



ADVANCED VN PATHOINFORMATICS
TIN SINH HỌC ỨNG DỤNG PHÂN TÍCH HỆ GEN UNG THƯ

TỔNG QUAN SINH HỌC UNG THƯ

Nguyễn Huy Thịnh

02.03.2025

NỘI DUNG

- **PHẦN I: ĐỊNH NGHĨA VÀ KHÁI NIỆM**
- **PHẦN II: UNG THƯ DƯỚI GÓC NHÌN SINH HỌC**
- **PHẦN III: TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN UNG THƯ**
- **PHẦN IV: TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**

PHẦN I

ĐỊNH NGHĨA VÀ KHÁI NIỆM

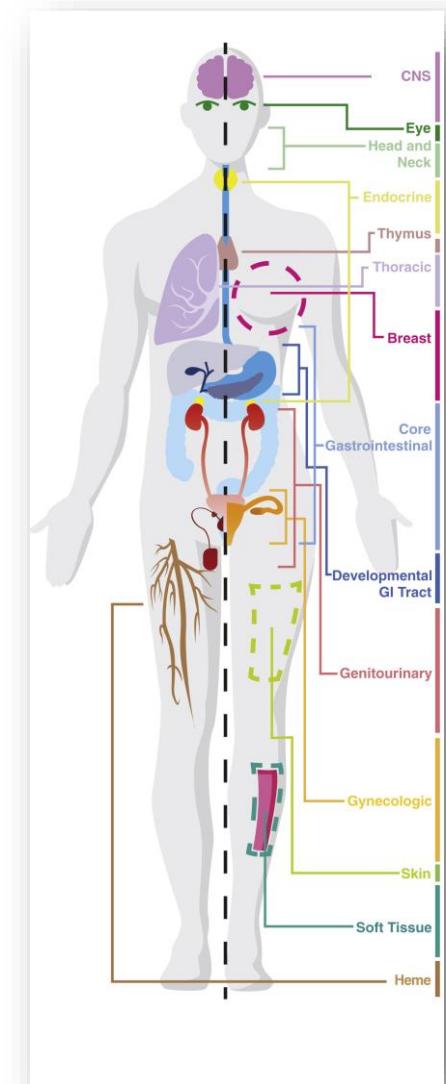
ĐỊNH NGHĨA VỀ UNG THƯ

Theo tổ chức y tế thế giới (WHO):

- Ung thư là tập hợp của nhiều bệnh
- Có thể khởi phát ở hầu hết tất cả các cơ quan hoặc mô trong cơ thể
- Các tế bào bất thường:
 - Tăng trưởng mất kiểm soát
 - Vượt qua ranh giới thông thường của chúng
 - Xâm lấn các phần lân cận của cơ thể
 - Lan đến các cơ quan khác (di căn) → Nguyên nhân chính gây tử vong
- Các tên gọi khác: U ác, tân sinh (neoplasm)...

“Cancer is a large group of diseases that can start in almost any organ or tissue of the body when abnormal cells grow uncontrollably, go beyond their usual boundaries to invade adjoining parts of the body and/or spread to other organs. The latter process is called metastasizing and is a major cause of death from cancer. A neoplasm and malignant tumour are other common names for cancer.”

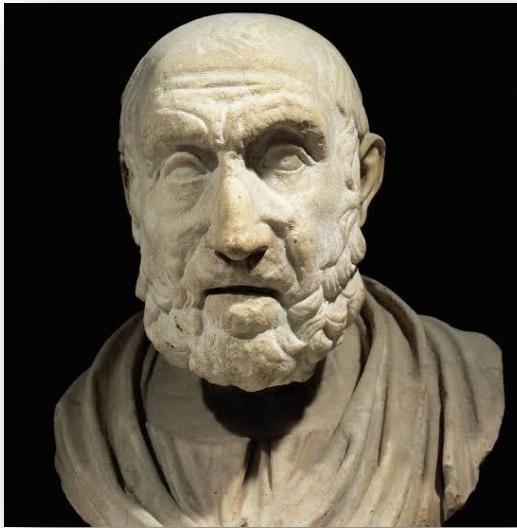
https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1



UNG BƯỚU VÀ UNG THƯ

Ung thư (Cancer):

- Hippocrates (460 TCN – 360 TCN)
 - Mô tả nhiều loại ung thư
 - Sử dụng thuật ngữ *καρκίνος* (carcinos – con cua) → mô tả tính lan rộng của khối u
- Celsus (25 TCN – 50)
 - Chuyển ngữ *καρκίνος* → *cancer*



Hippocrates (460 TCN – 360 TCN)



Galen (129 – 216)

Ung bướu (Oncology):

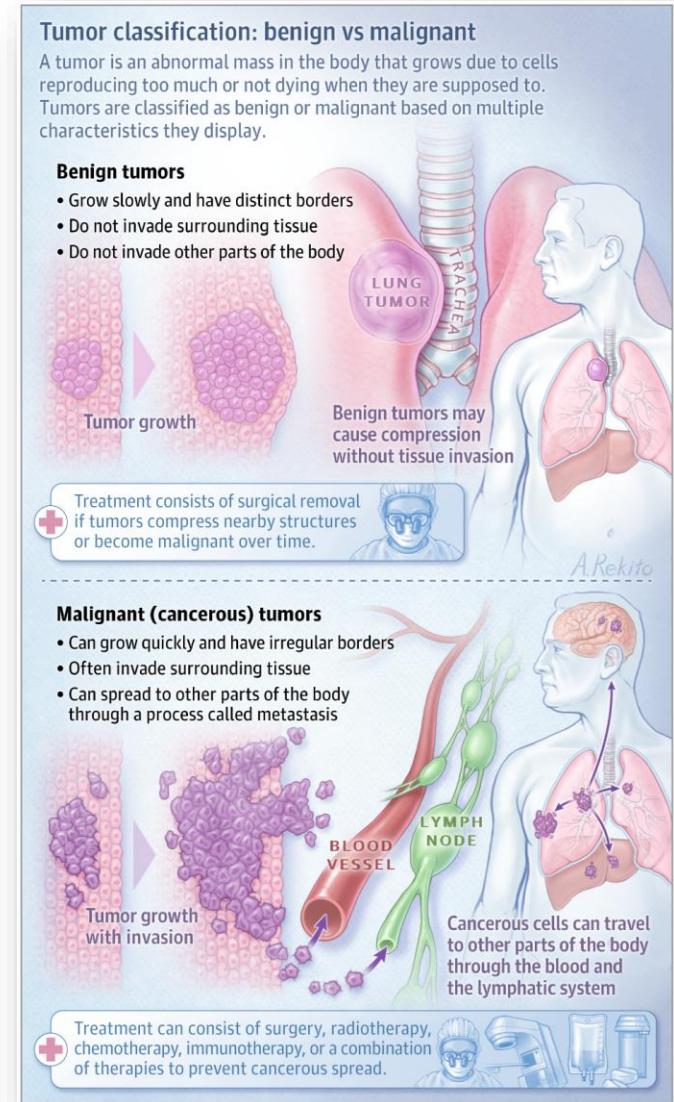
- Galen (129 – 126)
 - Sử dụng thuật ngữ *oncos* (khối u) → chỉ tất cả các khối u
 - Sử dụng đầu *carcinos* và đuôi *oma* → *carcinoma* → các khối u ác tính
- GS. Nguyễn Chấn Hùng
 - Dịch nghĩa *oncology* → ung bướu



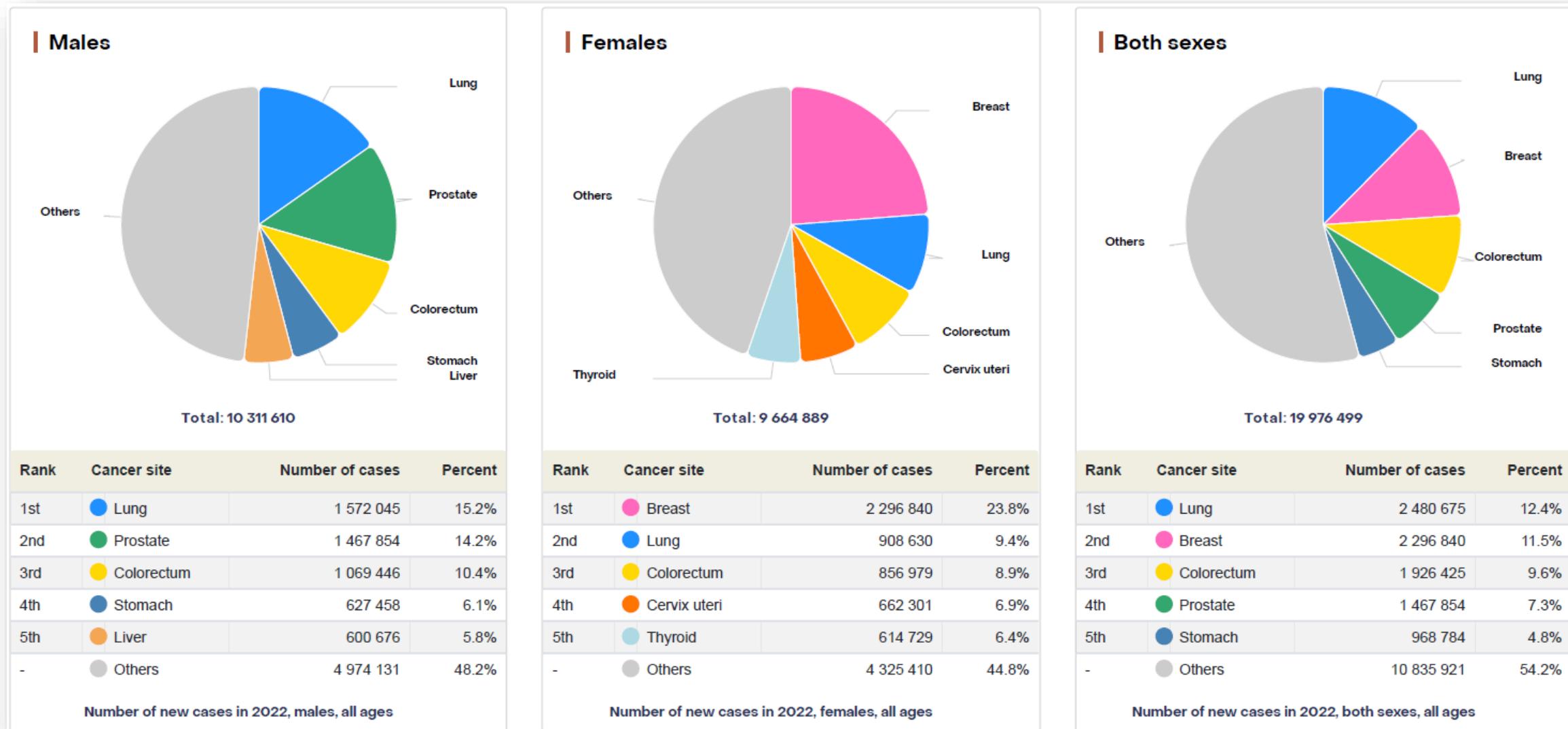
SỰ KHÁC BIỆT GIỮA U LÀNH VÀ U ÁC

U LÀNH	U ÁC (UNG THƯ)
Tăng trưởng chậm	Tăng trưởng nhanh
Giới hạn rõ	Giới hạn không rõ
Không xâm lấn mô xung quanh	Thường xâm lấn mô xung quanh
Không xâm lấn các nơi khác trong cơ thể/ có thể gây chèn ép	Có thể xâm lấn các nơi khác trong cơ thể (di căn) bằng đường máu hoặc bạch huyết
Điều trị chủ yếu bằng phẫu thuật cắt trọn khối u	Điều trị phối hợp: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp miễn dịch...

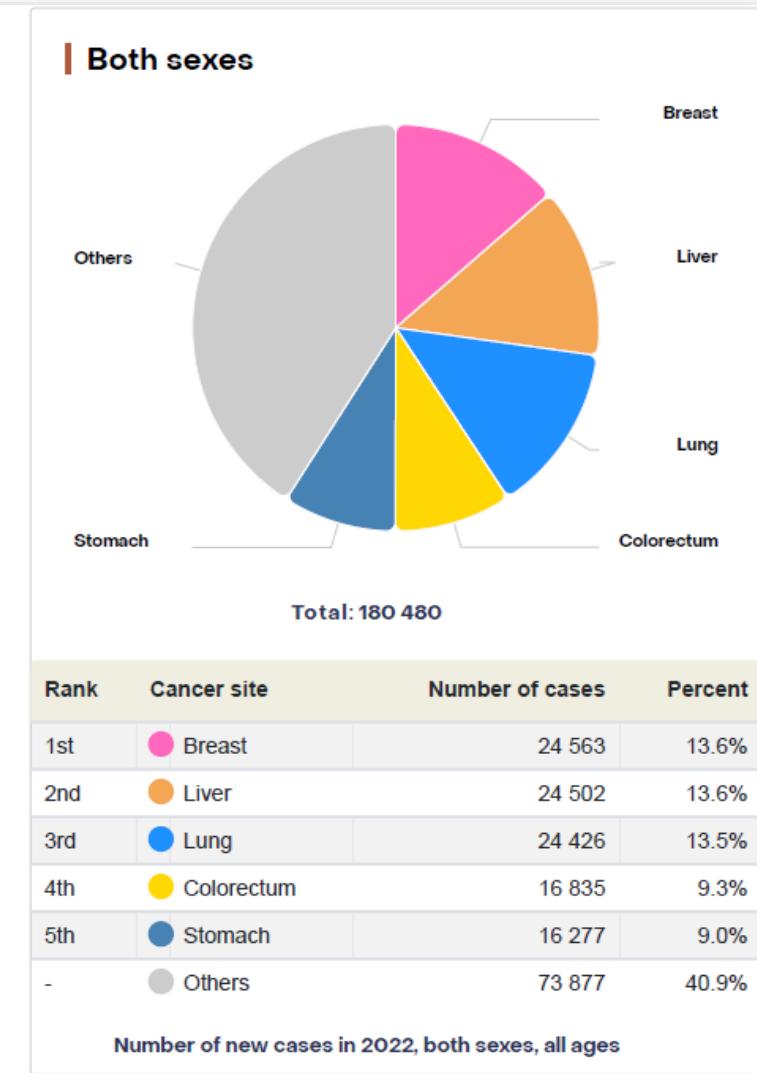
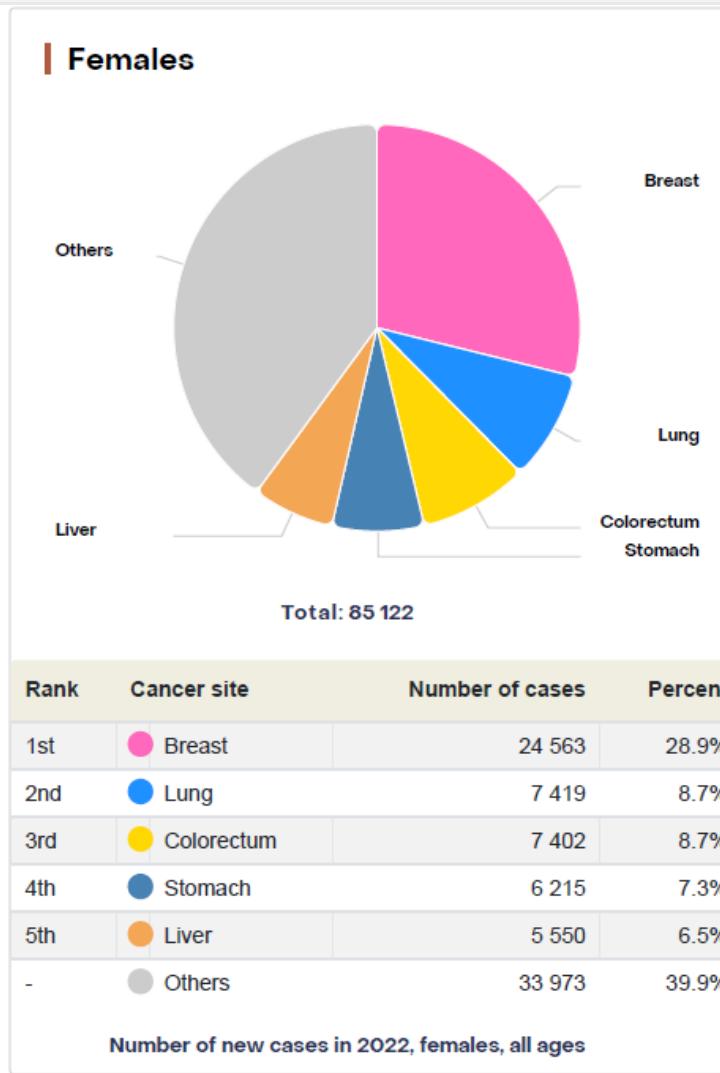
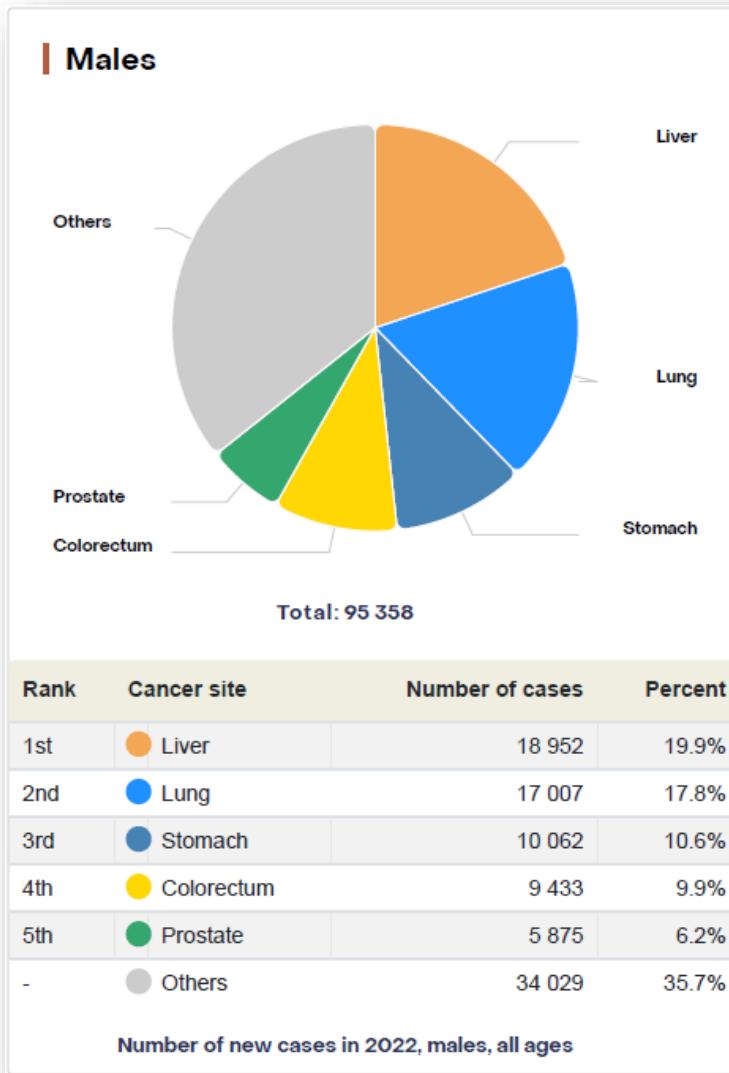
JAMA Oncol. 2020;6(9):1488. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2592



MỘT VÀI SỐ LIỆU TRÊN THẾ GIỚI (GLOBOCAN 2022)



MỘT VÀI SỐ LIỆU TẠI VIỆT NAM (GLOBOCAN 2022)

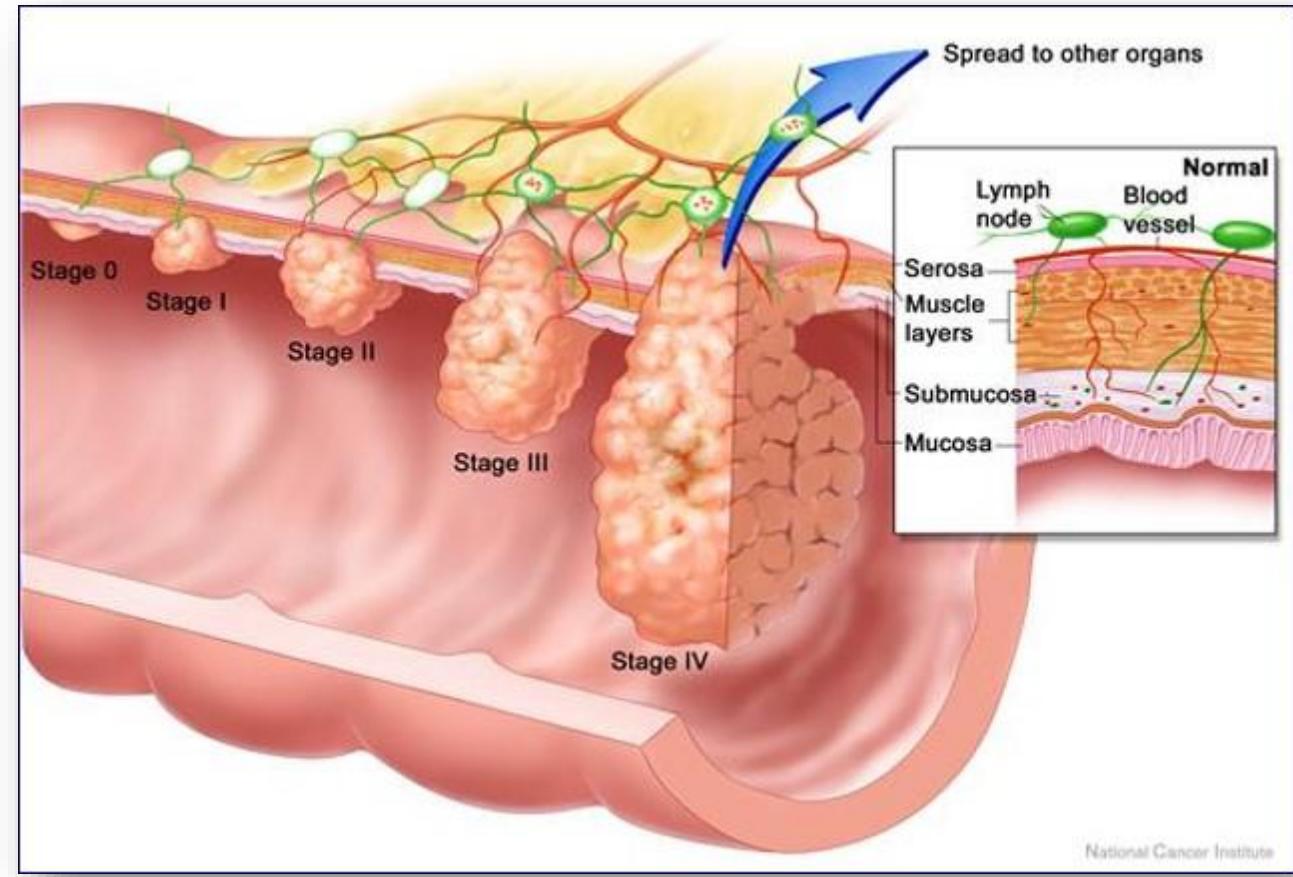


Nguồn: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>

DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA BỆNH UNG THƯ

Thường được chia làm 4 giai đoạn:

- **Giai đoạn 0** (giai đoạn tại chỗ): tế bào bất thường mới xuất hiện, chưa vượt qua ranh giới tự nhiên (tổn thương tiền ung).
- **Giai đoạn 1** (giai đoạn sớm): tế bào ung thư vượt qua ranh giới tự nhiên, nhưng còn khu trú tại cơ quan, chưa lan đến nơi khác.
- **Giai đoạn 2**: tế bào ung thư phát triển hết giới hạn của cơ quan.
- **Giai đoạn 3**: tế bào ung thư xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết và các cơ quan lân cận, di căn hạch bạch huyết lân cận.
- **Giai đoạn 4** (giai đoạn tiến xa/di căn): tế bào ung thư lan đến các phần khác trong cơ thể.



