

BÀI TỔNG QUAN

**VAI TRÒ CỦA THỤ THỂ AhR (ARYL HYDROCARBON RECEPTOR) ĐỐI VỚI UNG THƯ Ở NGƯỜI CÓ NỒNG ĐỘ DIOXIN CAO**

Lê Thị Kim Dung<sup>1,2,3</sup>, Nguyễn Thị Kim Liên<sup>3,✉</sup>, Nguyễn Huy Hoàng<sup>3</sup>, Nông Văn Hải<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Học Viện quân y, Bộ Quốc phòng

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

✉ Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: [ntkimlienibt@gmail.com](mailto:ntkimlienibt@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13.12.2016

Ngày nhận đăng: 20.3.2017

TÓM TẮT

Thụ thể AhR (Aryl hydrocarbon receptor) là một yếu tố kích hoạt phiên mã được biết đến nhiều nhất như một protein trung gian thúc đẩy phát triển khối u của các chất gây ung thư trong đó có 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD - dioxin). Các tác động gây hại lên sức khỏe con người của dioxin đã được nghiên cứu nhiều và các kết quả đã chỉ ra rằng dioxin tác động lên nhiều mô, cơ quan khác nhau trong đó có hệ thần kinh, hệ thống miễn dịch, hệ sinh sản gây ra các dị tật bẩm sinh và đặc biệt dioxin là nguyên nhân gây nhiều bệnh ung thư. Thụ thể AhR cũng có vai trò trong việc điều hòa các con đường tín hiệu quan trọng trong tế bào bao gồm điều hòa chu trình tế bào và quá trình chết theo chương trình. Thông qua AhR, dioxin ảnh hưởng lên các giai đoạn chính của sự hình thành khối u như giai đoạn khởi đầu, phát triển, tiến triển và di căn. Nghiên cứu trên các khối u ác tính và các dòng tế bào ung thư cho thấy mức độ AhR tăng lên trong nhân. Điều này dẫn đến giả thuyết AhR được hoạt hóa một cách thường xuyên trong khối u và vì vậy, tạo điều kiện thuận lợi cho việc hình thành khối u. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu cũng cho thấy thụ thể AhR có tính đặc trưng khối u cao và sự biểu hiện của AhR vừa có hoạt tính ức chế khối u vừa có hoạt tính kích hoạt hình thành khối u. Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp lại các kết quả nghiên cứu trên thế giới về vai trò của thụ thể AhR trong việc hình thành khối u ở người có nồng độ dioxin cao. Các thông tin về sự ảnh hưởng của AhR lên sự hình thành và phát triển các khối u khác nhau sẽ là những thông tin hữu ích cho việc phát triển các liệu pháp điều trị thông qua thụ thể AhR đem lại hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: Thụ thể AhR, bệnh ung thư, dioxin, sự hình thành khối u, ức chế khối u.

MỞ ĐẦU

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD - dioxin) là một trong các hợp chất bền vững, có tác động gây độc trên người và động vật theo một cơ chế phản ứng chung thông qua thụ thể trung gian AhR (aryl hydrocarbon receptor - AhR). Các tác động gây hại cho sức khỏe của dioxin bao gồm các tác động lên hệ thần kinh, hệ miễn dịch làm teo bạch huyết, làm gián đoạn các tín hiệu nội tiết, tác động lên hệ tim mạch, xương, da, tuyến sinh dục và các thông số sinh sản (White, Birnbaum, 2009). Đối với con người dường như có sự nhạy cảm hơn với các tác động gây hại cho sức khỏe của dioxin như dễ mắc các bệnh ung thư và thậm chí là tử vong. Các kết quả sinh hóa cụ thể ở người trưởng thành phơi nhiễm với

dioxin cho thấy có sự gia tăng biểu hiện các gen mã hóa cho các enzyme chuyển hóa thuốc ở gan như các cytochrome P450 CYP1A1, CYP1A2 (có thể gắn vào dioxin và cô lập dioxin), CYP1B1, glutathione S-transferase (GST), uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT), aldehyde dehydrogenase (ALDH) và một số enzyme khác tham gia vào quá trình chuyển hóa (White, Birnbaum, 2009). Sự biểu hiện của các gen mã hóa cho các enzyme này thay đổi ở các loài khác nhau và thay đổi ở các cá thể khác nhau trong cùng một loài thông qua thụ thể kích hoạt phiên mã AhR của các gen này.

Thụ thể AhR là một yếu tố kích hoạt phiên mã liên quan đến điều hòa các phản ứng sinh học với

các độc tố dioxin trong đó có các halogen thơm (halogenated aromatics - HA), hydrocarbon thơm (aromatic hydrocarbon - AH). Thụ thể AhR là yếu tố hoạt hóa phiên mã hình thành nên phức hợp với protein ARNT trong nhân (the AhR nuclear translocator - ARNT) làm nhiệm vụ hoạt hóa biểu hiện gen thông qua phản ứng với các yếu tố độc hại dioxin (dioxin responsive elements - DRE) nằm trên promoter của các gen đáp ứng với các hóa chất độc hại. Thụ thể AhR được biểu hiện mạnh ở nhiều cơ quan và tế bào, ngày càng có nhiều dẫn chứng về vai trò quan trọng của AhR trong tế bào hồng cầu và tế bào bị bệnh. Thụ thể AhR được biểu hiện trong nhiều loại khối u, trong các dòng tế bào ung thư và chức năng của thụ thể đã được xác định trong các nghiên cứu can thiệp RNA, ức chế hoặc biểu hiện quá mức gen (Safe *et al.*, 2013). Các kết quả nghiên cứu làm bất hoạt gen *AhR* cho thấy sự giảm phát triển/sự xâm lấn cũng như sự di căn của các dòng tế bào ung thư. Trong nghiên cứu *in vivo* trên chuột biểu hiện quá mức hoạt động của thụ thể AhR làm tăng ung thư gan và dạ dày, các kết quả này cho thấy vai trò gây ung thư của AhR. Ngược lại, ở chuột bị bất hoạt gen AhR có sự phát triển các khối u ở đại tràng và gan dẫn đến sự gia tăng ung thư. Các kết quả này cho thấy thụ thể AhR có thể biểu hiện hoạt tính ức chế hình thành khối u trước khi khối u được hình thành. Phân tử AhR cũng có thể tăng cường hoặc ức chế khối u, những tác động này có tính đặc hiệu khối u rất cao (Safe *et al.*, 2013).

Các thụ thể AhR cũng được biết đến là yếu tố hoạt động như một bộ điều chỉnh chức năng của niêm mạc và có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch thông qua các thay đổi trong biểu hiện gen, kết dính tế bào, sản xuất mucin và cytokine. Nghiên cứu của Davis *et al.* (2001) đã chỉ ra rằng hoạt động của AhR có thể tác động lên một số chức năng quan trọng của tế bào như điều hòa sự tăng trưởng của tế bào bình thường và tế bào ung thư, tác động trực tiếp lên các protein tham gia vào chu kỳ tế bào, các yếu tố tham gia vào quá trình chết theo chương trình (Davis *et al.*, 2001). Vai trò của AhR trong sự phát triển và chức năng của tế bào T làm trung gian hoặc điều hòa miễn dịch tự miễn và miễn dịch khối u như các tế bào trợ giúp T (Th<sub>17</sub>) và tế bào điều hòa T đã được chứng minh (Apetoh *et al.*, 2010; Quintana *et al.*, 2010). Nghiên cứu của Wu *et al.* (2011) chứng minh một chức năng quan trọng khác liên quan đến hệ thống miễn dịch của AhR đó là sự điều tiết viêm nhiễm phụ thuộc vào đại thực bào.

Cho đến nay, một số nghiên cứu về vai trò của

thụ thể AhR trong phản ứng với các hóa chất độc hại gây bệnh ung thư đã được tiến hành. Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp một số kết quả nghiên cứu đã được công bố trên thế giới về vai trò của thụ thể AhR đối với một số bệnh ung thư. Những thông tin tổng hợp trong bài báo này sẽ góp phần hiểu rõ hơn về một trong những nguyên nhân gây ung thư của dioxin thông qua thụ thể AhR.

### **Dioxin và vai trò của thụ thể AhR đối với sức khỏe**

Dioxin là các hợp chất gây ô nhiễm môi trường rất phổ biến trong sản xuất như các sản phẩm phụ của nhiều ngành công nghiệp như tẩy trắng giấy, nhuộm dệt, sản xuất hóa chất, thuốc trừ sâu và hệ thống đốt chất thải, trong khói thuốc lá (Tischkau, Mukai, 2009). Dioxin bao gồm các hợp chất polychloro-dibenzo-dioxin và các hợp chất poly-chloro-dibenzo-furan có độc tính khác nhau, trong đó hợp chất dioxin độc hại nhất đối với con người là 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (Nguyen, Bradfield, 2008).

