



BƯỚC TIẾN QUAN TRỌNG TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ Ở VIỆT NAM

■ LAN HƯƠNG

Là công trình đầu tiên ở Việt Nam nghiên cứu có tính chất hệ thống, bài bản về tình trạng methyl hóa của một số gen và ứng dụng trong chẩn đoán ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến.

Đây là công trình nghiên cứu trọng điểm cấp Nhà nước được nghiệm thu xuất sắc do PGS.TS Võ Thị Thương Lan cùng cộng sự Trường Đại học Khoa học Tự nhiên thực hiện đã bước đầu mở ra khả năng tự xác định và sử dụng các chỉ thị epigenetic trong hỗ trợ sàng lọc, phục vụ điều trị ung thư ở bệnh nhân người Việt Nam.

MỘT CÔNG TRÌNH ĐẦY Ý NGHĨA

Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới (WHO), toàn thế giới sẽ có thêm 21,4 triệu người bị ung thư và hơn 13,2 triệu bệnh nhân bị chết vào năm 2030. Ở Việt Nam theo thống kê của Bộ Y tế, tỉ lệ mới mắc chung của ung thư nam giới ước tính tăng từ 146,6/100.000 người (năm 2000) lên đến 181,3/100.000 người (năm 2010), ở nữ giới tỉ lệ này tăng từ 101,6/100.000 người (năm 2000) lên đến 134,9/100.000 người (năm 2010).

Bên cạnh những đột biến di truyền gây ung thư (ung thư có tiền sử gia đình) chỉ chiếm khoảng 10-15%, thì những nghiên cứu cuối thập kỉ 20 cho thấy hầu hết các loại ung thư đều gây ra do rối loạn kiểm soát của di truyền ngoại gen. Do đó mức độ DNA bị methyl hóa trở thành dấu chuẩn phân tử đầy tiềm năng trong tiên lượng một số bệnh di truyền nói chung và trong chẩn đoán ung thư nói riêng.

Ung thư vú là loại phổ biến ở phụ nữ hiếm gặp ở nam giới. Số người mắc ung thư vú tăng hàng năm ở châu Á là 3% trong khi các châu lục khác chỉ là 0,5%. Ở Việt Nam theo báo cáo bệnh viện K, năm 2008 ung thư vú đã vượt ung thư cổ tử cung để chiếm vị trí đầu tiên về số lượng phụ nữ bị mắc ung thư ở Việt Nam. Tỉ lệ mắc chuẩn theo độ tuổi của phụ nữ miền Bắc là 27,3/100.000 người. Tương tự như ung thư vú ở phụ nữ, ung thư tiền liệt tuyến ở nam giới có số bệnh nhân tử vong chiếm vị trí thứ 2 sau ung thư phổi. Theo báo cáo của bệnh viện K ung thư tiền liệt tuyến có tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 2/100.000 người. Số bệnh nhân mắc này tăng trong những năm gần đây.

“Biến đổi di truyền ngoại gen trong ung thư vú được tập trung nghiên cứu nhiều đối với các gen BRCA1 và gen ER. Tần suất methyl hóa promoter gen BRCA1 chiếm tỉ lệ cao trong số bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng mà không phát hiện được ở các ung thư khác. Hiện tượng methyl hóa DNA



hóa RASSF1A và mô liên kế có ý nghĩa ($p < 0.05$) phù hợp với nhận định methyl hóa RASSF1A có giá trị chẩn đoán ung thư sớm.

Đồng thời xác định được tỷ lệ methyl hóa GSTP1 và RASSF1A ở ung thư tuyến tiền liệt tương ứng với 66.1% và 32.2%; ở phì đại tuyến là 10.8% và 27%. Methyl hóa GSTP1 đặc hiệu với ung thư tuyến tiền liệt ($p < 10^{-7}$). MS-PCRMS-PCR. Cùng với đó, xây dựng được hai bộ sinh phẩm thử nghiệm xác định BRCA1 và GSTP1 bị methyl hóa dựa trên kỹ thuật MS-PCR với độ nhạy kỹ thuật phát hiện 0.2% gen đích bị methyl hóa. Xây dựng kỹ thuật lai điểm để tăng độ nhạy phát hiện sản phẩm MS-PCR đặc hiệu với GSTP1 và RASSF1A bị methyl hóa (phát hiện được 0.01% gen đích bị methyl hóa). Lai đa điểm phát hiện đồng thời các sản phẩm MS-PCR không cần điện di; giảm chi phí, thời gian và đơn giản thao tác.

