

Sự kết hợp mới của miRNA huyết thanh như là dấu ấn sinh học không xâm lấn đầy hứa hẹn để phát hiện ung thư dạ dày

New combination of serum miRNAs as promising non-invasive biomarkers for gastric cancer

Đình Đạo^a, Nguyễn Công Kính^a, Đinh Phong Sơn^{b*}, Trần Châu Mỹ Thanh^c
Dinh Dao^a, Nguyen Cong Kinh^a, Dinh Phong Son^{b*}, Tran Chau My Thanh^c

^aPhòng Tổng hợp, Trường Y Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aGeneral Affairs Department, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

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

^bCenter for Molecular Biology, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

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

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

(Ngày nhận bài: 11/02/2023, ngày phản biện xong: 15/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 24/3/2023)

Tóm tắt

Ung thư dạ dày (UTDD) vẫn luôn là một trong những mối đe dọa lớn đối với sức khỏe con người trên toàn cầu. Chẩn đoán sớm UTDD là rất quan trọng để giảm tỷ lệ tử vong do bệnh cảnh này gây ra. Hiện nay, nội soi sinh thiết là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán UTDD. Tuy nhiên, tính xâm lấn và chi phí cao đã hạn chế ứng dụng của nó. Do đó, các dấu ấn sinh học không xâm lấn, thuận tiện, hiệu quả và chi phí rẻ để phát hiện sớm UTDD đang là một hướng nghiên cứu mới mẽ hiện nay. MicroRNA (miRNA) tồn tại ổn định trong huyết thanh, đã được báo cáo là có khả năng hữu ích để phát hiện ung thư. Việc phát hiện các dấu ấn sinh học trong máu được kỳ vọng sẽ tạo điều kiện phát hiện, dự đoán tiên lượng, theo dõi phản ứng hóa trị liệu và quản lý sự tái phát của bệnh UTDD ở người. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã kiểm tra các cấu hình biểu hiện của miRNA trong huyết thanh của mẫu bệnh nhân UTDD và mẫu bình thường để xác định các tổ hợp biểu hiện miRNA mới nhằm nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán UTDD. Chúng tôi đã đánh giá toàn diện các cấu hình biểu hiện miRNA trong mẫu huyết thanh bằng các bộ số liệu GSE sẵn có trên <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, thông qua phần mềm R V4.1.1 để dự đoán các miRNA tiềm năng chẩn đoán trong huyết thanh ở bệnh nhân UTDD. Sau đó chúng tôi tiếp tục đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của chúng trong việc chẩn đoán UTDD. Kết quả dự báo này là cơ sở lý luận bước đầu trong việc xác định các dấu ấn sinh học phân tử tiềm năng cho chẩn đoán UTDD không xâm lấn trong những nghiên cứu trên thực nghiệm tiếp theo.

Từ khóa: Dấu ấn sinh học; ung thư dạ dày; tin sinh học; sinh thiết lỏng; miRNA.

Abstract

Gastric cancer (GC) remains one of the major threats to human health worldwide. Early diagnosis of GC is very important to reduce mortality from this cancer. Currently, endoscopy (with biopsies) is the gold standard for the examination, evaluation, treatment of GC. However, this application has been limited by its invasiveness and high cost. Therefore, non-invasive, convenient, effective and low-cost biomarkers for early detection of GC are a new research

*Tác giả liên hệ: Đinh Phong Sơn, Trung tâm Sinh học phân tử - Trường Y Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

Email: dinhphongson@dtu.edu.vn

direction at present. MicroRNAs (miRNAs), which are stable in serum, have been reported to be potentially useful for cancer detection. The detection of biomarkers in the blood is expected to facilitate the detection, prediction of prognosis, monitoring of chemotherapy response and management of recurrence of GC. In this study, we performed the miRNA expression profiles in serum of GC patients and normal samples to identify novel miRNA expression combinations in order to improve sensitivity and specificity of diagnostic test for GC. We comprehensively evaluated the miRNA expression profiles in the serum sample using the GSE datasets available on (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), through the R software V4.1.1 to predict potential diagnostic miRNAs in serum in GC patients. Finally, construction of the miRNA expression assemblies from the 19 miRNAs obtained to have a theoretical basis for miRNA research with GC for the next stage.

Keywords: Biomarkers; gastric cancer; bioinformatics; liquid biopsy; miRNA.

