

**DẤU ẤN SINH HỌC PHÂN TỬ
TRONG MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ THƯỜNG GẶP**

Nguyễn Thu Hiền^{1}, Trương Đình Tiến¹, Phạm Văn Thịnh¹*

Tóm tắt

Dấu ấn sinh học phân tử trong ung thư là các phân tử có thể đo lường và cung cấp thông tin về sự hiện diện, tiến triển hoặc phản ứng với việc điều trị một loại ung thư cụ thể. Những phân tử này có thể được phát hiện trong mô hoặc dịch cơ thể như máu, nước tiểu, phân... Việc xác định các dấu ấn sinh học ung thư đóng một vai trò quan trọng trong nhiều khía cạnh khác nhau của nghiên cứu ung thư và thực hành lâm sàng như phát hiện, chẩn đoán, theo dõi và phát triển các phương pháp điều trị ung thư. Các ứng dụng lâm sàng của dấu ấn sinh học rất rộng rãi. Hiện nay, với sự phát triển của khoa học, kỹ thuật, các phương pháp phát hiện dấu ấn phân tử ung thư ngày càng hiện đại và hiệu quả. Chính vì thế, việc hiểu rõ về dấu ấn sinh học phân tử ung thư là một việc quan trọng để có thể phát triển dấu ấn sinh học mới với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn và giá trị lâm sàng tích cực hơn.

Từ khoá: Dấu ấn sinh học dự đoán; Dấu ấn sinh học sàng lọc; Dấu ấn sinh học tiên lượng; Dấu ấn sinh học ung thư.

MOLECULAR BIOMARKERS IN SOME COMMON CANCERS

Abstract

Molecular cancer biomarkers are molecules that can be measured and analyzed to gain information about the presence, progression, or response to treatment of a specific type of cancer. These molecules can be detected from various sources, including tissues and different body fluids such as blood, urine, stool, and others. The identification of cancer biomarkers plays a crucial role in various aspects of cancer research and clinical practice, including the detection,

¹Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Hiền (thuhienth87@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.739>

diagnosis, monitoring, and development of treatments for cancer. Biomarkers of cancer are widely used in clinical practice. Currently, with advancements in science and technology, methods for detecting molecular markers of cancer are continuously evolving and becoming more modern and effective. Understanding cancer molecular biomarkers is crucial for the development of new biomarkers with improved sensitivity, specificity, and clinical value.

Keywords: Cancer biomarkers; Predictive biomarkers; Screening biomarkers; Prognostic biomarkers.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gia tăng tỷ lệ phát hiện và tỷ lệ tử vong do ung thư là cơ sở cấp thiết để xác định các dấu ấn sinh học ung thư. Đây là những đặc điểm được đo lường như một chỉ số về nguy cơ ung thư, sự xuất hiện của bệnh ung thư hoặc kết quả của bệnh nhân (BN). Những đặc điểm này có thể là phân tử, tế bào, sinh lý hoặc dựa trên hình ảnh [1]. Trong đó, dấu ấn sinh học phân tử ung thư là các phân tử có hoạt tính sinh học bao gồm protein (enzyme hoặc thụ thể), axit nucleic (RNA mã hóa và không mã hóa), globulin miễn dịch hoặc chuỗi axit amin hoặc peptide ngắn hơn. Những phân tử sinh học này được tìm thấy trong các mô hoặc dịch cơ thể, hiện diện hoặc được tạo ra bởi các tế bào ung thư hoặc tế bào bình thường để đáp ứng với bệnh ung thư. Việc xác định các dấu ấn sinh học ung thư có vai trò lớn trong việc phát hiện, chẩn

đoán, theo dõi và phát triển các phương pháp điều trị mới cho từng bệnh. Vì tính chất đa dạng và phức tạp của các dấu ấn sinh học phân tử, các phương pháp kỹ thuật để phát hiện các dấu ấn ngày càng được phát triển. Nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Đem đến cho người đọc cái nhìn tổng quan nhất về dấu ấn sinh học phân tử trong một số bệnh ung thư thường gặp, các phương pháp phát hiện và một số ứng dụng phổ biến của dấu ấn sinh học phân tử ung thư hiện nay.*

NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Bản chất của dấu ấn sinh học phân tử

