Trung Kiên<sup>1</sup>, Phan Thị Phi Phi<sup>2</sup>, Võ Văn Kha<sup>3</sup>,  
Nguyễn Trịnh Gia Minh<sup>1</sup>, Nguyễn Trần Phương Vy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** EBV là nguy cơ chính gây ung thư vòm mũi họng, với 3 nhóm gen EBV chính có liên quan là EBNA, EBER và LMP, trong đó, gen LMP1-EBV là quan trọng nhất trong bệnh sinh ung thư vòm mũi họng, đặc biệt, tình trạng đột biến mất đoạn trên gen LMP1-EBV liên quan đến sự phát sinh và tiến triển khối u ác tính tại tế bào biểu mô vòm mũi họng ở bệnh nhân ung thư vòm họng có nhiễm EBV. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV ở mô sinh thiết vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 33 mẫu mô sinh thiết khối u vòm của bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư vòm mũi họng có nhiễm EBV. Tiến hành kỹ thuật giải trình tự gen để khảo sát đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV ở tế bào biểu mô vòm mũi họng. **Kết quả nghiên cứu:** Trong 33 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng

khảo sát, tỷ số nam/nữ: 2/1; độ tuổi 41-60 chiếm cao nhất (51,5%), với 57,6% bệnh nhân ung thư ở giai đoạn III; thể mô bệnh học chiếm cao nhất là ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%); 25/33 mẫu mô (75,8%) có đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV và 8/33 (24,2%) mẫu mô chứa các loại đột biến khác mà không có đột biến mất đoạn 30bp. Vị trí đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV là 168266-168295 (343-350), đây là vị trí nhận diện kháng nguyên của EBV tái hoạt ở các bệnh nhân nhiễm EBV. **Kết luận:** Kiểu đột biến mất đoạn 30bp tại vị trí 168266-168295 (343-350) trên gen LMP1-EBV xuất hiện khá cao ở mô sinh thiết khối u của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Bước đầu nhận định có khả năng đặc điểm đột biến này là cơ sở phát sinh ung thư vòm mũi họng ở bệnh nhân.

**Từ khóa:** LMP1-EBV, đột biến gen mất đoạn, ung thư vòm mũi họng

### SUMMARY

#### LMP1-EBV GENE DELETION MUTATIONS SIGNS OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA GENERATION

**Background:** EBV is the main risk for nasopharyngeal cancer, with three main EBV gene groups involved: EBNA, EBER, and LMP, of which the LMP1-EBV gene is the most important in the pathogenesis of nasopharyngeal cancer. In particular, deletion mutations in the

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Hồng Cửa

Email: tthcua@ctump.edu.vn

SĐT: 0919313756

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/7/2024

LMP1-EBV gene are related to the emergence and progression of malignant tumors in nasopharyngeal epithelial cells in nasopharyngeal cancer patients infected with EBV. **Objective:** Describe the characteristics of LMP1-EBV gene mutations in nasopharyngeal biopsy tissue of patients with nasopharyngeal cancer, treated at Can Tho Oncology Hospital. **Materials and methods:** A Cross-sectional descriptive study on 33 nasopharyngeal tumor biopsy tissue samples of patients diagnosed with EBV-infected nasopharyngeal cancer. Doing the gene sequencing techniques to describe the characteristics of LMP1-EBV gene mutations in nasopharyngeal epithelial cells. **Results:** Among 33 nasopharyngeal cancer patients surveyed, the male/female ratio was 2/1; The age group 41-60 accounts for the highest number (51.5%), with 57.6% of cancer patients in stage III; The highest histo-pathological type is non-keratinizing squamous carcinoma (54.6%). There were 25/33 tissue samples (75.8%) with a 30bp deletion mutation in the LMP1-EBV gene and 8/33 (24.2%) tissue samples containing other mutations without the 30bp deletion mutation. The 30bp deletion mutation location on the LMP1-EBV is 168266-168295 (343-350), this is the antigen recognition site of reactivated EBV in EBV-infected patients. **Conclusion:** The 30bp deletion mutation at position 168266-168295 (343-350) on the LMP1-EBV gene appears quite high in tumor biopsy tissue of nasopharyngeal cancer patients. Initially, this mutation may be the basis for the development of nasopharyngeal cancer.