Nguồn: US National Cancer Institute. US National Institute of Health

HÌNH ẢNH ĐẠI THỂ CỦA KHỐI U

Các hình thái thường gặp của khối u:

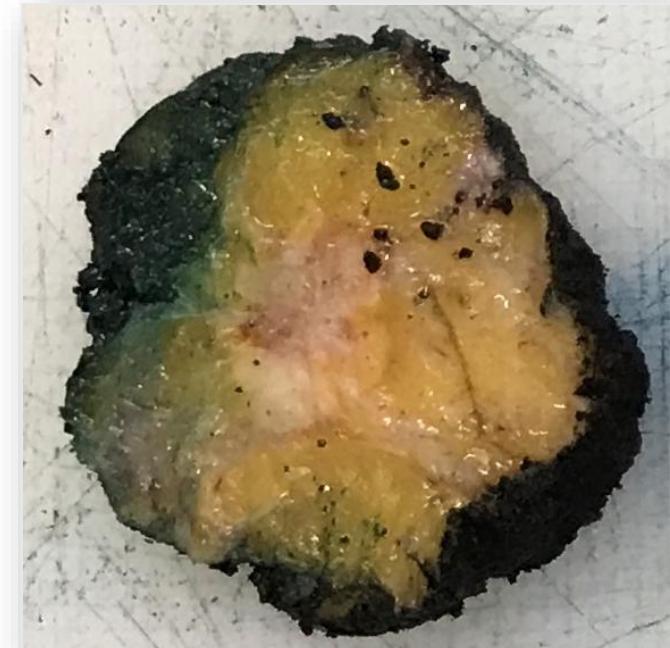
- Dạng chồi sùi → nổi lên trên bề mặt
- Dạng loét → ăn sâu xuống bề mặt
- Dạng thâm nhiễm



Khối u dạng chồi sùi của đại tràng



Khối u dạng loét của dạ dày



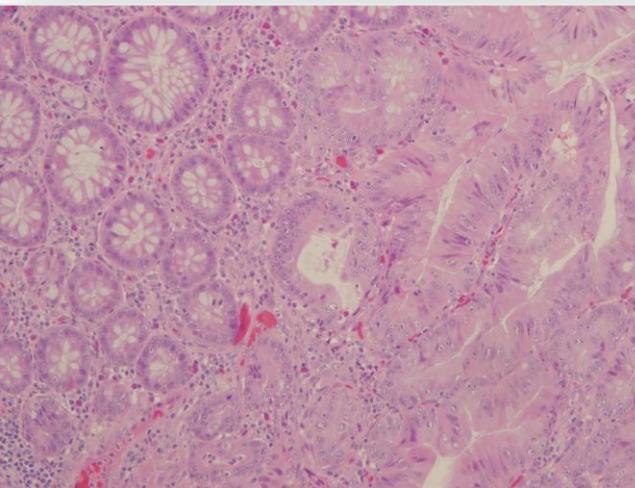
Khối u dạng xâm nhiễm của vú

HÌNH ẢNH VI THỂ CỦA KHỐI U

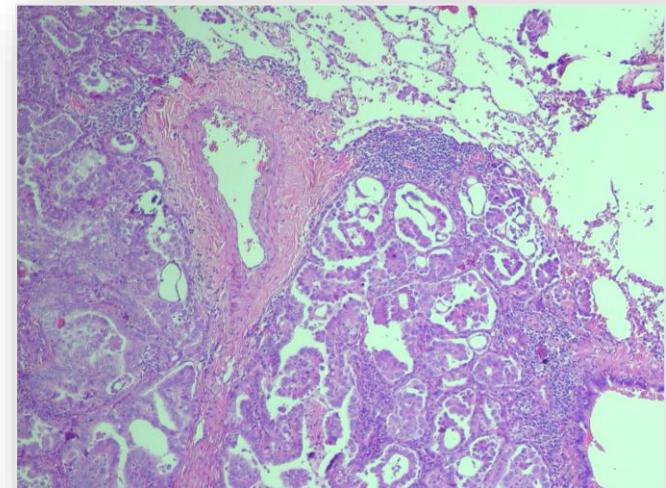
Hình thái tế bào:

- Các tế bào rời rạc, kém kết dính
- Kích thước và hình dạng không đồng nhất
- Bào tương ít
- Nhân to, hạch nhân rõ, chất nhiễm sắc thô, phân bào bất thường

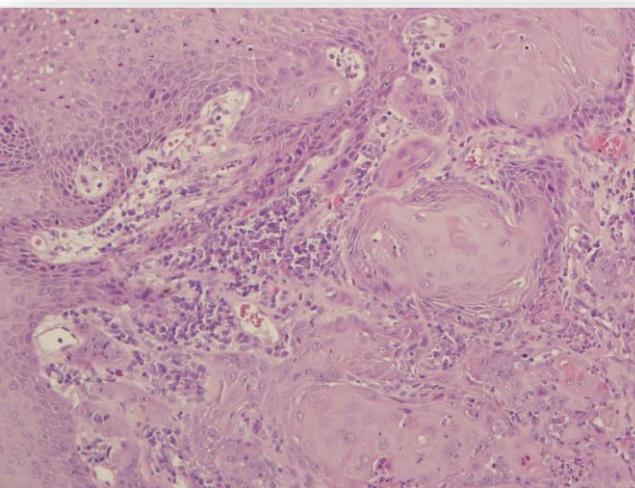
→ BS giải phẫu bệnh chẩn đoán loại mô học ung thư



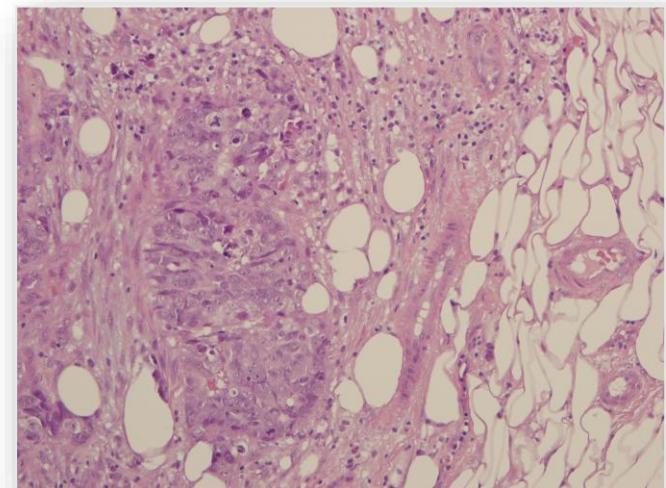
H&E $\times 200$: Tế bào ung thư biểu mô tuyến đại tràng tăng trưởng mất kiểm soát



H&E $\times 100$: Tế bào ung thư biểu mô tuyến phổi di căn hạch



H&E $\times 200$: Tế bào ung thư biểu mô vảy niêm mạc vượt qua màng đáy

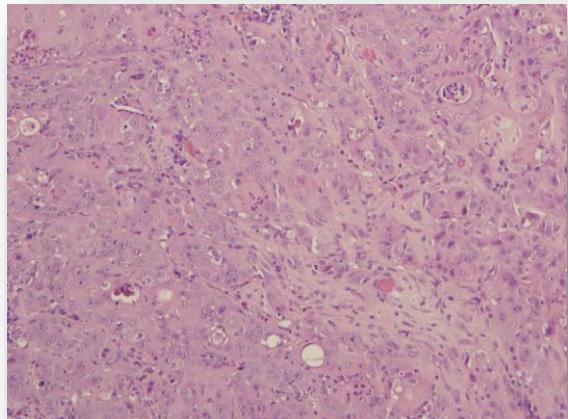


H&E $\times 200$: Tế bào ung thư biểu mô tuyến buồng trứng gieo rắc phúc mạc

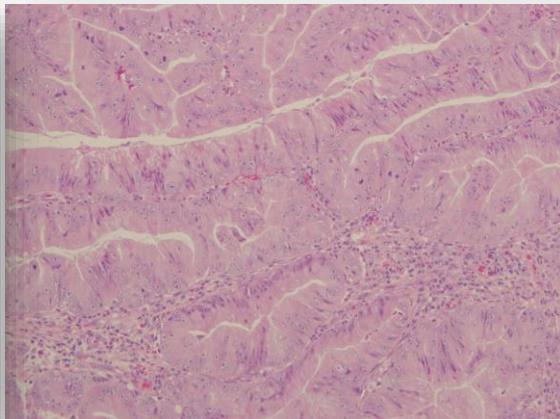
PHÂN LOẠI MÔ HỌC UNG THƯ

Gồm 4 – 5 nhóm chính:

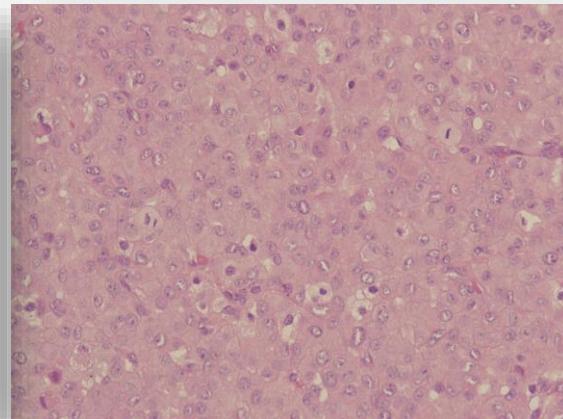
- **Carcinoma** (Ung thư biểu mô): tế bào vảy, tuyến...
- **Sarcoma** (Ung thư mô liên kết): cơ vân, cơ trơn, xương, sụn...
- **Leukemia** (Bệnh bạch cầu): dòng tủy, dòng lympho...
- **Lymphoma** (U hạch): Hodgkin, không Hodgkin...
- Các nhóm khác: melanoma, u thần kinh trung ương...



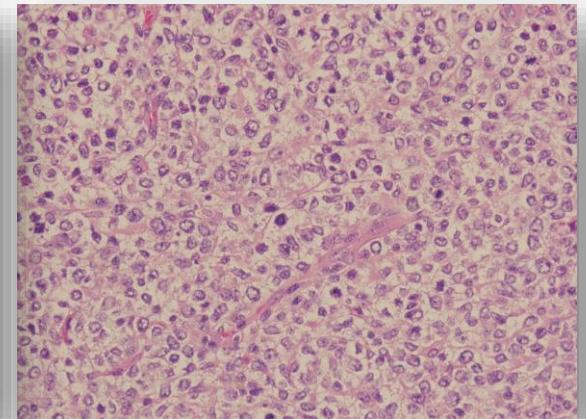
Ung thư biểu mô (carcinoma) tế bào vảy



Ung thư biểu mô (carcinoma) tuyến



Ung thư mô liên kết (sarcoma)



U hạch (lymphoma) tế bào lympho B

PHẦN II

UNG THƯ DƯỚI GÓC NHÌN SINH HỌC

QUÁ TRÌNH SINH UNG

Quá trình sinh ung (Oncogenesis):

- Tế bào bình thường biến đổi thành tế bào ung thư
- Trải qua nhiều giai đoạn
- Mất cân bằng giữa quá trình tăng sinh và chết tế bào?
- Trải qua những thay đổi về nhiều mặt?



YẾU TỐ NGUY CƠ UNG THƯ

Yếu tố không thay đổi được:

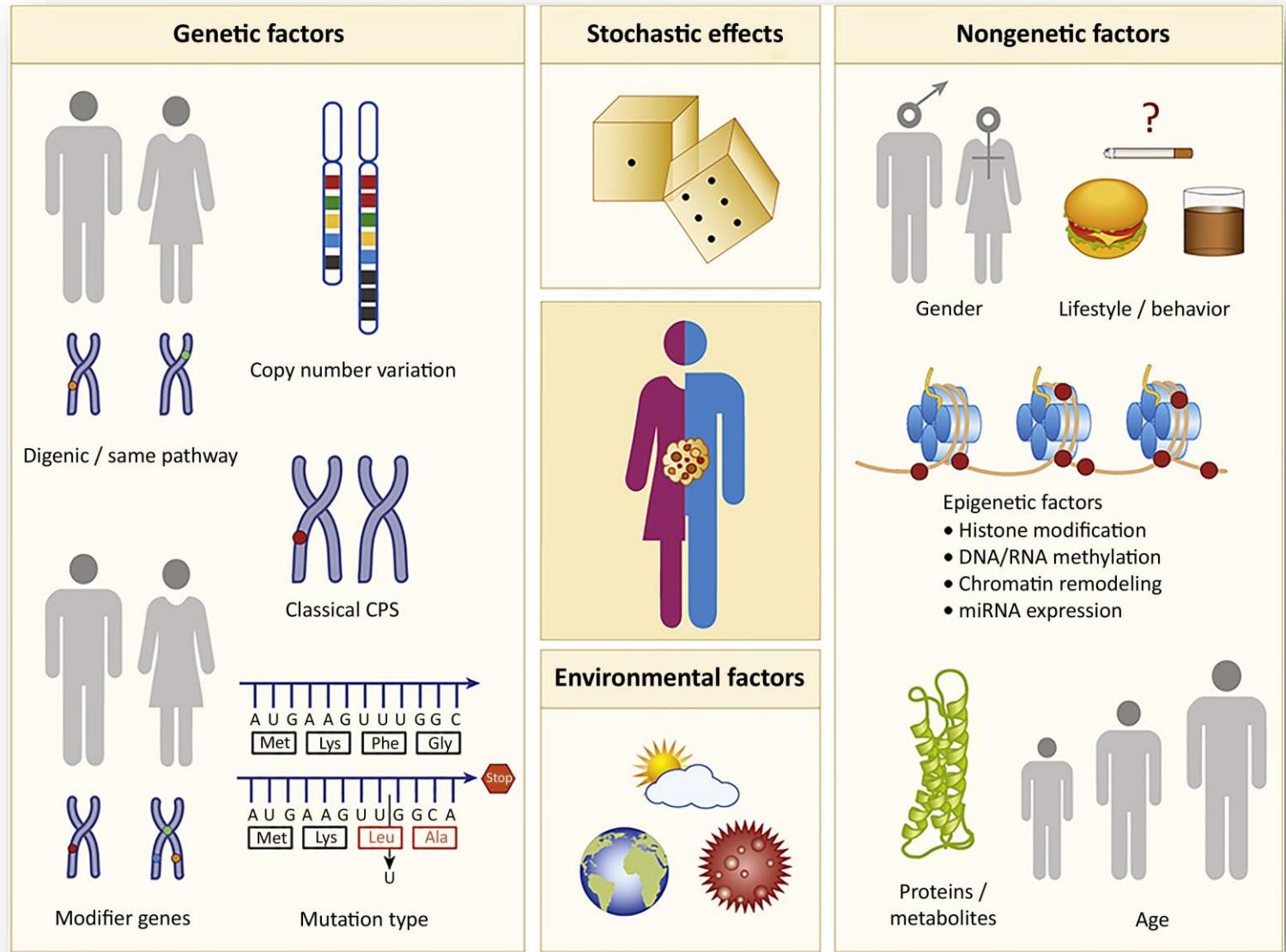
- Di truyền
- Tuổi
- Giới tính

Yếu tố thay đổi được:

- Lối sống/thói quen
- Tiếp xúc với các yếu tố sinh ung (hóa chất, tia xạ, virus...)

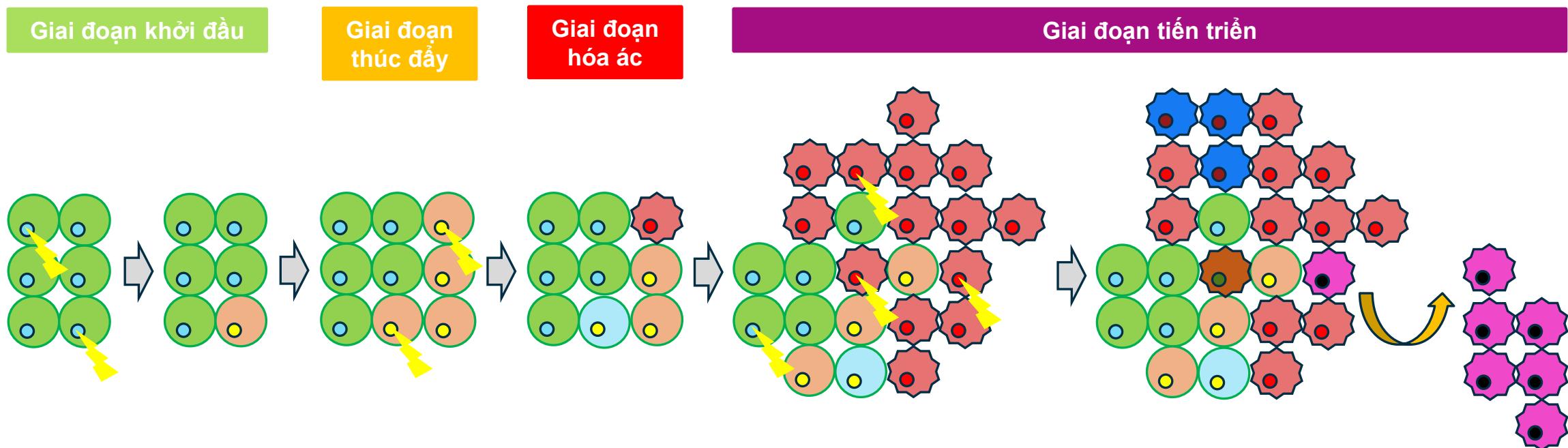
Yếu tố do gen

Yếu tố ngoài gen

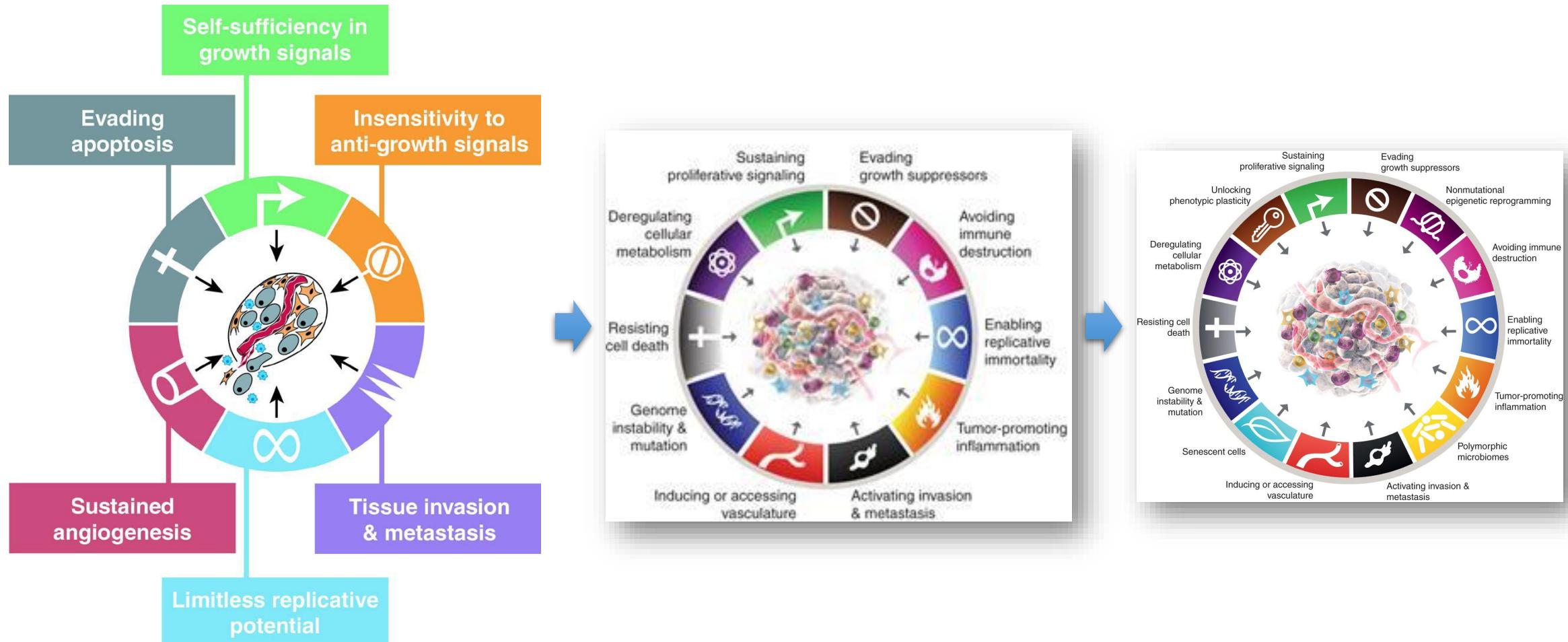


CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA QUÁ TRÌNH SINH UNG

- Là sự tích lũy các biến đổi về gen (đột biến, di truyền ngoại gen)
 - Tăng hoạt động của các gen sinh ung
 - Bắt hoạt các gen đè nén bướu (kiểm soát quá trình tăng sinh tế bào và sửa chữa DNA)
- Gồm 4 giai đoạn chính: khởi đầu, thúc đẩy, hóa ác và tiến triển
- Xảy ra trong thời gian dài (hàng tháng/năm)