Thụ thể AhR đóng vai trò trung gian then chốt trong việc phản ứng với một loạt các chất độc hại như các polyhalogen, polycyclic aromatic hydrocarbon, trong đó có TCDD (Pohjanvirta, 2012). Các phản ứng này bao gồm sự ức chế miễn dịch, sự kết hợp tuyến ức, rối loạn nội tiết, hội chứng giảm cân không có nguyên nhân, tăng sinh các tế bào biểu bì (keratinocyte), khiếm khuyết khi sinh và sinh ung thư (Poland, Knutson, 1982). Trong báo cáo tổng hợp của White, Birnbaum (2009) cũng chỉ ra các tác động thông qua thụ thể trung gian AhR có ảnh hưởng rất lớn lên động vật có xương sống đặc biệt là con người. Thụ thể AhR đóng vai trò yếu tố sao chép và cơ chế hoạt động thụ thể AhR là gắn vào trình tự DRE (dioxin response element, yếu tố phản ứng với dioxin) trên vùng promoter của các gen đích và làm tăng biểu hiện của các gen này (Sherr, 2011; Tanos *et al.*, 2012). Vì vậy, khi xâm nhập vào cơ thể, các dioxin gắn trực tiếp vào thụ thể AhR, kích hoạt sự chuyển hóa các hóa chất xâm nhập (xenobiotic), kích thích sự biến đổi histone (một bước quan trọng trong quá trình methyl hóa DNA) và cuối cùng là hình thành nên khối u (Tsay *et al.*, 2013).

### **Vai trò của thụ thể AhR đối với ung thư**

Hanahan, Weinberg (2011) đưa ra 6 dấu hiệu của ung thư trong đó giúp hiểu rõ hơn và cho thấy sự phức tạp của sinh học khối u. Những dấu hiệu này bao gồm duy trì tín hiệu tăng dần, chống lại sự chết

của tế bào, cho phép sao chép không ngừng, gây ra sự hình thành mạch, trốn tránh sự tăng trưởng và kích hoạt sự xâm lấn và di căn.

AhR đóng vai trò quan trọng trong nhiều dấu hiệu của ung thư. Vai trò của AhR trong chu trình tế bào, chết theo chương trình và sự phát triển khối u thông qua tác động của nó đối với sự gia tăng tế bào và di căn (Formosa *et al.*, 2017). AhR kích thích sự gia tăng tế bào bằng cách ảnh hưởng đến chu kỳ tế bào (Shimba *et al.*, 2002). Các bằng chứng cho thấy DNA gắn vào AhR là cần thiết cho sự phát triển tế bào. Phân tích vai trò của AhR trong chu trình tế bào cho thấy 10% tế bào đang biểu hiện quá mức AhR khi ở giai đoạn S và không có, khi ở giai đoạn G2/M, trong khi ở tế bào đối chứng 10% ở giai đoạn G2/M và không có trong giai đoạn S. Thêm vào đó, nghiên cứu trên 111 gen thấy rằng có sự tăng lên 4 đến 5 lần của các yếu tố sao chép DP2, yếu tố nhân bản C38 (RFC38) và tế bào phát triển kháng nguyên nhân (proliferation cell nuclear antigen - PCNA), yếu tố nhân bản trong tế bào biểu hiện quá mức AhR. AhR cũng có thể kích thích sự phát triển của khối u thông qua phản ứng của nó với các oncogen khác nhau. Các dòng chuột có đáp ứng với AhR có sự nhạy cảm cao hơn với sự phát triển ung thư (Beebe *et al.*, 1993). Ramakrishna, Anderson (1998) phát hiện ra rằng mức độ của protein K-Ras-p21 trên màng ở phổi chuột đạt cao nhất ở các chủng chuột có đáp ứng cao với AhR. Khi cho chuột có đáp ứng cao với AhR tiếp xúc với TCDD đã cảm ứng K-Ras-p21 tăng gấp 3 lần so với chuột không có đáp ứng với AhR (Ramakrishna, Anderson, 1998). Sự phơi nhiễm với các hóa chất độc hại (HA) có liên quan đến sự gia tăng tế bào u bạch cầu. Nghiên cứu trên các dòng tế bào bạch cầu ung thư cho thấy dioxin làm giảm sự chết theo chương trình (Vogel *et al.*, 2007).

Vai trò của AhR với sự xâm lấn mô và di căn, các dẫn chứng cho thấy AhR trung gian điều hòa sự tiếp xúc tế bào bằng việc kích thích sự di cư và chuyển đổi của biểu mô sau khi tiếp xúc với TCDD (Dietrich, Kaina, 2010). Quá trình xâm lấn và di căn là một quá trình phức tạp trong đó có sự suy thoái của matrix ngoại bào và màng cơ sở đây là một bước quan trọng cho phép tế bào được di cư (Peng *et al.*, 2009a). Dioxin sau khi gắn vào AhR kích hoạt tái cấu trúc của tế bào biểu mô bằng cách giảm sự kết dính tế bào với tế bào (Diry *et al.*, 2006). Chất độc có thể ảnh hưởng đến nguyên bào sợi phổi, các tế bào sản xuất collagen và các matrix ngoại bào. Nghiên cứu trên nguyên bào sợi phổi nguyên phát

trên chuột đã xóa một phần gen (knockout) *AhR* cho thấy các tế bào *AhR*<sup>-/-</sup> có khả năng sống sót thấp hơn và tăng sinh enzyme phân cắt và như vậy AhR có một vai trò quan trọng trong việc giảm kết dính tế bào dẫn đến sự gia tăng tính di động và xâm lấn của tế bào ung thư (Rico *et al.*, 2011). Nghiên cứu vai trò của AhR trong việc điều chỉnh tăng trưởng và sự di căn của các tế bào ung thư cho thấy AhR vừa có vai trò ức chế khối u vừa có vai trò của một oncogen tùy thuộc vào loại tế bào. Khi AhR bị làm bất hoạt có sự giảm phát triển tế bào ung thư da (Barretina *et al.*, 2012), tế bào ung thư bàng quang (Portal-Nunez *et al.*, 2012), tế bào u xơ tử cung (Dever, Opanashuk, 2012), tế bào ung thư tuyến tiền liệt (Tran *et al.*, 2013), giảm sự biểu hiện của yếu tố phát triển nguyên bào sợi và osteopontin trong tế bào ung thư phổi (Wang *et al.*, 2009; Chuang *et al.*, 2012). Khi AhR bị làm bất hoạt trong tế bào ung thư đầu và cổ HN30, có sự giảm di căn của tế bào kích thích huyết thanh liên quan đến sự điều hòa xuôi dòng của interleukin-6 (IL-6), điều này thể hiện hoạt động và thúc đẩy tăng trưởng ở nhiều dòng tế bào ung thư (DiNatale *et al.*, 2011; 2012). Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* trên chuột mang gen *AhR*<sup>-/-</sup> cho thấy có sự gia tăng hình thành các khối u manh tràng và đại tràng (Kawajiri *et al.*, 2009). Nghiên cứu của Fan *et al.* (2010) cho thấy AhR có hoạt tính ức chế khối u đối với các tế bào ung thư đại trực tràng và ung thư gan. Khi làm bất hoạt gen *AhR* trong tế bào ung thư đại trực tràng H508, không có sự ảnh hưởng lên sự phát triển của các tế bào này (Xie *et al.*, 2012).

Vai trò của AhR và sự hình thành mạch máu mới để cung cấp chất dinh dưỡng và oxy để hỗ trợ sự gia tăng các tế bào khối u. Sự hình thành mạch đóng vai trò chìa khóa trong quá trình tiến triển và phát triển của hầu hết các loại khối u thể rắn. Sự phát triển của các tế bào mạch nội mạng được kiểm soát bởi một loạt các yếu tố sao chép, các cytokine, các yếu tố tăng trưởng cơ bản giống nguyên bào sợi, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor - VEGF). Sử dụng chuột knockout gen AhR, Roman *et al.* (2009) đã chứng minh rằng sự hình thành mạch được điều chỉnh bởi AhR thông qua hoạt động của VEGF.

