

Ung thư Đại trực tràng, Ung Thư do HPV 16 & 18 và mRNA

Biên soạn: Trần Thị Minh Nguyên, Phạm Nguyễn Phương Trinh, Trần Minh Hiếu, Nguyễn Thị Hiền, Trần Ngọc Tuấn, ĐV SHPT; BV ĐK Gia Đình; Đà Nẵng; Việt Nam.

1. Giới thiệu

Các công ty chẩn đoán gen phân tử đã phát triển một xét nghiệm sàng lọc ung thư đại trực tràng (ColoRectal Cancer = CRC) không xâm lấn, tiên tiến, dựa trên phân. Xét nghiệm này kết hợp các **biomarker mRNA (messenger RNA)** với **thuật toán trí tuệ nhân tạo (Artificial Intelligence = AI)** nhằm không chỉ phát hiện CRC giai đoạn đầu mà còn phát hiện **tổn thương tiền ung thư tiến triển**, giúp can thiệp kịp thời trước khi bệnh phát triển.

Xét nghiệm này tích hợp **biomarker mRNA, dấu ấn DNA và xét nghiệm miễn dịch hóa phân (fecal immunochemical test = FIT)**. Chiến lược này đã cho thấy sự cải thiện đáng kể so với các phương pháp sàng lọc không xâm lấn truyền thống.

Trong một nghiên cứu tổng hợp được trình bày tại **Hội nghị thường niên ASCO 2024**, xét nghiệm thế hệ mới này đạt độ nhạy:

- **92,3%** đối với CRC,
- **82,3%** đối với tổn thương tiền ung thư tiến triển,
- **95,8%** đối với loạn sản độ cao.

Nói cách khác, sự kết hợp giữa **mRNA và AI** trong chẩn đoán ung thư (CRC và HPV) đánh dấu một bước tiến quan trọng trong **phát hiện sớm và phòng ngừa ung thư**.

2. Các Biomarker mRNA của Ung thư Đại trực tràng (CRC)

Dưới đây là **10 biomarker mRNA** tiềm năng được nghiên cứu về giá trị chẩn đoán và tiên lượng ung thư đại trực tràng:

1. CEACAM5 (Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 5)

- Được biểu hiện quá mức trong CRC, đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng.

2. GDF15 (Growth Differentiation Factor 15)

- Liên quan đến sự tiến triển của khối u và điều hòa đáp ứng miễn dịch.

3. **KLK6 (Kallikrein-Related Peptidase 6)**

- Góp phần vào sự xâm lấn và di căn của ung thư.

4. **SFRP2 (Secreted Frizzled-Related Protein 2)**

- Điều chỉnh con đường tín hiệu Wnt; thường bị methyl hóa quá mức trong CRC.

5. **BMP3 (Bone Morphogenetic Protein 3)**

- Một gen ức chế khối u thường bị methyl hóa trong CRC.

6. **CDH3 (Cadherin 3, P-Cadherin)**

- Đóng vai trò trong sự kết dính tế bào và liên quan đến sự tiến triển của CRC.

7. **VIM (Vimentin)**

- Methyl hóa bất thường ở gen này liên quan đến CRC và được sử dụng trong xét nghiệm dựa trên phân.

8. **NDRG4 (N-Myc Downstream Regulated Gene 4)**

- Hoạt động như một gen ức chế khối u và thường bị methyl hóa trong CRC.

9. **FOXD3 (Forkhead Box D3)**

- Điều chỉnh biểu hiện gen liên quan đến sự phát triển và biệt hóa tế bào ung thư.

10. **UCHL1 (Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1)**

- Thường bị giảm biểu hiện trong CRC, ảnh hưởng đến sự phát triển và xâm lấn của khối u.

Các biomarker này đang được nghiên cứu để **phát hiện sớm, tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị** trong CRC. Nhiều biomarker trong số này có triển vọng trong **xét nghiệm không xâm lấn dựa trên phân hoặc máu**.

3. Các Biomarker mRNA của HPV 16 & 18

Dưới đây là **10 biomarker mRNA tiềm năng** liên quan đến **HPV 16 và 18**, hai chủng HPV gây ra ung thư cổ tử cung, ung thư hậu môn – sinh dục, và ung thư hầu họng:

a) Biomarker mRNA virus (Gen của HPV)

1. **E6 (Early Protein 6)**

- Ức chế protein p53, dẫn đến tăng sinh tế bào không kiểm soát.

2. **E7 (Early Protein 7)**

- Bất hoạt protein Rb (Retinoblastoma), thúc đẩy sự tăng sinh tế bào.

3. E5 (Early Protein 5)

- Tăng cường quá trình biến đổi tế bào và né tránh miễn dịch.

4. L1 (Late Protein 1)

- Mã hóa protein vỏ chính của HPV, được sử dụng trong chẩn đoán.

5. L2 (Late Protein 2)

- Mã hóa protein vỏ phụ, tham gia vào quá trình xâm nhập của virus.

b) Biomarker mRNA của vật chủ (Biểu hiện gen bị thay đổi do HPV gây ung thư)

6. TP53 (Tumor Protein p53)

- Thường bị bất hoạt do E6, dẫn đến giảm khả năng tự chết của tế bào (apoptosis).

7. CDKN2A (p16^{INK4a})

- Biểu hiện quá mức do sự ức chế Rb bởi E7, là marker chẩn đoán quan trọng.

8. MCM7 (Minichromosome Maintenance Complex Component 7)

- Tăng biểu hiện trong ung thư do HPV, liên quan đến điều hòa chu kỳ tế bào.

9. TOP2A (Topoisomerase II Alpha)

- Biểu hiện quá mức trong ung thư do HPV, đóng vai trò trong quá trình nhân đôi DNA.

10. E2F1 (E2F Transcription Factor 1)

- Tăng biểu hiện do E7 kích hoạt, dẫn đến tăng sinh tế bào không kiểm soát.

Các **biomarker mRNA** này đóng vai trò quan trọng trong việc **phát hiện nhiễm HPV 16 và 18, theo dõi sự tiến triển ung thư, và phát triển liệu pháp nhắm đích** cho các bệnh ung thư liên quan đến HPV.

4. Tài liệu tham khảo:

1. He, J., Wu, F., Han, Z., Hu, M., Lin, W., Li, Y., & Cao, M. (2021). Biomarkers (mRNAs and Non-Coding RNAs) for the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer – From the Body Fluid to Tissue Level. *Frontiers in Oncology*, 11, 632834. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.632834>
2. Shirafkan, N., Mansoori, B., Mohammadi, A., Shomali, N., Ghasbi, M., & Baradaran, B. (2017). MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1319-1330. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.046>

3. Sur, D., Advani, S., & Braithwaite, D. (2022). MicroRNA panels as diagnostic biomarkers for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 9, 915226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915226>
 4. Derby, A., Mekonnen, D., Woldeamanuel, Y. *et al.* HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review. *Infect Agents Cancer* **15**, 9 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13027-020-0278-x>
-