** Biến đổi DNA:*

DNA là một trong những dấu ấn sinh học phân tử phổ biến nhất do những đặc tính cơ bản của DNA. Trước tiên, DNA là vật chất di truyền có xu hướng ổn định phân tử cao. Thứ

hai, có nhiều đặc điểm có thể xác định được từ DNA như các loại biến thể, sự biến đổi của các phân đoạn lặp lại ngắn (ví dụ: vi vệ tinh), các sửa đổi biểu sinh (ví dụ: methyl hóa), haplotypes, đột biến xóa, đột biến chèn, biến đổi số lượng bản sao và di truyền tế bào các biến thể (ví dụ: chuyển vị, sao chép, xóa hoặc nghịch đảo). Một điểm khác biệt quan trọng trong biến đổi DNA là sự khác biệt giữa những thay đổi dòng mầm và những thay đổi soma.

Có một số biến thể di truyền hoặc dòng mầm khiến những người mang chúng có nguy cơ phát triển ung thư cao hơn. Ví dụ biến thể *BRCA1* và *BRCA2* có khả năng tăng nguy cơ ung thư vú [2]. Sự mất ổn định của bộ gen là một tính năng quan trọng của các tế bào ung thư, sự thích nghi của nó với môi trường vi mô đang thay đổi, thúc đẩy sự tiến triển của bệnh ung thư. Theo các nghiên cứu, hầu hết các bệnh ung thư là kết quả của sự tích tụ các đột biến soma, một số đột biến đặc trưng cho một loại ung thư, trong khi một số đột biến lại có thể gặp ở các bệnh ung thư khác nhau. Những thay đổi này có thể nằm trong phạm vi của một gen cũng có thể liên quan đến các gen khác nhau trong nhiễm sắc thể.

Một biến đổi DNA có liên quan đến ung thư được nghiên cứu và sử dụng làm dấu ấn sinh học phổ biến hiện nay là các methyl hoá DNA. Biến đổi này còn được biết đến là một trong những biến thể biểu sinh chính. Đây là những biến thể không làm thay đổi trình tự nhưng ảnh hưởng đến cấu trúc và sự ổn định của DNA và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư [3]. Đặc biệt, các biến đổi methyl hoá DNA có thể được phát hiện trong các mẫu xâm lấn tối thiểu như huyết tương, nơi các dấu ấn sinh học đột biến khó sàng lọc hơn. Dấu ấn sinh học phân tử từ huyết tương có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện giai đoạn đầu của bệnh ung thư và phát hiện bệnh còn sót lại, vì những thay đổi này xảy ra sớm và đặc hiệu cho mô.

* *Biến đổi RNA:*

Hệ phiên mã của con người bao gồm cả RNA mã hóa (cRNA) và RNA không mã hóa (ncRNA). Cả 2 loại RNA này đều được phát hiện có biểu hiện khác biệt trong bệnh ung thư và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư. mRNA có vai trò chứa thông tin di truyền, mọi thay đổi trên DNA đều có thể truyền sang mRNA. Theo các nghiên cứu, thậm

chí, RNA còn cho thấy nhiều thông tin về trạng thái của tế bào, mức độ điều hoà hơn so với DNA [1].

Trong các loại RNA, miRNA đang là đối tượng đầu ấn sinh học phân tử rất tiềm năng. miRNA là các ncRNA nhỏ, chiều dài khoảng 22 nucleotide, có nhiệm vụ điều chỉnh biểu hiện gen sau phiên mã. Tùy thuộc vào chức năng của miRNA trong sự phát triển của khối u, chúng được phân loại thành: miRNA ức chế và miRNA gây ung thư.

Cần nhấn mạnh rằng sự phân loại này là một sự đơn giản hóa đáng kể, bởi vì trong trường hợp có nhiều miRNA tác động của hoạt động của chúng phụ thuộc vào tổng hoạt động của các gen quy định. Bởi một số miRNA có thể là miRNA gây ung thư trên loại tế bào này, nhưng lại là miRNA ức chế khối u trên tế bào khác. Ví dụ như miRNA-221 đóng vai trò là một miRNA gây ung thư trong gan do ức chế biểu hiện của protein PTEN (the tumor suppressor phosphatase and tensin homolog), nhưng trong ung thư máu (erythroblastic leukemia), miRNA-221 lại là miR ức chế khối u do ức chế biểu hiện của protein gây ung thư KIT (tyrosine-protein kinase) [4]. Ưu điểm chính của miRNA với tư cách là dấu ấn sinh học ung thư là kích thước nhỏ, phù hợp với các mẫu có chất lượng

RNA thấp, như mẫu FFPE lưu trữ hoặc dịch cơ thể. Tuy nhiên, dữ liệu miRNA dễ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như phương pháp phân lập RNA (miRNA hoặc RNA tổng số), phương pháp phân tích (PCR phiên mã ngược, microarray và giải trình tự) và lựa chọn gen tham chiếu. Chính vì thế, miRNA vẫn đang là một dấu ấn sinh học phân tử ung thư đầy hứa hẹn, đặc biệt là với các mẫu sinh thiết lỏng.