PGS.TS Nông Văn Hải, Viện Nghiên cứu Hệ gen đánh giá, đây là công trình đầu tiên ở Việt Nam nghiên cứu có tính chất hệ thống, bài bản, các phương pháp nghiên cứu hiện đại, theo chuẩn mực quốc tế; số liệu được tính toán, xử lý chính xác, khoa học. Chất lượng, yêu cầu khoa học về sản phẩm đạt chất lượng cao, đặc biệt các công bố quốc tế thể hiện trình độ cao của sản phẩm.

Theo TS. Hoàng Thị Mỹ Nhung công trình đã sử dụng nhiều phương pháp chuẩn để đánh giá tình trạng methyl hóa của gen như phương pháp PCR đặc hiệu methyl MS-PCR, phương pháp kết hợp cắt giới hạn COBRA, kĩ thuật xử lý DNA tổng số với bisulfite. Bên cạnh đó công trình sử dụng các phương pháp bổ trợ, kiểm chứng như phương pháp PCR thông thường, phương pháp giải trình tự, tách chiết DNA tổng số, tách dòng, tinh sạch DNA...

Sản phẩm nghiên cứu tình trạng methyl hóa của một số gen và ứng dụng trong chẩn đoán ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến đã được các nhà khoa học đánh giá cao tại buổi nghiệm thu đề tài cấp Nhà nước. Với những kết quả đạt được, nhóm nghiên cứu mong muốn được tiếp tục đầu tư nghiên cứu hoàn thiện sản phẩm và triển khai các thủ tục cần thiết khác để được phép ứng dụng trên bệnh nhân.

tăng cao ở một số gen tuyến tiền liệt. Trong số đó có gen GSTP1 mã cho enzym tham gia khử các độc tố gây ung thư. Thống kê kết quả của 24 nghiên cứu trên 1027 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt cho thấy 85% có gen GSTP1 bị methyl hóa". Theo PGS. TS Võ Thị Thương Lan giải thích.

Xuất phát từ thực tế đó, nhà khoa học PGS.TS Võ Thị Thương Lan đã cùng cộng sự Khoa Sinh học, Trường ĐHKHTN, ĐHQGHN, đã bắt tay vào nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu tình trạng methyl hóa của một số gen và ứng dụng trong chẩn đoán ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến", bước đầu mở ra khả năng tự xác định và sử dụng các chỉ thị epigenetic DNA bằng kỹ thuật epigenomic trong hỗ trợ sàng lọc, phục vụ điều trị bệnh ung thư vú và ung thư tiền liệt tuyến ở bệnh nhân người Việt Nam. Theo các nhà khoa học, công trình này có ý nghĩa quan trọng vì nó là phương pháp mới hỗ trợ sàng lọc, chẩn đoán, điều trị ung thư tại Việt Nam.

MỞ RA HƯỚNG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ MỚI

Sau thời gian dài miệt mài nghiên cứu, các nhà khoa học đã tiến hành nhiều thí nghiệm và đã thu được các kết quả quan trọng, đã tạo ra các sản phẩm chính gồm:

Bộ sinh phẩm đánh giá dấu chuẩn methyl hóa DNA để hỗ trợ chẩn đoán, điều trị ung thư vú; bộ sinh phẩm đánh giá dấu chuẩn methyl hóa DNA để hỗ trợ chẩn đoán và điều trị ung thư tiền liệt tuyến; quy trình xác định mức độ methyl hóa ADN bằng kỹ thuật MS-PCR; quy trình tạo dấu dò phát hiện sản phẩm methyl hóa của phản ứng MS-PCR; 07 bài báo/ báo cáo hội nghị trong nước (vượt so với đăng ký ban đầu); 04 bài báo quốc tế (03 bài đã đăng, 01 bài đã được chấp nhận đăng); đăng ký 01 giải pháp hữu ích; góp phần đào tạo 01 thạc sĩ và 02 tiến sĩ. Sinh viên tham gia đề tài đã đạt được giải nhất Hội nghị Khoa học trẻ toàn quốc lần thứ nhất do Bộ Giáo dục Đào tạo tổ chức năm 2012.

PGS.TS Võ Thị Thương Lan cho biết, nhóm đã nghiên cứu, thiết kế thành công các cặp môi đặc hiệu và tối ưu điều kiện kỹ thuật MS-PCR để phát hiện methyl hóa promoter các gen BRCA1, RASSF1A, ER và GSTP1. Xác định được tỷ lệ methyl hóa BRCA1, RASSF1A là 13.87% (19/137) và 56.2% (77/137) ở bệnh nhân ung thư vú Việt Nam. Methyl hóa RASSF1A liên quan với đặc điểm mô bệnh học ($p < 0.001$); methyl hóa ER liên quan với độ ung thư ($p = 0.02$) và trạng thái di căn hạch nách ($p = 0.0006$). Mối liên quan giữa methyl