**Keywords:** LMP1-EBV, gene deletion mutation, nasopharyngeal carcinoma.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là khối u ác tính xuất phát chủ yếu từ lớp tế bào

biểu mô phủ vòm mũi họng với các mức độ biệt hóa khác nhau [2]. Sự hiện diện gen LMP1-EBV trong mẫu mô sinh thiết vòm của bệnh nhân UTVMH đã được khẳng định qua kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả ở các nước trên Thế giới (chủ yếu là Đông Nam Á) và tại Việt Nam [3], [5], [7]. Kiểu đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV được xem là kiểu đột biến chủ yếu ở mô sinh thiết bệnh nhân UTVMH [5],[7]. Theo Nguyen-Van D. et al. (2008) và Tang Y.L. et al. (2008), đột biến mất đoạn gen LMP1-EBV có liên quan đến sự phát triển khối u ác tính tại tế bào biểu mô vòm mũi họng ở các bệnh nhân có nhiễm EBV [5],[7], với lý giải rằng, tình trạng đột biến mất đoạn 30bp này có thể đã giúp cho EBV thoát khỏi sự giám sát của tế bào miễn dịch chống EBV, chúng tồn tại và tái hoạt động ở cơ thể túc chủ [5],[7]. Để chứng minh điều này, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu **“Khảo sát đặc điểm đột biến trên gen LMP1-EBV ở mô sinh thiết khối u vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ”**.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vòm mũi họng và điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học xác chẩn là ung thư biểu mô vòm mũi họng các thể; mẫu mô sinh thiết khối u vòm mũi họng có kết quả PCR LMP1-EBV dương tính, không phân biệt tuổi và giới tính.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có kết quả giải trình tự gen LMP1-EBV nhưng không phân tích được, do nhiễu sóng tín hiệu.

**Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ và phòng xét nghiệm Sinh học phân tử Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 12 năm 2018.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang

**Cỡ mẫu:** Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi thu được 108 mẫu mô sinh thiết vòm của các bệnh nhân được xác chẩn là UTMH, bằng kỹ thuật PCR, chúng tôi xác định có 70 mẫu có sự hiện diện gen LMP1-EBV (70/108), trong đó có 33/70 mẫu (n = 33) đạt tiêu chuẩn để thực hiện kỹ thuật giải trình tự và phân tích trình tự nucleotide trên đoạn gen này [1].

**Nội dung nghiên cứu:** Ghi nhận các đặc điểm đối tượng nghiên cứu (gồm giới tính, tuổi, dân tộc, mô bệnh học và giai đoạn bệnh). Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV thông qua kết quả giải trình tự (gồm tỷ lệ kiểu đột biến mất đoạn 30bp, phân tích về số lượng nucleotid bị mất, vị trí nucleotid và acid amin ở đoạn 30bp bị mất ở các mẫu có kết quả đột biến mất đoạn, đồng thời, phân tích vị trí nucleotid và acid amin ở đoạn 30bp không bị

mất ở các mẫu có kết quả không có mất đoạn 30bp để đối chiếu. Ghi nhận thêm các kiểu đột biến khác trên gen LMP1-EBV nghiên cứu.

**Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:**

Số liệu được thu thập theo phiếu đã soạn sẵn; Đặc điểm bệnh nhân được ghi nhận theo hồ sơ bệnh án của bệnh viện; Mẫu mô sinh thiết khối u vòm mũi họng được thu từ khoa giải phẫu bệnh (GPB) của bệnh viện ung bướu Cần Thơ, đã được đối chiếu kết quả xác nhận từ khoa GPB của Bệnh viện K Hà Nội; Thực hiện kỹ thuật PCR xác định sự hiện diện gen LMP1-EBV tại Viện Công nghệ sinh học và thực phẩm, Đại học Cần Thơ và thực hiện kỹ thuật giải trình tự đoạn gen để xác định đột biến gen LMP1-EBV trên hệ thống máy giải trình tự tự động ABI PRISM 3730xl Genetic Analyzer tại phòng thí nghiệm First BASE Laboratory, Malaysia, sử dụng phần mềm Geneious/Bioinformatics solutions for the analysis of molecular sequence data, để phân tích, so trình tự của mẫu nghiên cứu với trình tự của chủng chuẩn EBV B95-8 (Genbank V01555). Phân tích thống kê số liệu thu được bằng chương trình SPSS 18.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng nghiên cứu (n=33)**