Bên cạnh miRNA, circRNA cũng là một trong những RNA đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh ung thư bằng cách điều chỉnh nhiều dấu hiệu đặc trưng của bệnh ung thư. Ví dụ circRNA tham gia vào việc điều hòa tín hiệu tăng sinh kéo dài [11], trốn tránh các chất ức chế tăng trưởng [7], làm suy yếu tín hiệu biệt hóa, góp phần vào sự di căn và xâm lấn của khối u, gây ra sự hình thành mạch [8]. circRNA là một loại RNA không mã hóa tạo thành một vòng lặp cộng hóa trị khép kín, không bị gián đoạn. Do cấu trúc vòng đặc biệt, circRNA tương đối ổn định và không dễ bị phân hủy khi so sánh với các loại RNA mạch thẳng, rất thích hợp để làm một dấu ấn sinh học. Gần đây, circRNA được phát hiện định vị ở các exosome và có khả năng di chuyển giữa các tế bào thông qua exosome, do đó ảnh hưởng đến sự phát triển của khối u. Ví dụ, Circ-TFDP2 có nguồn

gốc từ exosome thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC) [9].

** Biến đổi protein:*

Những thay đổi liên quan đến ung thư ở mức DNA và RNA có thể được quan sát thấy ở mức protein, tuy nhiên biểu hiện gen không nhất thiết tương quan với biểu hiện protein. Một thách thức đặt ra khi nghiên cứu và ứng dụng các dấu ấn sinh học phân tử protein là sự phức tạp và nhạy cảm của protein với những thay đổi sinh lý. Ngoài ra, chức năng của protein còn phụ thuộc nhiều vào biến đổi sau dịch mã của protein. Các quá trình biến đổi này bao gồm: Quá trình phosphoryl hóa, methyl hóa, glycosyl hóa, ubiquitination hóa, acetyl hóa và lipid hóa. Vì vậy, việc sử dụng các dấu ấn sinh học protein ngoài việc định lượng một loại protein cụ thể hoặc đồng phân thì việc đánh giá biến đổi sau dịch mã cũng rất quan trọng. Các dấu ấn sinh học protein trong ung thư bao gồm các protein được biểu hiện quá mức (ví dụ như cụm protein CD - cluster of differentiation trong chẩn đoán ung thư hạch và bệnh bạch cầu), các protein bị đột biến (bao gồm cả kháng nguyên mới và các sản phẩm của sự hợp nhất gen) hoặc các protein có sự biến đổi sau dịch mã đặc hiệu của khối u (ví dụ: glycoprotein) [1].

2. Nguồn mẫu của dấu ấn sinh học phân tử ung thư

Các dấu ấn sinh học ung thư có thể được nghiên cứu từ nhiều loại mẫu khác nhau như mẫu mô, máu, nước tiểu, phân... Trong đó, mô khối u là nguồn mẫu được sử dụng rộng rãi nhất cho đến nay. Phân tích dấu ấn sinh học dựa trên mô cung cấp thông tin có giá trị về đặc điểm phân tử của chính khối u, chẳng hạn như đột biến gen, kiểu biểu hiện protein và đặc điểm mô bệnh học. Một phương pháp thay thế cho sinh thiết khối u là sinh thiết lỏng, một phương pháp xâm lấn tối thiểu. Sinh thiết lỏng đề cập đến việc phân tích các dấu ấn sinh học có trong dịch cơ thể, chủ yếu là máu. Các tế bào khối u tuần hoàn (CTC), DNA khối u tuần hoàn (ctDNA), túi ngoại bào (EV), các protein và chất chuyển hóa khác nhau có thể được phát hiện trong các mẫu máu. Những dấu ấn sinh học này cung cấp thông tin về sự hiện diện của bệnh ung thư, gánh nặng khối u, những thay đổi về di truyền và đáp ứng điều trị. Ví dụ, trong ung thư buồng trứng, protein mào tinh hoàn ở người 4 (HE4) đã được xác định là dấu ấn sinh học được biểu hiện quá mức và có thể được phát hiện trong huyết thanh. Các mẫu nước tiểu và phân cũng có thể được sử dụng để phân tích dấu ấn sinh học, mặc dù chúng thường được sử dụng phổ biến

