

PREDICTING LUNG METASTASIS POTENTIAL OF BREAST CANCER BASED ON CFAP410 EXPRESSION

Hoang Dang Hieu¹, Nguyen Thanh Dat², Nguyen Thi Quynh Mai², Nguyen Minh Nam^{2*}

¹Institute of Biotechnology - Vietnam Academy of Sciences,

²School of Medicine - Vietnam National University Ho Chi Minh City

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 12/4/2023	Breast cancer is the most common cancer in women, but the main cause of death in breast cancer is metastasis to other organs in the body. Among these, the lung is one of the common sites of breast cancer metastasis. Determining whether breast cancer has metastasized or not will make the treatment of patients easier. Therefore, the development of a marker to predict breast cancer metastasis has the potential to facilitate more effective treatment and increase the survival time of breast cancer patients. In this study, we analyzed the correlation of Cilia and flagella-associated protein 410 (<i>CFAP410</i>) with breast cancer lung metastasis. The results showed that the expression levels of <i>CFAP410</i> in breast cancer patients without lung metastasis were significantly higher than the expression levels of this gene in patients with lung metastatic breast cancer. In addition, patients with high expression of <i>CFAP410</i> had a low risk of metastasis, and their survival time was also markedly higher than that of patients with low expression levels of <i>CFAP410</i> . Our research also shows that <i>CFAP410</i> can be used as an independent marker to identify breast cancer lung metastasis early, which helps patients receive better treatment and increases survival time for breast cancer lung metastasis patients.
Revised: 04/8/2023	
Published: 04/8/2023	
KEYWORDS	
CFAP410	
Lung metastasis breast cancer	
Marker	
Predict	
Survival time	

DỰ ĐOÁN NGUY CƠ DI CĂN VÀO PHỔI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DỰA VÀO BIỂU HIỆN CỦA *CFAP410*

Hoàng Đăng Hiếu¹, Nguyễn Thành Đạt², Nguyễn Thị Quỳnh Mai², Nguyễn Minh Nam^{2*}

¹Viện Công nghệ Sinh học - Viện Hàn lâm và khoa học Việt Nam, ²Khoa Y - Đại học Quốc gia TP HCM

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 12/4/2023	Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ, tuy nhiên nguyên nhân tử vong chính ở ung thư vú là do di căn vào các cơ quan khác trong cơ thể. Trong đó, phổi là một trong những đích đến chủ yếu của ung thư vú di căn. Việc xác định ung thư vú có di căn hay không sẽ giúp cho quá trình điều trị của bệnh nhân dễ dàng và đạt hiệu quả cao hơn. Do đó, việc phát triển một chỉ thị dự đoán khả năng di căn ở bệnh nhân ung thư vú sẽ cung cấp một giải pháp hữu hiệu giúp quá trình điều trị dễ dàng, nâng cao khả năng và thời gian sống của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phân tích mối tương quan của <i>Cilia and flagella-associated protein 410</i> (<i>CFAP410</i>) với việc di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú. Kết quả cho thấy những bệnh nhân ung thư vú không di căn vào phổi có mức độ biểu hiện <i>CFAP410</i> cao hơn rõ rệt so với những bệnh nhân ung thư vú di căn phổi. Đồng thời, những bệnh nhân có mức độ biểu hiện <i>CFAP410</i> cao có nguy cơ di căn thấp và thời gian sống của những bệnh nhân này cũng cao hơn rõ rệt so với những bệnh nhân có mức độ biểu hiện <i>CFAP410</i> thấp. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra <i>CFAP410</i> có thể được sử dụng như một chỉ thị độc lập giúp hỗ trợ nhận biết ung thư vú di căn phổi sớm, để từ đó có phương pháp điều trị hiệu quả giúp những bệnh nhân ung thư vú di căn phổi có thể kéo dài thời gian sống.
Ngày hoàn thiện: 04/8/2023	
Ngày đăng: 04/8/2023	
TỪ KHÓA	
CFAP410	
Ung thư vú di căn phổi	
Chỉ thị	
Dự đoán	
Thời gian sống	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.7726>

* Corresponding author. Email: nmnam@medvnu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư vú là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ với tỉ lệ tử vong đứng thứ hai trên tổng số các loại ung thư [1], [2]. Mặc dù vậy, nguyên nhân tử vong chính ở ung thư vú được xác nhận chủ yếu là do khối u di căn vào các cơ quan, bộ phận khác trong cơ thể. Phổi và xương là hai vị trí di căn chủ yếu của ung thư vú [3]. Tỉ lệ sống sót sau 5 năm của các bệnh nhân ung thư vú có di căn thường nhỏ hơn 20% [4], [5], đặc biệt có tới 60-70% bệnh nhân ung thư vú tử vong được chuẩn đoán là do di căn phổi [6].