1. Đặt vấn đề

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh u ác tính thường gặp. Nó gây ra gánh nặng bệnh tật nghiêm trọng trên toàn thế giới [1]. UTDD được xếp là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ tư, và là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến thứ năm trên thế giới. Theo số liệu năm 2020, UTDD chiếm 1,1 triệu ca mới (chiếm 5,6% tổng số ca ung thư) và số ca tử vong mới chiếm 7,7% tổng số các ca ung thư trên toàn thế giới [2, 3]. Việt Nam là nước nằm trong top 10 quốc gia có tỷ lệ UTDD cao nhất thế giới [4, 5]. UTDD là bệnh ung thư được chẩn đoán thường xuyên và cũng là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thứ ba ở Việt Nam. Trong năm 2018, cả nước có hơn 17.500 trường hợp UTDD mới được chẩn đoán [3, 6]. Cơ chế bệnh sinh của UTDD phụ thuộc vào sự phá vỡ sự cân bằng giữa sự tăng sinh bình thường của biểu mô niêm mạc dạ dày và thể hang. Việc duy trì sự cân bằng này phụ thuộc vào sự điều hòa của các chất sinh ung thư, các gen ức chế khối u và một số yếu tố tăng trưởng. UTDD là một quá trình bệnh lý lâu dài, mãn tính, đa yếu tố và đa giai đoạn. Căn nguyên rất phức tạp và nitrosamine là một trong những chất gây ung thư đã được xác nhận. Hiện nay, các chất chỉ điểm khối u huyết thanh thường được sử dụng trong lâm sàng UTDD bao gồm CEA, CA19-9, CA125, v.v. Ở Việt Nam, tỷ lệ phát hiện sớm UTDD thấp [7]. Hơn nữa, phương pháp chẩn đoán sớm UTDD

là nội soi chưa thể phổ biến rộng rãi do các yếu tố như xâm lấn và chi phí cao. Cộng thêm là có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống thêm 5 năm giữa UTDD giai đoạn đầu và UTDD tiến triển sau điều trị [8]. Do đó, việc tìm kiếm một phương pháp chẩn đoán sớm UTDD không xâm lấn là điều rất cần thiết.

Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, sự xuất hiện và phát triển của khối u là một quá trình bệnh lý lâu dài, phức tạp, đa yếu tố. Trong đó, miRNA tham gia điều hòa quan trọng đối với cơ chế phân tử cho sự tiến triển UTDD. miRNA là các RNA không mã hóa được bảo tồn cao với khoảng 22 nucleotide và được biểu hiện rộng rãi ở sinh vật nhân chuẩn (eukaryotes). miRNA tham gia điều chỉnh sự biểu hiện của gen mục tiêu ở cấp độ sau phiên mã bằng cách liên kết với vùng 3' chưa được dịch mã của chúng [9]. Người ta đã phát hiện ra rằng biểu hiện bất thường của miRNA rất phổ biến trong mô UTDD và một loạt các phân tử miRNA được điều chỉnh tăng hoặc điều chỉnh giảm trong mô UTDD so với mô bình thường liên hệ với khối u [10]. Chúng tôi đã giả thuyết rằng các miRNA được biểu hiện bất thường đóng một vai trò nhất định trong sự xuất hiện và phát triển của UTDD. Trong nghiên cứu này, sự khác biệt về mức độ biểu hiện của tất cả các miRNA đã được phân tích từ các bộ số liệu GSE bằng phần mềm R. Từ kết quả đó chúng tôi sử dụng làm cơ sở ban đầu cho các phân tích giai đoạn tiếp theo trong nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Tin sinh học phân tích sự thay đổi biểu hiện miRNA

Tất cả các phân tích được thực hiện bằng R phiên bản 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>), phần mềm Perl và mã code phân tích. Giá trị điểm cắt $\text{LogFC} > 0.5$ và $p < 0.05$ cho biểu hiện khác biệt của miRNA.

Dữ liệu phục vụ cho nghiên cứu được truy xuất từ trung tâm thông tin công nghệ sinh học thuộc Thư viện Y học - Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, trang chủ tại <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Chúng tôi sử dụng từ khóa “Gastric cancer” và “Stomach cancer” để tìm kiếm thông tin về các bộ số liệu giải trình tự thông lượng cao sẵn có trên hệ thống. Tiêu chuẩn lựa chọn các bộ số liệu: các miRNA được phát hiện trong huyết thanh; mỗi bộ số liệu GSE phải có hơn 3 mẫu huyết thanh từ bệnh nhân và nhóm đối chứng.

