

21 microRNA huyết thanh tiềm năng trong chẩn đoán ung thư gan

21 potential of serum microRNAs in diagnosing liver cancer

Trần Châu Mỹ Thanh^a, Trần Ngọc Thanh Đoàn^b, Nguyễn Đình Minh Quân^c, Đinh Phong Sơn^{c*}
Tran Chau My Thanh^a, Tran Ngoc Thanh Doan^b, Nguyen Dinh Minh Quan^c, Dinh Phong Son^{c*}

^aKhoa Y, Trường Y - Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Medicine, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bKhoa Y, Trường Y - Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bFaculty of Medicine, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^cTrung tâm Sinh học Phân tử, Trường Y - Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cCenter for Molecular Biology, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 29/06/2023, ngày phản biện xong: 18/03/2024, ngày chấp nhận đăng: 27/03/2024)

Tóm tắt

Bối cảnh: Ung thư gan (UTG) là loại ung thư phổ biến thứ bảy trên toàn thế giới và là nguyên nhân thứ tư gây tử vong liên quan đến ung thư. Việc phát hiện sớm là rất quan trọng để giảm tỷ lệ tử vong do UTG gây nên. Các xét nghiệm chẩn đoán UTG truyền thống có những hạn chế về độ nhạy, độ đặc hiệu hoặc chi phí cao, khiến chúng không phù hợp để sàng lọc quy mô lớn. Do đó, sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán mới là cần thiết để phát hiện sớm UTG và nâng cao độ chính xác.

Phương pháp: Chúng tôi đã sử dụng hai bộ dữ liệu microarray với một nền tảng được tiêu chuẩn hóa để điều tra sự biểu hiện microRNA (miRNA) toàn diện từ 1.100 mẫu huyết thanh. Một mô hình chẩn đoán miRNA được phát triển từ kết quả giải trình tự cao thông lượng các mẫu huyết thanh bệnh nhân UTG, kết quả qRT-PCR từ các nghiên cứu trên PubMed và các mẫu huyết thanh ung thư khác (Ung thư dạ dày, Ung thư đường mật, Bệnh tuyến tụy/đường mật lạnh tính, Ung thư ruột kết, Ung thư thực quản, Ung thư tuyến tụy) đáp ứng các tiêu chí phân tích, với đối chứng là mẫu huyết thanh người bình thường. Phần mềm R v.4.1.1 và gói phân tích dữ liệu Limma đã được sử dụng để tiến hành dự đoán sự thay đổi biểu hiện miRNA. Cuối cùng, phân tích diện tích dưới đường cong (AUC) đã được thực hiện để đánh giá tiềm năng chẩn đoán của các dấu ấn sinh học miRNA này.

Kết quả: 17 miRNA biểu hiện tăng như hsa-miR-141-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-625, hsa-miR-1249, hsa-miR-1913, hsa-miR-3675, hsa -miR-4731, hsa-miR-4783, hsa-miR-6510, hsa-miR-6515, hsa-miR-6766, hsa-miR-6795, hsa-miR-6796, hsa-miR-6798, hsa-miR -6800, hsa-miR-6859, hsa-miR-6870 và 4 miRNA biểu hiện giảm như hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-323a, hsa-miR-4706 khi so sánh giữa huyết thanh bệnh nhân UTG và nhóm chứng khỏe mạnh.

Kết luận: Những phát hiện của nghiên cứu này cho thấy rằng các miRNA huyết thanh có tiềm năng để phát triển thành các dấu ấn sinh học chẩn đoán UTG không xâm lấn trong tương lai, với độ chính xác cao và tiết kiệm chi phí so với các dấu ấn sinh học quy ước.

Từ khóa: chẩn đoán; miRNA; tin sinh học; ung thư gan.

*Tác giả liên hệ: Đinh Phong Sơn

Email: dinhphongson@dtu.edu.vn

Abstract

Background: Liver cancer (LC) is the seventh most prevalent cancer worldwide and the fourth leading cause of cancer-related mortality. Early detection is critical to reduce cancer deaths. Traditional diagnostic tests for LC have limitations in terms of sensitivity, specificity, and/or cost-effectiveness, making them unsuitable for large-scale screening. The development of new diagnostic methods is needed to provide an early and more specific detection of LC.

Methods: We analyzed comprehensive microRNA expression profiles from 1100 serum samples using two microarray datasets with a standardized platform. A miRNAs diagnostic model was developed from LC, qRT-PCR results and other cancer serum samples (Stomach cancer, Biliary tract cancer, Benign pancreatic/biliary tract diseases, Colon cancer, Esophagus cancer, Pancreatic cancer) met the criteria for analysis. R v.4.1.1 and linear model with datasets analysis (Limma) software were used to conduct differential miRNA expression analyses. Finally, the analysis of the area under the curve (AUC) was performed to evaluate the diagnosis capacity of these miRNA biomarkers.

Results: 17 upregulated miRNAs such as hsa-miR-141-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-625, hsa-miR-1249, hsa-miR-1913, hsa-miR-3675, hsa-miR-4731, hsa-miR-4783, hsa-miR-6510, hsa-miR-6515, hsa-miR-6766, hsa-miR-6795, hsa-miR-6796, hsa-miR-6798, hsa-miR-6800, hsa-miR-6859, hsa-miR-6870, and 4 downregulated miRNAs such as hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-323a, hsa-miR-4706. 21 miRNAs were significantly differentially expressed in LC compared with normal controls.