Đặc điểm chung của bệnh nhân		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	22	66,7
	Nữ	11	33,3
Độ tuổi	≥ 20	0	0,0
	21-40	9	27,3
	41-60	17	51,5
	>60	7	21,2
Dân tộc	Kinh	30	90,9

	Hoa	1	3,0
	Khơ me	2	6,1
<b>Thể mô bệnh học</b>	Ung thư biểu mô không biệt hóa	15	45,4
	Ung thư biểu mô gai không sừng hóa	18	54,6
<b>Giai đoạn bệnh</b>	I	1	3,0
	II	3	9,1
	III	19	57,6
	IV	10	30,3

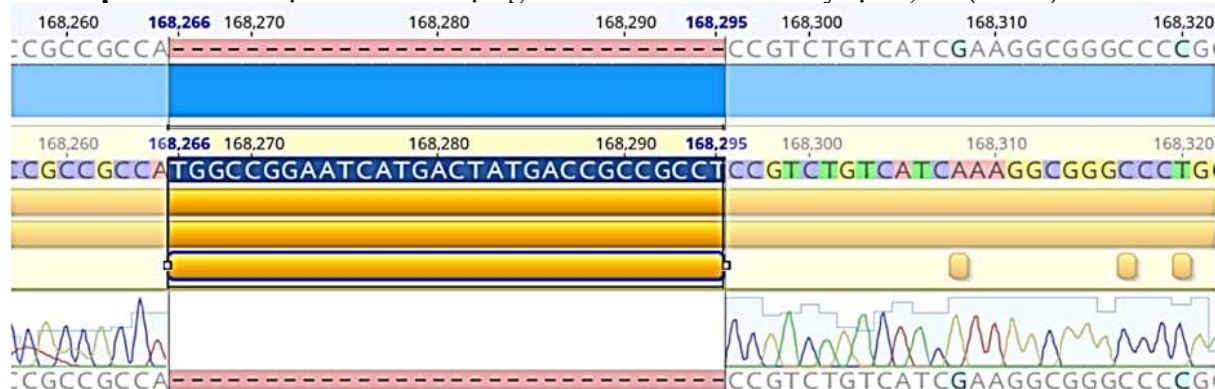
**Nhận xét:** Nam giới chiếm tỷ lệ 66,7%, tỉ số nam/nữ=2/1; 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,5%); 90,9% là dân tộc Kinh; ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%); giai đoạn III (57,6%).

### 3.2. Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng

**Bảng 2. Tỷ lệ đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (n=33)**

<b>Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Kiểu đột biến gen LMP1-EBV	Mất đoạn	25	75,8
	Không mất đoạn	8	33,3

**Nhận xét:** Kiểu đột biến mất đoạn gen LMP1-EBV chiếm tỷ lệ 75,8% (25/33).



**Hình 1. Phân tích đoạn 30bp bị mất trên gen LMP1-EBV ở mẫu nghiên cứu [1]**

**Nhận xét:** Chiều dài mất đoạn trên gen LMP1-EBV là 30bp, vị trí mất đoạn là 168266 - 168295, acid amin mất đoạn là 10 acid amin từ 343-352.