Vai trò của AhR trong hình thành khối u (Hình 1; Bảng 1) đã được nghiên cứu trong ung thư vú, ung thư gan, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư não, ung thư xương và ung thư da (Knerr, Schrenk, 2006; Dietrich, Kaina, 2010; Safe *et al.*, 2013). Nghiên cứu mức độ biểu hiện của AhR trong 967 dòng tế bào ung thư khung xương chậu, thực

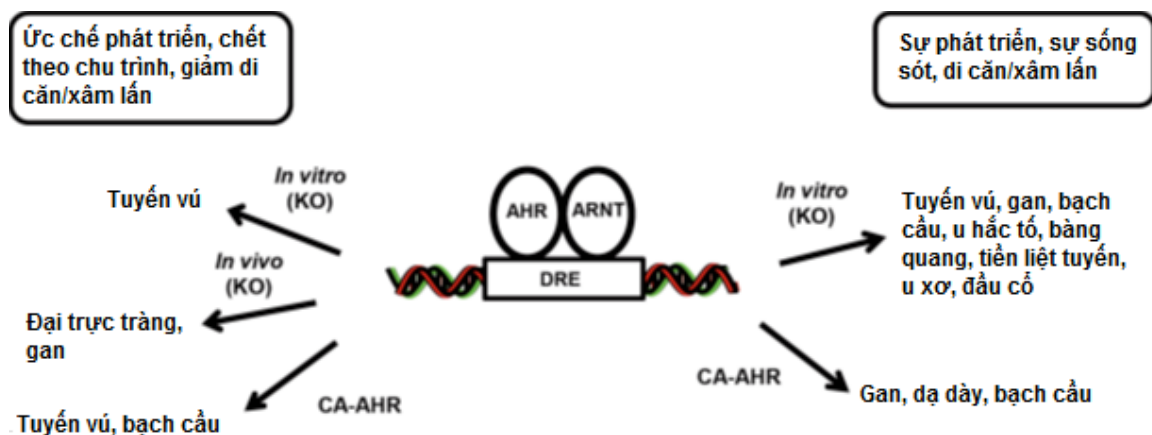
quản, tụy, gan cho thấy có sự biểu hiện ở mức độ cao, tuy nhiên ở nhiều phân type của tế bào bạch cầu lại có sự biểu hiện ở mức độ thấp của AhR (O'Donnell *et al.*, 2012). Mức độ cao của AhR cũng được quan sát ở các bệnh nhân có khối u tuyến giáp, đại tràng, tụy, dạ dày và các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, đường tiết niệu, phổi, thực quản so với ở các mô bình thường. Vị trí biểu hiện của thụ thể AhR cũng khác nhau trong tế bào chất và trong nhân ở các mô khác nhau (Gramatzki *et al.*, 2009; Jaffrain-Rea *et al.*, 2009; Gluschnaider *et al.*, 2010; Ishida *et al.*, 2010; Portal-Nunez *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012). Ở các khối u đường tiết niệu, có mối liên hệ giữa sự tăng biểu hiện của protein AhR trong nhân và sự tăng trưởng của khối u, vì vậy mức độ cao của AhR trong nhân có thể tiên đoán cho cấp độ của khối u (Portal-Nunez *et al.*, 2012). Nghiên cứu *in vivo* ở chuột bị ung thư da đã được knockout gen *AhR* cho thấy có sự thiếu hụt CYP1A2 và sự hình thành ung thư do các chất gây ung thư BaP gây ra (Shimizu *et al.*, 2000). Ở chuột bị knockout gen *ARNT*, khối u da gây ra bởi các hóa chất gây ung thư đã được ngăn ngừa hoàn toàn (Shi *et al.*, 2009). Như vậy, AhR có thể tác động lên việc hình thành khối u không chỉ bằng cách trực tiếp tác động lên tế bào ung thư mà còn thông qua hệ miễn dịch (Opitz *et al.*, 2011).

**Vai trò của thụ thể AhR đối với ung thư phổi**

Ung thư phổi là ung thư gây chết đứng thứ ba trên thế giới (Siegel *et al.*, 2012). Khi được phát hiện sớm, phẫu thuật cắt bỏ khối u cho tỷ lệ khỏi bệnh cao. Hiểu biết về phân tử trong sinh bệnh ung thư có

thể phát hiện các chỉ thị mới cho việc phát hiện sớm hoặc có các liệu pháp điều trị. Cơ chế phổ biến nhất của ung thư phổi là quá trình viêm mãn tính và các khuyết tật trong khả năng sửa chữa DNA ở các tế bào biểu mô trung tâm và đường thở nhỏ. Các hóa chất gây ung thư trực tiếp ảnh hưởng bằng cách gắn vào thụ thể tế bào là AhR. Các thụ thể AhR được hoạt hóa tác động đến nhiều quá trình như sự hình thành khối u, sự hình thành các đoạn DNA gắn với một chất gây ung thư, sự viêm, sự tăng sinh tế bào và mất đi sự kết dính tế bào. Vì vậy, thụ thể AhR có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc gây ra ung thư phổi ở người tiếp xúc với hóa chất độc hại (Hình 2). Hiểu biết về vai trò của AhR trong khối u phổi có thể xác định các chỉ thị cho sự chẩn đoán sớm và tiên lượng khả năng mắc ung thư phổi và các liệu pháp mục tiêu mới cho điều trị.

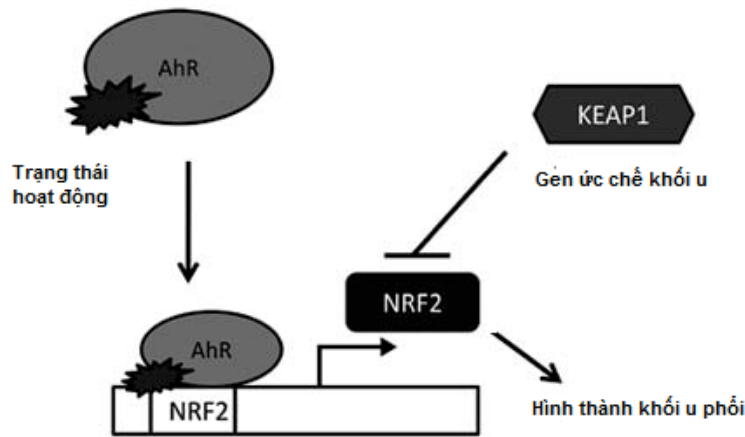
AhR được biểu hiện ở tất cả các mô và được biểu hiện cao trong gan, mô mỡ, tế bào biểu mô cuống phổi. AhR được biểu hiện cao ở tế bào biểu mô cuống phổi, nên AhR có nguy cơ cao gây ung thư phổi do ảnh hưởng đến sự sinh sôi và phát triển cũng như sự phân hóa tế bào, sự tương tác kết dính tế bào, sự biểu hiện cytokine, sự sản xuất mucin và sự chuyển hóa các hóa chất (Wong *et al.*, 2010; Chiba *et al.*, 2011a). AhR đóng vai trò trong bệnh viêm phế quản mãn tính làm tăng sản xuất mucin (Chiba *et al.*, 2011b), trong bệnh hen suyễn và bệnh nghẽn phổi (COPD) được điều hòa bởi các tế bào T (Quintana *et al.*, 2008) có vai trò quan trọng trong việc phát triển thành ung thư phổi.



Hình 1. Vai trò của AhR trong việc hình thành khối u ở các cơ quan khác nhau (Safe *et al.*, 2013).

**Bảng 1.** Sự biểu hiện của AhR trong các khối u khác nhau (Safe *et al.*, 2013).

Mô	Sự biểu hiện của AhR	Tài liệu tham khảo
Tụy	14/15 khối u có sự biểu hiện từ trung bình đến cao của AhR trong tế bào chất	Koliopoulos <i>et al.</i> , 2002
Tiền liệt tuyến	Các khối u có sự biểu hiện cao của AhR trong tế bào chất và nhân	Gluschnaider <i>et al.</i> , 2010
Đường tiết niệu	Các khối u có sự biểu hiện cao của AhR trong tế bào chất và nhân	Ishida <i>et al.</i> , 2010
Phổi	Các khối u phổi và ung thư phế quản có sự biểu hiện cao của AhR	Portal-Nunez <i>et al.</i> , 2012
Thực quản	Các khối u có sự biểu hiện cao của AhR	Zhang <i>et al.</i> , 2012
Tuyến yên	Các khối u có sự biểu hiện yếu của AhR	Jaffrain-Rea <i>et al.</i> , 2009
Não	Biểu hiện của AhR trong cả khối u và trong mô bình thường	Gramatzki <i>et al.</i> , 2009



**Hình 2.** Vai trò của thụ thể AhR trong việc gây ra ung thư phổi ở người tiếp xúc với hóa chất độc hại (Tsay *et al.*, 2013).