Conclusion: Our findings suggest that serum miRNAs have the potential to be developed into non-invasive diagnostic biomarkers for LC in the future with high accuracy and cost-effectiveness compared with conventional biomarkers.

Keywords: diagnostic; miRNAs; bioinformatics; liver cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư gan (UTG) là loại ung thư phổ biến thứ bảy trên toàn thế giới và là nguyên nhân thứ tư gây tử vong liên quan đến ung thư. Khu vực Đông Á báo cáo tỷ lệ tử vong cao nhất đối với căn bệnh này [1]. Theo báo cáo của Globocan (2020), UTG là loại ung thư phổ biến nhất ở Việt Nam, với ung thư biểu mô tế bào gan chiếm tới 90% các trường hợp. UTG cũng dẫn đầu về tỷ lệ tử vong - chiếm 21% tổng số ca tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, hầu hết bệnh nhân được phát hiện UTG ở giai đoạn muộn. Do đó việc chẩn đoán sớm UTG sẽ cải thiện đáng kể tỷ lệ phát hiện và sống sót ở bệnh nhân [2]. Mức độ biệt hóa của các tế bào UTG tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Nó còn là một yếu tố quan trọng trong việc xác định tiên lượng và lựa chọn điều trị cho bệnh nhân UTG. Các xét nghiệm chẩn đoán UTG truyền thống, chẳng hạn như alpha-fetoprotein (AFP) và xét nghiệm hình ảnh có những hạn chế về độ nhạy, độ đặc hiệu và/hoặc hiệu quả chi phí cao, khiến chúng không phù hợp để sàng lọc quy mô lớn [3, 4]. Do đó, sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán mới là cần thiết để cung cấp khả năng phát hiện UTG sớm và chính xác hơn.

miRNA là những RNA nhỏ không mã hóa có thể điều chỉnh biểu hiện gen bằng cách liên kết với các phân tử RNA thông tin và ngăn chặn quá trình dịch mã của chúng [1]. Sự biểu hiện bất thường của miRNA có liên quan đến sự phát triển và tiến triển của UTG, khiến chúng trở thành dấu ấn sinh học tiềm năng để phát hiện và theo dõi sớm bệnh. Hiện nay, công nghệ giải trình tự thế hệ tiếp theo (Next-generation sequencing, NGS) đã cách mạng hóa nghiên cứu ung thư bằng cách cho phép phân tích dữ liệu bộ gen và phiên mã quy mô lớn. Điều này đã dẫn đến việc xác định các miRNA mới và các mục tiêu của chúng liên quan đến quá trình sinh bệnh học UTG. Từ đó kết quả cung cấp những hiểu biết mới về cơ chế bệnh lý, cũng như các mục tiêu chẩn đoán và điều trị tiềm năng [1].

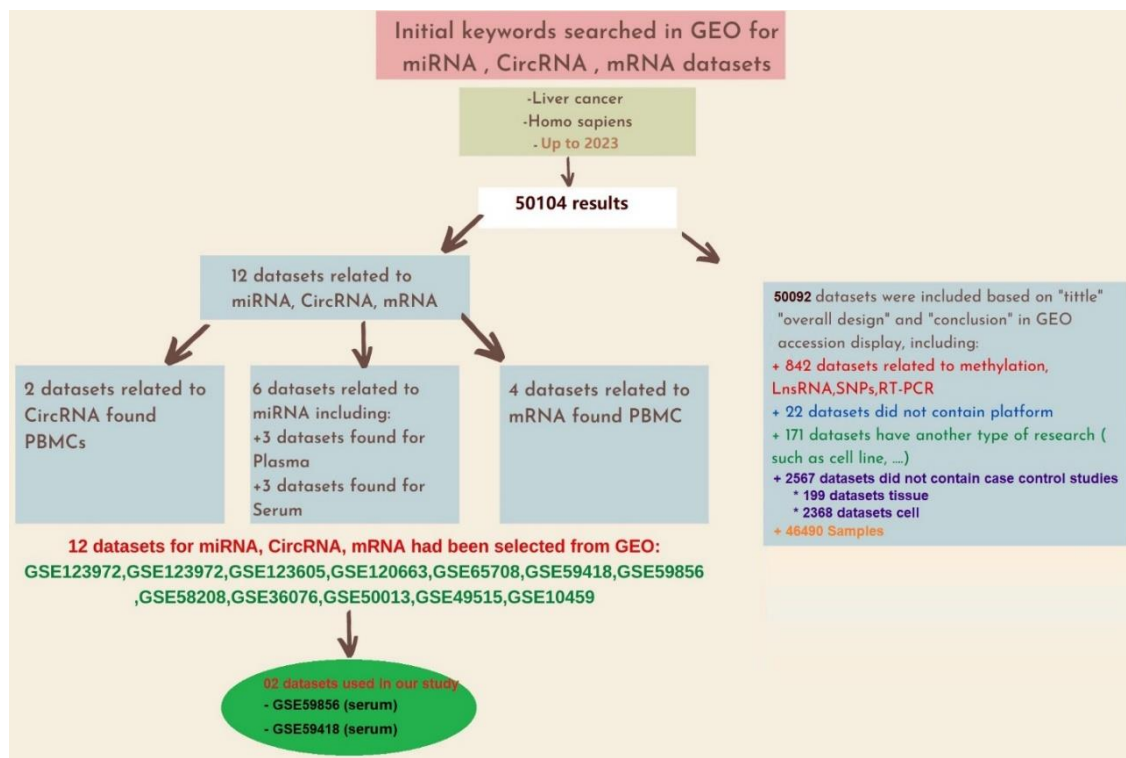
Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhằm mục đích làm rõ các miRNA chẩn đoán tiềm năng được phát hiện trong các mẫu huyết thanh từ bệnh nhân UTG. Từ đó, kết quả này tạo cơ sở ban đầu cho các nghiên cứu thử nghiệm trong tương lai.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Một quy trình sàng lọc với từ khóa “live cancer” mang lại 50.104 kết quả cho đến năm 2023 từ cơ sở dữ liệu công cộng Gene Expression Omnibus (GEO) (Hình 1) và 11.825