Đã có một số phương pháp được sử dụng để điều trị ung thư vú di căn phổi như phương pháp gây độc tế bào, sử dụng liệu pháp nội tiết, tuy nhiên hiệu quả còn rất thấp [7]. Các nghiên cứu cơ bản dựa trên hệ gen đã làm sáng tỏ những hiểu biết về các phân tử protein hoặc gen tham gia trong quá trình hình thành khối u, từ đó cung cấp những giải pháp điều trị đích tiềm năng [8]-[10]. Ngoài ra, việc sử dụng liệu pháp tế bào gốc ung thư vú và các hoạt chất ức chế chống lại con đường tín hiệu của Wnt và Hh cũng đang được thử nghiệm lâm sàng và có thể sẽ là các phương pháp điều trị hiệu quả [11]-[13].

CFAP410 còn được biết đến với tên *C21orf2* [14], là nguyên nhân gây ra những rối loạn cột sống và hội chứng rối loạn sắc tố ở vòng mạc [15]. Cùng với *NEK1*, *CFAP410* tham gia vào quá trình điều tiết và sửa chữa tổn thương của DNA [16]. Hiện nay không có báo cáo nào đề cập về sự liên quan cụ thể giữa *CFAP410* và ung thư vú di căn phổi. Với việc ung thư vú đang là ung thư được chuẩn đoán hàng đầu ở phụ nữ trên thế giới, tỉ lệ tử vong cao và thời gian sống sót ngắn của bệnh nhân ung thư vú sau khi di căn vào phổi, cùng với đó là việc thiếu các phương pháp điều trị hiệu quả đã khiến cho nó trở thành mối quan tâm ngày một lớn. Do đó, việc tìm kiếm những phương pháp có thể chuẩn đoán sớm việc ung thư vú di căn vào phổi là một vấn đề rất cần thiết hiện nay.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khám phá mối tương quan giữa mức độ biểu hiện của gen *CFAP410* với nguy cơ di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú. Dựa trên kết quả phân tích được, chúng tôi phát hiện ra rằng gen *CFAP410* có biểu hiện thấp hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân ung thư vú có sự di căn vào phổi. Các phân tích tiếp theo cũng chỉ ra rằng, *CFAP410* là một chỉ thị phân tử độc lập có khả năng tiên đoán nguy cơ di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú. Do đó có thể sử dụng *CFAP410* như một chỉ thị đích tiềm năng cho việc xác định bệnh nhân ung thư vú có di căn vào phổi, điều này sẽ hỗ trợ điều trị các bệnh nhân ung thư vú hiệu quả hơn.

2. Vật liệu và phương pháp

2.1. Hồ sơ bệnh nhân và dữ liệu biểu hiện gen

Hồ sơ bệnh nhân và dữ liệu biểu hiện gen được thu thập từ hai cơ sở dữ liệu là National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) và ArrayExpress (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>). Những dữ liệu có thông tin về thời gian di căn vào phổi của các bệnh nhân và một số thông tin lâm sàng khác (tuổi; mức biểu hiện của ER, PR, HER2; kích thước khối u; độ; v.v.) được chọn vào nghiên cứu. Dữ liệu thô được chuẩn hóa thông qua việc chuyển đổi log2 và z-score. Ba tập dữ liệu GSE2603 [17], E-MTAB-365 [18] và GSE11078 được chúng tôi chọn trong nghiên cứu này do chúng chứa đầy đủ các thông tin của các bệnh nhân ung thư vú di căn phổi. Những bệnh nhân thiếu thông tin về di căn vào phổi được loại bỏ khỏi ba tập dữ liệu trên. Đầu dò 203996_s_at của gen *CFAP410* được sử dụng làm đầu dò chuẩn cho cả ba tập dữ liệu.

2.2. Xác định mức độ biểu hiện mRNA của *CFAP410* ở khối u giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn phổi và không di căn phổi

Tổng cộng 517 bệnh nhân được thu thập từ ba tập dữ liệu để khảo sát mức độ biểu hiện mRNA của *CFAP410* giữa mô ung thư vú không di căn phổi và mô ung thư vú di căn phổi (82 bệnh nhân ở GSE2603, 412 bệnh nhân ở E-MTAB-365 và 23 bệnh nhân ở GSE11078). Dữ liệu thô được chuẩn hóa bằng phương pháp chuyển đổi z-score trước khi đem phân tích vẽ biểu đồ violin.

2.3. Đánh giá khả năng dự đoán di căn phổi dựa vào biểu hiện của CFAP410 ở bệnh nhân ung thư vú

Phân tích đường cong ROC sử dụng package cutpointr được tiến hành trên ngôn ngữ lập trình R phiên bản 4.1.1 để đánh giá khả năng dự đoán di căn phổi dựa vào biểu hiện của CFAP410. Tập chứa thông tin về di căn phổi và biểu hiện của CFAP410 tương ứng cho từng bệnh nhân được sử dụng làm tập đầu vào. Chỉ số Youden (Youden index) được dùng để xác định giá trị cutoff tối ưu.