Ở các dòng tế bào ung thư biểu mô phổi sau khi phơi nhiễm với hóa chất gây ung thư cho thấy sự biểu hiện của gen *CYP1A1* và các DNA gắn với chất gây ung thư (BaP-DNA) tăng lên ở các dòng tế bào của nữ giới so với nam giới (Uppstad *et al.*, 2011). Ở các trường hợp đối chứng cho thấy nữ giới có cùng mức độ tiếp xúc với hóa chất với nam giới có nguy cơ mắc ung thư phổi cao hơn, với nguy cơ mắc ung thư biểu mô cao hơn (Patel *et al.*, 2004). Những khác biệt này có thể là do biến động trong việc hoạt hóa thụ thể estrogen (estrogen receptor - ER). Trong khi đối với thụ thể AhR được hoạt hóa bởi dioxin, phức hợp AhR/ARNT trực tiếp liên kết với tiểu phần ER- $\alpha$  và ER- $\beta$  dẫn đến sự giảm mạnh ER- $\alpha$  và ER- $\beta$  nội sinh (Ohtake *et al.*, 2007). Vì vậy, sự điều hòa tín hiệu estrogen có thể là chìa khóa để hiểu biết sự khác biệt trong nguy cơ ung thư phổi giữa nữ giới và nam giới.

Bên cạnh đó, osteopontin là một glycol-phosphoprotein được tiết bởi các tế bào biểu mô biến đổi ác tính và được nghiên cứu như một chỉ thị cho sự tiến triển và di căn của ung thư phổi (Cui *et al.*, 2009). Mức độ osteopontin được tìm thấy giảm đáng kể sau phẫu thuật cắt bỏ ở các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC) (Blasberg *et al.*, 2010a). Vai trò của osteopontin trong sinh bệnh học là chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng sự biểu hiện của các đồng phân osteopontin khác nhau dẫn đến mức độ khác nhau trong tăng sinh, sự di căn, sự tiết VEGF so với các dòng tế bào NSCLC đối chứng (Blasberg *et al.*, 2010b; Goparaju *et al.*, 2010). Chuang *et al.* (2012) đã chứng minh rằng ở 72 mẫu ung thư phổi có 79% có biểu hiện AhR cao và cũng có biểu hiện osteopontin cao. Kết quả thu được tương tự khi sàng lọc trên các dòng tế bào ung thư phổi H1355. Hơn

nữa, dùng một hệ thống phân tích với thụ thể luciferase, các tác giả cũng chứng minh cả hai thụ thể AhR độc lập và kích hoạt bởi hóa chất đều hoạt hóa vùng promoter của osteopontin và làm tăng biểu hiện của osteopontin.

Vai trò của AhR gây ra ung thư phổi khởi đầu thông qua cytochrome P450 đã được nghiên cứu trên các tế bào ung thư biểu mô tuyến, tế bào biểu mô bình thường và các tế bào biểu mô phế quản (Lin *et al.*, 2003). Kết quả nghiên cứu cho thấy trong số 107 dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến trong thí nghiệm có 49 dòng có mức độ biểu hiện cao của AhR, 52 dòng có mức độ biểu hiện cao của CYP1B1, 40 dòng có biểu hiện CYP1A1. Đáng chú ý là trong 57 dòng tế bào ung thư biểu mô với các đặc trưng của ung thư phế quản (brochioalveolar carcinoma - BAC), mức độ biểu hiện cao nhất của AhR và CYP1B1 được tìm thấy trong các mẫu hỗn hợp có các đặc điểm xâm lấn, tiếp theo là các tế bào ung thư phế quản không xâm lấn và biểu hiện thấp nhất ở các tế bào bình thường. Điều này chỉ ra rằng sự xâm lấn cũng có liên quan đến sự biểu hiện của AhR.

Một cơ chế khác được đề xuất cho tác động của AhR lên ung thư phổi là việc sản xuất các đoạn DNA gắn với chất gây ung thư thông qua trung gian AhR. Các enzyme phụ thuộc AhR được cảm ứng làm tăng tần suất của các đoạn DNA gắn với chất ung thư được tìm thấy ở chuột bị ung thư phổi đáp ứng AhR (Nerurkar *et al.*, 1996). Một nghiên cứu khác cho thấy sự hoạt hóa AhR và cảm ứng CYP1A1 là cần thiết đối với việc hình thành các đoạn DNA gắn với chất gây ung thư được cảm ứng bởi BaP và tăng hoạt động chết theo chương trình trong tế bào ung thư người (Revel *et al.*, 2003). Nghiên cứu xử lý với resveratrol (một loại phenol tự nhiên) đàn áp hoạt động gây ung thư của BaP cho thấy sự giảm hình thành các đoạn DNA gắn với chất gây ung thư và sự chết theo chương trình trong các mô phổi của chuột (Revel *et al.*, 2003). Trái lại, nghiên cứu trên chuột knockout gen AhR cho thấy khi xử lý với BaP làm tăng các đoạn DNA gắn với chất gây ung thư và sự chuyển hóa BaP trong mô phổi so với chuột đối chứng (Sagredo *et al.*, 2006). Điều này có thể được giải thích là do sự chuyển hóa BaP có thể hoạt động thông qua con đường không phụ thuộc AhR làm tăng các đoạn DNA gắn với chất ung thư ở chuột bị knockout gen *AhR*.

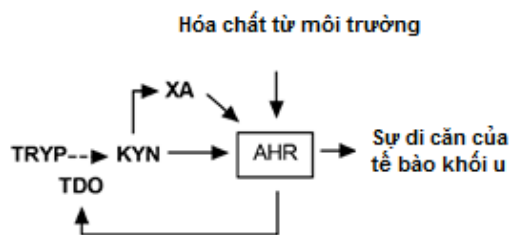
Một nghiên cứu gần đây cũng cho thấy vai trò của AhR trong sự hình thành khối u phổi (Li *et al.*, 2017). Nghiên cứu miễn dịch của 200 mô NSCLC cho thấy mức độ của Rel A và IL6 trong nhân

trương quan với mức độ AhR trong nhân và trong tế bào chất (Chen *et al.*, 2012). Khi AhR được biểu hiện quá mức cũng có sự tăng của Rel A trong nhân kết quả là làm tăng điều hòa biểu hiện của IL6 điều này rất quan trọng đối với sự hình thành khối u phổi (Dalwadi *et al.*, 2005; Gao *et al.*, 2007). Một cơ chế khác cho việc hình thành ung thư phổi được điều khiển bởi AhR trong viêm mãn tính dẫn đến ung thư là làm tăng mức độ của COX2 và PGs (Walser *et al.*, 2008). Kết quả này là hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu miễn dịch trên các mẫu NSCLC (Yoshimatsu *et al.*, 2001). Nghiên cứu tiền lâm sàng ở các bệnh nhân NSCLC cũng cho thấy sự tăng mức độ của COX2 với sự sống còn và tình trạng nặng của bệnh (Brown, DuBois, 2004). Các chất ức chế COX2 chọn lọc cũng cho thấy sự tăng hiệu quả của hóa trị và có thể ức chế sự hình thành mạch (Brown, DuBois, 2004). Nghiên cứu *in vitro* với nguyên bào sợi phổi ở người cho thấy AhR đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự tiếp xúc với hóa chất độc hại trong con đường cảm ứng COX2 và PG (Martey *et al.*, 2005). Các nghiên cứu này chứng minh rằng TCDD cảm ứng sản xuất COX2 trong nguyên bào sợi phổi ở người. Vai trò của AhR trong viêm mãn tính vẫn chưa được làm sáng tỏ.

#### Vai trò của thụ thể AhR với ung thư vú

Môi trường và chế độ ăn uống là những yếu tố nguy cơ gây ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú. Không tính đến các ung thư về da do môi trường, ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt đang là hai loại ung thư phổ biến nhất hiện nay chiếm khoảng 28% các ca mắc mới (Siegel *et al.*, 2013). Sự gia tăng của các ca mắc mới ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt có thể là do tiếp xúc với hóa chất gây ung thư (Jemal *et al.*, 2003). Nghiên cứu cho thấy một mối liên hệ chặt chẽ giữa mức độ biểu hiện của AhR và ung thư tuyến vú (Yang *et al.*, 2008; Al-Dhfyan *et al.*, 2017). Mức độ biểu hiện cao của AhR được tìm thấy ở các dòng tế bào ung thư vú ác tính so với mức độ thấp ở các dòng tế bào biểu mô tuyến vú sơ cấp và các dòng tế bào ung thư giai đoạn sớm (Yang *et al.*, 2008). Trong tế bào ung thư tuyến vú, AhR được hoạt hóa bởi các hóa chất từ bên ngoài môi trường và TDO (tryptophan 2,3-dioxygen) - một sản phẩm trung gian của con đường chuyển hóa kynurenine (KYN), đồng thời các hóa chất này làm tăng cường hoạt động của AhR dẫn đến sự di căn của các tế bào khối u (Hình 3). Các đa hình trên gen AhR có liên hệ với việc tăng nguy cơ mắc ung thư vú (Long *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2007).