kết quả từ PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Dựa trên hơn ba mẫu huyết thanh từ bệnh nhân và nhóm đối chứng khỏe mạnh để đánh giá biểu hiện miRNA trong UTG. Bộ dữ liệu biểu thức miRNA được sử dụng là GSE59856 (GPL18941) và GSE59418 (GPL11154).



Hình 1. Sự lựa chọn bộ dữ liệu GEO

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tổng số có 208 mẫu huyết thanh bao gồm 55 UTG và 153 mẫu đối chứng khỏe mạnh từ các bộ số liệu GSE, và các mẫu huyết thanh ung thư khác (Ung thư dạ dày, Ung thư đường mật, Bệnh tụy/đường mật lành tính, Ung thư ruột kết, Ung thư thực quản, Ung thư tụy) đã đáp ứng tiêu chí để phân tích. ID GSE, dữ liệu cao thông lượng và các đặc điểm của nhóm đối chứng khỏe mạnh và UTG đã được thu thập trong một tệp ma trận chuỗi và được phân tích bởi R v. 4.1.1 và mô hình tuyến tính với phần mềm phân tích tập dữ liệu (Limma) đã được sử dụng để tiến hành phân tích sự biểu hiện khác biệt các miRNA. Các giá trị p đã được tính toán bằng bộ công cụ sửa tỷ lệ phát hiện sai (False discovery rate, FDR) trong

phần mềm R. Giá trị $p < 0,05$ và $FDR < 0,05$ đối với GSE ($\text{fold change} > |0,5|$) được coi là dấu hiệu của sự khác biệt đáng kể [5].

Sau đó, kết quả phân tích tin sinh học cho UTG và kết quả qRT-PCR từ các báo cáo trên PubMed trước đó cùng sáu bộ dữ liệu liên quan đến các bệnh ung thư khác đã được giao thoa để phân tích. Cuối cùng, phân tích diện tích dưới đường cong (The area under the curve, AUC) đã được thực hiện để đánh giá khả năng chẩn đoán của các dấu ấn sinh học miRNA này.

2.3. Tuyên bố đạo đức

Các bộ số liệu GSE thuộc về bộ dữ liệu công khai. Những nhà khoa học đóng góp cho cơ sở dữ liệu này đã nhận được sự chấp thuận về mặt đạo đức theo hướng dẫn của tuyên bố Helsinki.

3. Kết quả

3.1. Xác định các miRNA được biểu hiện khác nhau trong đa ung thư

Từ bộ số liệu GSE59856 với hệ thống giải trình tự cao thông lượng 3D-Gene Human miRNA, hệ thống giải trình tự phát hiện được 2540 miRNA lưu hành. Các mẫu huyết thanh thu

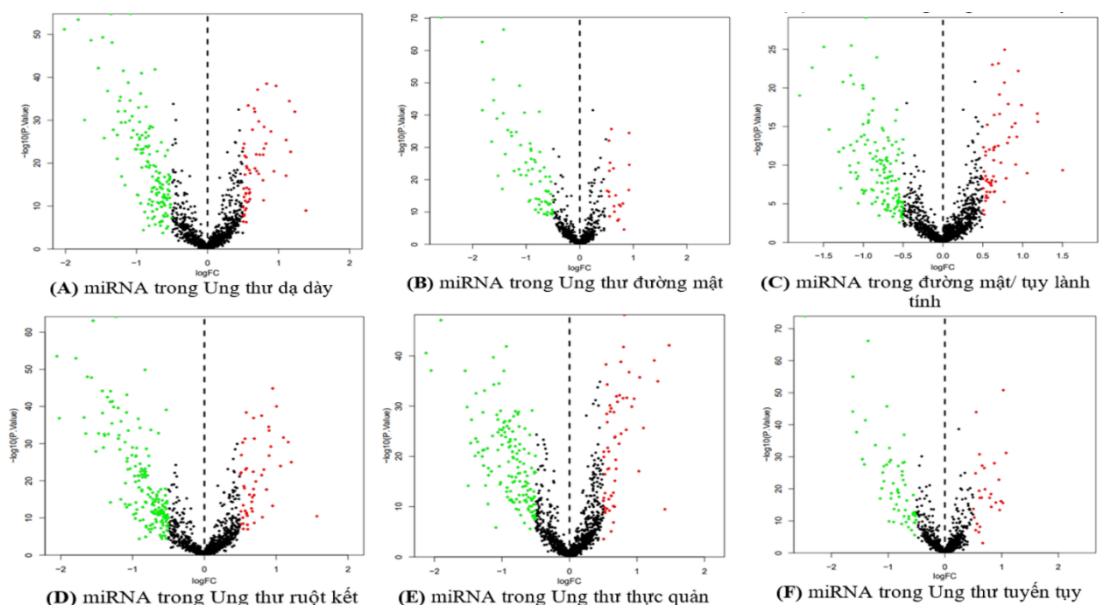
được từ các nhóm bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư Gan, Ung thư dạ dày, Ung thư đường mật, Ung thư đường mật/ tụy lạnh tính, Ung thư ruột kết, Ung thư thực quản, Ung thư tuyến tụy và Nhóm đối chứng khỏe mạnh (Bảng 1, Bảng 2 và Hình 2). Đồng thời, chúng tôi phân tích thêm được sự biểu hiện khác biệt miRNA từ bộ số liệu GSE59418 (Bảng 3).