hơn cho các loại ung thư cụ thể. Ví dụ, phân tích nước tiểu xác định khối u ác tính ở bàng quang hay các mẫu phân được sử dụng cho bệnh ác tính đại trực tràng và dịch tiết núm vú, dịch rửa ống dẫn trứng được sử dụng cho bệnh ung thư vú [10]. Ưu điểm của việc sử dụng các mẫu dịch cơ thể xâm lấn tối thiểu là chúng có thể được thu thập dễ dàng, khiến chúng phù hợp để theo dõi lặp đi lặp lại hoặc theo dõi dọc BN ung thư. Ngoài ra, sinh thiết lỏng cho phép phát hiện tính không đồng nhất của khối u vì chúng có thể nắm bắt được những thay đổi di truyền từ nhiều vị trí khối u.

3. Ứng dụng của dấu ấn sinh học phân tử trong ung thư

Tuỳ thuộc vào tính chất của từng loại dấu ấn trong từng bệnh mà mỗi dấu ấn có ứng dụng khác nhau như sàng lọc, dự đoán, tiên lượng, chẩn đoán và theo dõi tiến triển và điều trị bệnh (*Bảng 1*).

Dấu ấn sinh học sàng lọc là loại dấu ấn được sử dụng để phát hiện sớm ung thư. Các dấu ấn này được sử dụng để xác định những cá nhân có nguy cơ phát triển một căn bệnh cụ thể hoặc để phát hiện một căn bệnh khi những cá nhân mắc bệnh này nhưng không có triệu chứng khác. Điều này giúp tăng tỷ lệ sống sót và giảm các biến chứng cũng như bệnh tật khác. Dấu ấn sinh

học dự đoán là một loại dấu ấn sinh học ung thư khác được sử dụng để phát hiện/dự đoán phản ứng của tế bào ung thư với liệu pháp hoặc thuốc cụ thể. Ví dụ đột biến kích hoạt KRAS có liên quan đến khả năng kháng thuốc ức chế EGFR (ví dụ cetuximab) trong ung thư đại trực tràng (CRC). Dấu ấn sinh học tiên lượng có thể được sử dụng để cung cấp thông tin liên quan đến sự tái phát hoặc tiến triển của bệnh, nhưng không liên quan trực tiếp đến các biện pháp can thiệp điều trị. Ví dụ đột biến xóa nhiễm sắc thể 17p và đột biến TP53 dự đoán khả năng sống sót kém ở BN bạch cầu lympho mạn tính. Dấu ấn sinh học chẩn đoán được sử dụng để xác định xem BN có tình trạng bệnh cụ thể hay không và dự kiến có độ đặc hiệu và độ nhạy cao hay không. Ví dụ nồng độ kháng nguyên carcinoembryonic tăng cao được sử dụng để giám sát BN ung thư đại tràng. Dấu ấn sinh học theo dõi là dấu ấn sinh học được đo lặp đi lặp lại để đánh giá tình trạng bệnh, theo dõi hoặc dự đoán bệnh tái phát sau điều trị ung. Ví dụ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học theo dõi khi đánh giá tình trạng hoặc gánh nặng bệnh tật ở BN ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 1. Một số dấu ấn sinh học ung thư phổ biến hiện nay [1].