CÁC ĐẶC TÍNH CỦA TẾ BÀO UNG THƯ



Cell. 2000 Jan 7; 100:57-70

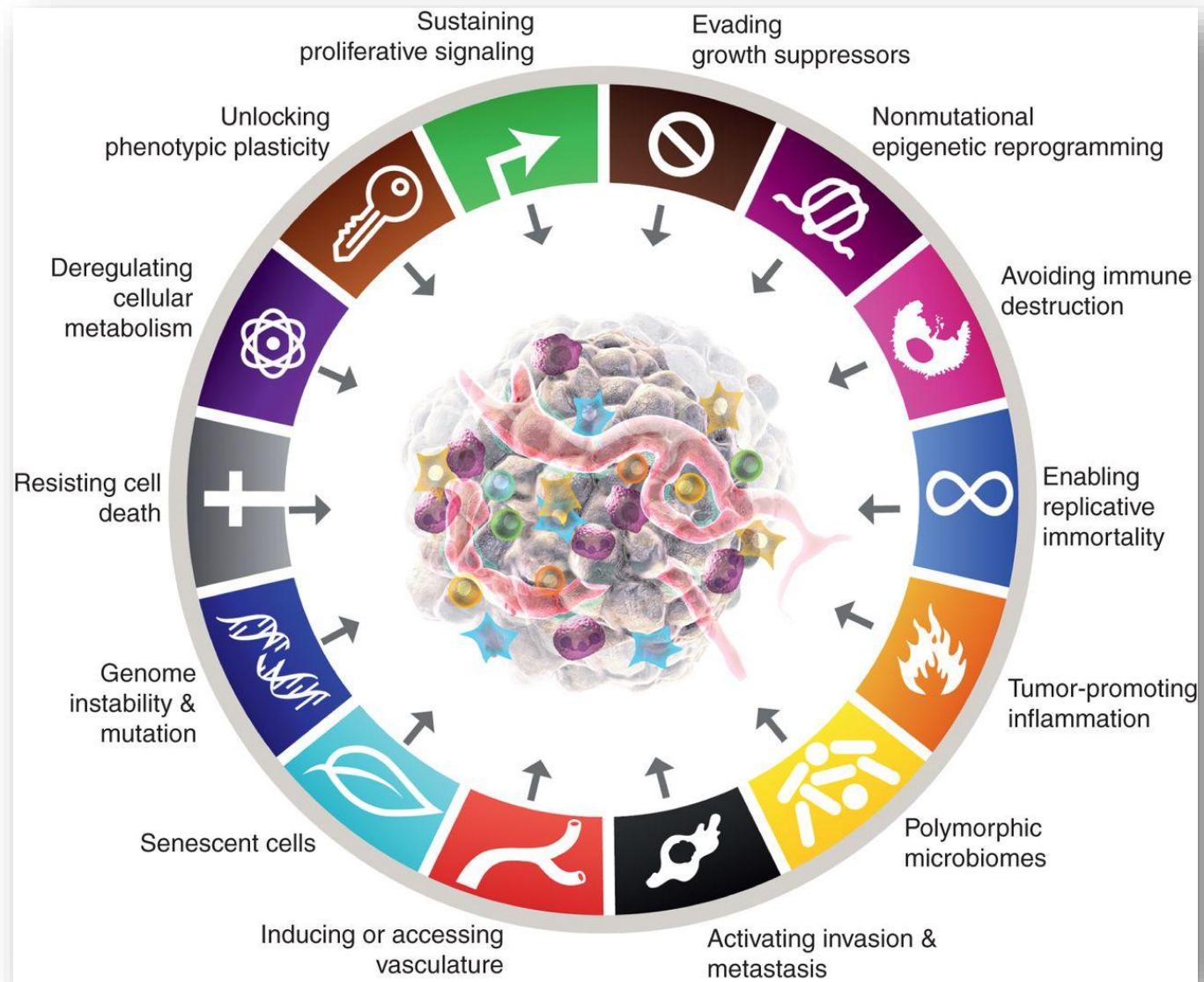
Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

Cancer Discov. 2022;12(1):31-46

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

Theo Hanahan (2022):

- Tăng cường tín hiệu sinh trưởng
- Tránh các yếu tố ức chế sinh trưởng
- Tái thiết lập di truyền ngoại gen
- Tránh sự tiêu diệt của hệ miễn dịch
- Khả năng phân chia vô hạn
- Kích thích phản ứng viêm do u
- Hệ khuẩn đa hình
- Xâm lấn và di căn
- Tăng sinh mạch máu
- Lão hóa tế bào
- Đột biến và mất ổn định hệ gen
- Kháng lại sự chết tế bào
- Thay đổi chuyển hóa năng lượng tế bào
- Mở khóa tính linh hoạt kiểu hình tế bào



PHÂN NHÓM CÁC ĐẶC TÍNH CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

Chuyển hóa và sinh trưởng tế bào

- Tăng cường tín hiệu sinh trưởng
- Tránh các yếu tố ức chế sinh trưởng
- Thay đổi chuyển hóa năng lượng tế bào
- Tăng sinh mạch máu
- Sao chép nhân đôi không giới hạn

Chống lại sự tiêu diệt tế bào

- Tránh sự tiêu diệt của hệ miễn dịch
- Kháng lại sự chết tế bào

Chuyển dạng, di căn và vi môi trường quanh u

- Mở khóa tính linh hoạt kiểu hình tế bào
- Lão hóa tế bào
- Hệ khuẩn đa hình
- Kích thích phản ứng viêm do u
- Xâm lấn và di căn

Đột biến và kiểm soát biểu hiện gen

- Đột biến và mất ổn định hệ gen
- Tái thiết lập di truyền ngoại gen

PHẦN III

TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN UNG THƯ

THĂM KHÁM LÂM SÀNG

Bệnh nhân:

- Nhận thấy sự hiện diện của khối bướu (nhìn/sờ thấy...)
- Nghi ngờ qua khám sức khỏe định kỳ
- Khối bướu gây các biến chứng (chảy máu, khó thở, đau đầu...)



Bác sĩ chuyên khoa ung bướu:

- Hỏi bệnh sử
- Quan sát khối bướu
- Khám vùng tổn thương và các vùng liên quan
→ Chỉ định các xét nghiệm hình ảnh học liên quan hỗ trợ



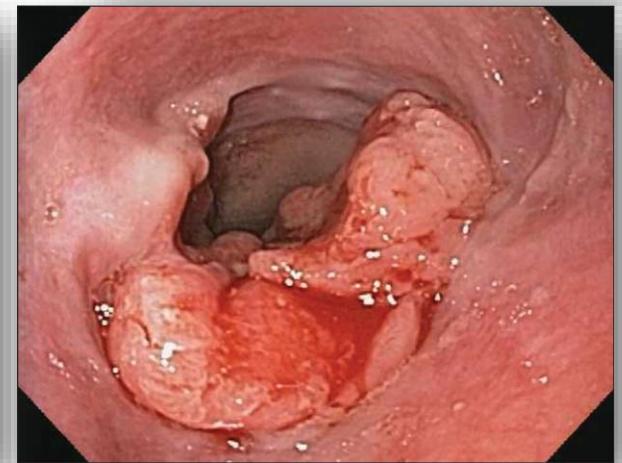
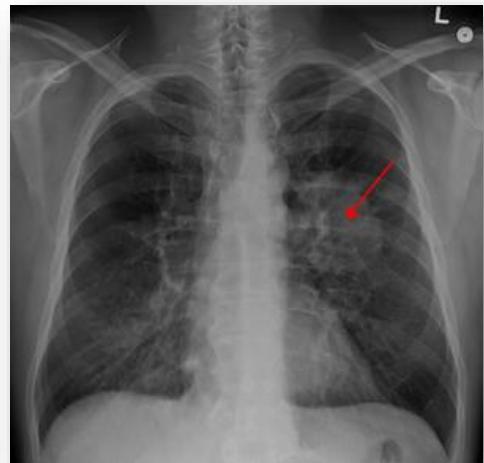
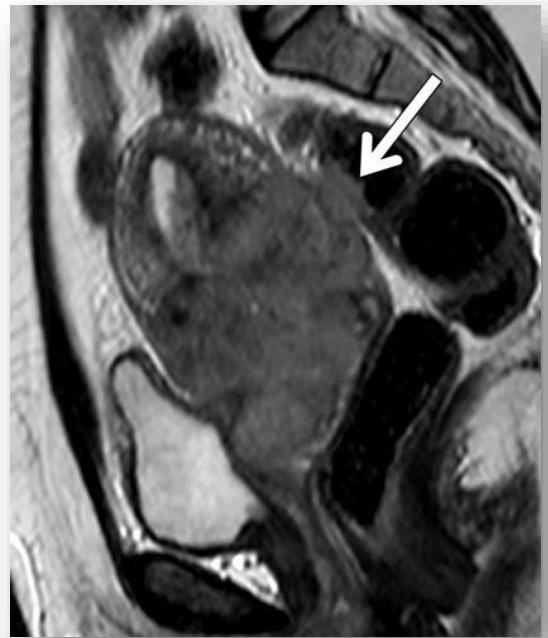
CÁC XÉT NGHIỆM HÌNH ẢNH HỌC

Các xét nghiệm sử dụng tia X:

- X-quang, Chụp cắt lớp vi tính (CT)
- Sử dụng tia X xuyên qua cơ thể để ghi nhận hình ảnh
- Chống chỉ định cho phụ nữ có thai

Các xét nghiệm không dùng tia X:

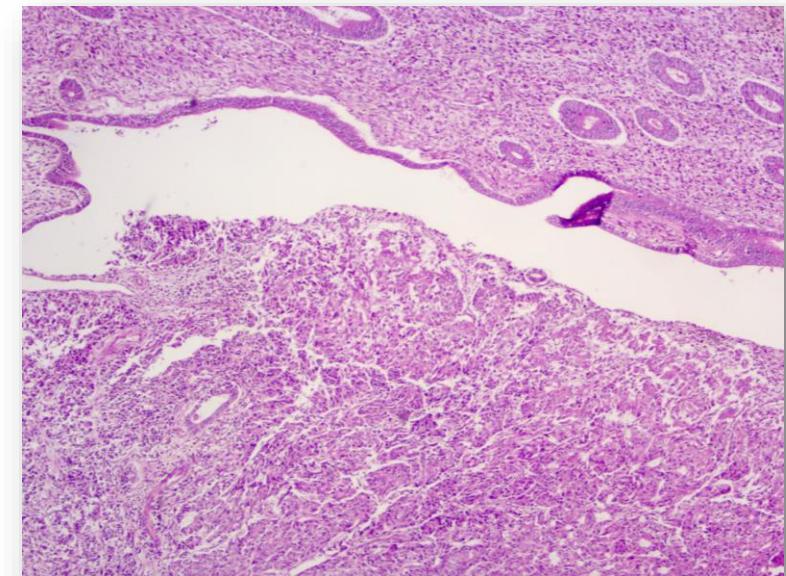
- Siêu âm (sử dụng sóng siêu âm)
- Chụp cộng hưởng từ (sử dụng từ trường)
- Nội soi (quan sát gián tiếp qua camera)



CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN HÌNH THÁI HỌC

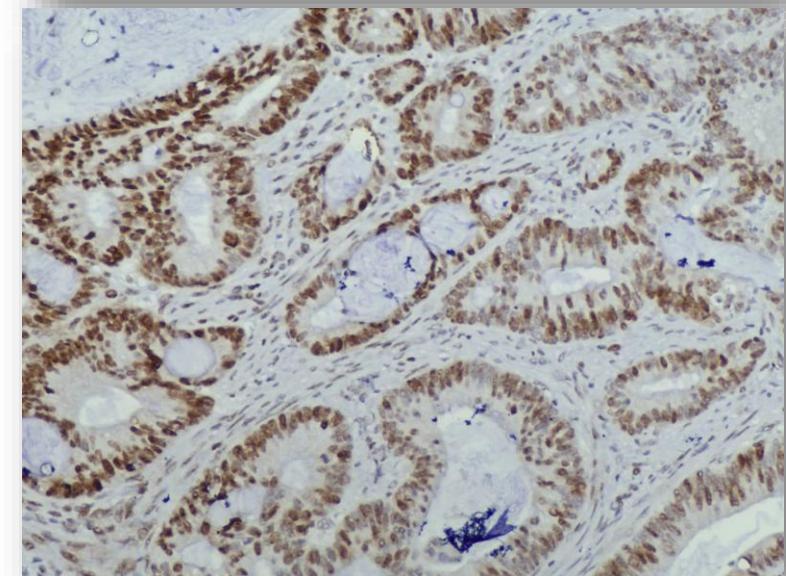
Giải phẫu bệnh (Pathology):

- Khối bướu được cắt mỏng và nhuộm màu → Quan sát dưới kính hiển vi
- Xác định loại ung thư
- Là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán ung thư



Tế bào học (Cytology):

- Khảo sát các tế bào rời rạc được lấy từ khối bướu
- Một số trường hợp không xác định được bản chất khối bướu



Hóa mô miễn dịch (IHC):

- Khảo sát sự biểu hiện của các protein thông qua phản ứng kháng nguyên – kháng thể

CÁC XÉT NGHIỆM SINH HỌC PHÂN TỬ

Lai tại chỗ (ISH):

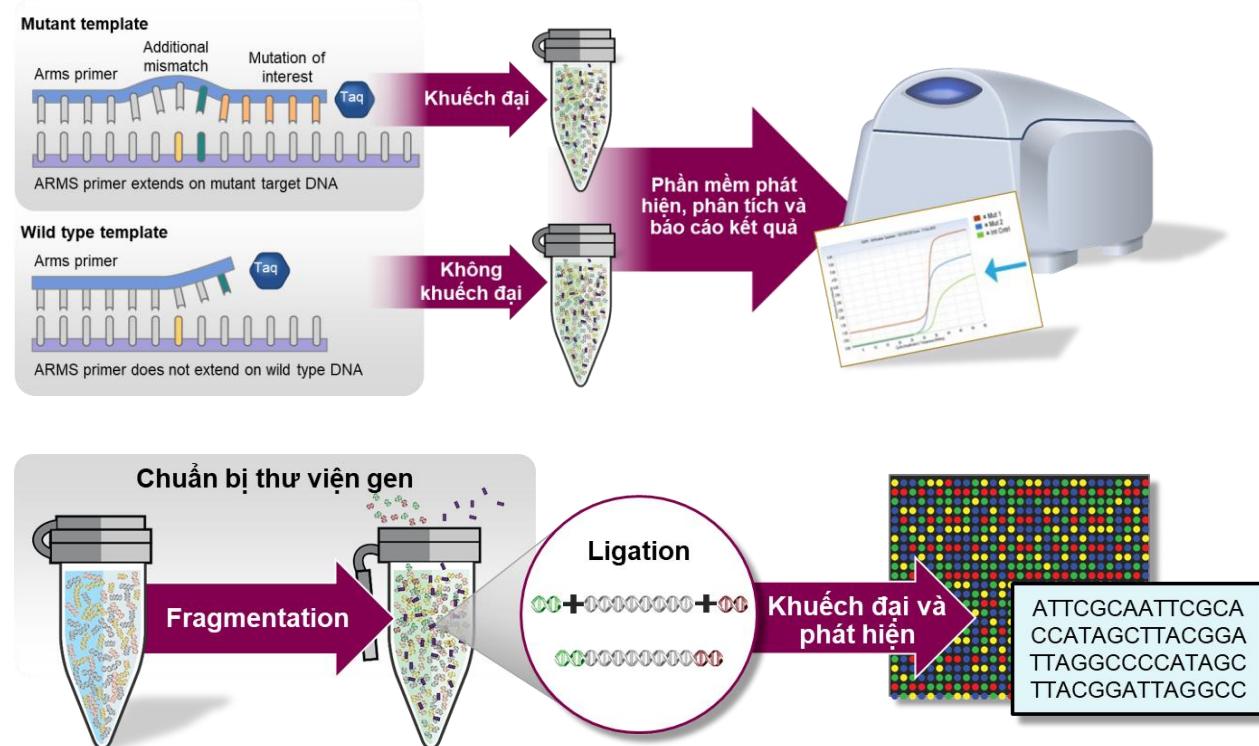
- Sử dụng các đoạn dò (probe) bám vào các vị trí cần quan tâm trên tế bào

PCR:

- Sử dụng công nghệ khuếch đại số lượng bản sao DNA và các đoạn dò để phát hiện đột biến cần quan tâm

Giải trình tự gen:

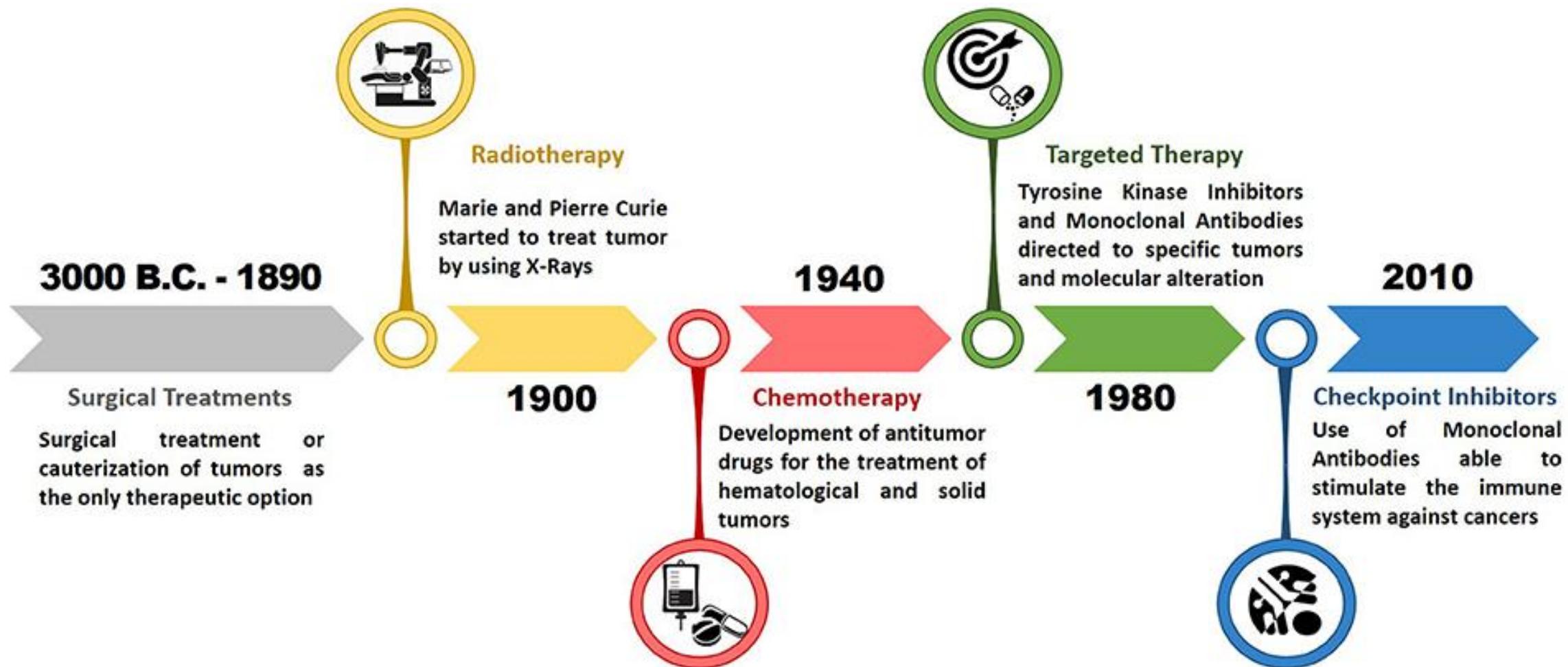
- Cung cấp trình tự ATGC của đoạn DNA
- Sử dụng các công cụ tin sinh học để phân tích kết quả và xác định biến thể