Bảng 1. Số lượng mẫu phân tích cao thông lượng miRNA trong GSE59856

Bộ số liệu	Số mẫu bệnh nhân Ung thư	Số mẫu người khỏe mạnh
Ung thư Gan	52	150
Ung thư dạ dày	50	150
Ung thư đường mật	98	150
U đường mật/ tụy lạnh tính	21	150
Ung thư ruột kết	50	150
Ung thư thực quản	50	150
Ung thư tuyến tụy	100	150

Bảng 2. Mô tả các miRNA biểu hiện khác biệt trong các bộ số liệu ung thư của GSE59856

Nhóm bệnh và nhóm khỏe mạnh	miRNA biểu hiện tăng	miRNA biểu hiện giảm
Ung thư gan	234	49
Ung thư dạ dày	56	147
Ung thư đường mật	21	70
Ung thư đường mật/ tụy lạnh tính	56	136
Ung thư ruột kết	52	181
Ung thư thực quản	58	150
Ung thư tuyến tụy	27	59



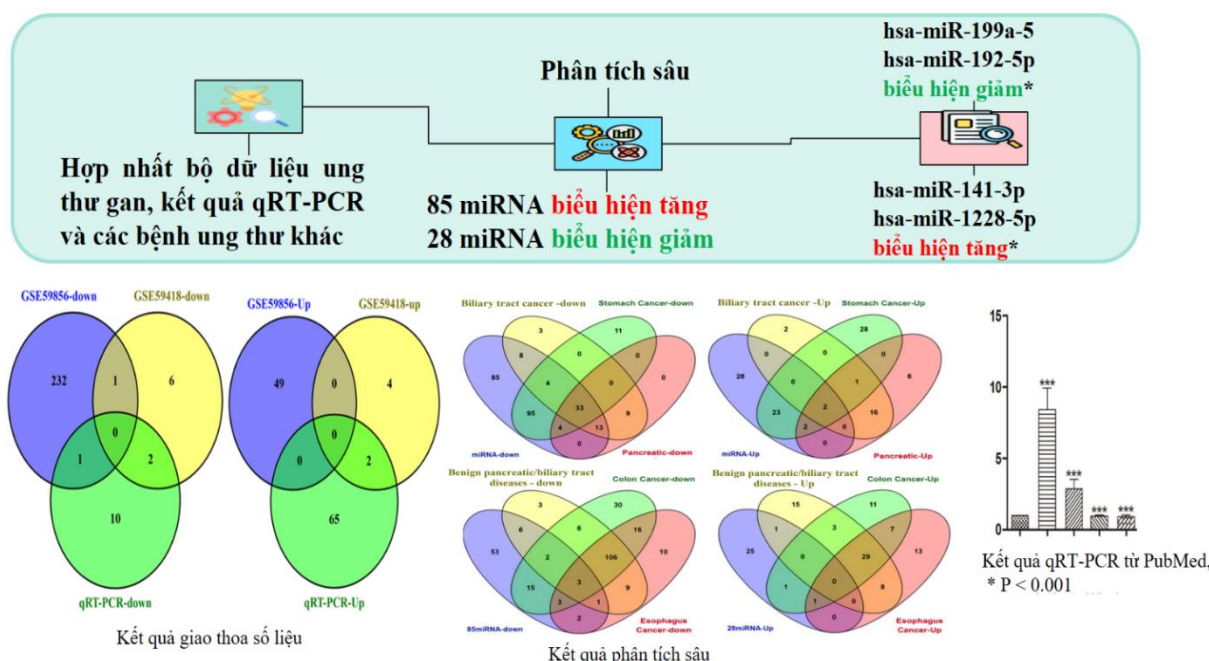
Hình 2. Hình núi lửa biểu hiện khác biệt miRNAs

Bảng 3. Mô tả sự biểu hiện khác biệt miRNA giữa nhóm UTG và nhóm đối chứng khỏe mạnh trong bộ số liệu GSE59418

STT	Các miRNA	LogFC	Biểu hiện	Các miRNA	LogFC	Biểu hiện
1	hsa-miR-190b_R+1	3.6388	Tăng	hsa-miR-30a-3p	-1.1098	Giảm
2	hsa-miR-141-3p	2.7856	Tăng	hsa-miR-199a-5p	-1.1673	Giảm
3	hsa-miR-4532_R+2	2.7305	Tăng	hsa-let-7f-5p	-1.5315	Giảm
4	hsa-miR-6127-p3	2.2160	Tăng	hsa-miR-122-5p	-1.5541	Giảm
5	hsa-miR-99b-3p_R2	2.1965	Tăng	hsa-miR-192-5p	-1.8601	Giảm
6	hsa-miR-1228-5p	2.1418	Tăng	hsa-miR-98-5p	-1.9419	Giảm
7				hsa-miR-574-3p	-2.3556	Giảm
8				hsa-miR-30e-3p	-2.3999	Giảm
9				hsa-miR-6852-5p	-3.7583	Giảm