2.2. Phân tích đường cong ROC và ước tính diện tích dưới đường biểu diễn ROC

Để xác nhận tiềm năng chẩn đoán UTDD của các miRNA, chúng tôi tiếp tục sử dụng phần mềm R, công cụ perl, công cụ venny và mã code phân tích để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của biểu hiện miRNA.

2.3. Tuyên bố đạo đức

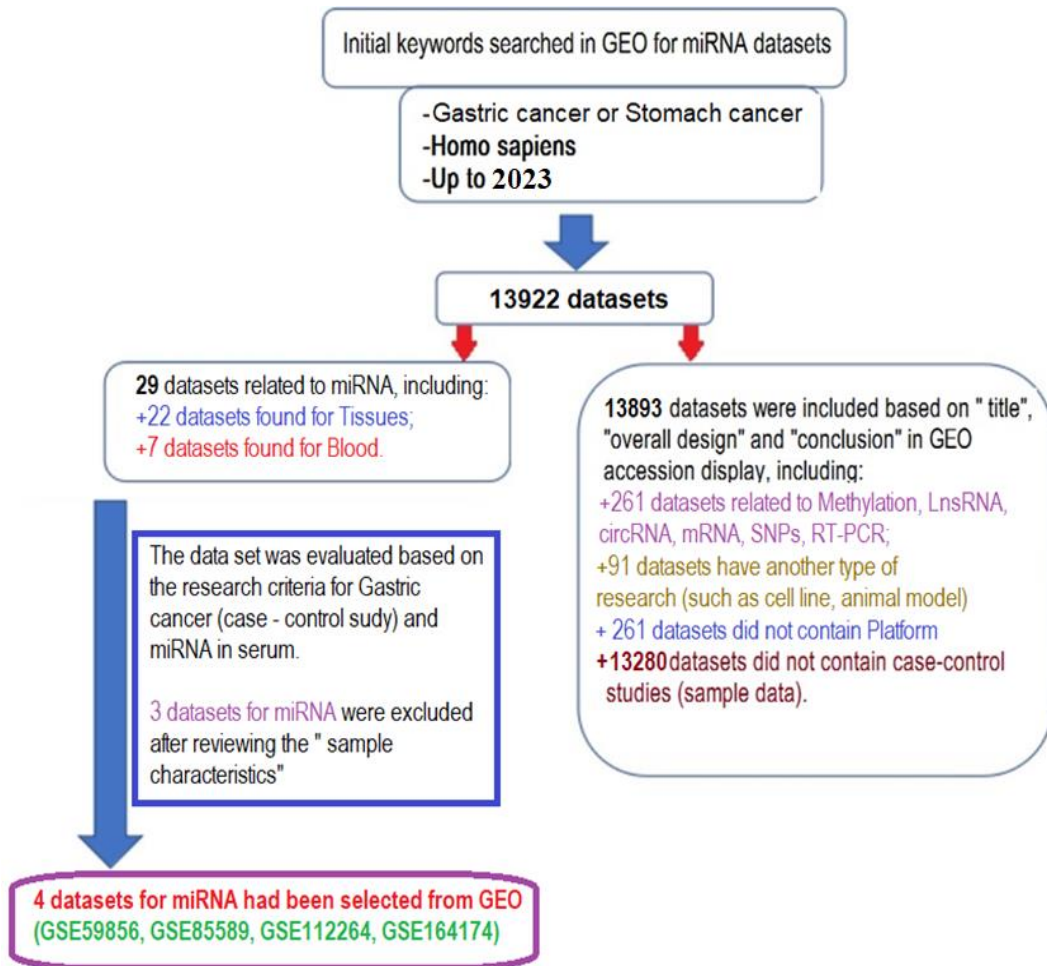
Các bộ số liệu GSE thuộc về bộ dữ liệu công khai. Những nhà khoa học đóng góp cho cơ sở

dữ liệu này đã nhận được sự chấp thuận về mặt đạo đức theo tuyên bố Helsinki.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Sàng lọc và lựa chọn bộ số liệu phân tích