PHẦN IV

TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

SỰ PHÁT TRIỂN CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ



CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ TRUYỀN THỐNG

Phẫu thuật (Surgery):

- Là phương pháp được sử dụng từ rất lâu
- Cắt bỏ toàn bộ/một phần khối u
- Không thể loại bỏ hoàn toàn các tế bào ung thư



Xạ trị (Radiotherapy):

- Sử dụng tia năng lượng cao (tia X, tia Gamma, Proton...)
- Chiếu vào vị trí khối u
- Thích hợp cho những khối u nằm sâu/khó phẫu thuật



Hóa trị (Chemotherapy):

- Sử dụng hóa chất để tiêu diệt tế bào ung thư
- Là phương pháp điều trị toàn thân

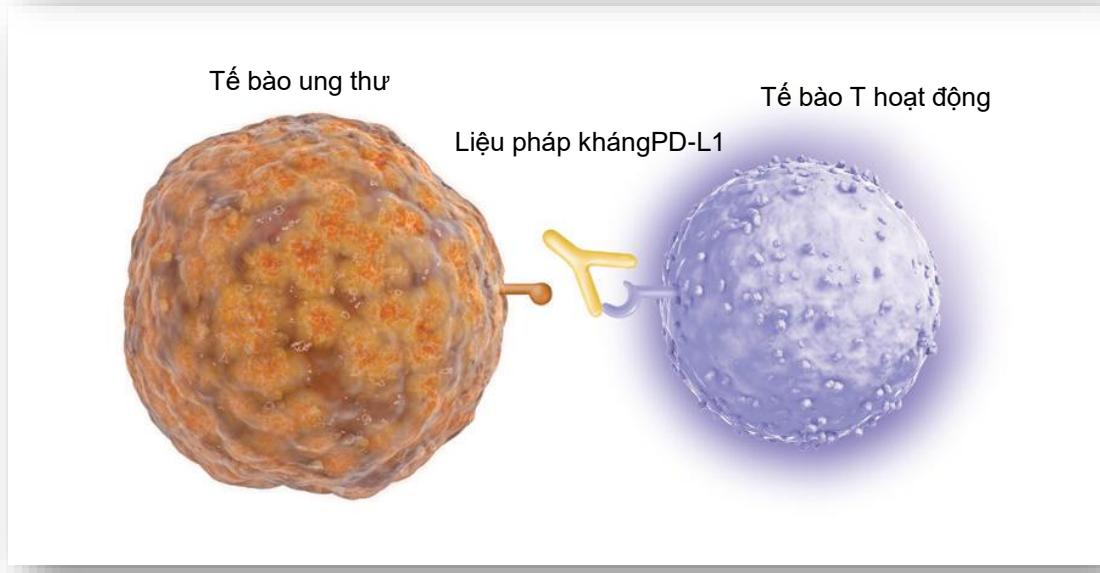
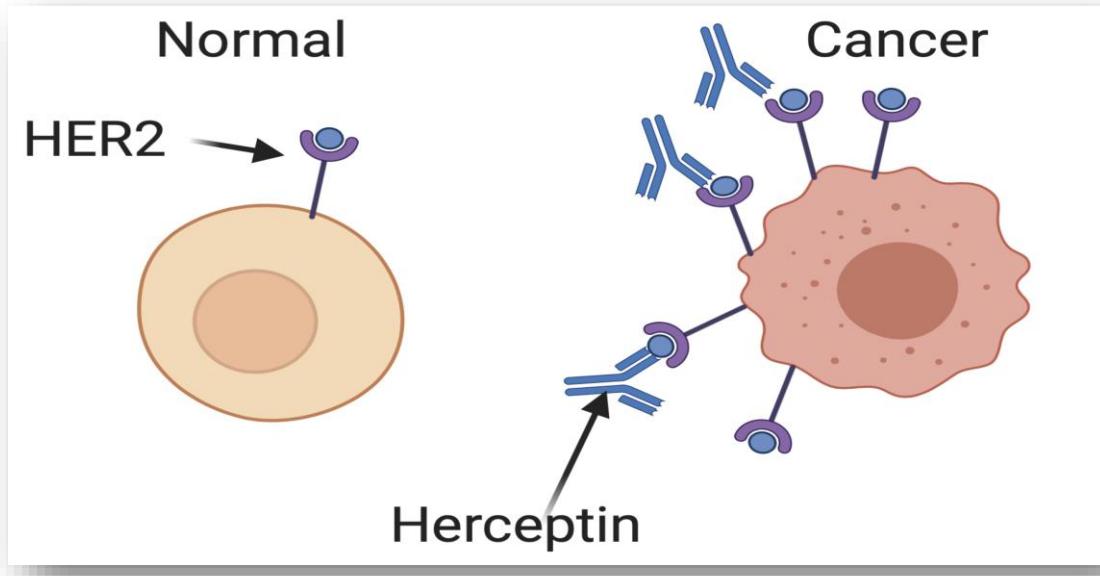
CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CÁ THỂ HÓA

Liệu pháp trúng đích (Targeted therapy):

- Xác định các biến đổi sinh học đặc trưng cho từng loại ung thư – từng bệnh nhân
- Dựa trên kết quả về biến đổi protein hoặc đột biến gen

Liệu pháp miễn dịch (Immunotherapy):

- Kích hoạt hệ miễn dịch → Nhận biết và tiêu diệt khối u
- Có hiệu quả lâu dài





ADVANCED VN PATHOINFORMATICS
TIN SINH HỌC ỨNG DỤNG PHÂN TÍCH HỆ GEN UNG THƯ

UNG THƯ LÀ BỆNH CỦA GEN

Nguyễn Huy Thịnh

02.03.2025

NỘI DUNG

- PHẦN I: CÁC TỔN THƯƠNG DNA VÀ HẬU QUẢ
- PHẦN II: ĐỘT BIẾN GEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH UNG
- PHẦN III: DI TRUYỀN NGOẠI GEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH UNG

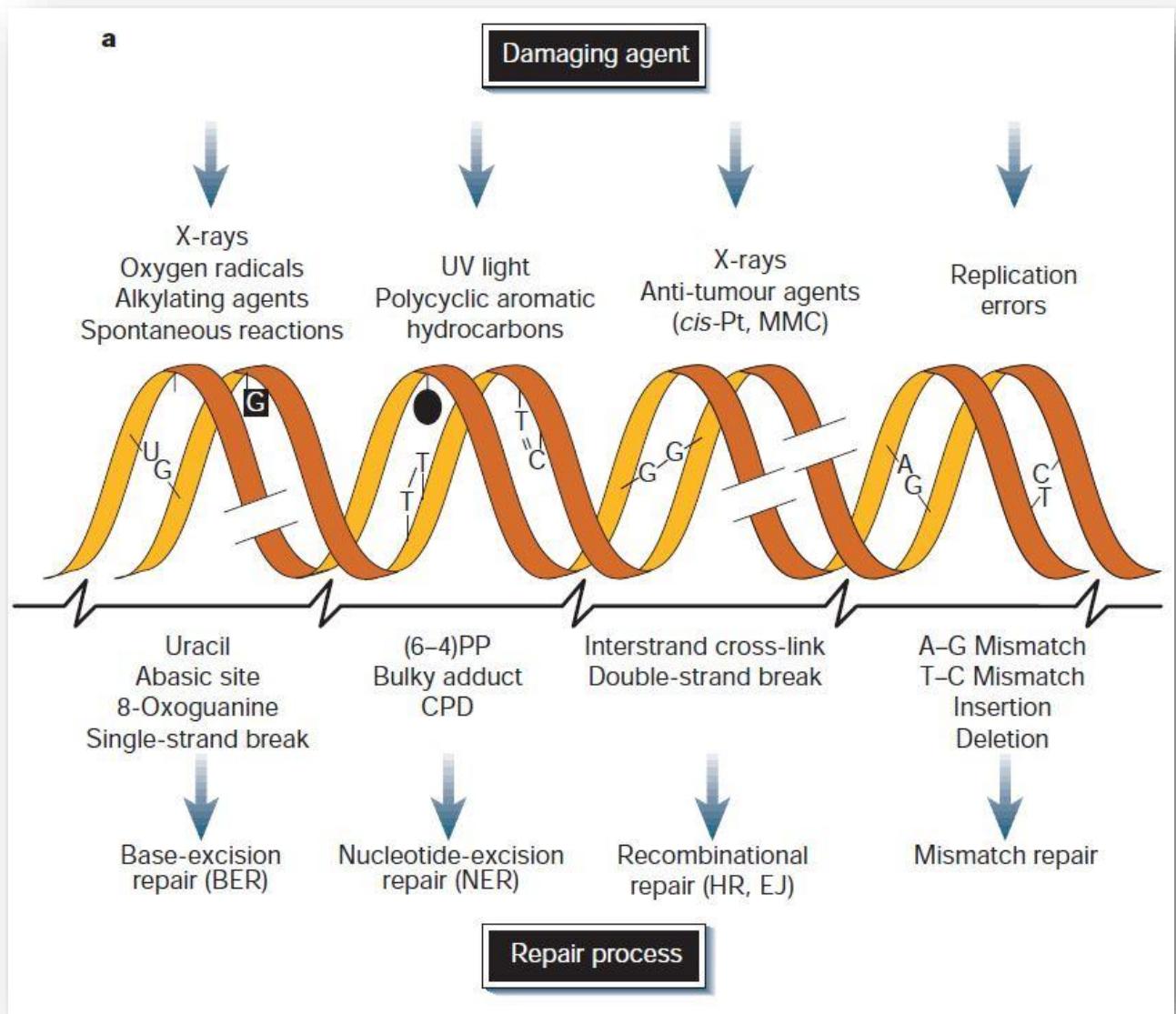
NHỮNG TỔN THƯƠNG DNA

Nguyên nhân

- Sai sót trong quá trình nhân đôi
- Các gốc oxy hóa, hóa chất
- Các tia năng lượng cao (UV, X,...)
- Tác nhân sinh học (virus, vi khuẩn...)

Các loại tổn thương

- Bắt cặp sai/ thêm mất nucleotide
- Đứt gãy mạch đơn / đôi
- Cầu đơn mạch / cầu liên mạch
- Gắn gốc cồng kềnh



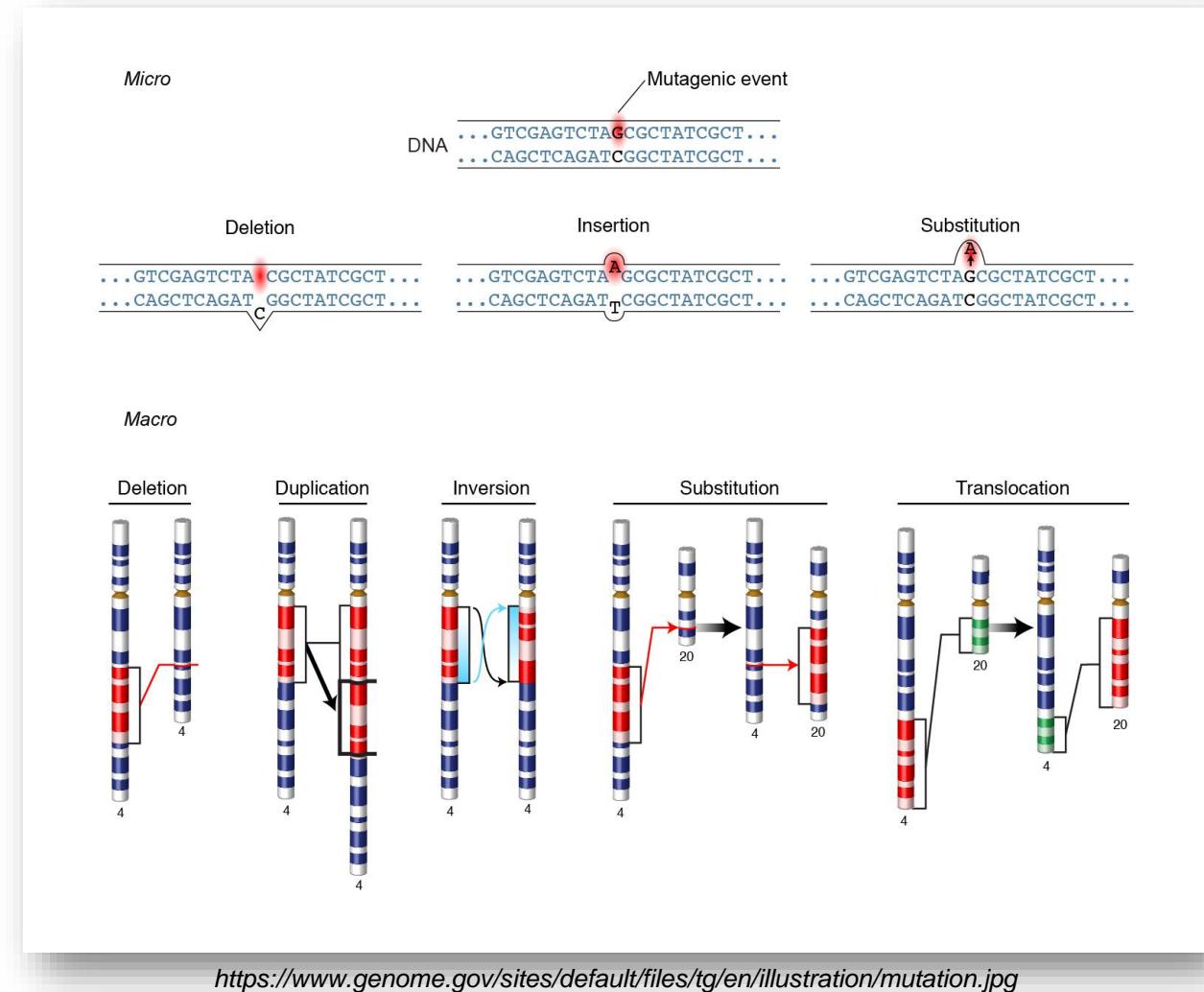
HẬU QUẢ CỦA NHỮNG TỒN THƯƠNG DNA

Mức độ DNA (Đột biến điểm):

- Thay thế nucleotide (substitution)
- Thêm nucleotide (insertion)
- Mất nucleotide (deletion)

Mức độ NST (Thay đổi cấu trúc):

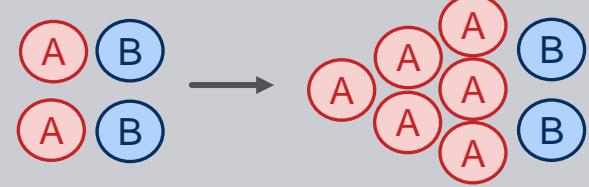
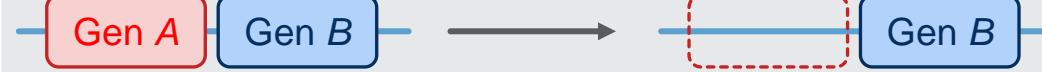
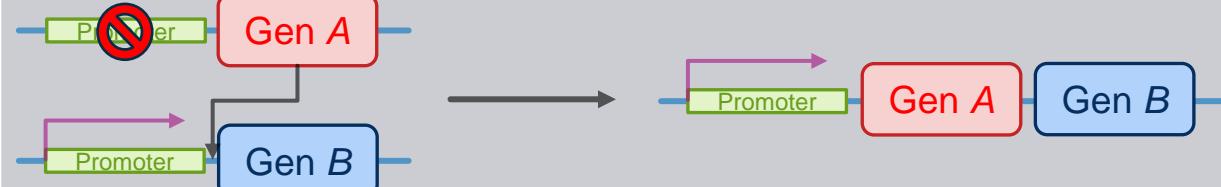
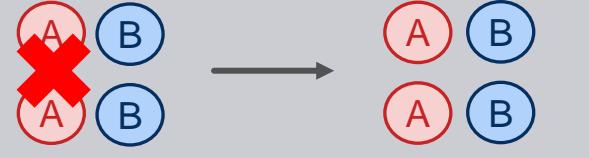
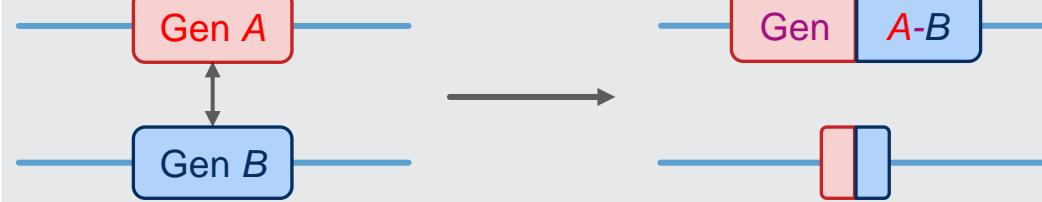
- Mất đoạn (deletion)
- Lặp đoạn (duplication)
- Đảo đoạn (inversion)
- Trao đổi đoạn (substitution)
- Chuyển đoạn (translocation)



TÁC ĐỘNG ĐỘT BIẾN LÊN GEN VÀ BIỂU HIỆN PROTEIN

Ở MỨC ĐỘ DNA	TÁC ĐỘNG LÊN GEN VÀ CHUỖI AA	TÁC ĐỘNG LÊN PROTEIN
Đoạn DNA bình thường	5' ATG CAT TCT TGT ACA GCA TAA 3' Met His Ser Cys Thr Ala Stop	Protein bình thường
Im lặng/dòng nghĩa (silent/synonymous)	5' ATG CAT TCT TGC ACA GCA TAA 3' Met His Ser Cys Thr Ala Stop	Protein bình thường
Sai nghĩa (missense)	5' ATG CAT TCT TGG ACA GCA TAA 3' Met His Ser Trp Thr Ala Stop	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng
Vô nghĩa (nonsense/stop-gain)	5' ATG CAT TCT TGA ACA GCA TAA 3' Met His Ser Stop - - -	Tạo protein không hoàn chỉnh → thường không có chức năng
Dịch khung do thêm 1 nucleotide (frameshift; insertion +1)	5' ATG CAT TCT TCG TAC AGC ATA A 3' Met His Ser Leu Tyr Ser Ile -	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng
Dịch khung do mất 1 nucleotide (frameshift; deletion -1)	5' ATG CAT TCT TG TACAG CAT AA 3' Met His Ser Leu Gln His -	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng
Bảo tồn khung do thêm 3 nucleotide (In-frame; insertion +3)	5' ATG CAT ATC TTG CGT ACA GCA TAA 3' Met His Ile Leu Arg Thr Ala Stop	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng
Bảo tồn khung do mất 3 nucleotide (In-frame; deletion -3)	5' ATG CAT I CTT GT ACA GCA TAA 3' Met His Leu Thr Ala Stop	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng
Bảo tồn do khung mất và thêm 1 nucleotide (In-frame; deletion -1, insertion +1)	5' ATG CAT TCT I GTA CAA GCA TAA 3' Met His Ser Val Gln Ala Stop	Có thể thay đổi cấu trúc/chức năng

TÁC ĐỘNG ĐỘT BIẾN LÊN GEN VÀ BIỂU HIỆN PROTEIN

Ở MỨC ĐỘ NST	TÁC ĐỘNG LÊN GEN	TÁC ĐỘNG LÊN PROTEIN
Khuếch đại gen (gene amplification)		
Mất gen (gene deletion)		
Chuyển vị gen đến vùng hoạt động mạnh		
Tạo gen dung hợp (gene fusion)		