**Hình 3.** Vai trò của AhR trong sự di căn của tế bào ung thư vú (Novikov *et al.*, 2016). TRYP: tryptophan; KYN: kynurenine; XA: xanthurenic acid; TDO: tryptophan 2,3-dioxygen.

Đối với các tế bào ung thư vú có ER (+), có hai con đường chính được tác động bởi dioxin, con đường cảm ứng CYP1A1/CYP1B1 làm tăng sự chuyển hóa oxy hóa của E2 và con đường hoạt hóa các proteasome bởi AhR và điều hòa xuôi dòng ER $\alpha$ . Con đường thứ hai cho thấy dioxin cảm ứng phản ứng của phức hợp AhR với ER $\alpha$ , tiếp theo đó là sự gia tăng liên kết của protein ubiquitin với protein cơ chất của ER $\alpha$  và sự phân giải bởi các proteasome (Wormke *et al.*, 2003). Cả hai con đường đều dẫn đến sự cạn kiệt của ER và E2. Sự hoạt hóa bởi hormon của một số gen phản ứng với E2 trong các tế bào ung thư vú có ER(+) cũng liên quan đến phức hợp ER $\alpha$ -Sp1 bao quanh vùng promoter giàu GC và bị dioxin ức chế thông qua sự phân ly cạnh tranh của phức hợp ER $\alpha$ -Sp1 vì AhR gắn vào cả hai protein (Khan *et al.*, 2006; Safe, Kim, 2008). Đây là con đường quan trọng đối với các gen bị ức chế bởi AhR-ER $\alpha$ . Sự ức chế bởi AhR-ER $\alpha$  rõ ràng đóng vai trò chống ung thư đối với các hóa chất độc hại như dioxin đồng thời cũng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư vú có ER(+). Tuy nhiên, đối với các tế bào ung thư vú có ER(-) cho thấy AhR được biểu hiện ở hầu hết các tế bào ung thư vú có ER(-) (Wang *et al.*, 1995).

### Vai trò của thụ thể AhR với ung thư tuyến tiền liệt

Ung thư tuyến tiền liệt phổ biến thứ hai trên thế giới (Ferlay *et al.*, 2013). Mặc dù có nhiều nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học, nguyên nhân của ung thư tuyến tiền liệt vẫn chưa sáng tỏ. Một số yếu tố môi trường được xác định là có vai trò trong việc hình thành ung thư tuyến tiền liệt bao gồm các yếu tố dinh dưỡng như lycopene, khói thuốc lá (Huncharek *et al.*, 2010), các hóa chất gây rối loạn tổng hợp nội tiết (Soto, Sonnenschein, 2010) trong đó có dioxin (Chang *et al.*, 2014).

Nghiên cứu cho thấy ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen, do hầu hết ung thư tuyến tiền liệt ban đầu đáp ứng với liệu pháp điều trị thiếu hụt androgen sau đó bệnh nhân không đáp ứng với điều trị và phát triển ung thư tuyến tiền liệt do nội tiết tố (HRPC - hormone refractory prostate cancer). Nhiều cơ chế liên quan đến tín hiệu tiếp nhận thông qua thụ thể androgen (AR) bền vững trong ung thư tuyến tiền liệt do nội tiết tố bao gồm sự gia tăng biểu hiện của các thụ thể androgen, sự gia tăng steroidogen trong các dòng tế bào khối u, sự thay đổi trong cân bằng các protein đồng hoạt hóa/dồng phản ứng và thay đổi con đường tín hiệu tế bào (Mao *et al.*, 2009). Thụ thể AhR có thể tham gia vào con đường truyền tín hiệu thông qua thụ thể AR và ảnh hưởng đến hoạt động phiên mã của thụ thể androgen (Kollara, Brown, 2009). Phân tích mô tuyến tiền liệt bằng miễn dịch hóa sinh cho thấy quá trình tăng sinh lạnh tính của tế bào biểu mô có sự tăng biểu hiện của AhR lên một cách đáng chú ý so với mô bình thường. Nghiên cứu trên dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt C4-2 đã chứng minh vai trò trực tiếp của AhR lên sự phát triển của các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc thụ thể androgen (Tran *et al.*, 2013; Richmond *et al.*, 2014).

### Vai trò của thụ thể AhR với ung thư dạ dày

Ung thư dạ dày là loại ung thư ác tính phổ biến thứ tư và đứng thứ hai trong các ung thư dẫn đến tử vong cao trên thế giới (Parkin *et al.*, 2002). Andersson *et al.* (2002) phát hiện ra rằng AhR được kích hoạt có thể cảm ứng khối u dạ dày trong mô hình chuột chuyển gen. Sự xâm lấn của các tế bào ung thư dạ dày và sự di căn thường dẫn đến sự tiên lượng xấu. Sự biểu hiện của AhR và kích hoạt đường dẫn AhR có liên quan đến ung thư dạ dày, điều này đã được Chen *et al.* (2004) chứng minh trên hai dòng tế bào ung thư dạ dày ở người (RF1 và RF48) bằng phương pháp microarray. Nghiên cứu biểu hiện của đột biến gen trên AhR ở chuột chuyển gen cho thấy sự phát triển của khối u dạ dày và sự gia tăng tỷ lệ tử vong (Kuznetsov *et al.*, 2005). Trong tế bào tuyến gen trên AhR, các tác giả đã quan sát được sự giảm biểu hiện của gen osteopontin (OPN). OPN là một protein không thuộc nhóm collagen trong khung matrix có liên quan đến một vài chức năng quan trọng bao gồm sự điều hòa sản xuất cytokine, sự tích tụ đại thực bào, tính di động và sự kết dính của tế bào. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự giảm biểu hiện của OPN bởi thụ thể AhR với dioxin có liên quan đến sự hình thành và phát triển khối u dạ dày. Ma *et*

*al.* (2006) cũng báo cáo sự biểu hiện đồng thời của AhR và CYP1A1 có liên quan đến sự phát triển ung thư dạ dày. Peng *et al.* (2009a) đã chứng minh được con đường AhR có thể được kích hoạt trong tế bào ung thư dạ dày AGS và kích hoạt đường dẫn AhR trong tế bào AGS đã cảm ứng sự biểu hiện của MMP9 (matrix metalloproteinase) và làm tăng hoạt động di căn và xâm lấn của tế bào AGS. Trong một nghiên cứu khác, Peng *et al.* (2009b) cũng cho thấy rằng sự biểu hiện của AhR và sự dịch chuyển nhân cao hơn một cách đáng chú ý ở niêm mạc dạ dày bị ung thư so với niêm mạc dạ dày bình thường và niêm mạc bị tổn thương ban đầu. Các hóa chất độc hại như dioxin cũng cảm ứng sự phát triển và xâm lấn của tế bào ung thư dạ dày, sự biểu hiện của MMP-9 (Peng *et al.*, 2009a). Như vậy, các chất hóa học tác động thông qua thụ thể AhR làm gia tăng sự phát triển của tế bào ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng.

#### **Vai trò của thụ thể AhR với ung thư gan, ung thư đại trực tràng**

Các nghiên cứu tế bào nuôi cấy đã cho thấy, ngoài việc kiểm soát các phản ứng loại bỏ các hóa chất độc hại từ bên ngoài, AhR còn có khả năng làm giảm sự nhân bản DNA và ức chế sự phát triển của tế bào. AhR có thể có chức năng như một gen ức chế khối u và trở nên im lặng trong quá trình hình thành khối u. Chuột mang kiểu gen AhR<sup>-/-</sup> biểu hiện sự giảm kích thước của gan, cấu trúc và chức năng của một số mô của gan bị khiếm khuyết, hệ thống ống dẫn mật trong gan bị lỗi hoặc tắc (Lahvis *et al.*, 2005), có sự bất thường của mạch máu trong các mô gan (Lund *et al.*, 2006; Sauzeau *et al.*, 2011). Khi xử lý các dòng tế bào ung thư gan của chuột với dioxin cho thấy sự ức chế G0/G1 đến tiến trình pha S và có sự tích tụ tế bào ở giai đoạn G0/G1 (Puga *et al.*, 2009). Trong thí nghiệm trên chuột knockout gen *AhR* được tiêm hóa chất gây độc diethylnitrosamine (DEN), có sự hình thành khối u gan, sự phát triển của tế bào, biểu hiện cytokine liên quan đến sự viêm nhiễm, tổn thương DNA, các thông số trong gan tăng lên đáng kể so với đối chứng (Fan *et al.*, 2010).