2.4. Mối tương quan của gen CFAP410 với sự di căn vào phổi và các đặc điểm bệnh học lâm sàng khác

Để đánh giá mối tương quan của gen CFAP410 với sự di căn vào phổi và các đặc điểm bệnh học lâm sàng khác, bệnh nhân được chia thành hai nhóm dựa trên giá trị cutoff của mức độ biểu hiện gen CFAP410 trong phân tích ROC. Sau đó, phân tích đường cong Kaplan-Meier được thực hiện để so sánh tỉ lệ sống còn và thời gian di căn phổi ở hai nhóm bệnh nhân. Mô hình hồi quy tỷ lệ Cox đơn biến và kiểm nghiệm Chi bình phương được dùng để đánh giá mối tương quan giữa biểu hiện của gen CFAP410 với sự di căn vào phổi ở những bệnh nhân ung thư vú. Dựa vào biểu hiện của CFAP410 các bệnh nhân được chia ra hai nhóm, sau đó đường cong Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích tỷ lệ di căn phổi và thời gian sống sót. Phân tích hồi quy tỷ lệ Cox đa biến được sử dụng để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập có liên quan đến sự di căn và thời gian di căn vào phổi hay không. Trong đó, các yếu tố nghiên cứu bao gồm: tuổi, tình trạng ER, PR, HER2 và mức biểu hiện của gen CFAP410.

2.5. Phân tích mạng lưới tương tác gen và protein của CFAP410

Để nghiên cứu sự tương tác gen của CFAP410, GeneMANIA (<https://genemania.org/>) [19] là công cụ được lựa chọn, đây là một trang web cung cấp những giả thiết về chức năng của gen, các tương tác với gen, các con đường truyền tín hiệu, các gen đồng biểu hiện, tương đồng về miền protein. Với phân tích tương tác protein, chúng tôi sử dụng cơ sở dữ liệu Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) v11.5 (<http://www.stringdb.org/>) [20]. Trang web này cho phép dự đoán các protein tương tác với nhau một cách chính xác, dựa trên thông tin từ nhiều nguồn liệu, bao gồm dữ liệu thực nghiệm và phương pháp dự đoán tính toán có độ tin cậy cao.

2.6. Phân tích thống kê

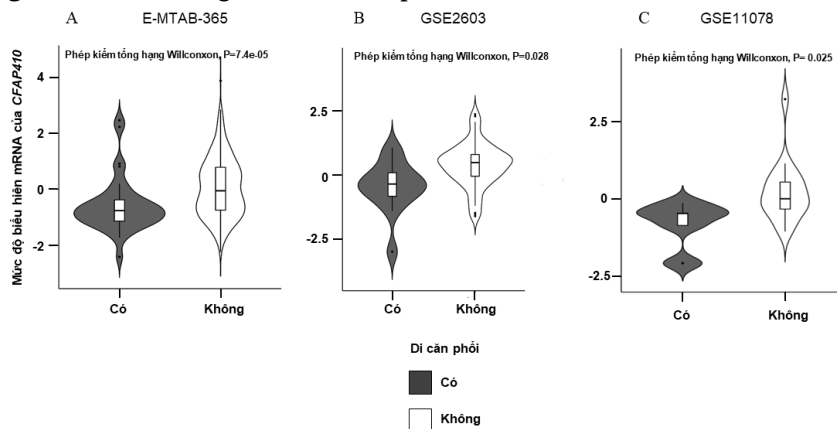
Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm ngôn ngữ lập trình R (<https://www.r-project.org/>) để đánh giá giá trị tiên lượng di căn phổi dựa vào biểu hiện của CFAP410. So sánh hai nhóm bệnh nhân ung thư vú không di căn phổi và ung thư vú di căn phổi được thực hiện bằng kiểm định tổng hạng Wilcoxon. Đường cong Kaplan-Meier được phân tích bằng kiểm định log-rank. Kiểm định Chi bình phương được sử dụng trong các phân tích đơn biến. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê trong tất cả các phân tích thống kê.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. CFAP410 có mức độ biểu hiện cao ở các mẫu mô của bệnh nhân ung thư vú di căn phổi

Trước tiên 517 mẫu bệnh nhân ung thư vú ở ba bộ dữ liệu E-MTAB-365, GSE2603 và GSE11078 được thu thập thông tin để phân tích mức độ biểu hiện mRNA của CFAP410. Kết quả của kiểm định Wilcoxon ở hình 1 cho thấy mức độ biểu hiện mRNA của CFAP410 ở nhóm ung thư vú di căn vào phổi thấp hơn rõ rệt so với các bệnh nhân không di căn ở cả ba tập dữ liệu E-MTAB-365 ($p = 7.4e-0.5$), GSE2603 ($p = 0,028$) và GSE11078 ($p = 0,025$). Do đó có thể thấy rằng, sự biểu hiện ở mức độ mRNA của CFAP410 có liên quan với việc di căn vào phổi của các