Đầu tiên, các phân tích cho thấy 504 miRNA biểu hiện tăng và 792 miRNA biểu hiện giảm trong các mẫu huyết thanh ung thư (Bảng 2). Ngoài ra, chúng tôi đã chỉ ra thêm 67 miRNA được biểu hiện tăng và 13 miRNA biểu hiện giảm trong các mẫu huyết thanh UTG từ kết quả qRT-PCR trên PubMed. Thứ hai, kết quả giao thoa các bộ số liệu từ Venny ver. 2.1 cho thấy 53 miRNA được biểu hiện tăng và 25 miRNA biểu hiện giảm trong các mẫu huyết thanh UTG (Hình 3). Trong số đó, chúng tôi thấy rằng biểu hiện giảm hsa-miR-575 cũng xảy ra đồng thời ở UTG, bệnh đường tụy / đường mật lành tính và

Ung thư tuyến tụy. Do đó, chúng tôi loại bỏ các miRNA này vì tính đặc hiệu kém của nó. Chúng tôi thấy rằng biểu hiện giảm hsa-miR-199a-5p và hsa-miR-192-5p; hsa-miR-141-3p và hsa-miR-1228-5p biểu hiện tăng [6]. Tất cả bốn miRNA này chỉ xuất hiện trong bộ dữ liệu UTG và đã được xác nhận là được thể hiện khác biệt thông qua qRT-PCR. Ngoài ra, chúng tôi đã dự đoán thêm 17 dấu ấn sinh học miRNA tiềm năng khác cho UTG. Kết quả này gợi ý rằng, nghiên cứu sẽ có thể tiếp tục giai đoạn 2 khi nghiên cứu trên mẫu bệnh phẩm huyết thanh của nhóm UTG và nhóm khỏe mạnh tại Việt Nam.

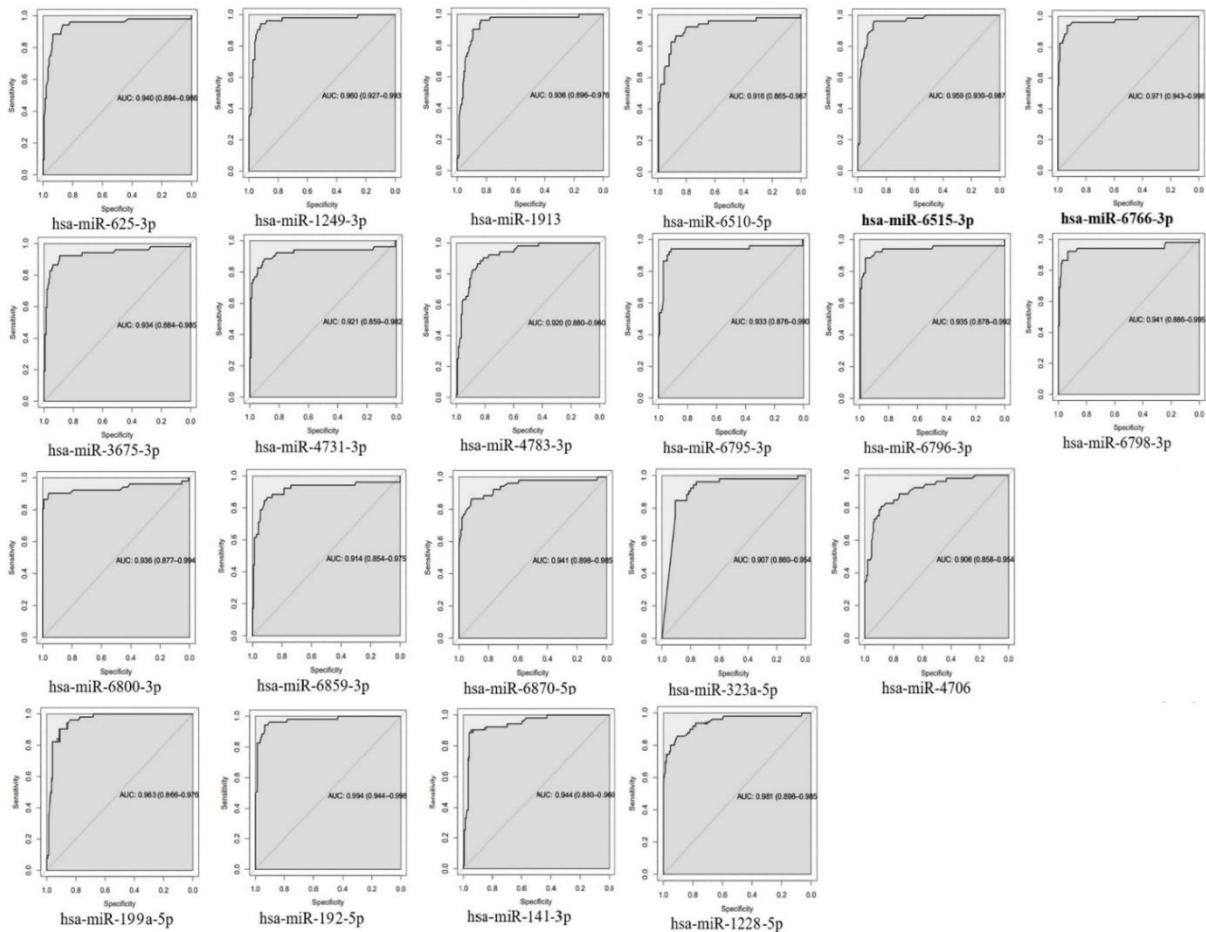


Hình 3. Phân tích chéo sự biểu hiện khác biệt miRNA giữa UTG với các bệnh ung thư khác khi so sánh nhiều bộ số liệu