Kết quả tìm kiếm xác nhận đến thời điểm năm 2023 là 13922 bộ dữ liệu được cung cấp. Bước tiếp theo của nghiên cứu, chúng tôi phân tích chúng thành những tập hợp cơ sở dữ liệu chuyên biệt theo nội dung. Mục đích là tìm kiếm các bộ số liệu liên quan đến dấu ấn sinh học miRNA lưu hành trong các mẫu sinh thiết không xâm lấn. Do đó, những số liệu khác về LncRNA, circRNA, SNPs, tế bào nuôi cấy, các bộ số liệu mẫu đơn được loại bỏ (Hình 1). Trong số 29 bộ số liệu liên quan đến miRNA, chúng tôi tiếp tục phân tích sâu dữ liệu. Trong đó, chúng tôi phát hiện có 7 bộ số liệu đề cập đến các phân tích giải trình tự cao thông lượng miRNA trên mẫu máu người. Cuối cùng, dựa vào tiêu chuẩn lựa chọn ban đầu của nghiên cứu, nghiên cứu này đã sàng lọc 4 bộ số liệu đạt tiêu chuẩn phục vụ cho nghiên cứu phân tích này. Toàn bộ hồ sơ biểu hiện miRNA của các mẫu huyết thanh này có trong cơ sở dữ liệu Omnibus Biểu hiện gen (GEO). Thông qua sàng lọc (Hình 1), nghiên cứu đã lựa chọn được 4 bộ số liệu GSE phù hợp cho nghiên cứu dấu ấn sinh học miRNA trong huyết thanh, bao gồm: GSE59856, GSE85589, GSE112264, GSE164174 (Bảng 1).



Hình 1. Sơ đồ sàng lọc bộ số liệu trên GEO trong nghiên cứu

Bảng 1. Thông tin các bộ số liệu GSE được sử dụng

GEO accession number for miRNA	Subjects		Platform	
	Control	GC		
GSE59856	150	50	GPL18941	3D-Gene Human miRNA V20_1.0.0
GSE85589	19	7	GPL19117	Affymetrix Multispecies miRNA-4 Array
GSE112264	41	50	GPL21263	3D-Gene Human miRNA V21_1.0.0
GSE164174	1417	1417	GPL21263	3D-Gene Human miRNA V21_1.0.0
Total	1627	1524		

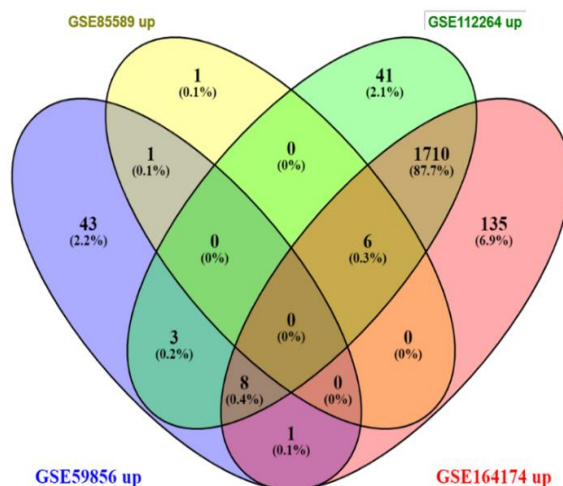
3.2. Xác định các miRNA được biểu hiện khác biệt trong UTDD

Phân tích sự khác biệt biểu hiện miRNA cho thấy có 3692 miRNA biểu đạt tăng và 504 miRNA biểu đạt giảm trong các mẫu huyết thanh (Bảng 2), cụ thể:

Bảng 2. Thống kê sự khác biệt biểu hiện miRNA trong các bộ số liệu

STT	GSE	Biểu đạt tăng	Biểu đạt giảm
1	GSE59856	56	147
2	GSE85589	8	10
3	GSE112264	1768	224
4	GSE164174	1860	123
Tổng số		3692	504

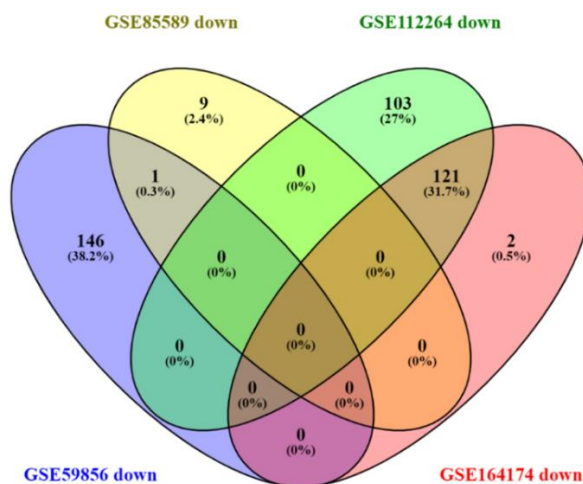
Để tăng độ tin cậy cho kết quả dự đoán, chúng tôi đã sử dụng công cụ Venny V 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/>) để đánh giá độ tương đồng kết quả của 4 bộ số liệu (Hình 2, 3), kết quả như sau:



Hình 2. Sự tương đồng về kết quả liên quan đến các miRNA biểu hiện tăng

Sự giao thoa các bộ số liệu liên quan đến miRNA biểu đạt tăng nhằm xác nhận độ tin cậy của kết quả thu được. Những miRNA xuất hiện đồng thời ở nhiều bộ số liệu sẽ cho thấy khả

năng liên quan đến UTDD càng cao. Từ Hình 2, kết quả thu được 1759 miRNA biểu hiện tăng quan trọng.