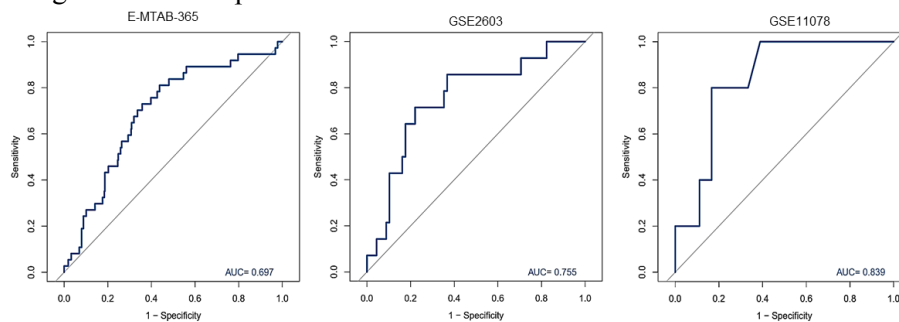
bệnh nhân ung thư vú. Điều này gợi ý rằng, *CFAP410* có thể có tiềm năng trở thành một chỉ thị sinh học trong việc dự đoán ung thư vú di căn phổi.



Hình 1. Biểu đồ violin của mức độ biểu hiện mRNA ở *CFAP410* giữa ung thư vú di căn phổi và ung thư vú không di căn phổi ở tập dữ liệu E_MTAB_365 (A), GSE2603 (B) và GSE11078 (C)

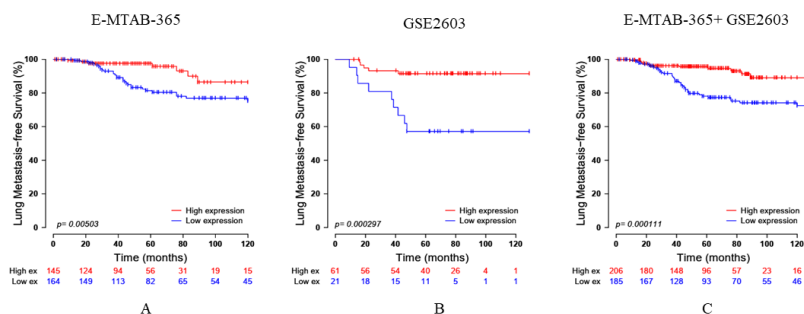
3.2. Biểu hiện của *CFAP410* có thể dự đoán chính xác bệnh nhân ung thư vú di căn phổi

Phân tích đường cong ROC được thực hiện để đánh giá khả năng chẩn đoán nguy cơ di căn phổi ở bệnh nhân ung thư vú. Giá trị AUC thu nhận được ở ba tập dữ liệu này (Hình 2) lần lượt là 0,697; 0,755 và 0,839. Từ những kết quả này có thể thấy, *CFAP410* có thể phân loại chính xác bệnh nhân ung thư vú di căn phổi.



Hình 2. Khả năng chẩn đoán di căn phổi dựa vào mức độ biểu hiện của gen *CFAP410* ở ba tập dữ liệu E_MTAB_365, GSE2603 và GSE11078

3.3. Biểu hiện của gen *CFAP410* liên quan tới nguy cơ di căn vào phổi và thời gian sống sót của bệnh nhân ung thư vú

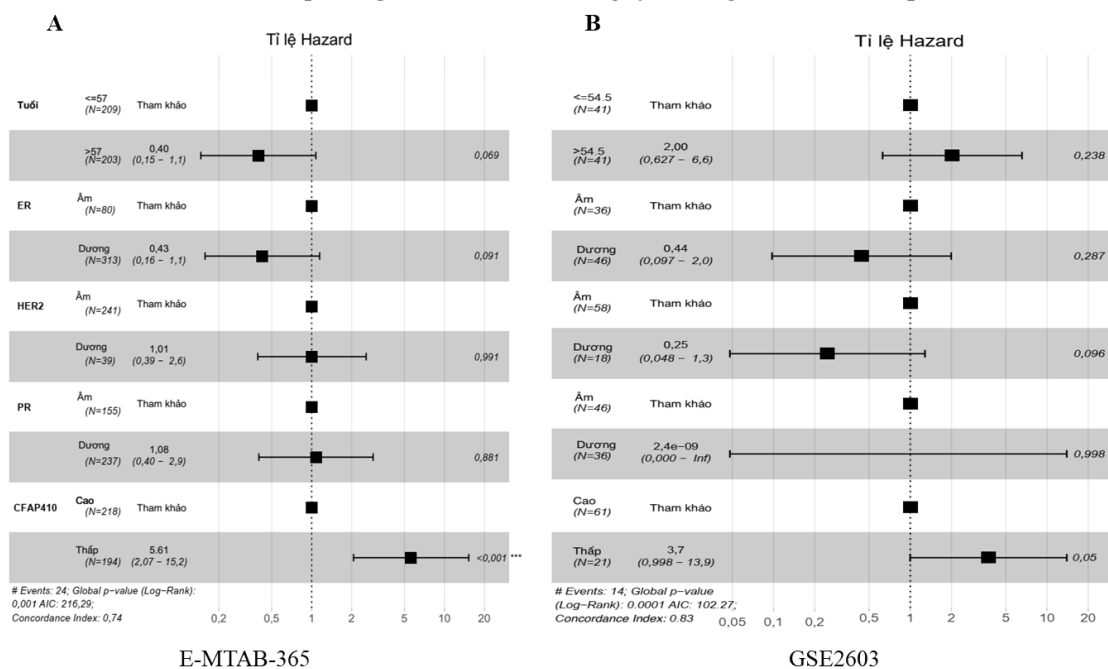


Hình 3. Đường cong sống còn Kaplan Meier của sự di căn vào phổi dựa vào mức độ biểu hiện của *CFAP410* ở bệnh nhân ung thư vú trên tập dữ liệu E-MTAB-365 (A), GSE2603 (B) và trên cả hai tập dữ liệu (C). Giá trị *p* được tính dựa vào kiểm định log-rank