3.2. Phân tích AUC của các miRNA cho thấy tiềm năng chẩn đoán

Chúng tôi đã phát hiện 17 miRNA biểu hiện tăng và 4 miRNA biểu hiện giảm trong huyết thanh của bệnh nhân mắc UTG so với huyết thanh của nhóm đối chứng khỏe mạnh. Phân tích AUC đều trên 90%, cụ thể như hsa-miR-625-3p với AUC: 0,940(95%CI: 0,894-0,986); hsa-miR-1249-3p với AUC: 0,960(95%CI: 0,927-0,993); hsa-miR-1913 với AUC: 0,936(95%CI: 0,896-0,976); hsa-miR-6510-5p với AUC: 0,916(95%CI: 0,865-0,967); hsa-miR-6515-3p với AUC: 0,959(95%CI: 0,930-0,987); hsa-miR-6766-3p với AUC: 0,971(95%CI: 0,943-0,998); hsa-miR-3675-3p với AUC: 0,934(95%CI: 0,884-0,985); hsa-miR-4731-3p với AUC: 0,921(95%CI: 0,859-0,982); hsa-miR-4783-3p với AUC: 0,920(95%CI: 0,880-

0,960); hsa-miR-6795-3p với AUC: 0,933(95%CI: 0,876-0,990); hsa-miR-6796-3p với AUC: 0,935(95%CI: 0,878-0,992); hsa-miR-6798-3p với AUC: 0,941(95%CI: 0,886-0,995); hsa-miR-6800-3p với AUC: 0,936(95%CI: 0,877-0,994); hsa-miR-6859-3p với AUC: 0,914(95%CI: 0,854-0,975); hsa-miR-6870-5p với AUC: 0,941(95%CI: 0,898-0,985); hsa-miR-323a-5p với AUC: 0,907(95%CI: 0,860-0,954); hsa-miR-4706 với AUC: 0,906(95%CI: 0,858-0,954); hsa-miR-199a-5p với AUC: 0,963(95%CI: 0,866-0,976); hsa-miR-192-5p với AUC: 0,994(95%CI: 0,944-0,998); hsa-miR-141-3p với AUC: 0,944(95%CI: 0,880-0,960); hsa-miR-1228-5p với AUC: 0,981(95%CI: 0,898-0,985). Kết quả thu được cho thấy tiềm năng chẩn đoán cao của các miRNA trong việc phân biệt giữa bệnh nhân UTG và nhóm đối chứng khỏe mạnh (Hình 4).



Hình 4. Hiện thị AUC > 90% của các miRNA quan trọng trong nghiên cứu

4. Thảo luận

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong nghiên cứu về UTG nhưng cho đến nay, việc chẩn đoán sớm UTG vẫn là một nhiệm vụ đầy thách thức. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác minh hồ sơ 21 miRNA lưu hành tiềm năng từ phân bộ cơ sở dữ liệu GEO trên NCBI chỉ xuất hiện trong bộ số liệu phân tích bệnh nhân UTG và nhóm đối chứng khỏe mạnh. Các miRNA được xác định cho thấy AUC > 90% trong cả bộ dữ liệu phát hiện. Điều này xác nhận rằng độ nhạy và độ đặc hiệu cao của chúng trong kết quả dự đoán. Trong đó, hsa-miR-199a-5p và hsa-miR-192-5p biểu hiện giảm; hsa-miR-141-3p và hsa-miR-1228-5p biểu hiện tăng đã được xác minh bằng qRT-PCR [6–9]. Từ đó cho thấy kết quả phân tích của chúng tôi trong nghiên cứu này là có cơ sở cho việc nghiên cứu về UTG tương lai. Điều thú vị là chúng tôi nhận thấy rằng quá trình sàng lọc dấu ấn sinh học miRNA sẽ trở nên đơn giản và phù hợp hơn với việc lựa chọn mẫu sinh thiết lỏng không xâm lấn là huyết thanh. Mặt khác, nghiên cứu này đã sử dụng các tiêu chí lựa chọn về mặt lâm sàng và số lượng mẫu của mỗi bộ số liệu lớn. Do đó, kết quả sẽ giảm thiểu nguy cơ sai lệch tiềm ẩn. Đồng thời, chúng tôi còn tiến hành phân tích thêm các bộ số liệu giải trình tự cao thông lượng miRNA liên quan đến các nhóm ung thư khác. Điều này sẽ giúp xác minh giá trị đặc hiệu của các miRNA được phân tích, và tránh được nguy cơ sai số do sự xuất hiện ngẫu nhiên của các dấu ấn sinh học miRNA. Những yếu tố này hoàn toàn có khả năng ảnh hưởng đến kết quả. Quá trình thiết lập của nghiên cứu này chủ yếu tập trung làm rõ các dự đoán về những dấu ấn tiềm năng liên quan đến chẩn đoán UTG qua mẫu huyết thanh, tạo tiền đề cho những nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo sau này.

Các miRNA không có tế bào (cell free miRNA) có tất cả các đặc điểm của một dấu ấn sinh học ung thư, chẳng hạn như tính ổn định trong quá trình xử lý và bảo quản mẫu máu.