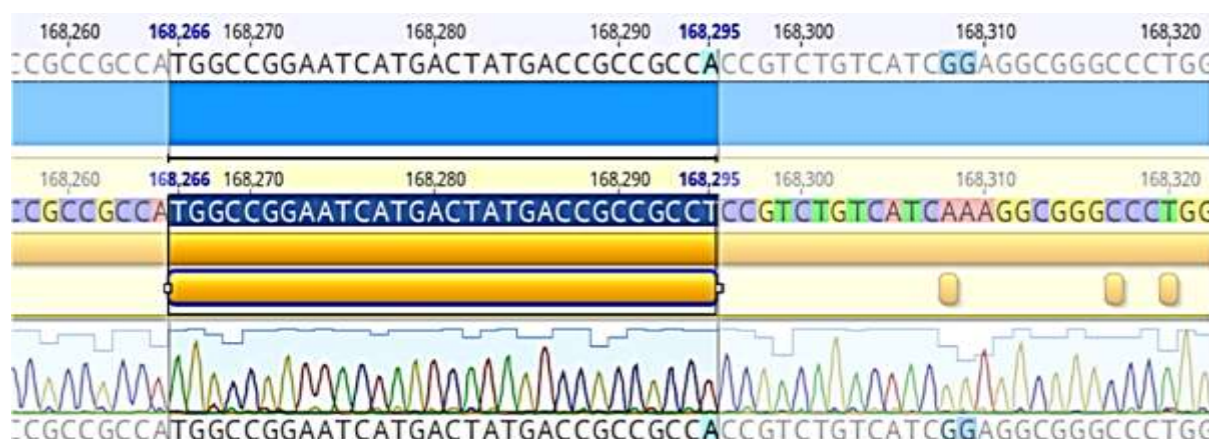
**Bảng 3. Tỷ lệ các thay đổi nucleotide khác trên gen LMP1-EBV ở mẫu nghiên cứu (n = 33)**

<b>Vị trí nucleotide</b>	<b>Thay đổi nucleotide</b>	<b>Thay đổi acid amin</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
168225	A>T	N366Y	100 (33/33)
168268-168269	+T		12,5 (1/8)
168276-168277	+GA		12,5 (1/8)
168295	T>A		100 (8/8)
168308	A>G	Q338R	100 (33/33)

168320	T>C	L334P	97 (32/33)
168320	T>G	L334R	3 (1/33)

**Nhận xét:** Đột biến thay thế nucleotide ở vị trí A168225T (N366Y) và A168308G (Q338R) (100%), T168320C (L334P) (97%) và T168320G (L334R) (3%) trên gen LMP1-EBV có ở tất cả các mẫu nghiên cứu (cả mất đoạn và không mất đoạn 30bp). Riêng ở các

mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp, còn có các thay đổi nucleotid khác: T168295A (8/8 mẫu-100%), 12,5% (1/8) mẫu không mất đoạn 30bp có đột biến thêm 1-2 nucleotide.



**Hình 2. Phân tích mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV**

**Nhận xét:** Các mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV tại vị trí 168266-168295 thấy có sự thay đổi nucleotide tại vị trí T168295A; A168308G (Q338R).

#### IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, trong 33 mẫu mô sinh thiết khối u thu được từ bệnh nhân ung thư vòm mũi họng nghiên cứu, cho thấy phần lớn bệnh nhân là nam giới (66,7%), độ tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,5%), có 90,9% bệnh nhân là dân tộc Kinh; đa số bệnh nhân ở giai đoạn III (57,6%), với thể mô bệnh học là ung thư biểu mô gai không sừng hóa chiếm cao nhất (54,6%); có sự phù hợp về giới tính, độ tuổi và giai đoạn bệnh của bệnh nhân với các nghiên cứu trước [8], [9]. Tuy nhiên, có sự khác biệt về kết quả thể mô bệnh học, kết

quả của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thể mô bệnh học ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%) cao hơn tỷ lệ thể mô bệnh học ung thư biểu mô không biệt hóa (45,4%), đây là thể mô bệnh học mà các nghiên cứu trước đây đều ghi nhận chiếm tỷ lệ khá cao ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (UTVMH), đặc biệt là với các bệnh nhân UTVMH ở các tỉnh phía Bắc-Việt Nam [9]. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm cơ địa và khu vực địa lý của của bệnh nhân UTVMH tại Việt Nam và điều này cũng đã được các y văn trên thế giới đề cập đến.