Bệnh nhân ung thư vú được chia thành hai nhóm biểu hiện của gen *CFAP410* (biểu hiện cao và biểu hiện thấp) dựa trên giá trị cutoff từ phân tích đường cong ROC. Phân tích sống còn bằng đường cong Kaplan Meier sau đó được thực hiện trên hai nhóm bệnh nhân ung thư vú trên đề khám phá xem liệu mức độ biểu hiện của gen *CFAP410* có liên quan tới sự di căn vào phổi hay không. Kết quả từ hai tập dữ liệu E-MTAB-365 ($p = 0,00503$, Hình 3A) và GSE2603 ($p = 0,000297$, Hình 3B) cũng như kết hợp cả hai tập này $p = 0,000111$ (Hình 3C) đều cho thấy nhóm bệnh nhân có biểu hiện gen *CFAP410* thấp có thời gian di căn vào phổi ngắn hơn và nguy cơ di căn vào phổi cao hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân có biểu hiện cao của gen này. Điều này cho thấy rằng biểu hiện của gen *CFAP410* có mối liên quan với ung thư vú di căn phổi bao gồm nguy cơ và thời gian sống sót.

3.4. Gen *CFAP410* có tiềm năng là một chỉ thị chẩn đoán độc lập nguy cơ di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú

Để xác định gen *CFAP410* có phải là một chỉ thị có khả năng chẩn đoán độc lập nguy cơ ung thư vú di căn vào phổi hay không các đồng biến bao gồm: tuổi, tình trạng ER, PR, HER2 cùng với mức biểu hiện của gen *CFAP410* được tiến hành phân tích hồi quy tỷ lệ Cox đa biến trên cả hai bộ dữ liệu E-MTAB-365 và GSE2603. Kết quả thu nhận được thể hiện rõ ngoài mức độ biểu hiện của *CFAP410* trong phân tích có giá trị p mang ý nghĩa thống kê ($p = 0,05$ ở GSE2603 và $p = 0,001$ ở E-MTAB-365) thì các yếu tố còn lại bao gồm: tuổi, tình trạng ER, PR và HER2 đều không có ý nghĩa thống kê (Hình 4). Do đó có thể thấy rằng, gen *CFAP410* có thể đóng vai trò là một chỉ thị sinh học độc lập trong việc chuẩn đoán nguy cơ ung thư vú di căn phổi.

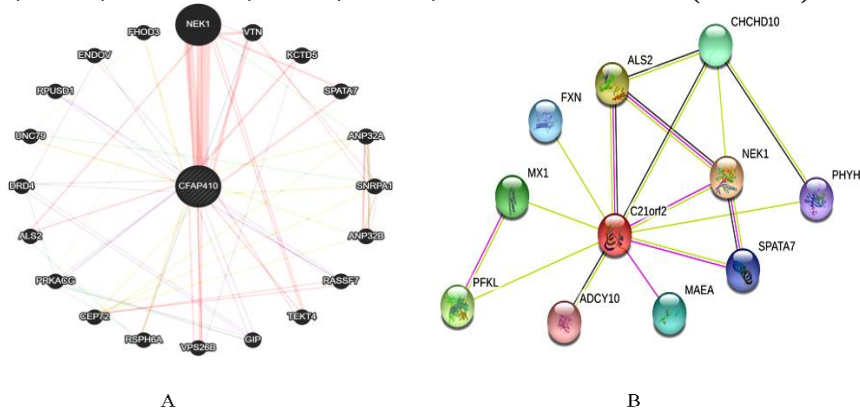


Hình 4. Các thông tin lâm sàng và mức độ biểu hiện của gen *CFAP410* ở tập dữ liệu E-MTAB-365 (A) và GSE2603 (B) được tiến hành phân tích bằng hồi quy tỷ lệ Cox đa biến. N là số bệnh nhân. Giá trị tham khảo là giá trị của nhóm được dùng trong đối chiếu. Giá trị p được tính dựa vào kiểm định log-rank. Giá trị tỷ lệ nguy cơ trong ngoặc là giá trị trong ngưỡng 95%

3.5. Mạng lưới tương tác gen và protein của *CFAP410*

Dựa trên cơ sở dữ liệu được cung cấp từ GeneMANIA về sự tương tác gen, *CFAP410* cho thấy sự tương tác và mối quan hệ với 20 gen khác. Trong đó, các gen *NEK1*, *VTN*, *KCTD5*, *SPATA7* và *ANP32A* có mối tương tác gần với *CFAP410* (Hình 5A). Đồng thời, phân tích từ

String cũng cho thấy *CFAP410* có sự tương tác với 10 protein khác, bao gồm ADCY10, PFKL, MX1, FXN1, ALS2, CHCHD10, NEK1, PHYH, SPATA7 và MAEA (Hình 5B).