Đồng thời, nó có khả năng phản ánh tình trạng bệnh lý khối u [10–12]. Kể từ khi miRNA được tìm thấy trong các dịch cơ thể (huyết thanh, huyết tương) và quan sát thấy có sự thay đổi về nồng độ miRNA lưu hành trong bệnh nhân, các miRNA không tế bào trở thành một trong những dấu ấn ung thư có tiềm năng trong việc chẩn đoán sớm, tiên lượng và đưa ra hướng điều trị [13, 14]. Sự thay đổi biểu hiện của miRNA cũng đã được nhiều nghiên cứu trước đây công bố để phát hiện UTG thông qua các dấu ấn sinh học miRNA từ huyết thanh. Sorop và cộng sự đã cho thấy các miRNA trong túi ngoại bào là dấu ấn sinh học và mục tiêu điều trị cho ung thư biểu mô tế bào gan với các miRNA biểu hiện tăng như miR-224, miR-21, miR-93, miR-1247-5p, miR-92b, miR-210-3p, miR-665 và các miR-718, miR-638, miR-9-3p, miR-744 biểu hiện giảm [15]. Trong một phân tích toàn diện về miRNA trong giai đoạn tiền UTG, Umezu và cộng sự [16] sử dụng mẫu huyết thanh người để tiến hành phân tích biểu hiện khác biệt miRNA liên quan đến 06 biểu hiện tăng là let-7f-5p, miR-10b-5p, miR-143-3p, miR-191-5p, miR-21-5p, miR-26a-5p. Các phân nhóm khác biệt của UTG cũng có thể liên quan đến biểu hiện bất thường của các miRNA cụ thể. Thông qua các báo cáo mới nhất về cấu hình miRNA và tiềm năng của các RNA nhỏ trong chẩn đoán UTG như miR-375, miR-92a, miR-500, miR-192, miR-21, miR-885-5p, miR-224, miR-146a, miR-221, let-7f, miR-375, miR-25 [7, 17], các miRNA cũng dễ dàng được giải phóng trong dịch cơ thể và máu trong quá trình viêm gan liên quan đến HBV/HCV cũng như viêm gan chuyển hóa, nghiện rượu, do thuốc và viêm gan tự miễn. Các miRNA biểu hiện tăng trong huyết thanh dành riêng cho gan bao gồm miR-122-5p, miR-99a-5p, miR192-5p, miR-122, miR-29a, miR-29b, miR-29c, miR-210, miR-21, miR-134, miR-424-3p, miR-629-5p, miR-19a, miR-296, miR-130a, miR-195, miR-192, miR-34a, miR-146, miR-99a, miR-125b, miR-720, miR-22,

miR-143, miR-215, miR-16, miR-2, miR-25, miR-375, let-7f, miR-18a, miR-221, miR-222, miR-224, miR-155, miR-146a [8].

Các miRNA là các dấu ấn tiềm năng của tổn thương gan (chủ yếu thông qua quá trình chết theo chương trình, hoại tử tế bào) hoặc viêm gan với biểu hiện đa dạng của chúng trong thời gian cấp tính, mãn tính, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan [8]. Các ứng dụng của miRNA lưu hành làm dấu ấn sinh học lâm sàng đã nhận được nhiều sự quan tâm lớn hiện nay. Xu và cộng sự [18] đã phân tích mối tương quan giữa biểu hiện miR-122 trong huyết thanh và tiên lượng ở 122 bệnh nhân UTG và kết quả của nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân UTG có biểu hiện miR-122 trong huyết thanh cao có tỷ lệ sống sót chung tốt hơn đáng kể so với những bệnh nhân có nồng độ miR-122 thấp. Sự biểu hiện quá mức của miR-122 trong huyết tương trước khi điều trị cũng tương quan với tình trạng tái phát sớm ở bệnh nhân UTG với phương pháp điều trị bằng phương pháp hóa trị thuyên tắc qua động mạch [19, 20]. Li và cộng sự [20] phát hiện mức độ biểu hiện miR-221 trong huyết thanh cao có liên quan đến kích thước khối u, xơ gan và giai đoạn khối u ở 46 bệnh nhân UTG. Kết quả nghiên cứu cho thấy biểu hiện miR-221 đang lưu hành có thể là một dấu hiệu tiên lượng. Trong một nghiên cứu sàng lọc lớn, Zhang et al [21] đã điều tra các miRNA có khả năng tiên lượng bằng cách sử dụng dữ liệu từ 54 bài báo có liên quan và 6.464 bệnh nhân và xác định miR-148a và miR-192 đang lưu hành là các dấu hiệu tiên lượng đáng tin cậy trong UTG. Một số nghiên cứu đã xác định các miRNA lưu hành là dấu hiệu dự đoán liệu pháp [22, 23]. Chuma và cộng sự [22] đã báo cáo rằng huyết thanh miR-1246 dự đoán tái phát khối u sớm sau khi cắt bỏ gan. Ngoài ra, nồng độ miR-181a-5p và miR-122 trong huyết thanh được phát hiện là có khả năng dự đoán đáp ứng với việc điều trị trong UTG [7, 24].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự kết hợp các miRNA trong thử nghiệm trên nhóm thuần tập tiếp theo sẽ xác nhận vai trò của các miRNA trong kết quả dự đoán này. Cuối cùng, cơ chế chính xác của từng miRNA vẫn chưa được biết rõ. Các báo cáo sâu hơn về miRNA tiềm năng sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cơ chế ung thư. Nghiên cứu này là hữu ích để gợi ý cho những nghiên cứu tiếp theo về chẩn đoán lâm sàng hoặc điều trị cho bệnh nhân UTG.