Bằng kỹ thuật giải trình đoạn gen trên sản phẩm khuếch đại gen LMP1-EBV, chúng tôi đã xác định được tỷ lệ đột biến mất đoạn 30bp là 75,8% (28/33 mẫu) và tỷ lệ không có đột biến mất đoạn 30bp là 24,2% (8/33 mẫu), cho thấy đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1 của EBV là kiểu đột biến chính của

gen này. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu trước [5], [6], [7]. Bên cạnh đó, chúng tôi còn xác định được vị trí mất đoạn 30 bp trên gen LMP1-EBV nằm ở vị trí 168266-168295, đó là vị trí có vùng exon 3 của gen LMP1-EBV (168965-168163). Vị trí 168266-168295 là vùng gen mã hóa cho 10 acid amin từ 343-352, trình tự 10 acid amin này có liên quan đến vùng TES2 (313-386) của đầu carboxyl trên phân tử LMP1-EBV. Điều đặc biệt quan trọng là vị trí đột biến mất đoạn 30bp (343-352) không ảnh hưởng đến vùng hoạt hóa tín hiệu nội bào NFκB (379-384) và TRADD (384-386) của vùng hoạt hóa CTAR2 (351-386) trên phân tử LMP1-EBV, có nghĩa là quá trình sao chép nhân, sự tăng sinh quá mức, sự sống sót, sự biến đổi và rối loạn biệt hóa tế bào biểu mô vòm mũi họng vẫn xảy ra [10]. Nghiên cứu của tác giả Leen et al., (2001) khẳng định có 3 vị trí acid amin trên phân tử LMP1-EBV là trình tự epitope cho tế bào lympho TCD4 nhận diện kháng nguyên, một trong số đó là đoạn acid amin có trình tự TDGGGGHSHDSGHGG (340-354) [4]. Điều này cho phép chúng tôi suy luận rằng, đột biến mất đoạn 30bp (168266-168295) (343-352) đã dẫn đến khả năng mất đoạn acid amin có tính quyết định kháng nguyên (epitope) trên phân tử LMP1-EBV, nếu đây là đoạn rất quan trọng để giúp tế bào TCD4 nhận biết kháng nguyên EBV thì khi mất đoạn gen này, EBV tái hoạt hóa sẽ được bảo vệ, tránh sự nhận biết của các tế bào miễn dịch chống ung thư. Nói cách khác, đây là điều kiện thuận lợi để EBV tồn tại, phát triển và gây biến chuyển ác tính tế bào, từ đó, phát sinh bệnh UTMH trên lâm sàng.

Trên cả 33 mẫu đưa vào nghiên cứu, ngoài vùng trình tự 168266-168295 thì vị trí 168225 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide

A>T với tần suất 100% (33/33) và làm thay đổi acid amin N366Y; vị trí 168308 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide A>G với tần suất 100% (33/33) và làm thay đổi acid amin Q338R; vị trí 168320 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide T>C với tần suất 97% (32/33) làm thay đổi acid amin L334P và riêng 1 mẫu (code 179) thì T>G với tần suất 3% (1/33) cũng làm thay đổi acid amin L334R. So sánh kết quả phân tích các đột biến này trên gen LMP1-EBV với kết quả phân tích từ các nghiên cứu trong và ngoài nước khác, nghiên cứu của Nguyen-Van D et al., (2008) công bố một số vị trí đột biến tương đồng với kết quả của chúng tôi, như các thay đổi ở vị trí nucleotide 168308 và 168320 [5]. Nghiên cứu của Nurhantari et al., (2003) tại Indonesia, cũng có công bố đột biến ở các vị trí nucleotide 168225, 168308 và 168320 trên gen LMP1-EBV [6].

Chúng tôi tiếp tục phân tích trình tự nucleotid từ vị trí 168266-168295 của 8 mẫu không có kiểu đột biến mất đoạn 30bp, kết quả đã ghi nhận được một số thay đổi nucleotide khác, như sau: có 12,5% (1/8) mẫu (mẫu 192) có trình tự nucleotide ở vị trí 168266-168295 khác hẳn trình tự của chủng chuẩn EBV B95-8, chúng tôi phát hiện thêm hiện tượng có thêm 1 nucleotide bị chèn ở giữa vị trí 168268 và 168269 (GC → GTC), tương tự có thêm 2 nucleotide ở giữa vị trí 168276 và 168277 (CA → CGAA), nên tổng chiều dài của đoạn này lên đến 33bp thay vì 30bp. Ngoài ra, còn có thay đổi nucleotide ở vị trí 168295 T>A với tỷ lệ là 100% (8/8). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nurhantari et al., (2003) tại Indonesia ở vị trí 168295 [6]. Tuy nhiên, đột biến thêm từ 1 đến 2 nucleotide của mẫu 192 thì chưa thấy nghiên cứu nào trong và ngoài nước công bố. Đây có thể được xem là một phát