Hình 5. Tương tác của *CFAP410* với các gen (A) và protein (B) khác

Theo thống kê năm 2020, trên thế giới có khoảng 19,3 triệu ca mắc ung thư mới, trong đó ung thư vú chiếm tỉ lệ cao nhất với 11,7% [21]. Tuy nhiên, di căn mới là nguyên nhân chính gây tử vong ở các bệnh nhân ung thư vú. Trong đó, phổi là một trong những điểm đến chủ yếu của ung thư vú di căn, nó chiếm khoảng 15-25% các trường hợp của ung thư vú di căn [22], [23]. Mặc dù còn tồn tại nhiều hạn chế và tác dụng phụ không mong muốn do tác động lên cả tế bào ung thư và tế bào thường nhưng hóa trị liệu vẫn đang là phương pháp điều trị phổ biến nhất trong việc điều trị ung thư và ung thư di căn, với việc sử dụng các loại thuốc nhằm tiêu diệt các tế bào ung thư, ngăn chặn sự phát triển và xâm lấn sang các cơ quan khác trong cơ thể [24], [25]. Hiện nay, chưa có một phương pháp nào thật sự có hiệu quả cao trong việc dự đoán cũng như ngăn chặn sự di căn của ung thư vú vào phổi. Điều này đã dẫn tới việc nhiều bệnh nhân phải thực hiện hóa trị liệu, mặc dù điều này là không cần thiết kéo theo những ảnh hưởng về sự tổn kém kinh tế cũng như sức khỏe suy giảm. Một số chỉ thị đã được đưa vào để dự đoán khả năng di căn phổi của bệnh nhân ung thư vú bao gồm: kích thước khối u, tình trạng của thụ thể ER và PR, sự di căn vào hạch lympho [26]. Tuy nhiên, những phương pháp này vẫn chưa cho thấy hiệu quả như mong muốn, vì vậy việc tìm kiếm một chỉ thị mới có khả năng dự đoán sớm di căn vào phổi của bệnh nhân ung thư vú đang là một yêu cầu cấp thiết. Nó sẽ góp phần giúp giảm thiểu nguy cơ di căn ở các bệnh nhân ung thư vú, đồng thời giúp việc điều trị trở nên dễ dàng và hiệu quả hơn.

Các gen quy định việc hình thành và phát triển các khối u trong ung thư được mã hóa di truyền trong các khối u nguyên phát [27], [28]. Do đó, dựa trên thông tin về sự biểu hiện của các gen được thu thập từ khối u của bệnh nhân, chúng ta có thể tìm kiếm các gen liên quan đến di căn nói chung và di căn phổi nói riêng, những gen này có thể được sử dụng như một chỉ thị mới cho việc tiên lượng sớm sự di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú. *CFAP410* là một gen mã hóa cho protein có vai trò trong việc hình thành lông mao, đồng thời nó cũng được báo cáo có vai trò trong các bệnh lý về vồng mạc cũng như những bất thường của xương [15], [29]. *CFAP410* có vai trò trong quá trình sửa chữa những tổn thương của DNA một cách có hiệu quả nhưng không tham gia vào việc kiểm soát kích hoạt các tổn thương của DNA [16]. Việc sửa chữa những tổn thương của DNA rất quan trọng trong việc bảo vệ tính toàn vẹn của hệ gen. Sự thiếu hụt trong quá trình sửa chữa những thương tổn của DNA được quan sát trong ung thư và những bệnh lý ở người [30]. Chính vì vậy, *CFAP410* sẽ là một đích mới đầy tiềm năng cho việc phát triển những phương pháp điều trị mới giúp những bệnh nhân ung thư vú di căn có thêm những hi vọng sống sót.

Dựa trên kết quả thu được từ GeneMANIA, *CFAP410* được dự đoán là có tương tác vật lý và di truyền với *NEK1*, *VTN*, *KCTD5*, *SPATA7*, *TEKT4*, *VPS26B*, *ALS2*. Ngoài ra, *CFAP410* thể hiện sự đồng biểu hiện với *ENDOV*, *RPUSD1*, *DRD4*, *PRKACG*, *GIF* và *RASSF7*. *CFAP410* còn có sự tương đồng về miền protein với *ANP32A*, *SNRPA1*, *ANP32B*, *CEP72*. Một số gen và