5. Kết luận

Những nỗ lực khám phá 21 miRNA của chúng tôi liên quan đến UTG nhằm mục đích sử dụng miRNA như là các dấu ấn sinh học tiềm năng trong chẩn đoán sớm bệnh lý này. Trong tương lai, sự phát triển của chẩn đoán phân tử và tin sinh học kết hợp với mẫu sinh thiết lỏng sẽ có thể như một quy trình trong chăm sóc sức khỏe có giá trị y học. Những thực nghiệm trên lâm sàng sẽ là cần thiết để củng cố vững chắc hơn cho những dự báo dấu ấn sinh học tiềm năng này.

Tài liệu tham khảo

- [1] S. Ghafouri-Fard, K. Honarmand, M. Hussien, M. Taheri. (2021). MicroRNA signature in liver cancer, *Pathol Res Pract*, 219, 153369.
- [2] World Health Organization (WHO). (2020). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, *WHO, 2000-2019*.
- [3] H. Feng, B. Li, Z. Li. (2021). PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma, *BMC Cancer*, 21, 401.
- [4] G. Carbonell, B. Taouli. (2021). Abbreviated MR Protocols for Chronic Liver Disease and Liver Cancer, *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 29(3), 321-327.
- [5] P. Dinh, J. Peng, T. Tran, D. Wu, and C. Tran. (2023). Identification of hsa_circ_0001445 of a novel circRNA-miRNA-mRNA regulatory network as potential biomarker for coronary heart disease, *Front Cardiovasc Med*, 10, 1104223.
- [6] Y. Tan, G. Ge, T. Pan, D. Wen, and L. Chen. (2014). A serum microRNA panel as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma related with hepatitis B virus, *PLoS One*, 9(9), e107986.

- [7] M. Onishi, T. Ochiya, Y. Tanaka. (2020). MicroRNA and liver cancer, *Cancer drug Resist. (Alhambra, Calif.)*, 3, 385–400.
- [8] G. Musaddaq, N. Shahzad, A. Ashraf, I. Arshad. (2019). Circulating liver-specific microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human, *Biomarkers*, 24(2), 103–109.
- [9] Z. Qu, K. Zhang, H. Li, H. Afdhal, and M. Albitar. (2011). Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma, *J. Clin. Gastroenterol*, 45(4), 355–360.
- [10] M. Szilágyi, O. Pös, E. Márton, G. Buglyó, and B. Soltész. (2020). Circulating Cell-Free Nucleic Acids: Main Characteristics and Clinical Application, *Int J Mol Sci*, 21(18), 1–20.
- [11] B. Polini, S. Carpi, A. Romanini, C. Breschi, and P. Nieri. (2019). Circulating cell-free microRNAs in cutaneous melanoma staging and recurrence or survival prognosis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 32(4), 486–499.
- [12] P. Pinzani, V. D'Argenio, M. Del, C. Pellegrini, and F. Cucchiara. (2021). Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors, *Clin Chem Lab Med*, 59(7), 1181–1200.
- [13] S. Thakral, K. Ghoshal. (2015). miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir, *Curr Gene Ther*, 15(2), 142–150.
- [14] K. Oura, A. Morishita, T. Masaki. (2020). Molecular and Functional Roles of MicroRNAs in the Progression of Hepatocellular Carcinoma-A Review, *Int J Mol Sci*, 21(21), 1–30.
- [15] A. Sorop, D. Constantinescu, F. Cojocaru, A. Dinischiotu, and D. Cucu. (2021). Exosomal microRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets for Hepatocellular Carcinoma, *Int J Mol Sci*, 22(9), 4997.
- [16] T. Umezu, K. Tsuneyama, K. Kanekura, M. Hayakawa, and T. Tanahashi. (2020). Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions, *Sci Rep*, 10(1), 21766.
- [17] L. Gailhouste, L. Gomez-Santos, T. Ochiya. (2013). Potential applications of miRNAs as diagnostic and prognostic markers in liver cancer, *Front Biosci*, 18(1), 199–223.
- [18] Y. Xu, X. Bu, C. Dai, C. Shang. (2015). High serum microRNA-122 level is independently associated with higher overall survival rate in hepatocellular carcinoma patients, *Tumour Biol*, 36(6), 4773–4776.
- [19] S. Kim, S. Nam, J. Cho, H. Won, and W. Kim. (2017). Plasma microRNA-122 as a predictive marker for treatment response following transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, *J Gastroenterol Hepatol*, 32(1), 199–207.
- [20] J. Li, Y. Wang, W. Yu, J. Chen, and J. Luo. (2011). Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance, *Biochem Biophys Res Commun*, 406(1), 70–73.
- [21] Y. Zhang, C. Wei, C. Guo, X. Bi, and J. Xie. (2017). Prognostic value of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis, *Oncotarget*, 8(63), 107237–107257.
- [22] M. Chuma, H. Toyoda, J. Matsuzaki, Y. Saito, and T. Kumada. (2019). Circulating microRNA-1246 as a possible biomarker for early tumor recurrence of hepatocellular carcinoma, *Hepatol Res*, 49(7), 810–822.
- [23] S. Kanthaje, A. Makol, A. Chakraborti. (2018). Sorafenib response in hepatocellular carcinoma: MicroRNAs as tuning forks, *Hepatol Res*, 48(1), 5–14.
- [24] N. Nishida, T. Arizumi, S. Hagiwara, H. Ida, and T. Sakurai. (2017). MicroRNAs for the Prediction of Early Response to Sorafenib Treatment in Human Hepatocellular Carcinoma, *Liver cancer*, 6(2), 113–125.