Đối với ung thư đại trực tràng, AhR cũng được xem như một gen ức chế khối u. Dioxin và các hóa chất tác động thông qua thụ thể AhR cảm ứng sự phát triển của một số dòng tế bào ung thư đại trực tràng, các tác động này hoạt hóa con đường Src và EGFR (epidermal growth factor receptor) thông qua thụ thể AhR bên ngoài nhân (Tomkiewicz *et al.*, 2013). Các hóa chất tác động lên thụ thể AhR không chỉ làm tăng sự phát triển mà còn cảm ứng IL-1 $\beta$  và

MMP-9, dòng ion canxi trong tế bào ung thư đại trực tràng (Tompkins *et al.*, 2010). Nghiên cứu của Ikuta *et al.* (2013) cho thấy chuột bị knockout gen AhR phát triển khối u ở manh tràng và có sự liên quan với sự chết theo chu trình của tế bào. Nghiên cứu của Andersson *et al.* (2013) và các nghiên cứu dịch tế học (Mazzoccoli *et al.*, 2014) cũng cho thấy phức hợp AhR liên quan đến sự cảm nhận và chuyển đổi các hóa chất từ môi trường và sự gián đoạn về thời gian của chu trình tế bào có thể gây ra ung thư đại trực tràng do sự gián đoạn kiểm soát cân bằng tế bào đối với sự tăng sinh tế bào, sự phân biệt và sự chết theo chu trình của các tế bào. Nghiên cứu của Xie, Raufman (2015) cho thấy vai trò quan trọng của AhR trong việc hình thành các khối u ở đường tiêu hóa đặc biệt là ung thư đại trực tràng. Vai trò của AhR ở các giai đoạn phát triển khác nhau của ung thư đại trực tràng được xác định sẽ có thể sử dụng như một liệu pháp hiệu quả đối với bệnh ung thư đại trực tràng.

#### **KẾT LUẬN**

Thụ thể AhR có biểu hiện cao trong nhiều mô, tổ chức cơ quan và đóng vai trò quan trọng trong điều kiện cân bằng tế bào và bệnh. AhR được biểu hiện trong nhiều loại khối u và nhiều dòng tế bào ung thư. Trong hầu hết các khối u, các thụ thể AhR có ảnh hưởng lên sự phát triển của khối u, sự sống sót, sự di căn và sự xâm lấn của khối u. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy thụ thể AhR vừa có vai trò tăng sự hình thành khối u vừa có vai trò ức chế hình thành khối u và tác động này mang tính đặc trưng khối u cao. Thụ thể AhR mang tính đặc trưng mô và hoạt tính đối kháng với các phân tử khác nhau của AhR trong hệ thống miễn dịch. Đây là cơ sở cho sự phát triển các mô hình điều biến thụ thể chọn lọc để điều trị nhiều bệnh trong đó có ung thư và thụ thể AhR đóng vai trò chìa khóa cho liệu pháp điều trị này. Những hiểu biết về cơ chế tác động thông qua thụ thể AhR lên các bệnh ung thư khác nhau sẽ giúp cho việc lựa chọn mô hình và các chất có thể chống lại nhiều loại khối u mang lại hiệu quả điều trị cho người bệnh.

**Lời cảm ơn:** Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) cho đề tài mã số 106-YS.01.2014.34.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

Al-Dhfyhan A, Alhoshani A, Korashy HM (2017) Aryl



- hydrocarbon receptor/cytochrome P450 1A1 pathway mediates breast cancer stem cells expansion through PTEN inhibition and  $\beta$ -Catenin and Akt activation. *Molecular Cancer* 16: 14. doi: 10.1186/s12943-016-0570-y.
- Andersson P, McGuire J, Rubio C, Gradin K, Whitelaw ML, Pettersson S, Hanberg A, Poellinger L (2002) A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor induces stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 9990-9995.
- Andersson G, Beischlag TV, Vinciguerra M, Mazzocchi G (2013) The circadian clock circuitry and the AhR signaling pathway in physiology and pathology. *Biochem Pharmacol* 85: 1405-1416.
- Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, Joller N, Xiao S, Kumar D, Burns EJ, Sherr DH, Weiner HL, Kuchroo VK (2010) The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. *Nat Immunol* 11: 854-861.
- Barretina J, Caponigro G, Stransky N, Venkatesan K, Margolin AA, Kim S, Wilson CJ, Lehár J, Kryukov GV, Sonkin D, Reddy A, Liu M, Murray L, Berger MF, Monahan JE, Morais P, Meltzer J, Korejwa A, Jane-Valbuena J, Mapa FA, Thibault J, Bric-Furlong E, Raman P, Engels IH, et al (2012) The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 483: 603-607.
- Beebe LE, Kim YE, Amin S, Riggs CW, Kovatch RM, Anderson LM (1993) Comparison of transplacental and neonatal initiation of mouse lung and liver tumors by N-nitrosodimethylamine (NDMA) and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and promotability by a polychlorinated biphenyls mixture (Aroclor 1254). *Carcinogenesis* 14: 1545-1548.
- Blasberg JD, Pass HI, Goparaju CM, Flores RM, Lee S, Donington JS (2010a) Reduction of elevated plasma osteopontin levels with resection of non-small-cell lung cancer. *Clin Oncol* 28: 936-941.
- Blasberg JD, Goparaju CM, Pass HI, Donington JS (2010b) Lung cancer osteopontin isoforms exhibit angiogenic functional heterogeneity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139: 1587-1593.
- Brown JR, DuBois RN (2004) Cyclooxygenase as a target in lung cancer. *Clin Cancer Res* 10: 4266s-4269s.
- Chang ET, Boffetta P, Adami HO, Cole P, Mandel JS (2014) A critical review of the epidemiology of agent orange/TCDD and prostate cancer. *Eur J Epidemiol* 29: 667-723.
- Chen J, Rocken C, Klein-Hitpass L, Gotze T, Leodolter A, Malfertheiner P, Ebert MP (2004) Microarray analysis of gene expression in metastatic gastric cancer cells after incubation with the methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Clin Exp Metastasis* 21: 389-397.
- Chen PH, Chang H, Chang JT, Lin P (2012) Aryl hydrocarbon receptor in association with RelA modulates IL-6 expression in non-smoking lung cancer. *Oncogene* 31: 2555-2565.
- Chiba T, Uchi H, Yasukawa F, Furue M (2011a) Role of the arylhydrocarbon receptor in lung disease. *Int Arch Allergy Immunol* 155(Suppl 1): 129-134.
- Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M (2011b) Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm Pharmacol Ther* 24: 133-140.
- Chuang CY, Chang H, Lin P, Sun SJ, Chen PH, Lin YY, Sheu GT, Ko JL, Hsu SL, Chang JT (2012) Up-regulation of osteopontin expression by aryl hydrocarbon receptor via both ligand-dependent and ligand-independent pathways in lung cancer. *Gene* 492: 262-269.
- Cui R, Takahashi F, Ohashi R, Denison MS, Pandini A, Nagy SR, Baldwin EP, Bonati L (2009) Osteopontin is involved in the formation of malignant pleural effusion in lung cancer. *Lung Cancer* 63: 368-374.
- Dalwadi H, Krysan K, Heuze-Vourc'h N, Dohadwala M, Elashoff D, Sharma S, Cacalano N, Lichtenstein A, Dubinett S (2005) Cyclooxygenase-2-dependent activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-6 in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 11: 7674-7682.
- Davis JW 2nd, Lauer FT, Burdick AD, Hudson LG, Burchiel SW (2001) Prevention of apoptosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the MCF-10A cell line: correlation with increased transforming growth factor  $\alpha$  production. *Cancer Res* 61: 3314-3320.
- Dever DP, Opanashuk LA (2012) The aryl hydrocarbon receptor contributes to the proliferation of human medulloblastoma cells. *Mol Pharmacol* 81: 669-678.
- Dietrich C, Kaina B (2010) The aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the regulation of cell-cell contact and tumor growth. *Carcinogenesis* 31: 1319-1328.
- DiNatale BC, Schroeder JC, Perdew GH (2011) Ah receptor antagonism inhibits constitutive and cytokine inducible IL6 production in head and neck tumor cell lines. *Mol Carcinog* 50: 173-183.
- DiNatale BC, Smith K, John K, Krishnegowda G, Amin SG, Perdew GH (2012) Ah receptor antagonism represses head and neck tumor cell aggressive phenotype. *Mol Cancer Res* 10: 1369-1379.
- Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, Transy C (2006) Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene* 25: 5570-5574.