PHÂN LOẠI BIẾN THỂ ĐỘT BIẾN

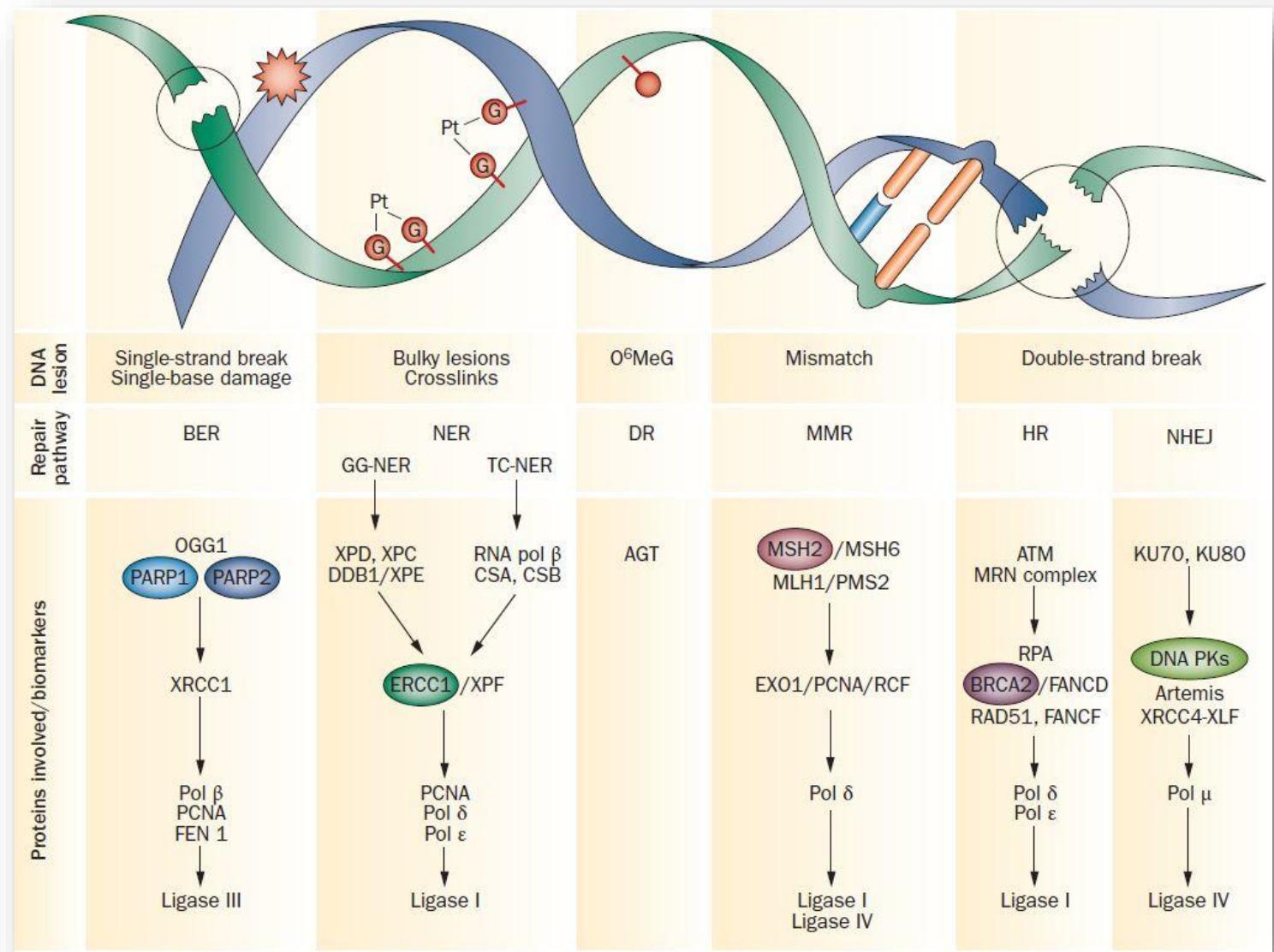
Đột biến → Biến thể mới của gen

- SNV (single nucleotide variant): sai khác ở một hoặc vài nucleotide
- CNV (copy number variant): thay đổi số bản sao của 1 gen hoặc 1 vùng trên gen
- Không phải biến thể nào cũng gây bệnh

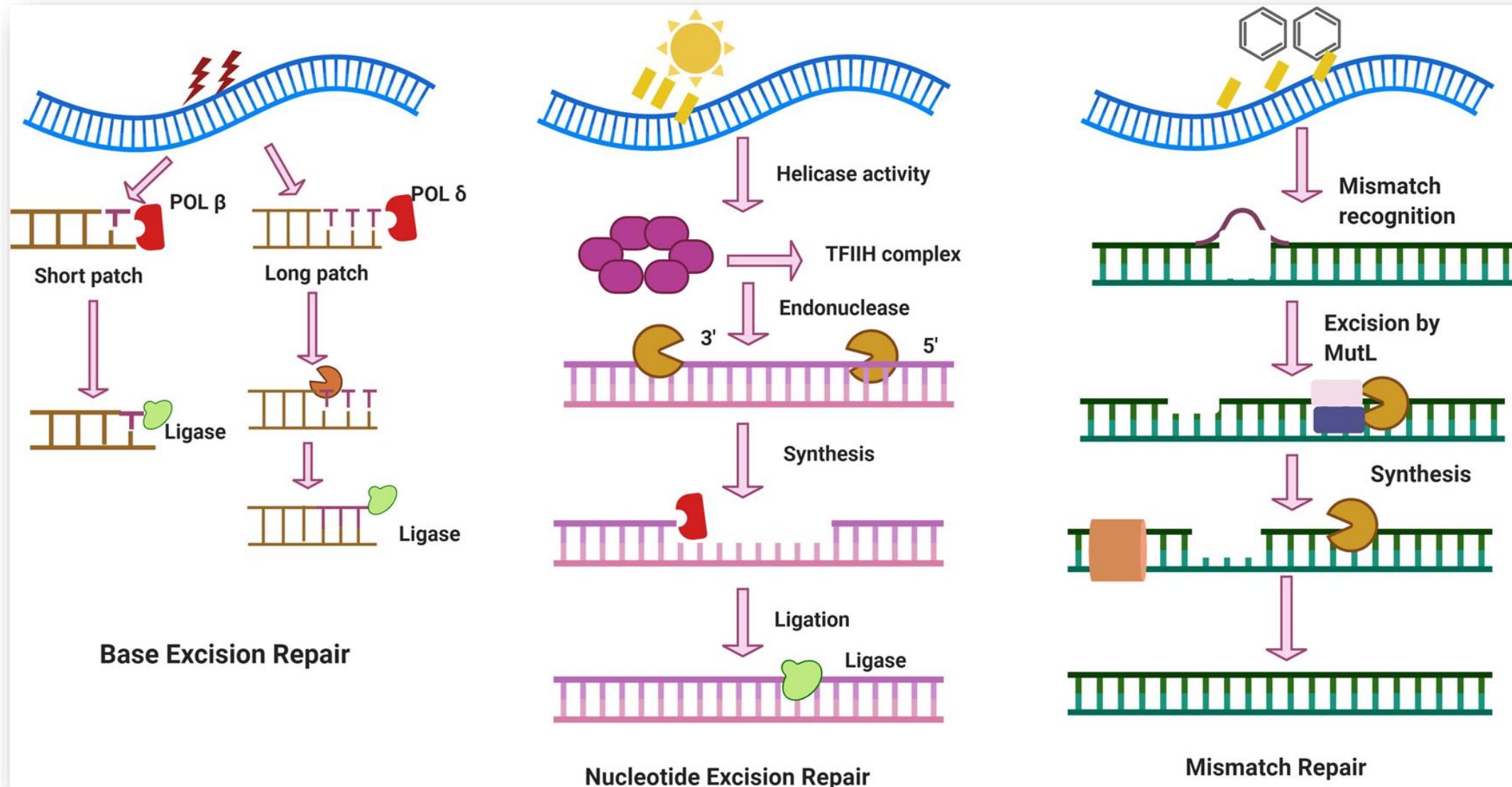
NHÓM	THEO HIỆP HỘI DI TRUYỀN VÀ GEN Y HỌC HOA KỲ (ACMG) 2015 (SNV); 2020 (CNV)	Ý NGHĨA
5	Pathogenic Gây bệnh	Đột biến → thay đổi chức năng protein (thêm/mất) → thay đổi các con đường sinh học → bệnh lý
4	Likely pathogenic Nhiều khả năng gây bệnh	
3	Variant of Uncertain Significance (VUS) Không rõ ý nghĩa	Tại thời điểm hiện tại chưa thể kết luận → cần theo dõi nghiên cứu thêm
2	Likely benign Nhiều khả năng lành tính	Đột biến không gây bệnh → tính đa hình (polymorphism)
1	Benign Lành tính	

MỘT VÀI CON ĐƯỜNG SỬA CHỮA DNA CHÍNH

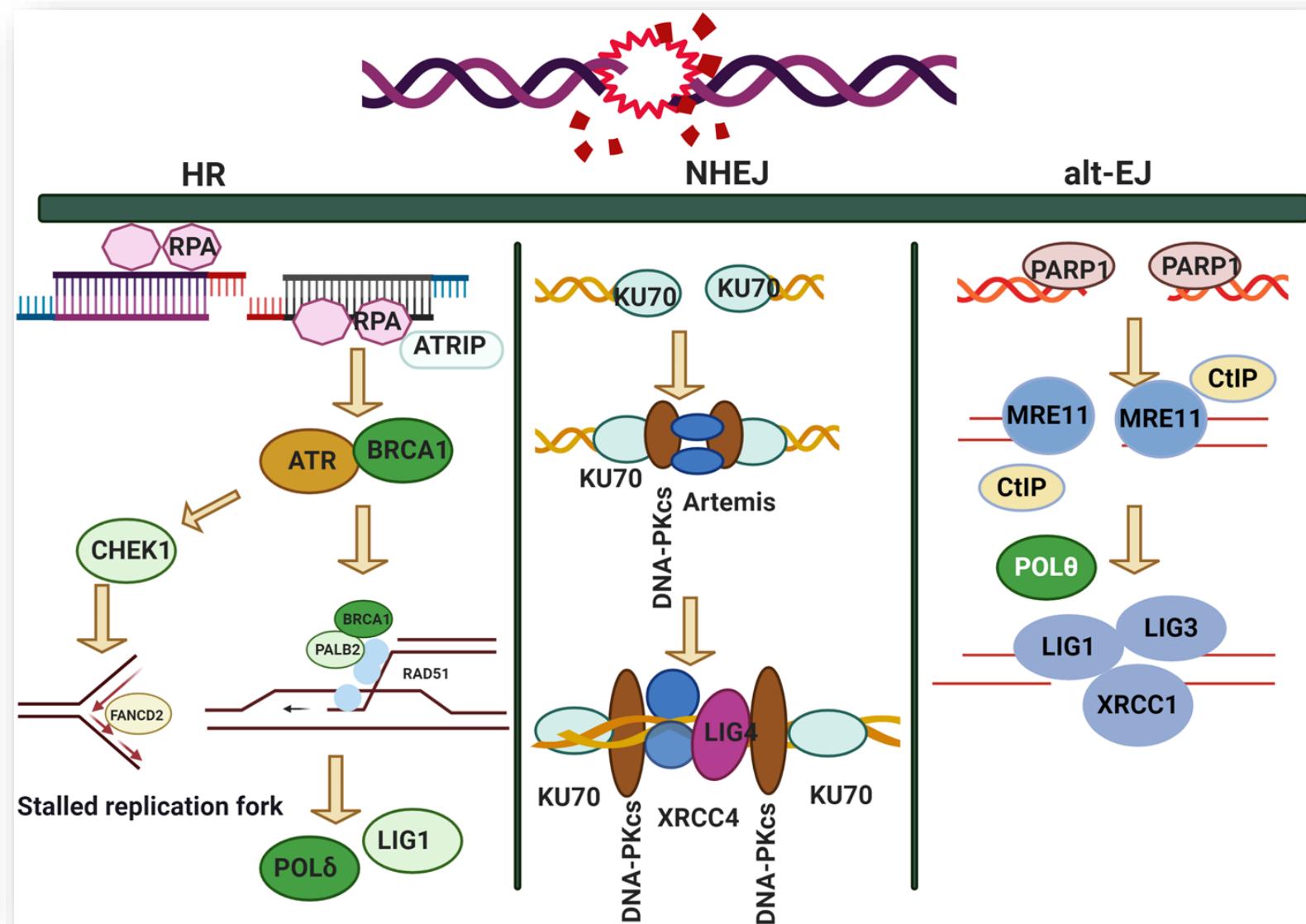
- Sửa chữa cắt base (BER)
- Sửa chữa cắt nucleotide (NER)
- Sửa chữa bắt cặp sai (MMR)
- Tái tổ hợp tương đồng (HR)
- Nối đầu tận không tương đồng (NHEJ)



MỘT VÀI CON ĐƯỜNG SỬA CHỮA DNA CHÍNH



MỘT VÀI CON ĐƯỜNG SỬA CHỮA DNA CHÍNH



PHẦN II

ĐỘT BIÊN GEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH UNG

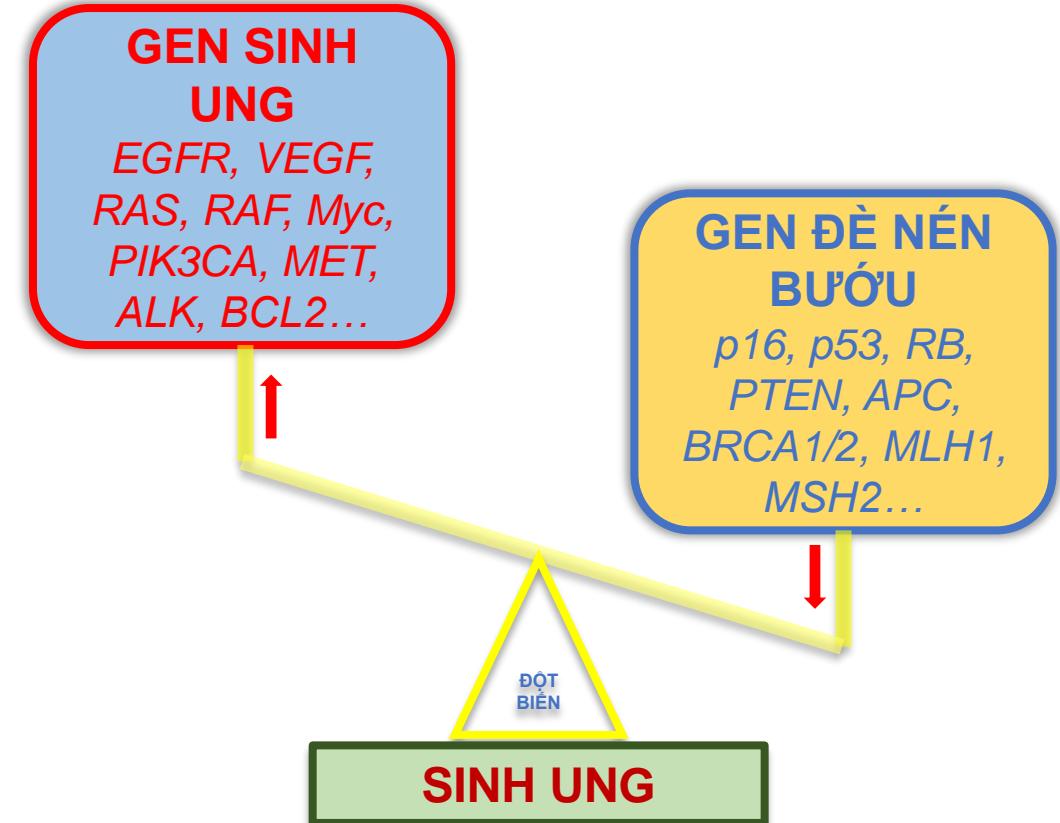
CÁC NHÓM GEN LIÊN QUAN ĐẾN QUÁ TRÌNH SINH UNG

Gen sinh ung (Oncogene):

- Gen tiền sinh ung (proto-oncogene): Đóng vai trò trong các quá trình sinh học bình thường của tế bào
- Chịu sự kiểm soát của tế bào → ổn định
- Đột biến → tăng chức năng/số lượng protein → gen sinh ung
- Thường chỉ cần 1 allele bị đột biến

Gen đè nén bướu (Tumor suppressor gene):

- **Gate keeper:** kiểm soát quá trình tăng sinh tế bào
- **Care taker:** Sửa chữa tổn thương DNA
- Đột biến → mất chức năng protein
- Thường cần cả 2 allele bị đột biến



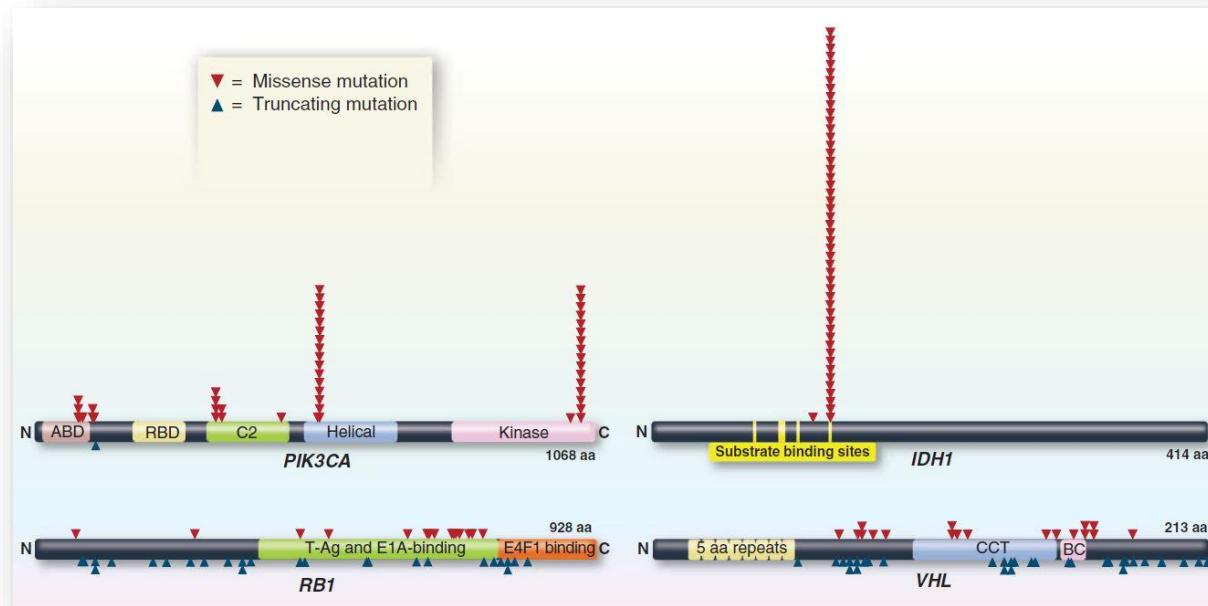
PHÂN BỐ ĐỘT BIẾN TRÊN CÁC NHÓM GEN

Đột biến trên nhóm gen sinh ung:

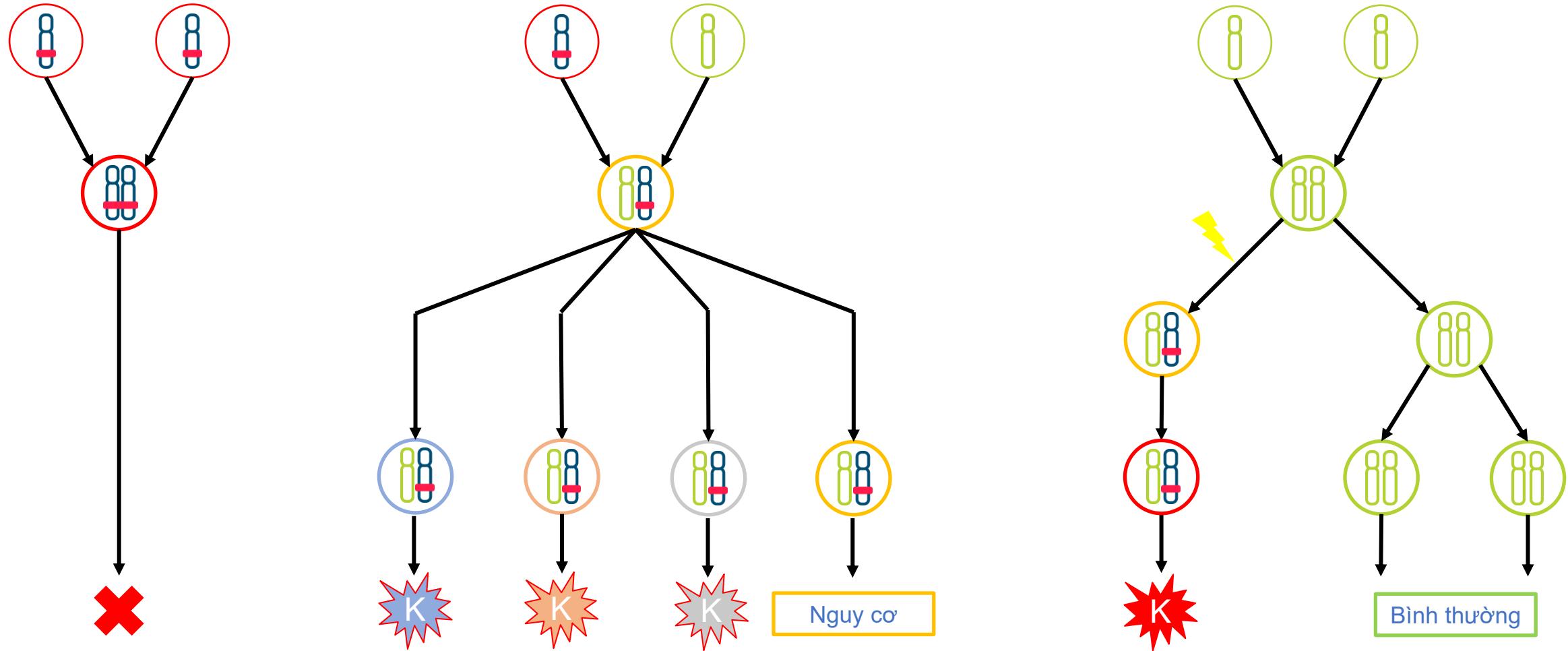
- Tập trung vào các điểm nóng (hotspot)
- Chủ yếu là các đột biến sai nghĩa → tăng chức năng của protein