hiện mới về kiểu đột biến gen LMP1-EBV ở các mẫu không có đột biến mất đoạn (168266-168295). Như vậy, chúng tôi có sự thay đổi nucleotide ở vùng gen 168266-168295, là đoạn epitope quan trọng của kháng nguyên EBV cần trình diện cho tế bào miễn dịch. Từ đó, gợi ý về một hướng nghiên cứu mới ở nhóm không có đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV trên bệnh nhân UTMH để góp phần làm rõ thêm bệnh sinh học của bệnh nhân UTMH tại Đồng bằng sông Cửu Long.

## V. KẾT LUẬN

Kiểu đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV tại vị trí đột biến 168266-168295 (343-350) xuất hiện cao trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Bước đầu nhận định đây là cơ sở phát sinh ung thư do đột biến ở vị trí nhận diện kháng nguyên EBV tái hoạt hóa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cua Thi Hong Trinh, Dung Ngọc Tran, Linh Thi Thao Nguyen, Nghia Tin Tran, Minh Trinh Gia Nguyen, Vy Tran Phuong Nguyen, Nhung Thi Hong Vu, Khanh Duy Dang, Kha Van Vo, Hoa Chieu Chau, Phi Thi Phi Phan and Mai Huynh Truc Phuong.** LMP1-EBV gene deletion mutations and HLA genotypes of nasopharyngeal cancer patients in Vietnam. *Pathophysiology*. 2023, 30, 1-12.
2. **Bùi Diệu.** Ung thư vòm mũi họng. Giới thiệu một số bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản y học Hà Nội; 2012:31-47.
3. **Lê Thanh Hà, Nguyễn Linh Toàn, Nguyễn Đình Phúc và Lê Thanh Hòa.** Phân tích cấu trúc gen LMP-1 và mối quan hệ nguồn gốc phả hệ của 34 chủng virus Epstein-Barr từ bệnh nhân ung thư vòm họng ở Việt Nam. *Tạp chí Y-Dược học quân sự* 2014. 2014:18-25.
4. **Leen, A., P. Meij, I. Redchenko, J. Middeldorp, E. Bloemena, A. Rickinson and N. Blake.** Differential Immunogenicity of Epstein-Barr virus latent-cycle proteins for CD4<sup>+</sup> T-helper 1 responses. *Journal of virology*. 2001: 8649-8659. DOI:10.1128/JVI.75.18.8649-8659.2001.
5. **Nguyen-Van D, Enrberg I and Phan-Thi Phi P.** Epstein Barr virus genetic variation in Vietnamese patients with Nasopharyngeal carcinoma: full-length analysis of LMP 1. *Virus Genes*. 2008;37(2):273-281.
6. **Nurhantari, Y., N. Emoto, P. Rahayu and M. Matsuo.** Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia has a low prevalence of the 30-base pair deletion of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Southeast Asia J Trop Med Public Health*. 2003;34(1): 98-105.
7. **Tang, Y.L., J.H. Lu, L. Cao, M.H. Wu, S.P. Peng, H.D. Zhou, C. Huang, Y.X. Yang, Y.H. Zhou, Q. Chen, X.L. Li, M. Zhou and G.Y. Li.** Genetic variations of EBV-LMP 1 from nasopharyngeal carcinoma biopsies: potential loss of T cell epitopes. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*. 2008;(4):110-116.
8. **Đặng Huy Quốc Thịnh.** Hóa-xạ trị đồng thời carcinoma vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng. Luận án tiến sĩ. Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2010.
9. **Nghiêm Đức Thuận.** Liên quan giữa một số gen Epstein Barr Virus với các thể mô bệnh của ung thư vòm họng. *Tạp chí Y học thực hành* (869). 2013;5:125-128.
10. **Tzellos, S. and J.F. Paul.** Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2010;1(2):156-175. DOI:10.3390/pathogens1020156.