- Fan Y, Boivin GP, Knudsen ES, Nebert DW, Xia Y, Puga A (2010) The aryl hydrocarbon receptor functions as a tumor suppressor of liver carcinogenesis. *Cancer Res* 70(1): 212-220.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC)
- Formosa R, Borg J, Vassallo J (2017) Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a potential tumour suppressor in pituitary adenomas. *Endocrin-Related Cancer* 24: 445-457.
- Gao SG, Dong XY, Wang LJ, He J (2007) The study on the chromosome aneuploidy in human lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 87: 1701-1703.
- Gluschnaider U, Hidas G, Cojocaru G, Yutkin V, Ben-Neriah Y, Pikarsky E (2010) beta-TrCP inhibition reduces prostate cancer cell growth via upregulation of the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS One* 5, e9060.
- Goparaju CM, Pass HI, Blasberg JD, Hirsch N, Donington JS (2010) Functional heterogeneity of osteopontin isoforms in nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5: 1516-1523.
- Gramatzki D, Pantazis G, Schittenhelm J, Tabatabai G, Köhle C, Wick W, Schwarz M, Weller M, Tritschler I (2009) Aryl hydrocarbon receptor inhibition downregulates the TGF-beta/Smad pathway in human glioblastoma cells. *Oncogene* 28: 2593-2605.
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: The Next Generation. *Cell* 144: 646-674.
- Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B (2010) Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 100(4): 693-701.
- Ikuta T, Kobayashi Y, Kitazawa M, Shiizaki K, Itano N, Noda T, Pettersson S, Poellinger L, Fujii-Kuriyama Y, Taniguchi S, Kawajiri K (2013) Asc-associated inflammation promotes cecal tumorigenesis in aryl hydrocarbon receptor-deficient mice. *Carcinogenesis* 34: 1620-1627.
- Ishida M, Mikami S, Kikuchi E, Kosaka T, Miyajima A, Nakagawa K, Mukai M, Okada Y, Oya M (2010) Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer. *Carcinogenesis* 31: 287-295.
- Jaffrain-Rea ML, Angelini M, Gargano D, Tichomirowa MA, Daly AF, Vanbellinghen JF, D'Innocenzo E, Barlier A, Giangaspero F, Esposito V, Ventura L, Arcella A, Theodoropoulou M, Naves LA, Fajardo C, Zacharieva S, Rohmer V, Brue T, Gulino A, Cantore G, Alesse E, Beckers A (2009) Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: Pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 16: 1029-1043.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ (2003) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 53: 5-26.
- Kawajiri K, Kobayashi Y, Ohtake F, Ikuta T, Matsushima Y, Mimura J, Pettersson S, Pollenz RS, Sakaki T, Hirokawa T, Akiyama T, Kurosumi M, Poellinger L, Kato S, Fujii-Kuriyama Y (2009) Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in ApcMin/+ mice with natural ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 13481-13486.
- Khan S, Barhoumi R, Burghardt R, Liu S, Kim K, Safe S (2006) Molecular mechanism of inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor/Sp1 cross talk in breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 20: 2199-2214.
- Kim JH, Kim H, Lee KY, Kang JW, Lee KH, Park SY, Yoon HI, Jheon SH, Sung SW, Hong YC (2007) Aryl hydrocarbon receptor gene polymorphisms affect lung cancer risk. *Lung Cancer* 56: 9-15.
- Knerr S, Schrenk D (2006) Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in experimental models. *Mol Nutr Food Res* 50: 897-907.
- Koliopoulos A, Kleeff J, Xiao Y, Safe S, Zimmermann A, Büchler MW, Friess H (2002) Increased arylhydrocarbon receptor expression offers a potential therapeutic target for pancreatic cancer. *Oncogene* 21: 6059-6070.
- Kollara A, Brown TJ (2009) Modulation of aryl hydrocarbon receptor activity by four and a half LIM domain 2. *Int J Biochem Cell Biol* 41: 1182-1188.
- Kuznetsov NV, Andersson P, Gradin K, von Stein P, Dieckmann A, Pettersson S, Hanberg A, Poellinger L (2005) The dioxin/aryl hydrocarbon receptor mediates downregulation of osteopontin gene expression in a mouse model of gastric tumorigenesis. *Oncogene* 24: 3216-3222.
- Lahvis GP, Pyzalski RW, Glover E, Pitot HC, McElwee M K, Bradfield CA (2005) The aryl hydrocarbon receptor is required for developmental closure of the ductus venosus in the neonatal mouse. *Mol Pharmacol* 67: 714-720.
- Li CH, Liu CW, Tsai CH, Peng YJ, Yang YH, Liao PL, Lee CC, Cheng YW, Kang JJ (2017) Cytoplasmic aryl hydrocarbon receptor regulates glycogen synthase kinase 3 beta, accelerates vimentin degradation, and suppresses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells. *Arch Toxicol* 91: 2165-2178.
- Long JR, Egan KM, Dunning L, Shu XO, Cai Q, Cai H, Dai Q, Holtzman J, Gao YT, Zheng W (2006) Population-based case-control study of AhR (aryl hydrocarbon receptor) and CYP1A2 polymorphisms and breast cancer

risk. *Pharmacogenet Genomics* 16: 237-243.

Lund AK, Goens MB, Nuñez BA, Walker MK (2006) Characterizing the role of endothelin-1 in the progression of cardiac hypertrophy in aryl hydrocarbon receptor (AhR) null mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 212: 127-135.

Ma JX, Zhang KL, Liu X, Ma YL, Pei LN, Zhu YF, Zhu L, Chen XY, Kong QY, Li H, Liu J (2006) Concurrent expression of aryl hydrocarbon receptor and CYP1A1 but not CYP1A1 MspI polymorphism is correlated with gastric cancers raised in Dalian, China. *Cancer Lett* 240: 253-260.

Mao HL, Zhu ZQ, Chen CD (2009) The androgen receptor in hormonerefractory prostate cancer. *Asian J Androl* 11: 69-73.

Martey CA, Baglolle CJ, Gasiewicz TA, Sime PJ, Phipps RP (2005) The aryl hydrocarbon receptor is a regulator of cigarette smoke induction of the cyclooxygenase and prostaglandin pathways in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L391-L399.

Mazzoccoli G, Vinciguerra M, Papa G, Piepoli A (2014) Circadian clock circuitry in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 20: 4197-4207.

Nerurkar PV, Schut HA, Anderson LM, Riggs CW, Fornwald LW, Davis CD (1996) Ahr locus phenotype in congenic mice influences hepatic and pulmonary DNA adduct levels of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in the absence of cytochrome P450 induction. *Mol Pharmacol* 49: 874-881.

Nguyen LP, Bradfield CA (2008) The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem Res Toxicol* 21: 102-116.

Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2007) Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 446: 562-5666.

O'Donnell EF, Kopparapu PR, Koch DC, Jang HS, Phillips JL, Tanguay RL, Kerkvliet NI, Kolluri SK (2012) The aryl hydrocarbon receptor mediates leflunomide-induced growth inhibition of melanoma cells. *PLoS One* 7, e40926.

Opitz CA, Litztenburger UM, Sahm F, Ott M, Tritschler I, Trump S, Schumacher T, Jestaedt L, Schrenk D, Weller M, Jugold M, Guillemin GJ, Miller CL, Lutz C, Radlwimmer B, Lehmann I, von Deimling A, Wick W, Platten M (2011) An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478: 197-203.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108.

Patel JD, Bach PB, Kris MG (2004) Lung cancer in us women: A contemporary epidemic. *JAMA* 291: 1763-1768.

Peng TL, Chen J, Mao W, Song X, Chen MH (2009a) Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9. *BMC Cell Biology* 10: 27 doi:10.1186/1471-2121-10-27

Peng TL, Chen J, Mao W, Liu X, Tao Y, Chen LZ, Chen MH (2009b) Potential therapeutic significance of increased expression of aryl hydrocarbon receptor in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 15: 1719-1729.

Pohjanvirta R (2012) *The Ah Receptor in Biology and Toxicology*. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Poland A, Knutson JC (1982) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22: 517-554.

Portal-Nuñez S, Shankavaram UT, Rao M, Datrice N, Atay S, Aparicio M, Camphausen KA, Fernández-Salguero PM, Chang H, Lin P, Schrumph DS, Garantzotis S, Cuttitta F, Zudaire E (2012) Aryl hydrocarbon receptor-induced adrenomedullin mediates cigarette smoke carcinogenicity in humans and mice. *Cancer Res* 72: 5790-5800.

Puga A, Ma C, Marlowe JL (2009) The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol* 77: 713-722.

Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner HL (2008) Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 453: 65-71.

Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF (2010) An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 20768-20773.

Ramakrishna G, Anderson LM (1998) Levels and membrane localization of the c-K-ras p21 protein in lungs of mice of different genetic strains and effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Aroclor 1254. *Carcinogenesis* 19: 463-470.

Revel A, Raanani H, Younglai E, Xu J, Rogers I, Han R, Savouret JF, Casper RF (2003) Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects lung from DNA damage and apoptosis caused by benzo[a]pyrene. *J Appl Toxicol* 23: 255-261.