Dấu ấn	Biến đổi	Loại ung thư/bệnh	Ứng dụng
<i>ALK</i>	Sắp xếp lại gen, biểu hiện quá mức protein	Ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho tế bào lớn bất thực sản, bệnh mô bào	Xác định điều trị và tiên lượng
<i>BRAF V600</i>	Đột biến gen	Ung thư tuyến giáp, khối u ác tính, ung thư buồng trứng, bệnh Erdheim-Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, lơ xê mi tế bào tóc, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ và một số loại ung thư khác	Xác định điều trị
<i>BRC1A1, BRC1A2</i>	Đột biến gen	Ung thư vú, buồng trứng, tuyến tụy và tuyến tiền liệt	Xác định điều trị
<i>EGFR</i>	Đột biến gen	Ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư đại trực tràng	Xác định điều trị và tiên lượng
<i>HER2/neu</i>	Đột biến, biểu hiện quá mức protein	Ung thư vú, buồng trứng, bàng quang, tuyến tụy, phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày thực quản và dạ dày	Xác định điều trị
Thụ thể estrogen/progesterone	Biểu hiện protein	Ung thư vú	Xác định điều trị
<i>PSA</i>	Biểu hiện protein	Ung thư tuyến tiền liệt	Chẩn đoán, đánh giá đáp ứng với điều trị và tìm kiếm sự tái phát
Alpha-fetoprotein (<i>AFP</i>)	Biểu hiện protein	Ung thư biểu mô tế bào gan (<i>HCC</i>)	Chẩn đoán
<i>CA 19-9</i>	Biểu hiện protein	Ung thư đường mật, ung thư tụy	Chẩn đoán
<i>IDH1</i> và <i>IDH2</i>	Đột biến gen	Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ung thư đường mật và u thần kinh đệm	Xác định điều trị
<i>KRAS</i>	Đột biến gen	Ung thư đại trực tràng và ung thư phổi không tế bào nhỏ	Xác định điều trị
<i>MYD88</i>	Đột biến gen	Ung thư hạch, Bệnh tăng globulin, đại phân tử	Xác định điều trị
<i>miR-21</i>	Biến đổi RNA	Ung thư phổi không tế bào nhỏ do đột biến <i>EGFR</i>	Đánh giá đáp ứng với điều trị
<i>PCA3</i>	Biến đổi RNA	Ung thư tuyến tiền liệt	Dự đoán phát hiện bệnh
<i>HOTAIR</i>	Biến đổi RNA	Ung thư vòm họng	Tiên lượng

Bảng 2. Ưu, nhược điểm và ứng dụng của một số kỹ thuật phát hiện dấu ấn sinh học trong ung thư [1].

Kỹ thuật	Ứng dụng	Ưu điểm	Hạn chế	Ví dụ
FISH	Phát hiện bất thường NST, sự biểu hiện của gen	Kết quả di truyền dựa trên tế bào, tính đặc hiệu, tính đơn giản và độ tin cậy	Không thể phát hiện đột biến trình tự	Phát hiện bất thường gen <i>HER2</i> trong ung thư vú
PCR/real-time PCR/digital PCR	Phát hiện đột biến, hợp nhất gen hoặc methyl hóa DNA	Độ nhạy, độ đặc hiệu cao, đơn giản, phù hợp trong lâm sàng và chi phí thấp	Chỉ để phát hiện các đột biến đích đã biết và thông lượng hạn chế	Phát hiện đột biến <i>EGFR</i> trong ung thư phổi không tế bào nhỏ
NGS	Phát hiện bất thường trong một số lượng lớn gen	Thông lượng cao; xét nghiệm trên nhiều gen một lúc	Phân tích phức tạp, dữ liệu lớn, khó giải thích tầm quan trọng của các biến thể tần số thấp.	Trong nhiều bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư di truyền.
IHC	Biểu hiện protein	Chủ yếu biểu hiện protein trong mô khối u	Hạn chế đối với protein có sẵn kháng thể. Giải thích chủ quan	Test IHC cho điểm từ 0 đến 3+ để đo lường protein thụ thể <i>HER2</i> trên bề mặt tế bào ở mẫu mô ung thư vú
Elisa	Biểu hiện protein, chủ yếu trong dịch cơ thể	Kỹ thuật dễ dàng thực hiện và định lượng	Hạn chế đối với protein có sẵn kháng thể. Độ nhạy phát hiện hạn chế trong dịch cơ thể	Xét nghiệm ELISA cho người bị ung thư ở giai đoạn đầu ung thư vú và ung thư buồng trứng