protein tương tác với *CFAP410* đã được xác nhận có liên quan đến nhiều loại ung thư khác nhau. Chẳng hạn một số protein trong mạng lưới liên kết của *CFAP410* cho thấy vai trò chống lại ung thư như: giảm biểu hiện của MX1 có thể ngăn cản quá trình apoptosis trong sự hình thành phát triển ung thư, ức chế biểu hiện của MX1 có vai trò ức chế sự di động và xâm lấn của khối u trong một số ung thư như ung thư tuyến tiền liệt và ung thư da hắc tố [31], [32], tế bào ung thư đại trực tràng [33]. Tăng cường biểu hiện của MX1 có liên quan chặt chẽ với sự đáp ứng miễn dịch của tế bào lympho trên ung thư vú [34] và đáp ứng hóa trị liệu với anthracycline [35]. Những bệnh nhân ung thư thận có biểu hiện PHYH cao cho thấy thời gian sống sót cao hơn rõ rệt so với những bệnh nhân ung thư thận có biểu hiện PHYH thấp [36]. Ngược lại, một số protein lại cho thấy khả năng thúc đẩy ung thư như: tăng cường biểu hiện của NEK1 dẫn tới việc giảm hiệu quả của hóa trị liệu trong ung thư thận [37]. Nghiên cứu của Vibha Singh và cộng sự cũng đã chỉ ra vai trò quan trọng của TLK1-NEK1 trong thúc đẩy ung thư tiền liệt tuyến [38]. Biểu hiện quá mức của A20 sẽ thúc đẩy PFKL giảm biểu hiện dẫn tới ức chế sự phát triển và xâm lấn của ung thư gan [39].

Những nghiên cứu được liệt kê ở trên đã cho thấy rằng nhiều gen và protein có sự tương tác với *CFAP410*, những gen và protein này đã được chứng minh có vai trò trong nhiều ung thư khác nhau bằng nhiều nghiên cứu trước đó. Mặc dù sự tương tác của *CFAP410* với những protein này còn chưa được xác minh rõ ràng nhưng nghiên cứu của chúng tôi đã mở ra những hướng nghiên cứu mới trong tương lai. Việc xác định được cơ chế tương tác của *CFAP410* với các protein được dự đoán trong mạng lưới tương tác, cũng như các con đường tín hiệu liên quan sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cơ chế hoạt động của ung thư vú cũng như các ung thư khác và giúp cho việc điều trị ung thư trở nên dễ dàng và hiệu quả hơn.

4. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những bệnh nhân ung thư vú có mức độ biểu hiện của gen *CFAP410* thấp sẽ có nguy cơ di căn vào phổi cao, đồng thời có thời gian sống sót ngắn hơn so với những bệnh nhân ung thư vú có mức độ biểu hiện gen *CFAP410* cao. *CFAP410* có thể được sử dụng như một chỉ thị độc lập dự đoán khả năng di căn vào phổi ở bệnh nhân ung thư vú. Do đó, *CFAP410* hứa hẹn sẽ trở thành một công cụ hữu ích trong thời đại y học chính xác và là đích mới cho việc nghiên cứu các liệu pháp điều trị và ngăn ngừa ung thư vú di căn hiệu quả trong tương lai.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG - HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số C2023-44-11.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics 2018," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 1, pp. 7-30, 2018.
- [2] B. W. C. Stewart, "World Cancer Report 2014," *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*, vol. 2014, pp. 16-53, 2014.
- [3] L. Jin *et al.*, "Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications," *Cancer Biol Ther*, vol. 19, no. 10, pp. 858-868, 2018.
- [4] A. Gennari *et al.*, "Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies," *Cancer*, vol. 104, no. 8, pp. 1742-1750, 2005.
- [5] J. Gligorov and J. P. Lotz, "Optimal treatment strategies in postmenopausal women with hormone-receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 112, no. Suppl. 1, pp. 53-66, 2008.
- [6] Z. Dan *et al.*, "A pH-Responsive Host-guest Nanosystem Loading Succinobucol Suppresses Lung Metastasis of Breast Cancer," *Theranostics*, vol. 6, no. 3, pp. 435-45, 2016.
- [7] A. M. Gonzalez-Angulo, F. Morales-Vasquez, and G. N. Hortobagyi, "Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer," *Adv Exp Med Biol*, vol. 608, pp. 1-22, 2007.