Richmond O, Ghotbaddini M, Allen C, Walker A, Zahir S, Powell JB (2014) The aryl hydrocarbon receptor is constitutively active in advanced prostate cancer cells. *PLoS ONE* 9(4): e95058. doi:10.1371/journal.pone.0095058

Rico de Souza A, Zago M, Pollock SJ, Sime PJ, Phipps RP, Baglolle CJ (2011) Genetic ablation of the aryl hydrocarbon receptor causes cigarette smoke-induced

- mitochondrial dysfunction and apoptosis. *J Biol Chem* 286: 43214-43228.
- Roman AC, Carvajal-Gonzalez JM, Rico-Leo EM, Fernandez-Salguero PM (2009) Dioxin receptor deficiency impairs angiogenesis by a mechanism involving VEGF-A depletion in the endothelium and transforming growth factor-beta overexpression in the stroma. *J Biol Chem* 284: 25135-25148.
- Safe S, Kim K (2008) Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 41: 263-275.
- Safe S, Lee SO, Jin UH (2013) Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as a drug target. *Toxicological Sciences* 135(1): 1-16.
- Sagredo C, Ovrebø S, Haugen A, Fujii-Kuriyama Y, Baera R, Botnen IV, Møllerup S (2006) Quantitative analysis of benzo[a]pyrene biotransformation and adduct formation in Ahr knockout mice. *Toxicol Lett* 167: 173-182.
- Sauzeau V, Carvajal-González JM, Riobobos AS, Sevilla MA, Menacho-Márquez M, Román AC, Abad A, Montero MJ, Fernández-Salguero P, Bustelo XR (2011) Transcriptional factor aryl hydrocarbon receptor (Ahr) controls cardiovascular and respiratory functions by regulating the expression of the Vav3 proto-oncogene. *J Biol Chem* 286: 2896-2909.
- Sherr DH (2011) Another important biological function for the aryl hydrocarbon receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1247-1248.
- Shi S, Yoon DY, Hodge-Bell KC, Bebenek IG, Whitekus MJ, Zhang R, Cochran AJ, Huerta-Yepez S, Yim SH, Gonzalez FJ, Jaiswal AK, Hankinson O (2009) The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (Arnt) is required for tumor initiation by benzo[a]pyrene. *Carcinogenesis* 30: 1957-1961.
- Shimba S, Komiyama K, Moro I, Tezuka M (2002) Overexpression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) accelerates the cell proliferation of A549 cells. *J Biochem* 132: 795-802.
- Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, Fujii-Kuriyama Y, Ishikawa T (2000) Benzo[a]pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 779-782.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 62: 10-29.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 63: 11-30.
- Soto AM, Sonnenschein C (2010) Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 6(7): 363-370.
- Tanos R, Patel RD, Murray IA, Smith PB, Perdew GH (2012) Ah receptor regulates the cholesterol biosynthetic pathway in a dioxin response element-independent manner. *Hepatology* 55(6): 1994-2004.
- Tischkau SA, Mukai M (2009) Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by cotton balls used for environmental enrichment. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 48(4): 357-362.
- Tomkiewicz C, Herry L, Bui LC, Métayer C, Bourdeloux M, Barouki R, Coumoul X (2013) The aryl hydrocarbon receptor regulates focal adhesion sites through a non-genomic FAK/Src pathway. *Oncogene* 32: 1811-1820.
- Tompkins LM, Li H, Li L, Lynch C, Xie Y, Nakanishi T, Ross DD, Wang H (2010) A novel xenobiotic responsive element regulated by aryl hydrocarbon receptor is involved in the induction of BCRP/ABCG2 in LS174T cells. *Biochem Pharmacol* 80: 1754-1761.
- Tran C, Richmond O, Aaron L, Powell JB (2013) Inhibition of constitutive aryl hydrocarbon receptor (AhR) signaling attenuates androgen independent signaling and growth in (C4-2) prostate cancer cells. *Biochem Pharmacol* 85: 753-762.
- Tsay JJ, Tchou-Wong KM, Greenberg AK, Pass H, Rom WN (2013) Aryl hydrocarbon receptor and lung cancer. *Anticancer Res* 33: 1247-1256.
- Uppstad H, Osnes GH, Cole KJ, Phillips DH, Haugen A, Møllerup S (2011) Sex differences in susceptibility to PAHs is an intrinsic property of human lung adenocarcinoma cells. *Lung Cancer* 71: 264-270.
- Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, Sharma S, Dubinett SM (2008) Smoking and lung cancer: The role of inflammation. *Proc Amer Thorac Soci* 5: 811-815.
- Wang X, Thomsen JS, Santostefano M, Rosengren R, Safe S, Perdew GH (1995) Comparative properties of the nuclear aryl hydrocarbon (Ah) receptor complex from several human cell lines. *Eur J Pharmacol* 293: 191-205.
- Wang CK, Chang H, Chen PH, Chang JT, Kuo YC, Ko JL, Lin P (2009) Aryl hydrocarbon receptor activation and overexpression upregulated fibroblast growth factor-9 in human lung adenocarcinomas. *Int J Cancer* 125: 807-815.
- White SS, Birnbaum LS (2009) An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 27(4): 197-211.
- Wong PS, Vogel CF, Kokosinski K, Matsumura F (2010) Arylhydrocarbon receptor activation in NCI-H441 cells and C57BL/6 mice: possible mechanisms for lung dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 42: 210-217.
- Wormke M, Stoner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim

- M, Burghardt R, Safe S (2003) The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. *Mol Cell Biol* 23: 1843-1855.
- Wu D, Nishimura N, Kuo V, Fiehn O, Shahbaz S, Van Winkle L, Matsumura F, Vogel C (2011) Activation of aryl hydrocarbon receptor induces vascular inflammation and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1260-1267.
- Xie G, Peng Z, Raufman JP (2012) Src-mediated aryl hydrocarbon and epidermal growth factor receptor cross talk stimulates colon cancer cell proliferation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 302: G1006-G1015.
- Xie G, Raufman JP (2015) Role of the aryl hydrocarbon receptor in colon neoplasia. *Cancers* 7: 1436-1446.
- Yang X, Solomon S, Fraser LR, Trombino AF, Liu D, Sonenshein GE, Hestermann EV, Sherr DH (2008) Constitutive regulation of CYP1B1 by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in pre-malignant and malignant mammary tissue. *J Cell Biochem* 104: 402-417.
- Yoshimatsu K, Altorki NK, Golijanin D, Zhang F, Jakobsson PJ, Dannenberg AJ, Subbaramaiah K (2001) Inducible prostaglandin E synthase is overexpressed in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 7: 2669-2674.
- Zhang J, Zong H, Li S, Zhang D, Zhang L, Xia Q (2012) Activation of aryl hydrocarbon receptor suppresses invasion of esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Tumori* 98: 152-157.

## THE ROLE OF ARYL HYDROCARBON RECEPTOR (AhR) IN CARCINOGENESIS IN PEOPLE WITH HIGH LEVEL OF DIOXIN

Le Thi Kim Dung<sup>1,2,3</sup>, Nguyen Thi Kim Lien<sup>3</sup>, Nguyen Huy Hoang<sup>3</sup>, Nong Van Hai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vietnam Military Medical University

<sup>2</sup>University of Science, Vietnam National University, Hanoi

<sup>3</sup>Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

### SUMMARY

The Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand activated transcription factor that is best known for mediating the toxicity and tumor promoting properties of the carcinogen, including of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD - dioxin). Numerous studies for harmful effects on human health of dioxin have been studied. The results showed that dioxin had effects on many of tissues and organs of nerve system, immune system, reproductive system leading to birth defects and causing development of cancers. The AhR is also now known to be involved in a variety of cellular processes, such as the cell cycle, epithelial barrier function, cell migration, and immune function. Through the AhR, dioxin influences the major stages of tumorigenesis- initiation, promotion, progression, and metastasis. Studies of aggressive tumors and tumor cell lines have revealed that AhR levels are elevated and can be found constitutively in the nucleus. A high degree of complexity has emerged regarding the role of AhR in cancer, with clear discrepancies between pro- and anti-tumorigenic activities when utilizing cell culture versus *in vivo* models of malignancy. Furthermore, various classes of AhR ligands and indeed ligands within the same class can differentially modulate AhR to influence tumorigenic outcomes. This leads to the hypothesis that the AhR is chronically activated in tumors, thus facilitating tumor progression. In this article, we review the results of studies in the literature about the role of AhR in carcinogenesis in humans with high level of dioxin. Information of the influence of AhR on the formation and development of tumors will be useful understanding to develop potential therapeutic modulation through AhR activities in tumors and to provide effective treatment for cancer patients.

**Keywords:** AhR, cancer, dioxin, tumor suppression, tumor formation