4. Một số kỹ thuật phân tử xác định dấu ấn sinh học ung thư hiện nay

Trước đây, việc phát hiện các dấu ấn sinh học protein thường dựa vào các xét nghiệm miễn dịch đã được thiết lập như hoá mô miễn dịch, ELISA, phân tích protein microarrays và kỹ thuật dòng chảy tế bào. Những kỹ thuật này xác định dấu ấn sinh học có trong mẫu thông qua sự liên kết của kháng nguyên được đánh dấu. Ưu điểm của các phương pháp này là độ nhạy và độ chính xác, tuy nhiên, một điểm hạn chế là các kỹ thuật này chỉ xác định được các dấu ấn đã biết. Gần đây, các kỹ thuật tiên tiến hơn đã mở ra cơ hội phân tích protein toàn diện hơn, phân tích hồ sơ protein đặc trưng của các phân nhóm ung thư khác nhau có thể giúp xác định các dấu ấn sinh học mới và có giá trị. Ngoài ra, sự phát triển của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) cho phép phân tích thông lượng cao, linh hoạt và tiết kiệm chi phí hơn đối với cả bản phiên mã DNA và RNA. Ứng dụng của công nghệ NGS có thể giúp xác định các dấu ấn sinh học di truyền mới cũng như cung cấp hồ sơ di truyền toàn diện hơn về các phân nhóm khối u. Hiện nay, với những tiến bộ của khoa học công nghệ, các phương pháp phát hiện dấu ấn phân tử của bệnh ung thư không ngừng phát triển và ngày càng hiện đại. Những tiến bộ này đã cải thiện đáng kể khả năng phát hiện và phân tích các dấu ấn sinh học ung thư với độ chính

xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Các phương pháp, kỹ thuật được sử dụng rất hiệu quả, tùy thuộc vào bản chất của từng loại dấu ấn. Sự tiến bộ của các công nghệ siêu nhạy để định lượng dấu ấn sinh học trong cơ thể là rất quan trọng để chẩn đoán sớm bệnh. Một số kỹ thuật được sử dụng phổ biến hiện nay như FISH, kỹ thuật PCR, NGS, kỹ thuật dòng chảy tế bào, Microarrays, hoá mô miễn dịch, ELISA, phân tích protein, công nghệ cảm biến sinh học, công nghệ nano... Mỗi một phương pháp, kỹ thuật đều có những ưu điểm nhược điểm riêng (Bảng 2). Vì vậy, tùy từng loại bệnh, từng dấu ấn, từng tình trạng bệnh và mục đích mà có thể lựa chọn các phương pháp khác nhau để đạt được hiệu quả tối ưu nhất cho BN.

KẾT LUẬN

Dấu ấn sinh học rất đa dạng về bản chất, nguồn cung cấp và các phương pháp phân tích phát hiện khác nhau. Trong tương lai, nguồn dấu ấn sinh học ung thư chắc chắn sẽ ngày càng phát triển, đáp ứng nhu cầu phát hiện và điều trị bệnh trong y học. Cùng với sự phát triển của công nghệ, sẽ mở ra khả năng phát hiện, ứng dụng các dấu ấn ngày càng chính xác và hiệu quả. Chính vì thế, việc hiểu biết được các dấu ấn sinh học trong ung thư và các phương pháp kỹ thuật mới là điều thiết thực và cần được quan tâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*. 2022; 12(8):1021. DOI: 10.3390/biom12081021.
2. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 mutations. in: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed January 16, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>.
3. Wang S, Wu W. Chapter 5 - DNA methylation alterations in human cancers. In: Tollefsbol TO, ed. *Epigenetics in Human Disease (Second Edition)*. Vol 6. Translational Epigenetics. Academic Press; 2018:109-139. DOI: 10.1016/B978-0-12-812215-0.00005-4.
4. Vasilatou D, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Dervenoulas J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Eur J Haematol*. 2010; 84(1):1-16. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01348.x.
5. Liang G, Liu Z, Tan L, Su AN, Jiang WG, Gong C. HIF1 α -associated circDENND4C promotes proliferation of breast cancer cells in hypoxic environment. *Anticancer Res*. 2017; 37(8):4337-4343. DOI: 10.21873/anticancerres.11827.
6. Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatol Baltim Md*. 2017; 66(4):1151-1164. DOI: 10.1002/hep.29270.
7. Yao Z, Luo J, Hu K, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol*. 2017; 11(4):422-437. DOI: 10.1002/1878-0261.12045.
8. Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7(1):5428. DOI: 10.1038/s41598-017-05432-8.
9. Ding L, Zheng Q, Lin Y, et al. Exosome-derived circTFDP2 promotes prostate cancer progression by preventing PARP1 from caspase-3-dependent cleavage. *Clin Transl Med*. 2023; 13(1):e1156. DOI: 10.1002/ctm2.1156.
10. Gramberg R, Mondal K, Mandal N. Inflammatory ocular diseases and sphingolipid signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1159:139-152. DOI: 10.1007/978-3-030-21162-2_8.