Hình 3. Sự tương đồng về kết quả liên quan đến các miRNA biểu hiện giảm

Đối với bộ số liệu miRNA biểu đạt giảm, chúng tôi cũng tiến hành giao thoa các tập dữ liệu. Kết quả thu 122 miRNA biểu đạt giảm quan trọng phục vụ cho nghiên cứu.

3.3. Các miRNA tiềm năng được dự đoán

Thông qua kết quả ước tính diện tích dưới đường biểu diễn ROC (area under curve, AUC) để đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu cho các

miRNA quan trọng trong huyết thanh vừa thu thập được. Một tổng số 1759 giao điểm hiển thị các miRNA biểu hiện tăng, và 122 giao điểm hiển thị các miRNA biểu hiện giảm (Hình 2,3) được sử dụng phân tích. Chúng tôi chỉ lựa chọn các miRNA có giá trị AUC > 90% để tiếp tục sử dụng cho nghiên cứu bệnh chứng (Bảng 3). Thông số LogFC từ phân tích biểu đạt khác biệt

trước đó cho biết rằng độ chênh lệch biểu đạt của dấu ấn sinh học ở nhóm bệnh nhân ung thư và nhóm chứng khỏe mạnh. Trong đó, kết quả dương tính để chỉ sự biểu đạt dấu ấn sinh học ở bệnh nhân cao gấp bao nhiêu lần so với nhóm

khỏe mạnh. Ngược lại, giá trị âm tính thể hiện sự biểu đạt giảm của dấu ấn đó trong nhóm bệnh nhân ung thư (Bảng 3). Các miRNA tiềm năng cho nghiên cứu được mô tả bên dưới:

Bảng 3. Sự biểu đạt của miRNA trong từng bộ số liệu, diện tích dưới đường cong (AUC) và khoảng tin cậy 95% (CI) để so sánh nhóm

STT	miRNA-ID	LogFC			AUC 95% CI
		GSE59856	GSE112264	GSE164174	
1	hsa-miR-1246		9.219577	5.98129	0.910(0.898-0.921)
2	hsa-miR-1**p		7.624664	4.802068	0.916(0.905-0.927)
3	hsa-miR-451a		6.718726	5.186892	0.960(0.952-0.967)
4	hsa-miR-29b-3p		6.654978	4.813097	0.919(0.908-0.929)
5	hsa-miR-124-3p		6.018733	4.349937	0.947(0.939-0.956)
6	hsa-miR-46**p		5.843025	4.491473	0.939(0.930-0.948)
7	hsa-miR-44**		5.68325	4.304378	0.910(0.899-0.921)
8	hsa-miR-2**p		5.21134	3.962467	0.906(0.895-0.917)
9	hsa-miR-46**p		5.161588	4.4699	0.907(0.897-0.918)
10	hsa-miR-31**p		4.900439	3.96928	0.904(0.893-0.915)
11	hsa-miR-12**		4.701495	5.817375	0.985(0.980-0.990)
12	hsa-miR-80**		4.152331	3.71993	0.940(0.931-0.949)
13	hsa-miR-65**		3.984447	2.903227	0.915(0.904-0.926)
14	hsa-miR-474**p		3.973411	2.976248	0.905(0.894-0.916)
15	hsa-miR-124**p	0.705967	1.527598	1.182312	0.903(0.892-0.914)
16	hsa-miR-67**p		-1.47886	-1.15046	0.902(0.890-0.913)
17	hsa-miR-122**p		-1.3632	-1.03577	0.976(0.971-0.981)
18	hsa-miR-676**p		-0.94901	-0.76911	0.951(0.943-0.958)
19	hsa-miR-12**b		-0.60499	-0.56349	0.917(0.907-0.927)

Các kết quả thu được đều hiển thị AUC > 80% cho thấy tiềm năng trở thành các dấu ấn sinh học miRNA trong chẩn đoán UTDD từ các mẫu huyết thanh.