- [8] M. L. Huebschman *et al.*, "Molecular heterogeneity in adjacent cells in triple-negative breast cancer," *Breast Cancer (Dove Med Press)*, vol. 7, pp. 231-237, 2015.
- [9] B. Kreike *et al.*, "Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas," *Breast Cancer Res*, vol. 9, no. 5, p. R65, 2007.
- [10] B. D. Lehmann *et al.*, "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies," *J Clin Invest*, vol. 121, no. 7, pp. 2750-2767, 2011.
- [11] G. B. Jang *et al.*, "Wnt/beta-Catenin Small-Molecule Inhibitor CWP232228 Preferentially Inhibits the Growth of Breast Cancer Stem-like Cells," *Cancer Res.*, vol. 75, no. 8, pp. 1691-1702, 2015.
- [12] J. Kurebayashi *et al.*, "Anti-cancer stem cell activity of a hedgehog inhibitor GANT61 in estrogen receptor-positive breast cancer cells," *Cancer Sci*, vol. 108, no. 5, pp. 918-930, 2017.
- [13] Y. Koike *et al.*, "Anti-cell growth and anti-cancer stem cell activities of the non-canonical hedgehog inhibitor GANT61 in triple-negative breast cancer cells," *Breast Cancer*, vol. 24, no. 5, pp. 683-693, 2017.
- [14] W. van Rheenen *et al.*, "Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis," *Nat Genet*, vol. 48, no. 9, pp. 1043-1048, 2016.
- [15] A. Suga *et al.*, "Identification of Novel Mutations in the LRR-Cap Domain of C21orf2 in Japanese Patients With Retinitis Pigmentosa and Cone-Rod Dystrophy," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 57, no. 10, pp. 4255-4263, 2016.
- [16] X. Fang *et al.*, "The NEK1 interactor, C21ORF2, is required for efficient DNA damage repair," *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, vol. 47, no. 10, pp. 834-841, 2015.
- [17] A. J. Minn *et al.*, "Genes that mediate breast cancer metastasis to lung," *Nature*, vol. 436, no. 7050, pp. 518-524, 2005.
- [18] T. Reme *et al.*, "Modeling risk stratification in human cancer," *Bioinformatics*, vol. 29, no. 9, pp. 1149-1157, 2013.
- [19] K. Zuberi *et al.*, "GeneMANIA prediction server 2013 update," *Nucleic Acids Res*, vol. 41(Web Server issue), pp. W115-W122, 2013.
- [20] D. Szklarczyk *et al.*, "STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets," *Nucleic Acids Res*, vol. 47(D1), pp. D607-D613, 2019.
- [21] H. Sung *et al.*, "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021.
- [22] K. D. Swenerton *et al.*, "Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy," *Cancer Res*, vol. 39, no. 5, pp. 1552-1562, 1979.
- [23] V. Patanaphan, O. M. Salazar, and R. Risco, "Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis," *South Med J*, vol. 81, no. 9, pp. 1109-1112, 1988.
- [24] H. A. Azim Jr. *et al.*, "Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer," *Ann Oncol*, vol. 22, no. 9, pp. 1939-1947, 2011.
- [25] G. Bonadonna and P. Valagussa, "Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 304, no. 1, pp. 10-15, 1981.
- [26] B. Weigelt, J. L. Peterse, and L. J. van 't Veer, "Breast cancer metastasis: markers and models," *Nat Rev Cancer*, vol. 5, no. 8, pp. 591-602, 2005.
- [27] S. Ramaswamy *et al.*, "A molecular signature of metastasis in primary solid tumors," *Nat Genet*, vol. 33, no. 1, pp. 49-54, 2003.
- [28] B. Weigelt *et al.*, "Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 100, no. 26, pp. 15901-15905, 2003.
- [29] Z. Wang *et al.*, "Axial Spondylometaphyseal Dysplasia Is Caused by C21orf2 Mutations," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, 2016, Art. no. e0150555.
- [30] S. P. Jackson and J. Bartek, "The DNA-damage response in human biology and disease," *Nature*, vol. 461, no. 7267, pp. 1071-1078, 2009.
- [31] M. F. Calmon *et al.*, "Epigenetic silencing of CRABP2 and MX1 in head and neck tumors," *Neoplasia*, vol. 11, no. 12, pp. 1329-39, 2009.
- [32] G. J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel, and C. B. Thompson, *The molecular basis of cancer*, 4th edn, Content Repository Only, Philadelphia, 2015, pp. 739-752.

-
- [33] R. S. Croner *et al.*, "Quantitative proteome profiling of lymph node-positive vs. -negative colorectal carcinomas pinpoints MX1 as a marker for lymph node metastasis," *Int J Cancer*, vol. 135, no. 12, pp. 2878-2886, 2014.
- [34] S. J. Lee *et al.*, "Expression of Myxovirus Resistance A (MxA) Is Associated with Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancers," *Cancer Res Treat*, vol. 49, no. 2, pp. 313-321, 2017.
- [35] A. Sistigu *et al.*, "Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy," *Nat Med*, vol. 20, no. 11, pp. 1301-1309, 2014.
- [36] Q. Zhengqi *et al.*, "Prognostic role of PHYH for overall survival (OS) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)," *Eur J Med Res*, vol. 26, no. 1, p. 9, 2021.
- [37] Y. Chen *et al.*, "Increased Nek1 expression in renal cell carcinoma cells is associated with decreased sensitivity to DNA-damaging treatment," *Oncotarget*, vol. 5, no. 12, pp. 4283-4294, 2014.
- [38] V. Singh *et al.*, "The TLK1-Nek1 axis promotes prostate cancer progression," *Cancer Lett*, vol. 453, pp. 131-141, 2019.
- [39] Y. Feng *et al.*, "A20 targets PFKL and glycolysis to inhibit the progression of hepatocellular carcinoma," *Cell Death Dis*, vol. 11, no. 2, p. 89, 2020.