Đột biến trên nhóm gen đè nén bướu:

- Có thể bắt gặp trên toàn bộ chiều dài của gen
- Có thể có đột biến sai nghĩa hoặc vô nghĩa (cắt cụt) → mất chức năng của protein



GEN SINH UNG – KHI NÀO TRỞ THÀNH UNG THƯ

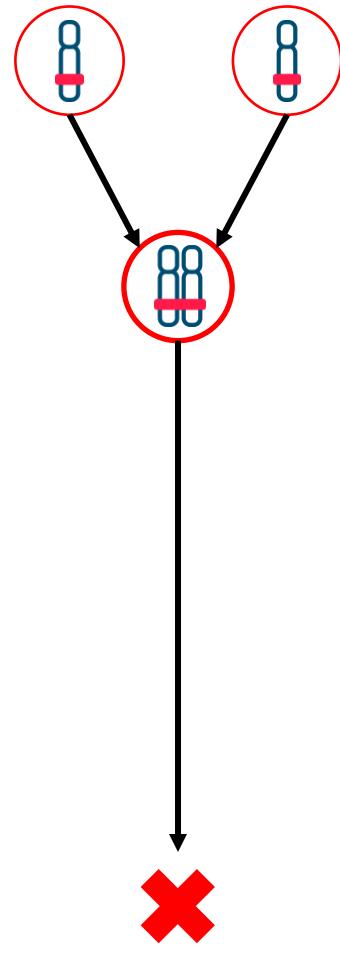


Đột biến di truyền

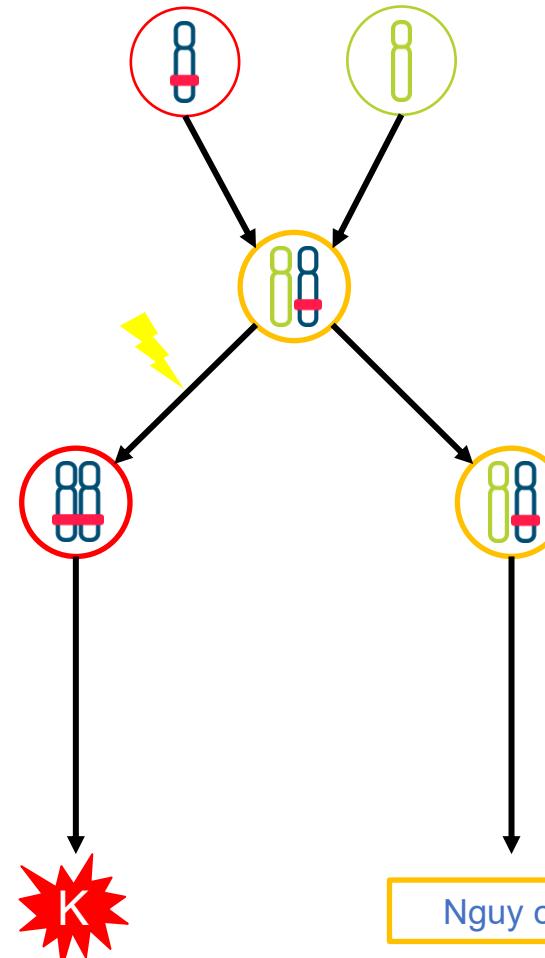
Đột biến di truyền

Đột biến mắc phải

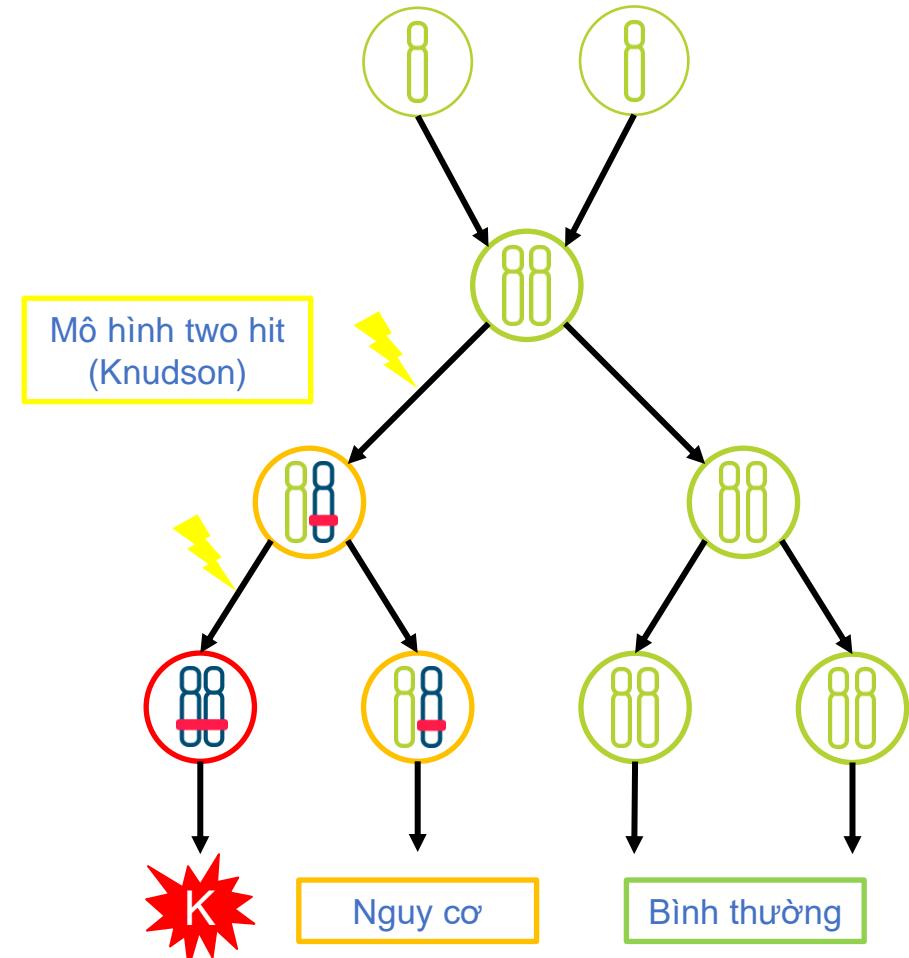
GEN ĐÈ NÉN BƯỚU – KHI NÀO TRỞ THÀNH UNG THƯ



Đột biến di truyền



Đột biến di truyền



Đột biến mắc phải

Mô hình two hit
(Knudson)

Nguy cơ

Bình thường

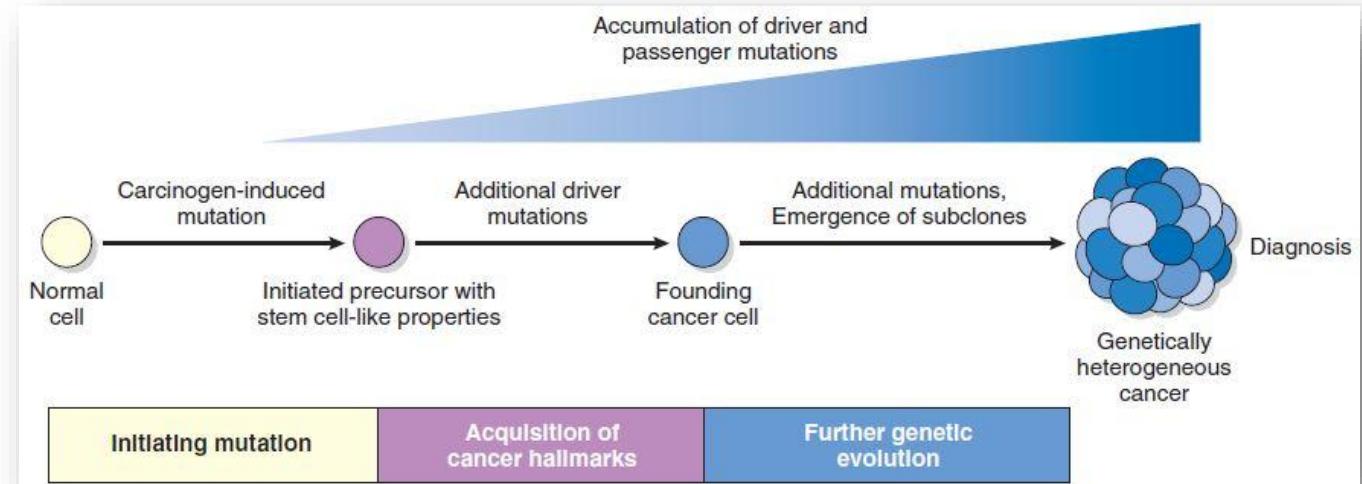
UNG THƯ LÀ QUÁ TRÌNH TÍCH LŨY ĐỘT BIẾN

Đột biến tích lũy qua nhiều giai đoạn

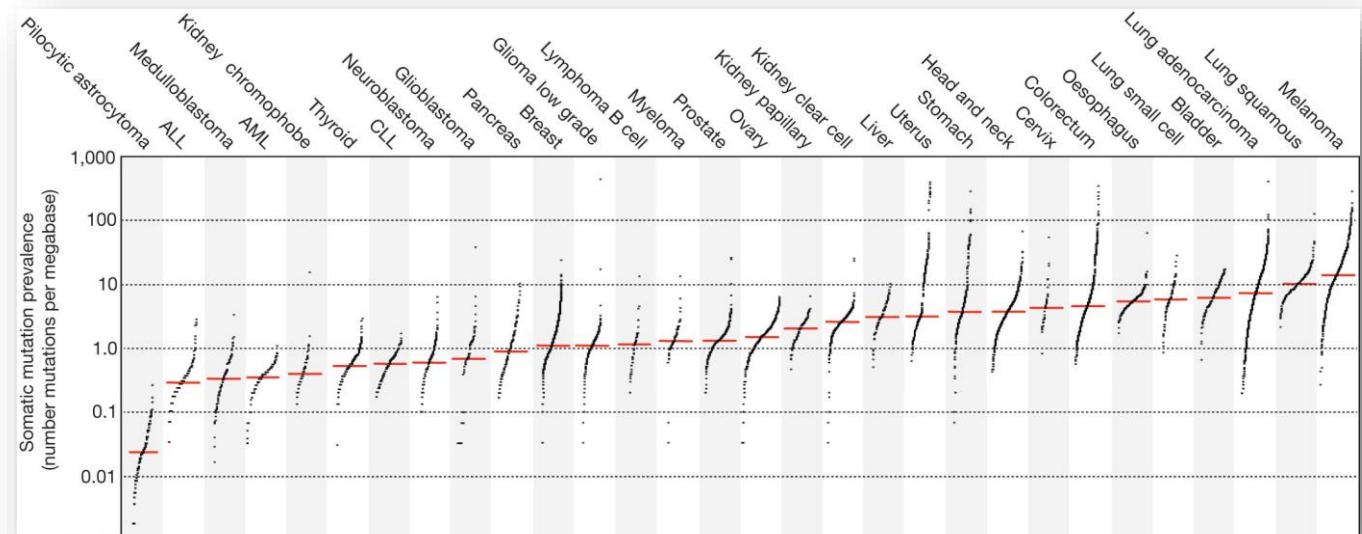
- Số lượng đột biến và gen đột biến ở các ung thư khác nhau là không giống nhau
- Các ung thư tế bào mầm → xuất hiện sớm → thường có ít đột biến
- Các ung thư xuất hiện trễ → tích lũy nhiều đột biến
→ Cơ chế điều hòa hoạt động của gen không liên quan đột biến?

*Driver mutation: những đột biến tham gia trực tiếp hoặc gián tiếp vào quá trình sinh ung

*Passenger mutation: những đột biến xuất hiện kèm theo do những đột biến driver, ít liên quan đến quá trình sinh ung



Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology) (10th ed.). Elsevier



PHẦN III

DI TRUYỀN NGOẠI GEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH UNG

DI TRUYỀN NGOẠI GEN

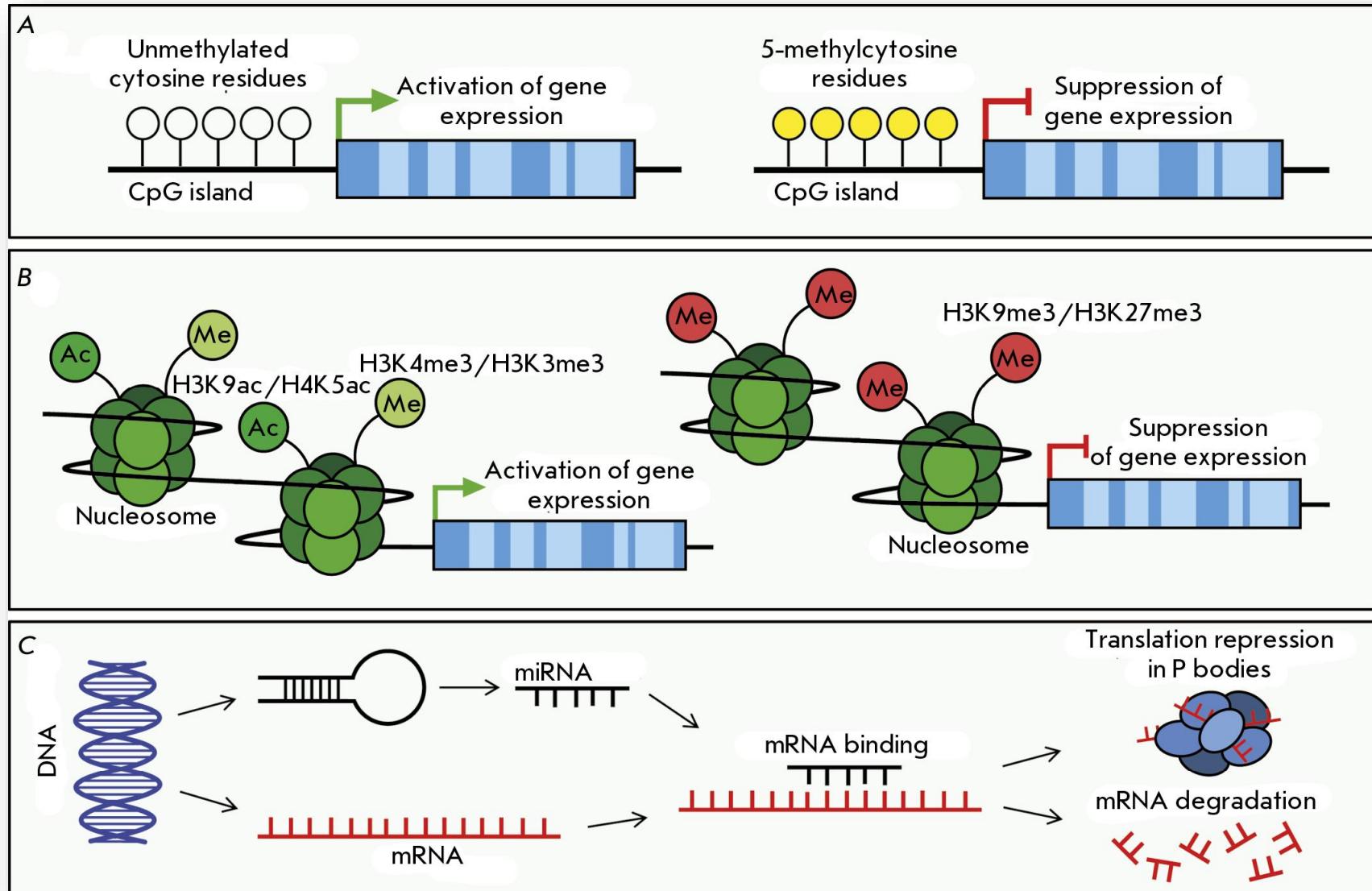
Di truyền ngoại gen (Epigenetics):

- Là những thay đổi về kiểu hình mà không có sự tác động lên trình tự DNA
- Tăng hoặc giảm hoạt động của gen mà không gây đột biến
- Ảnh hưởng đến các con đường sinh học

Cơ chế:

- Methyl hóa DNA → ảnh hưởng đến sự tác động của các yếu tố phiên mã
- Biến đổi protein histon (acetyl/methyl hóa) → tháo xoắn/xoắn NST
- Điều hòa hoạt động bởi các RNA không phiên mã (ncRNA)

DI TRUYỀN NGOẠI GEN



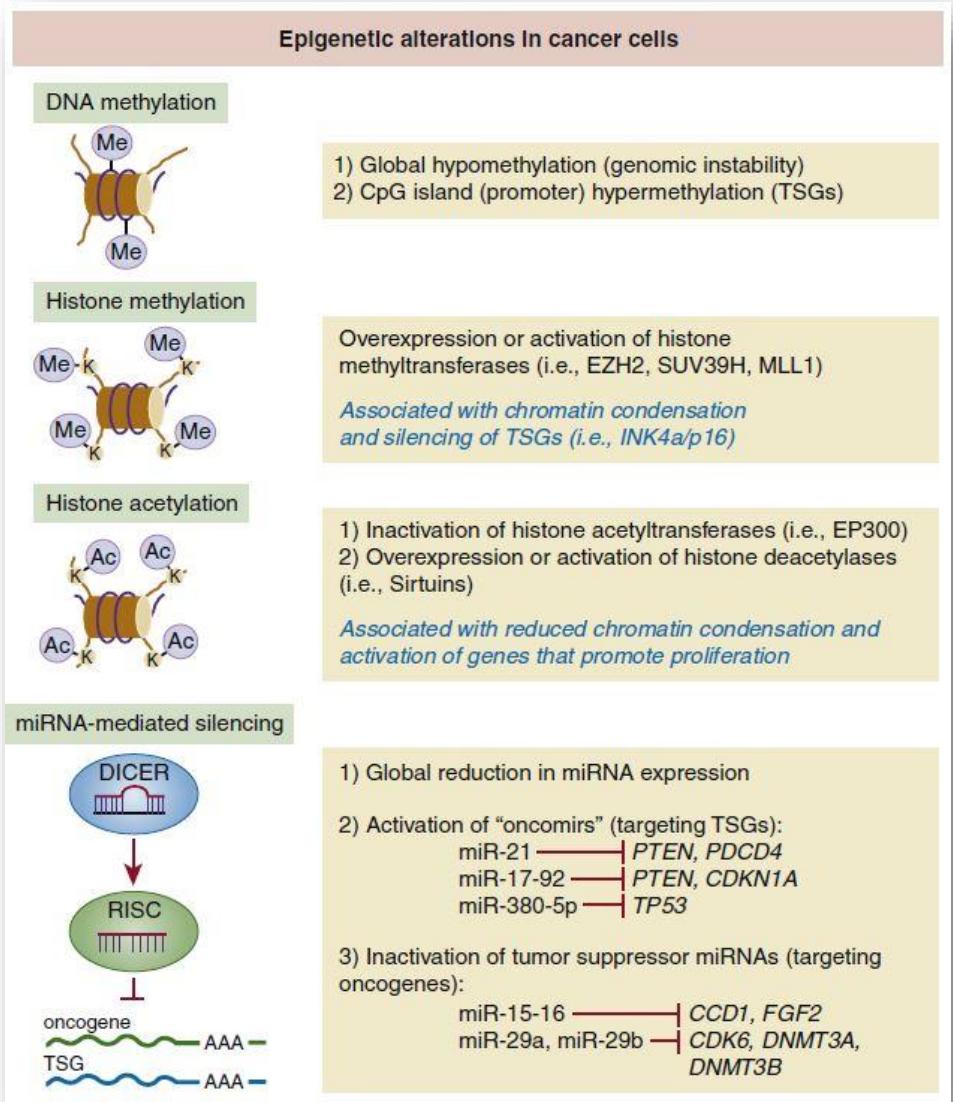
DI TRUYỀN NGOẠI GEN VÀ UNG THƯ

Gen sinh ung:

- Tháo xoắn histon vùng gen → tăng phiên mã → tăng hoạt

Gen đè néń bướu:

- Methyl hóa vùng khởi động → không phiên mã → bất hoạt
- Đóng xoắn histon vùng gen → bất hoạt
- mRNA bị phân hủy bởi miRNA → có phiên mã nhưng không dịch mã → không có protein → bất hoạt



The Molecular Basis of Cancer (4th ed.), Saunders



ADVANCED VN PATHOINFORMATICS
TIN SINH HỌC ỨNG DỤNG PHÂN TÍCH HỆ GEN UNG THƯ

NGUYÊN NHÂN SINH UNG

Nguyễn Huy Thịnh

02.03.2025

NỘI DUNG

- PHẦN I: TỔNG QUAN VỀ CÁC TÁC NHÂN SINH UNG
- PHẦN II: CÁC TÁC NHÂN SINH UNG HÓA HỌC
- PHẦN III: CÁC TÁC NHÂN SINH UNG VẬT LÝ
- PHẦN IV: CÁC TÁC NHÂN SINH UNG SINH HỌC
- PHẦN V: CÁC UNG THƯ CÓ TÍNH CHẤT DI TRUYỀN

PHẦN I

TỔNG QUAN VỀ CÁC TÁC NHÂN SINH UNG

LỊCH SỬ PHÁT HIỆN CÁC NHÂN TỐ SINH UNG

Một số tác nhân có khả năng sinh ung:

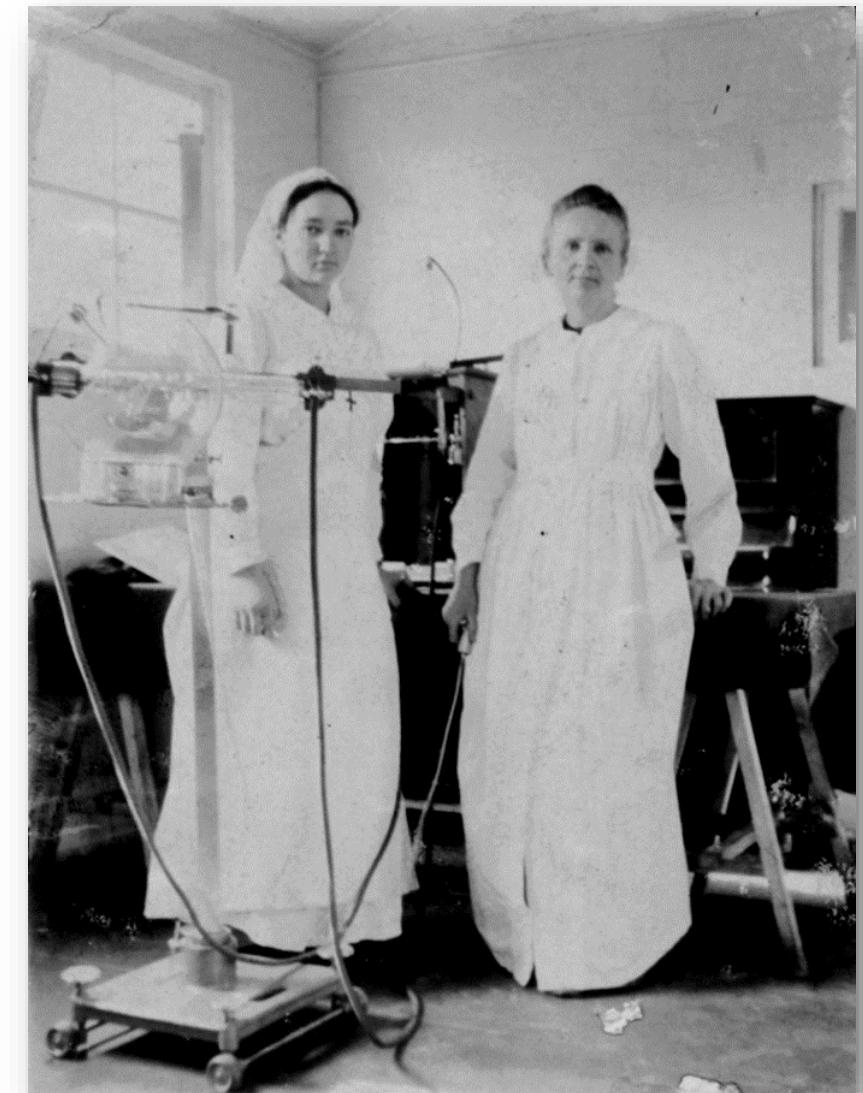
- 1762, Hill: Hút thuốc có thể gây ung thư phổi
- 1895: Rehn: Tỉ lệ ung thư bàng quang tăng ở những người thợ nhuộm có tiếp xúc các loại amin thơm
- 1902, Frieben & Sick: Các bác sĩ và kỹ thuật viên X quang bị viêm da tay, ung thư da do làm việc trực tiếp dưới tia X
- 1911, Rous: Tìm ra virus gây sarcoma ở gia cầm
- 1921: Các nữ công nhân vẽ mặt đồng hồ bằng Radium thường liếm cọ → ung thư xương hàm



LỊCH SỬ PHÁT HIỆN CÁC NHÂN TỐ SINH UNG

Một số tác nhân có khả năng sinh ung:

- 1934: Marie Curie (giải Nobel Vật lý 1903, Nobel Hóa học 1911, người phát hiện radium và polodium) chết do bất sản tủy xương do phổi nhiễm phóng xạ thường xuyên khi làm nghiên cứu
- 1956: Irène Joliot-Curie (giải Nobel Hóa học 1935), chết vì ung thư máu do tiếp xúc lâu dài với phóng xạ



<https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/irene-joliot-curie>

PHẦN II

CÁC TÁC NHÂN SINH UNG HÓA HỌC

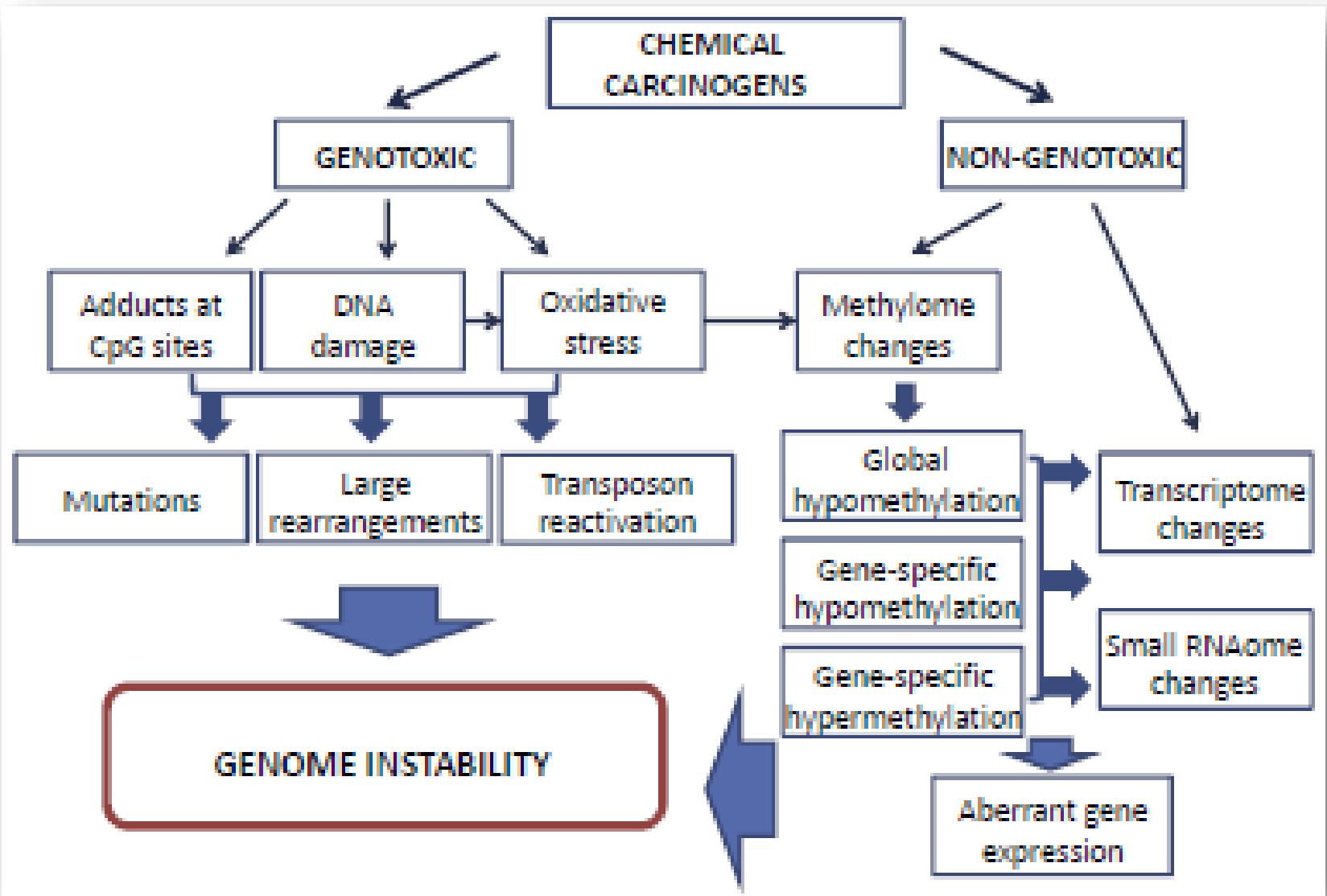
CÁC LOẠI HÓA CHẤT SINH UNG

Hóa chất gây độc gen:

- Gây tổn thương trực tiếp DNA
- Tích lũy các đột biến → bất ổn định hệ gen

Hóa chất không gây độc gen:

- Không gây tổn thương trực tiếp DNA
- Tác động lên sự biểu hiện gen thông qua các cơ chế di truyền ngoại gen



PHÂN NHÓM CÁC HÓA CHẤT SINH UNG THEO IARC

Nhóm 1: Sinh ung

- Đủ bằng chứng về khả năng sinh ung trên người
- Thuốc lá, bia rượu

Nhóm 2A: Có khả năng sinh ung

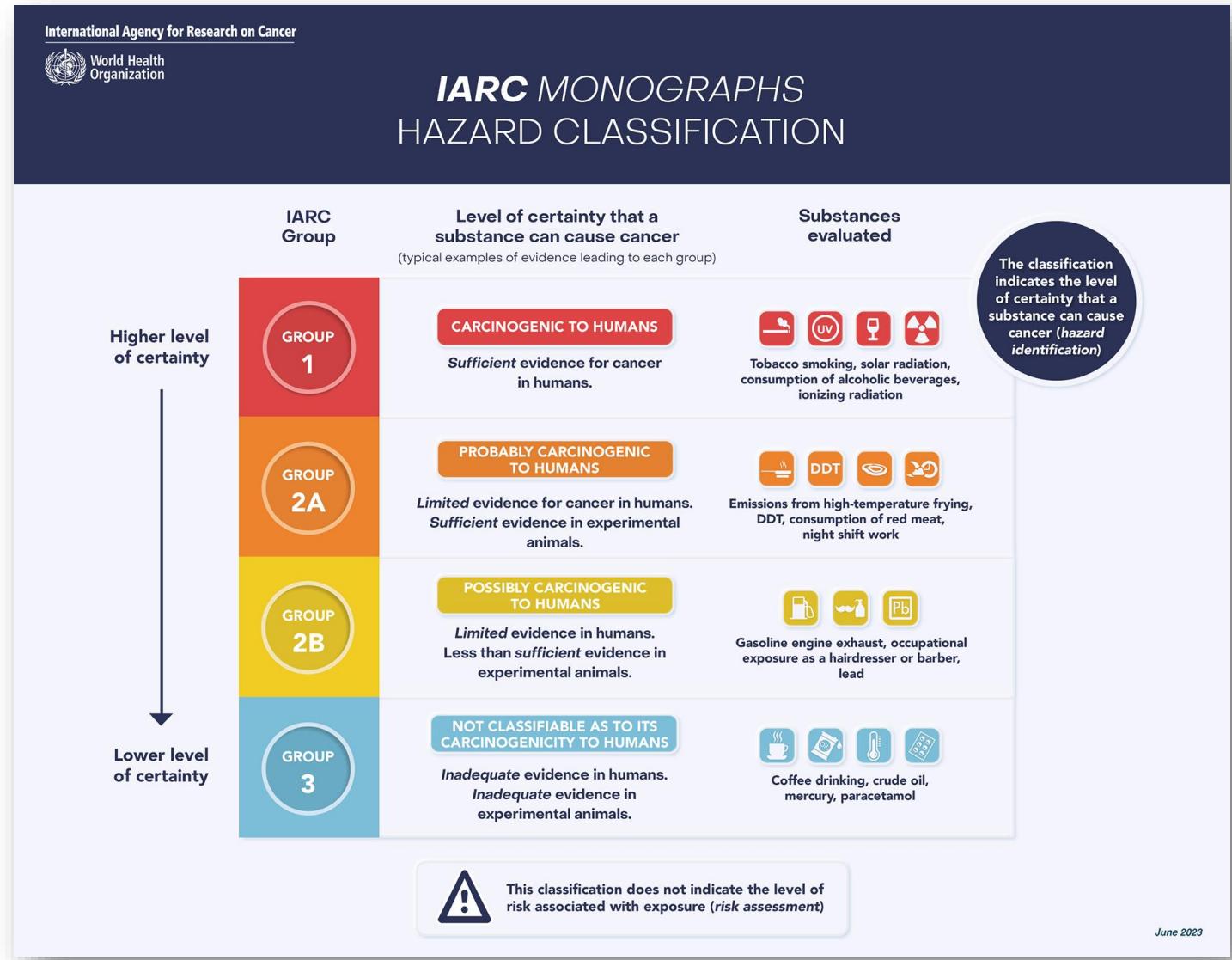
- Bằng chứng hạn chế về khả năng sinh ung trên người nhưng đủ bằng chứng trên động vật
- Đồ ăn chiên rán, DDT, thịt đỏ

Nhóm 2B: Có khả năng sinh ung

- Bằng chứng hạn chế về khả năng sinh ung ở cả người và động vật
- Xăng, khói thải, thuốc nhuộm, chì

Nhóm 3: Không sinh ung

- Không đủ bằng chứng về khả năng sinh ung trên động vật
- Cà phê, thủy ngân, paracetamol



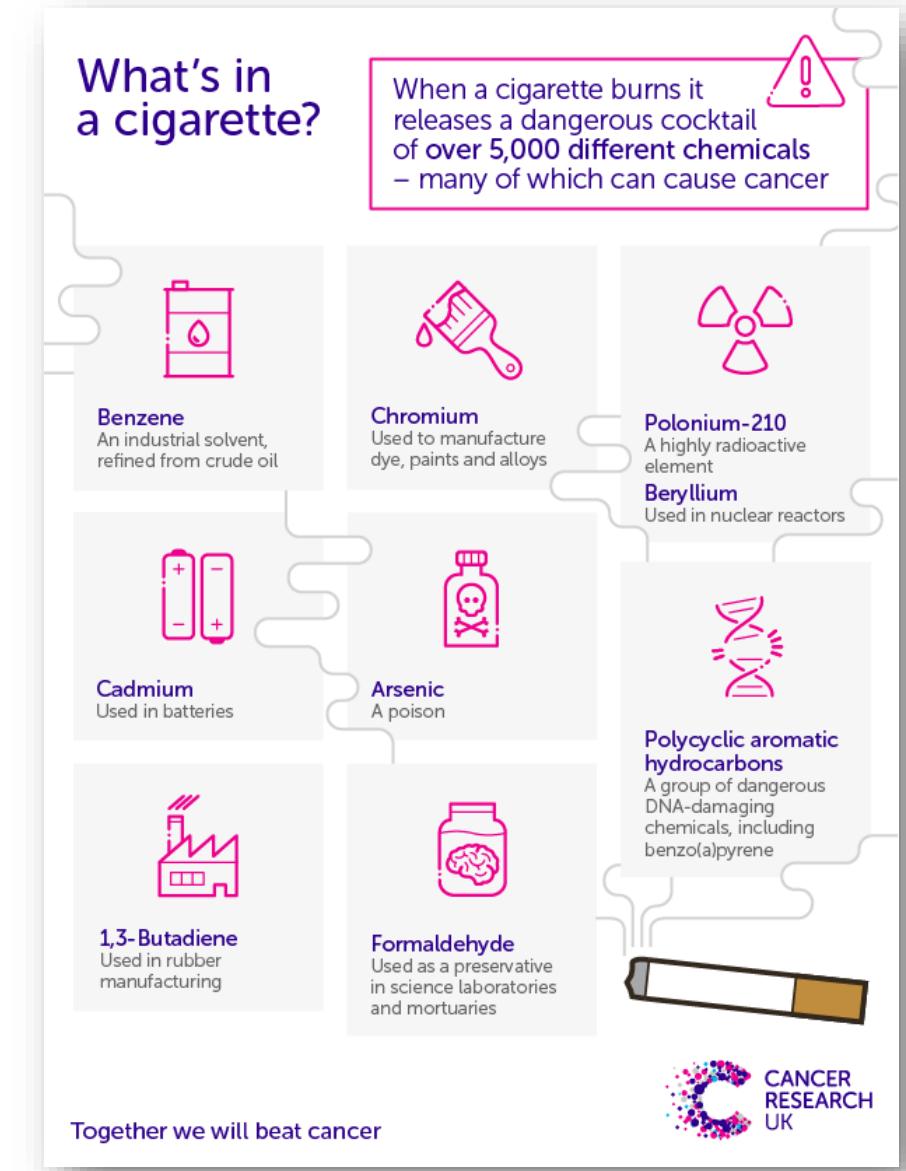
MỘT SỐ HÓA CHẤT SINH UNG VÀ LOẠI UNG THƯ

HÓA CHẤT	NGUỒN GỐC	LOẠI UNG THƯ
Aflatoxin	Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticum	Gan
Arsen (Thạch tín)	Thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu	Phổi, da
Asbestos	Sợi khoáng	U trung mạc
Benzene	Xăng dầu, thuốc nhuộm	Bàng quang
Benzo[a]pyrene	Sản phẩm cháy của dầu mỏ, khói thuốc lá	Phổi
Hydrocarbon vòng thơm	Sản phẩm cháy của dầu mỏ	Phổi
Polychlorinated biphenols	Thuốc trừ sâu, hóa chất công nghiệp	Gan, da
Vinyl chloride	Sản phẩm công nghiệp	Gan

THUỐC LÁ VÀ UNG THƯ

Một số hóa chất sinh ung nhóm I trong thuốc lá:

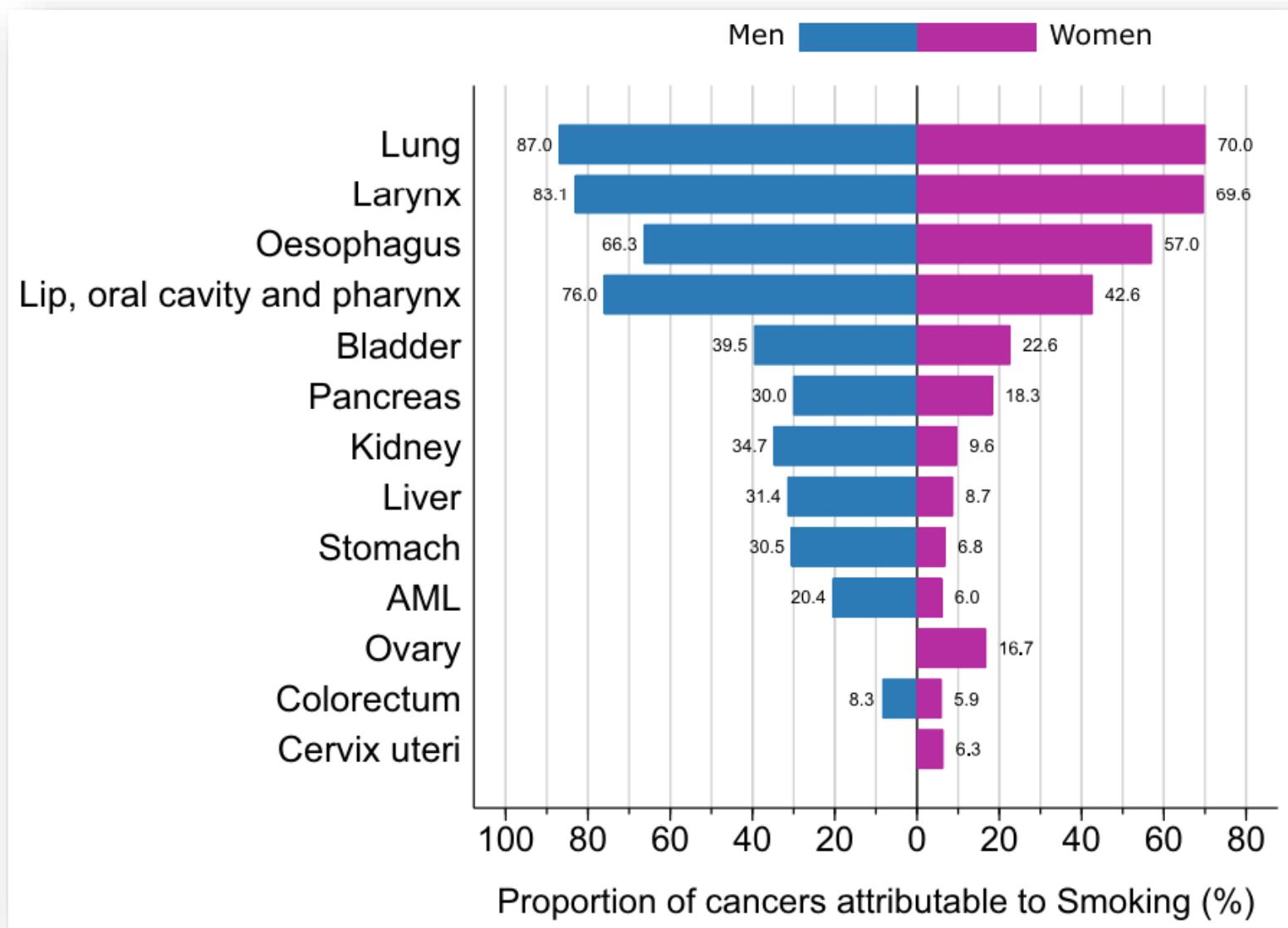
- Benzo[a]pyrene (8,5-17,6 ng)
- N'-nitrosornornicotine (154-196 ng)
- 2-naphthylamine (1-22 ng)
- 4-aminobiphenyl (2-5 ng)
- Formaldehyde (10,3-25 µg)
- Benzene (12-50 µg)
- Vinyl chloride (11-15 ng)
- Ethylene oxide (7 µg)
- Arsen (40-120 ng)
- Nickel (600 ng)
- Chromium (4-70 ng)
- Cadmium (41-62 ng)



THUỐC LÁ VÀ UNG THƯ

Các loại ung thư gây ra bởi thuốc lá:

- Ung thư phổi
- Ung thư thanh quản
- Ung thư thực quản
- Ung thư khoang miệng
- Ung thư vòm họng
- Ung thư bang quang
- Ung thư tụy
- Ung thư thận
- Ung thư gan
- Ung thư dạ dày
- ...