4. Thảo luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác minh hồ sơ 19 miRNA lưu hành phân tích được từ bộ cơ sở dữ liệu GEO trên NCBI giữa những bệnh nhân UTDD và nhóm đối chứng. 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. 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. Mặc khác, các tiêu chí lựa chọn về

mặt lâm sàng và số lượng mẫu của mỗi bộ số liệu lớn, điều này để giảm thiểu nguy cơ sai lệch tiềm ẩn. Bởi vì một số nhóm chứng khỏe mạnh có thể bị ung thư hoặc viêm nhiễm không phát hiện được trên lâm sàng, hoặc kết quả thu được chỉ là sự trùng hợp ngẫu nhiên. Những điều này có khả năng ảnh hưởng đến kết quả. Mặc dù Nội soi và sinh thiết là một phương pháp được sử dụng rộng rãi và đã được phê duyệt để phát hiện UTDD [11-13]. Theo các nghiên cứu của Hoshi và Matthew cùng cộng sự, nội soi và sinh thiết là hướng tiếp cận tốt nhất để chẩn đoán sớm UTDD với độ chính xác cao có thể lên tới 98% [11, 14, 15] nhưng nó không phải là phương pháp tối ưu vì xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau, chẳng hạn như nghiên cứu của Zou

và Kim cùng cộng sự chỉ ra kỹ thuật này có tỉ lệ âm tính giả cao [13, 16], phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của người thực hiện. Đây cũng là những kỹ thuật tốn nhiều thời gian, chi phí cao, khá khó chịu cho bệnh nhân và có khả năng để lại biến chứng hoặc xuất huyết [17, 18]. Do đó, 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 UTDD qua mẫu máu, 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 có khả năng phản ánh tình trạng bệnh lý khối u [19-21]. 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 [22-24]. Sự thay đổi biểu hiện của miRNA cũng đã được nhiều nghiên cứu trước đây công bố để phát hiện UTDD giai đoạn đầu như miR-17, miR-18a, miR-21, miR-25, miR-223 lưu hành trong huyết tương được nghiên cứu trong những năm gần đây và đã được công nhận là những dấu chỉ có tiềm năng để chẩn đoán UTDD [25-27]. Bên cạnh đó, miRNA trong huyết thanh cũng là những dấu ấn có tiềm năng trong việc chẩn đoán bệnh ung thư. Trong một nghiên cứu, Yao cùng cộng sự đã tìm ra hồ sơ 16-miRNA lưu hành trong huyết thanh của người bệnh UTDD, trong đó hsa-miR-320a, hsa-miR-1260b và hsa-miR-6515-5p là 3 miRNA có biểu hiện vượt trội trong các mẫu huyết thanh của người bệnh [28].

Thật thú vị, một số miRNA được chúng tôi dự đoán cũng từng được nhắc đến trong các y văn trước đây. Cụ thể, Shi và cộng sự khi tiến

hành phân tích sự biểu hiện của các Exosomal miRNA trong huyết thanh đã phát hiện sự biểu đạt tăng của hsa-miR-1246 có thể phân biệt các giai đoạn tiến triển ở bệnh nhân UTDD với AUC > 80% [29]. Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức của miR-1246 trong huyết thanh liên quan đến bệnh nhân mắc các dạng bệnh viêm ruột hoạt động [30], và là dấu ấn sinh học tiềm năng trong chẩn đoán UTDD [31]. Trong nghiên cứu các dấu ấn sinh học không xâm lấn cho viêm dạ dày từ các miRNA ngoại vi huyết thanh, Liu và cộng sự đã xác nhận tiềm năng dấu ấn sinh học hsa-miR-451a trong chẩn đoán [32]. Đối với hsa-miR-29b-3p cũng được phát hiện trong phân tích tin sinh học liên quan đến các gen trung tâm và tiềm năng điều trị trong UTDD [33]. Khi phân tích các dấu ấn sinh học không xâm lấn đề kháng Cisplatin trong UTDD và nghiên cứu ý nghĩa lâm sàng của thay đổi biểu đạt miRNA trong UTDD tiến triển, các nghiên cứu cũng đã xác nhận thêm vai trò quan trọng của hsa-miR-124-3p [34, 35]. Tóm lại, những phát hiện trên đã khẳng định chắc chắn hơn cho những phân tích của nghiên cứu này là hoàn toàn có cơ sở. Bên cạnh những miRNA đã được đề cập trong những báo cáo, nghiên cứu của chúng tôi còn phát hiện thêm những miRNA mới tiềm năng. Sự kết hợp các miRNA trong nghiên cứu này sẽ tiếp tục được thực hiện trong các thử nghiệm ở nhóm thuần tập tiếp theo. Chúng tôi cũng 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 dự kiến sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cơ chế ung thư. Nghiên cứu của chúng tôi sẽ hữu ích cho chẩn đoán lâm sàng hoặc điều trị cho bệnh nhân UTDD.

5. Kết luận

Những nỗ lực dự đoán 19 miRNA của chúng tôi liên quan đến UTDD nhằm mục đích sử dụng miRNA như là các dấu ấn sinh học tiềm năng trong chẩn đoán. Trong tương lai, sự phát

triển của chẩn đoán phân tử và tin sinh học kết hợp với mẫu sinh thiết lỏng sẽ như một quy trình trong chăm sóc sức khỏe có giá trị y học. Những thử nghiệm trên lâm sàng của chúng tôi sẽ củng cố vững chắc hơn cho những dự báo dấu ấn sinh học tiềm năng này.

Tài liệu tham khảo

- [1] E. C. Smyth, M. Nilsson, H. I. Grabsch, N. C. van Grieken, and F. Lordick. (2020). Gastric cancer. *Lancet*, 396(10251), 635-648.
- [2] Y. Song, X. Liu, W. Cheng, H. Li, and D. Zhang. (2022). The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Sci Rep*, 12(2022), 11542.
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
- [4] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
- [5] G. B. D. Collaborators. (2017). The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(1), 42-54.
- [6] L. N. Aminde, L. J. Cobiac, D. Phung, H. N. Phung, and J. L. Veerman. (2022). Avoidable burden of stomach cancer and potential gains in healthy life years from gradual reductions in salt consumption in Vietnam, 2019-2030: a modelling study. *Public Health Nutr*, 26(3), 1-12.
- [7] T. P. Nguyen, H. N. Luu, M. V. T. Nguyen, M. T. Tran, T. T. V. Tuong, C. T. D. Tran, and P. Boffetta. (2020). Attributable Causes of Cancer in Vietnam. *JCO Glob Oncol*, 6, 195-204.
- [8] M. Ilic , I. Ilic. (2022). Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*, 28(12), 1187-1203.
- [9] M. Nooh, M. Hakemi-Vala, J. Nowroozi, S. R. Fatemi, and M. Dezfulian. (2021). Prediction of Blood miRNA-mRNA Regulatory Network in Gastric Cancer. *Rep Biochem Mol Biol*, 10(2), 243-256.
- [10] L. Shu, Z. Wang, Q. Wang, Y. Wang, and X. Zhang. (2018). Signature miRNAs in peripheral blood monocytes of patients with gastric or breast cancers. *Open Biol*, 8(10), 180051.
- [11] H. Hoshi. (2020). Management of Gastric Adenocarcinoma for General Surgeons. *Surg Clin North Am*, 100(3), 523-534.
- [12] G. Z. Li, G. M. Doherty, and J. Wang. (2022). Surgical Management of Gastric Cancer: A Review. *JAMA Surg*, 157(5), 446-454.
- [13] Q. W. Zhang, X. T. Zhang, Y. J. Gao, and Z. Z. Ge. (2019). Endoscopic management of patients with early gastric cancer before and after endoscopic resection: A review. *J Dig Dis*, 20(5), 223-228.
- [14] M. Banks, D. Graham, M. Jansen, T. Gotoda, S. Coda, M. di Pietro, N. Uedo, P. Bhandari, D. M. Pritchard, E. J. Kuipers, and M. Dinis-Ribeiro. (2019). British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*, 68(9), 1545-1575.
- [15] A. Yasar, I. Saritas, and H. Korkmaz. (2019). Computer-Aided Diagnosis System for Detection of Stomach Cancer with Image Processing Techniques. *J Med Syst*, 43(4), 99.
- [16] S. J Kim, and C. W. Choi. (2019). Common Locations of Gastric Cancer: Review of Research from the Endoscopic Submucosal Dissection Era. *J Korean Med Sci*, 34(35), e231.
- [17] K. Akahoshi, M. Oya, T. Koga, and Y. Shiratsuchi. (2018). Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*, 24(26), 2806-2817.
- [18] T. R. McCarty and M. Ryou. (2020). Endoscopic diagnosis and management of gastric subepithelial lesions. *Curr Opin Gastroenterol*, 36(6), 530-537.
- [19] P. Pinzani, V. D'Argenio, M. Del Re, C. Pellegrini, F. Cucchiara, F. Salvianti, and S. Galbiati. (2021). Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors. *Clin Chem Lab Med*, 59(7), 1181-1200.
- [20] B. Polini, S. Carpi, A. Romanini, M. C. Breschi, P. Nieri, and A. Podesta. (2019). Circulating cell-free microRNAs in cutaneous melanoma staging and recurrence or survival prognosis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 32(4), 486-499.
- [21] M. Szilagy, O. Pos, E. Marton, G. Buglyo, B. Soltesz, J. Keseru, A. Penyige, T. Szemes, and B. Nagy. (2020). Circulating Cell-Free Nucleic Acids: Main Characteristics and Clinical Application. *Int J Mol Sci*, 21(18), 6827.
- [22] N. A. Gablo, V. Prochazka, Z. Kala, O. Slaby, and I. Kiss. (2019). Cell-free microRNAs as Non-invasive Diagnostic and Prognostic Bio- markers in Pancreatic Cancer. *Curr Genomics*, 20(8), 569-580.
- [23] M. Marcuello, V. Vymetalkova, R. P. L. Neves, S. Duran-Sanchon, H. M. Vedeld, E. Tham, G. van Dalum, G. Flugel, V. Garcia-Barberan, R. J. Fijneman, A. Castells, P. Vodicka, G. E. Lind, N. H. Stoecklein, E. Heitzer, and M. Gironella. (2019).

Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med*, 69, 107-122.

- [24] Q. Song, Y. Zhang, H. Liu, and Y. Du. (2020). Potential of Using Cell-Free DNA and miRNA in Breast Milk to Screen Early Breast Cancer. *Biomed Res Int*, 2020, 8126176.
- [25] E. Abdi, S. Latifi-Navid, F. Abdi, and Z. Taherian-Esfahani. (2020). Emerging circulating MiRNAs and LncRNAs in upper gastrointestinal cancers. *Expert Rev Mol Diagn*, 20(11), 1121-1138.
- [26] H. Cuellar-Gomez, M. E. Ocharan-Hernandez, C. C. Calzada-Mendoza, and D. A. Comoto-Santacruz. (2021). Serum miRNA profile as a potential tool for non-invasive gastric cancer diagnosis in Mexican patients. *Cir Cir*, 89(6), 748-754.
- [27] H. Wei, K. Pu, X. G. Liu, B. X. Li, H. S. Zhang, H. Wang, H. Wang, W. M. Sun, and Y. P. Wang. (2019). The diagnostic value of circulating microRNAs as a biomarker for gastric cancer: A meta-analysis. *Oncol Rep*, 41(1), 87-102.
- [28] Y. Yao, Y. Ding, Y. Bai, Q. Zhou, H. Lee, X. Li, and L. Teng. (2020). Identification of Serum Circulating MicroRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers of Gastric Cancer. *Front Genet*, 11, 591515.
- [29] Y. Shi, Z. Wang, X. Zhu, L. Chen, Y. Ma, J. Wang, X. Yang, Z. Liu. (2020). Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, 25(1), 89-99.
- [30] G. W. Krissansen, Y. Yang, F. M. McQueen, E. Leung, D. Peek, Y. C. Chan, C. Print, N. Dalbeth, M. Williams, A. G. Fraser. (2015). Overexpression of miR-595 and miR-1246 in the sera of patients with active forms of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 21(3), 520-530.
- [31] X. Qian, F. Xie, H. Wei and D. Cui. (2021). Identification of Key Circulating Exosomal microRNAs in Gastric Cancer. *Front. Oncol*, 11, 693360.
- [32] H. Liu, P. W. Li, W. Q. Yang, H. Mi, J. L. Pan, Y. C. Huang, Z. K. Hou, Q. K. Hou, Q. Luo, F. B. Liu. (2019). Identification of non-invasive biomarkers for chronic atrophic gastritis from serum exosomal microRNAs. *BMC Cancer*, 19(1), 129.
- [33] S. Zhang, X. Xiang, L. Liu, H. Yang, D. Cen, G. Tang. (2021). Bioinformatics Analysis of Hub Genes and Potential Therapeutic Agents Associated with Gastric Cancer. *Cancer Manag Res*, 13, 8929-8951.
- [34] L. Jin, Z. Zhang. (2020). Serum miR-3180-3p and miR-124-3p may Function as Noninvasive Biomarkers of Cisplatin Resistance in Gastric Cancer. *Clin Lab*, 66(12), 200302.
- [35] H. Li, S. Xie, M. Liu, Z. Chen, X. Liu, L. Wang, D. Li, Y. Zhou. (2014). The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis. *Int J Oncol*, 45(1), 197-208.