PHẦN III

CÁC TÁC NHÂN SINH UNG VẬT LÝ

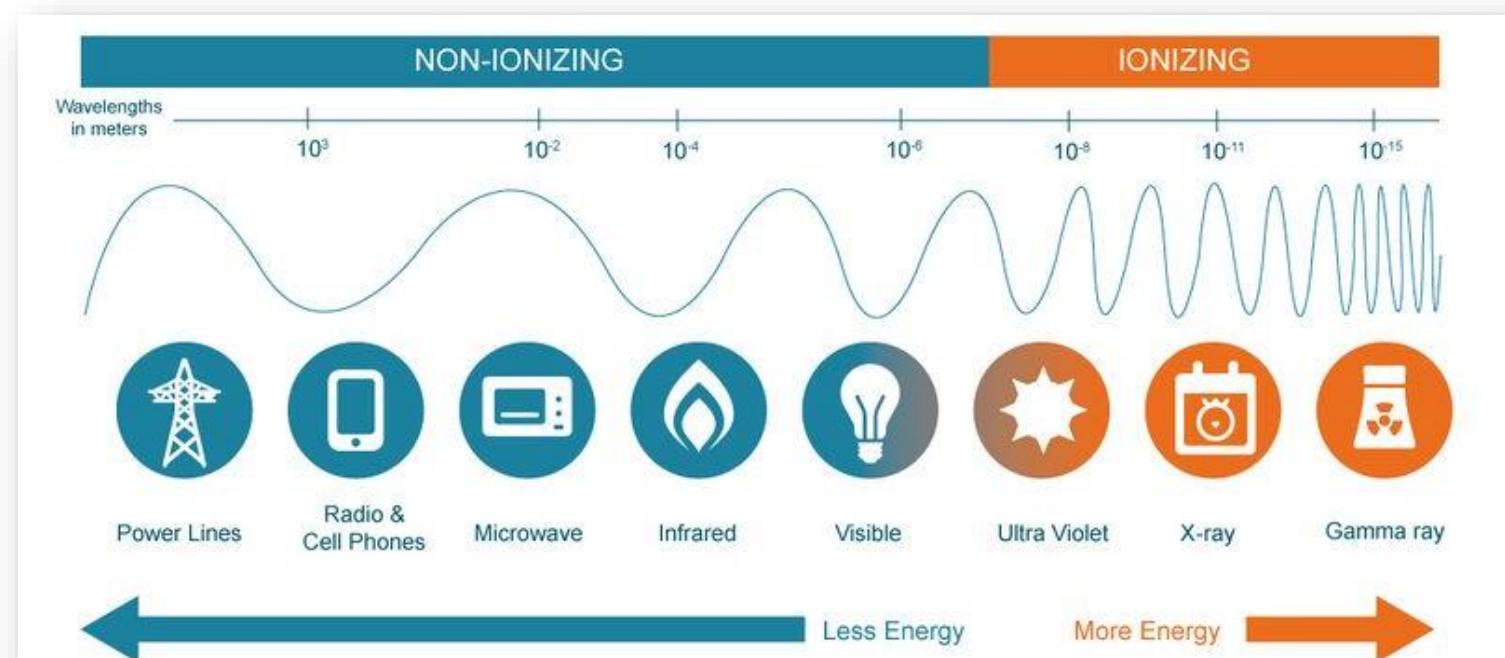
CÁC LOẠI BỨC XẠ

Bức xạ không ion hóa:

- Các chùm tia có bước sóng dài, năng lượng thấp
- Gồm sóng vô tuyến, vi sóng, ánh sáng biển kiến

Bức xạ ion hóa:

- Các chùm tia có bước sóng ngắn, năng lượng cao
- Có khả năng bứt rời các hạt điện tử ra khỏi nguyên tử
- Gồm tia cực tím, tia X, tia phóng xạ



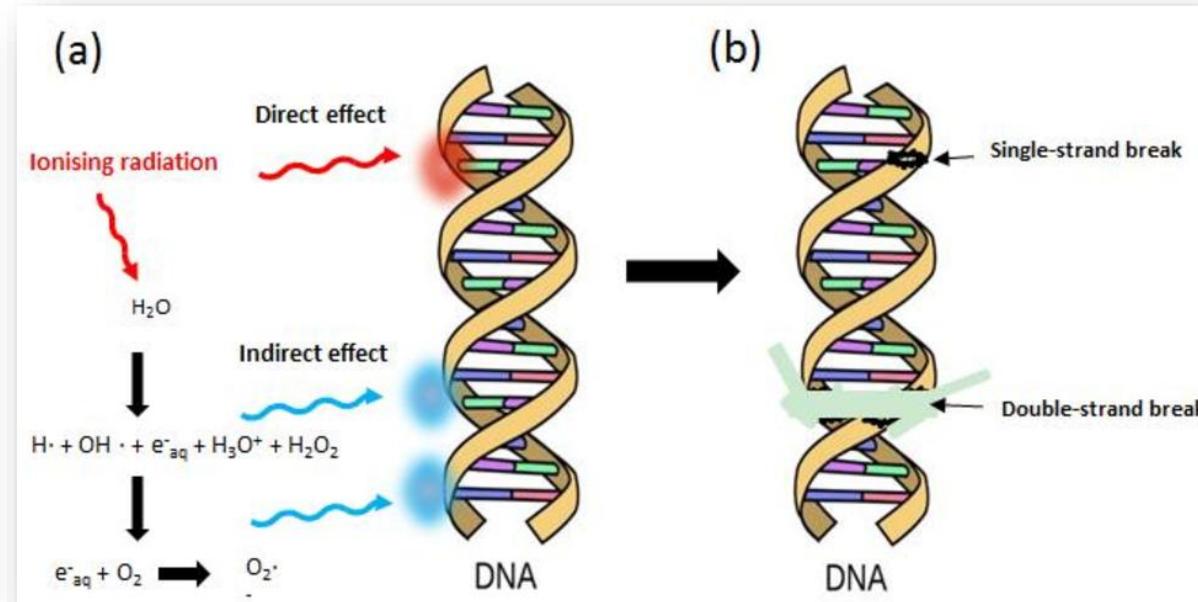
TÁC ĐỘNG CỦA CÁC TIA BỨC XẠ LÊN DNA TẾ BÀO

Thông qua 2 cơ chế:

- Tác động trực tiếp: gây đứt gãy DNA
- Tác động gián tiếp: thông qua các gốc tự do → tổn thương DNA

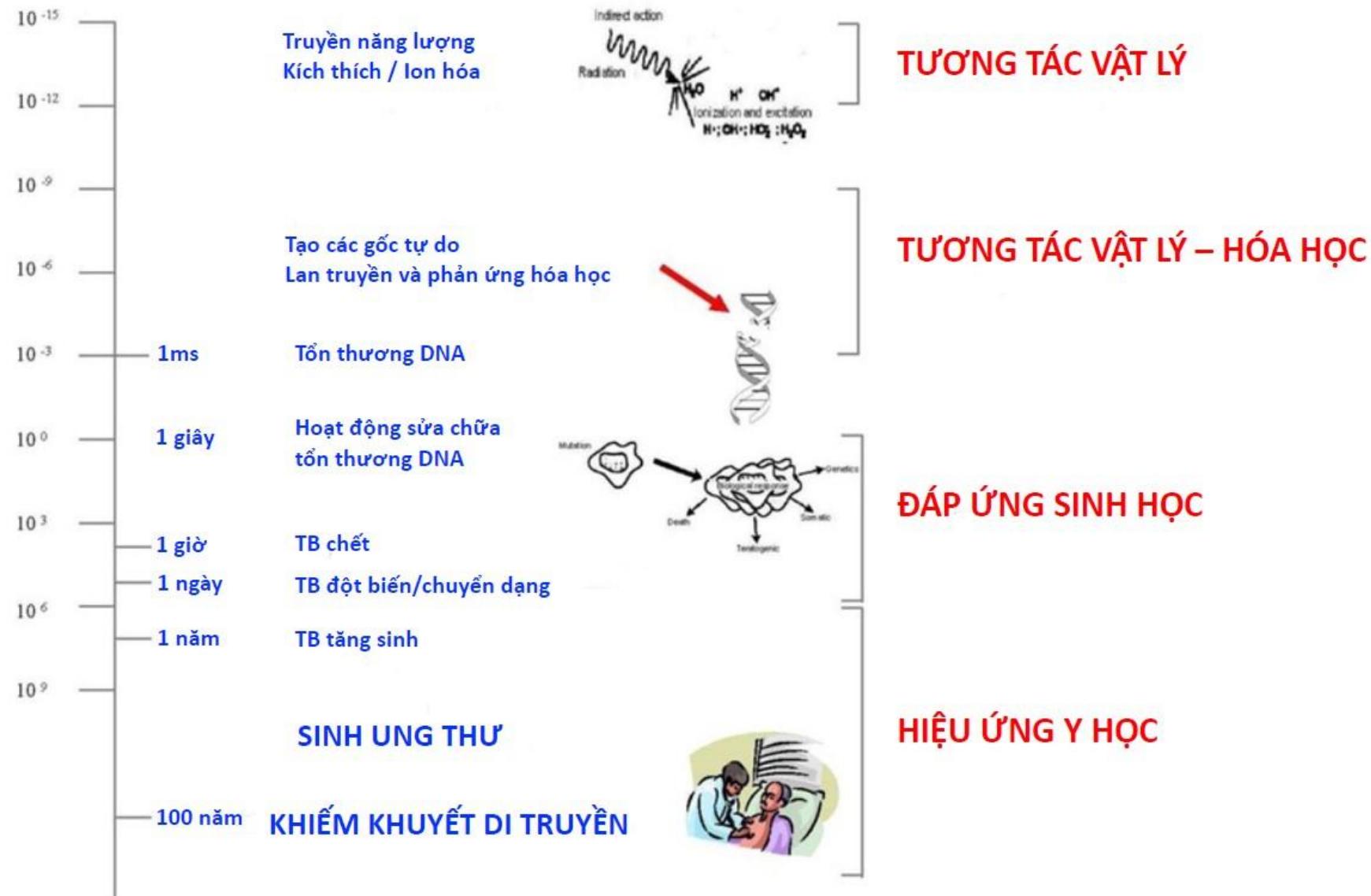
Hậu quả:

- Đột biến điểm
- Đứt gãy mạch đơn/đôi
- Tạo cầu đơn mạch/liên mạch



Milborne, B., Arafat, A., Layfield, R., Thompson, A., & Ahmed, I. (2020).

TÁC ĐỘNG CỦA TIA BỨC XẠ LÊN CƠ THỂ NGƯỜI



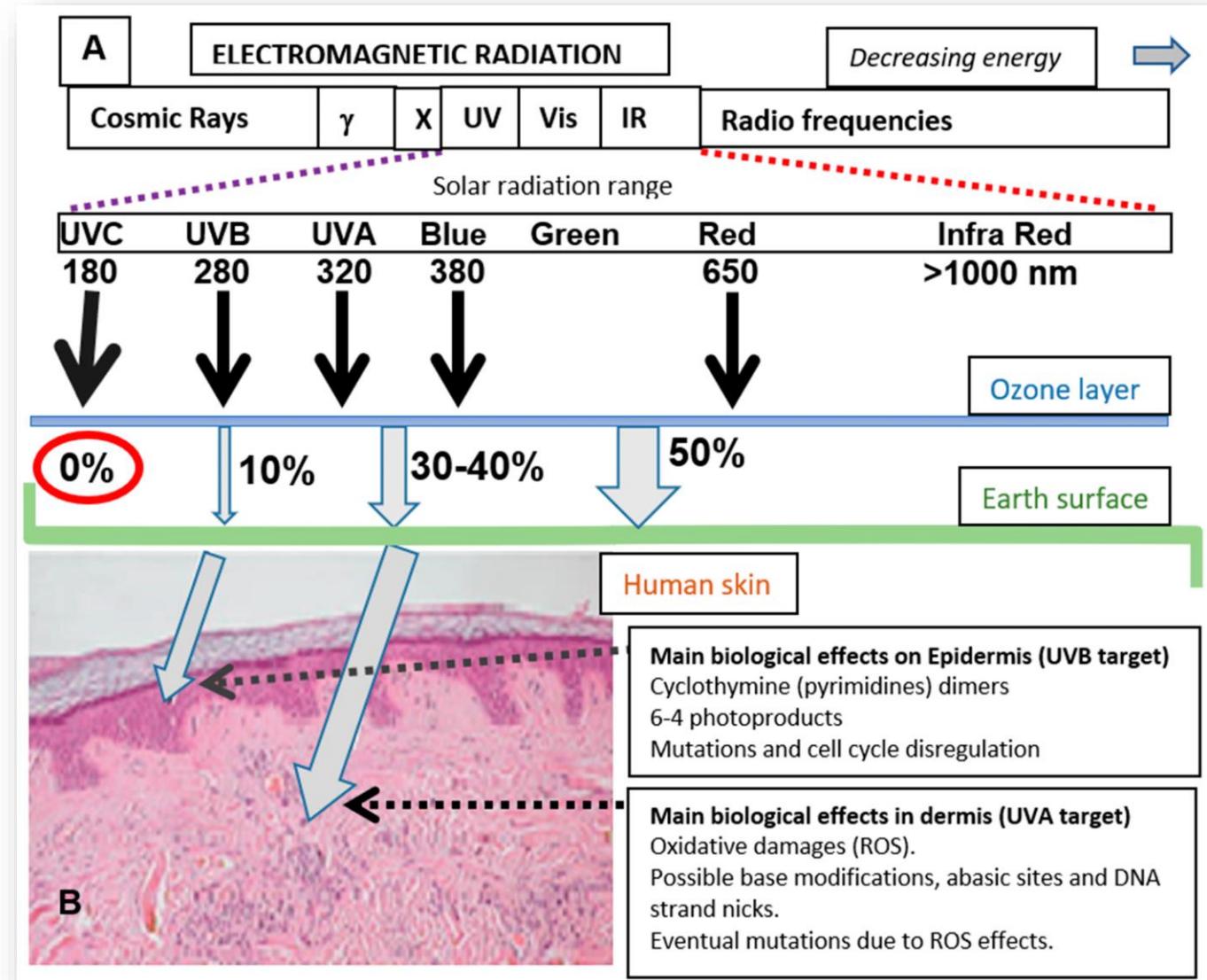
TIA UV VÀ UNG THƯ DA

Tia UVA:

- Chiếm 30-40% bức xạ mặt trời
- Có năng lượng thấp nhưng xuyên thấu sâu hơn tia UVB
- Tác động lên lớp bì → tổn thương lớp collagen và elastin → lão hóa da
- Gây tổn thương DNA thông qua các gốc oxy hóa phản ứng (ROS)

Hậu quả:

- Chiếm 10% bức xạ mặt trời
- Có năng lượng cao hơn tia UVA
- Tác động lên lớp thượng bì
- Gây tổn thương trực tiếp DNA (pyrimidine dimer)



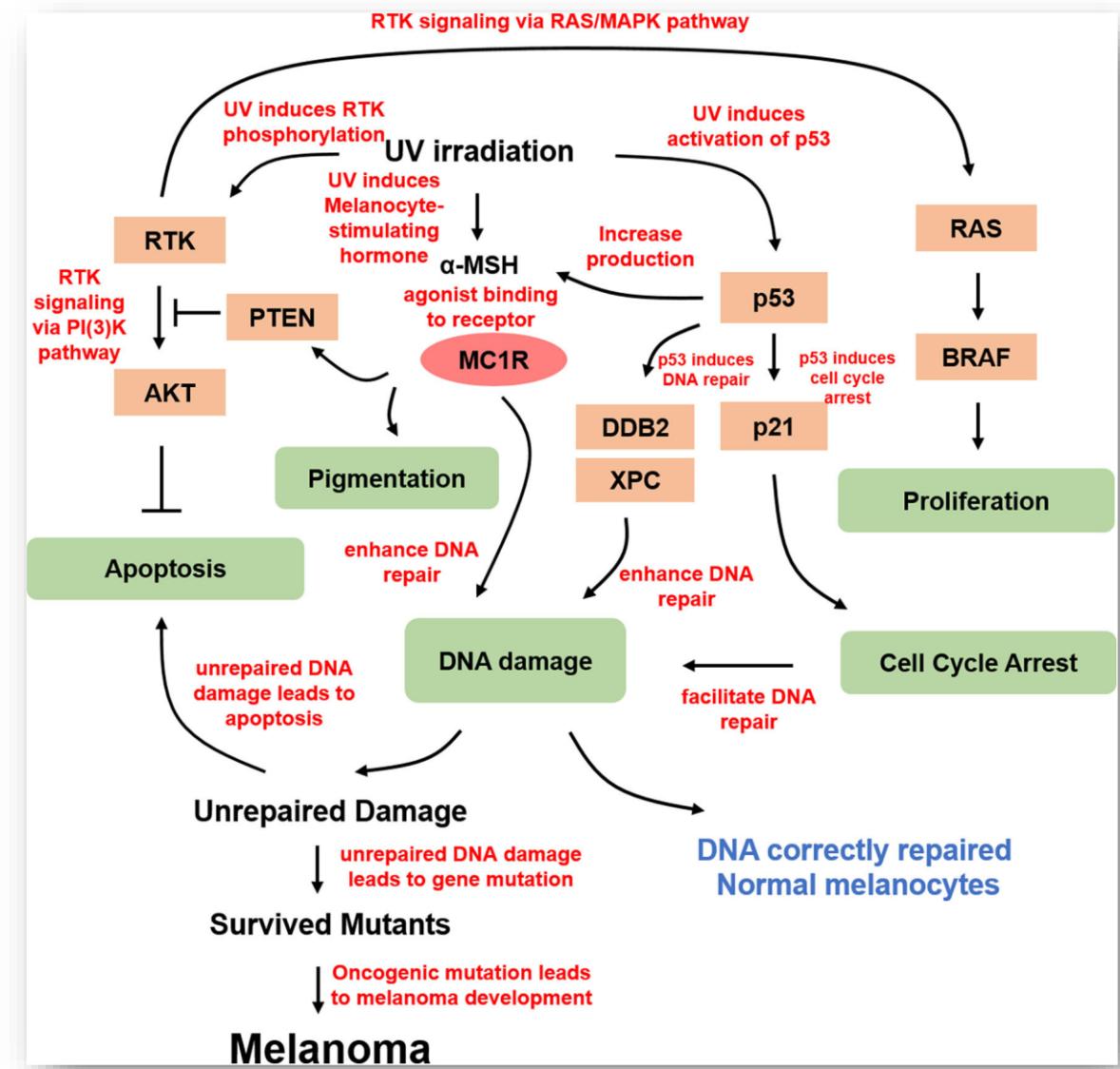
TIA UV VÀ UNG THƯ DA

Bức xạ UV kích hoạt các con đường sinh học:

- Thúc đẩy phosphoryl hóa RTK
- Kích hoạt p53 → ngừng chu kỳ tế bào
- Thúc đẩy sửa chữa DNA
- Thúc đẩy chết tế bào theo chương trình

Nếu DNA không được sửa chữa toàn vẹn:

- Gây đột biến gen
- Sự tích lũy các đột biến gen dẫn đến sự phát triển của ung thư



PHẦN III

CÁC TÁC NHÂN SINH UNG SINH HỌC

TÁC NHÂN SINH HỌC VÀ UNG THƯ

Virus:

- Virus gây u nhú ở người (HPV): Ung thư cổ tử cung, ung thư khẩu hàn
- Virus viêm gan B (HBV), viêm gan C (HCV): Ung thư tế bào gan
- Virus Epstein-Barr (EBV): Ung thư vòm hàn, Burkitt lymphoma

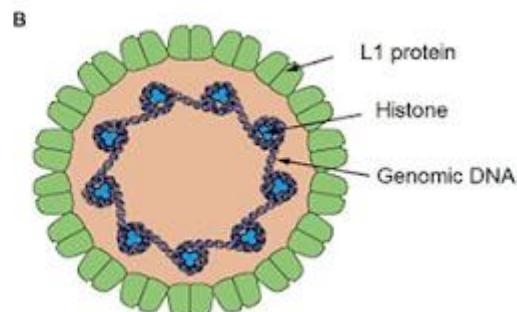
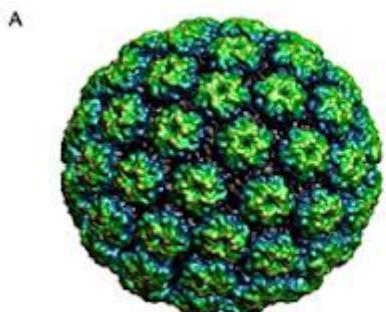
Vi khuẩn:

- Helicobacter pylori: Ung thư dạ dày

HPV VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Virus gây u nhú ở người (HPV):

- Virus DNA mạch, không vỏ bao, đa diện
- > 120 type
- 15-20 type sinh ung: type 16, 18 → Ung thư cổ tử cung, ung thư khẩu hào
- 15-20 type không sinh ung: type 6, 11 → mụn cóc hậu môn sinh dục

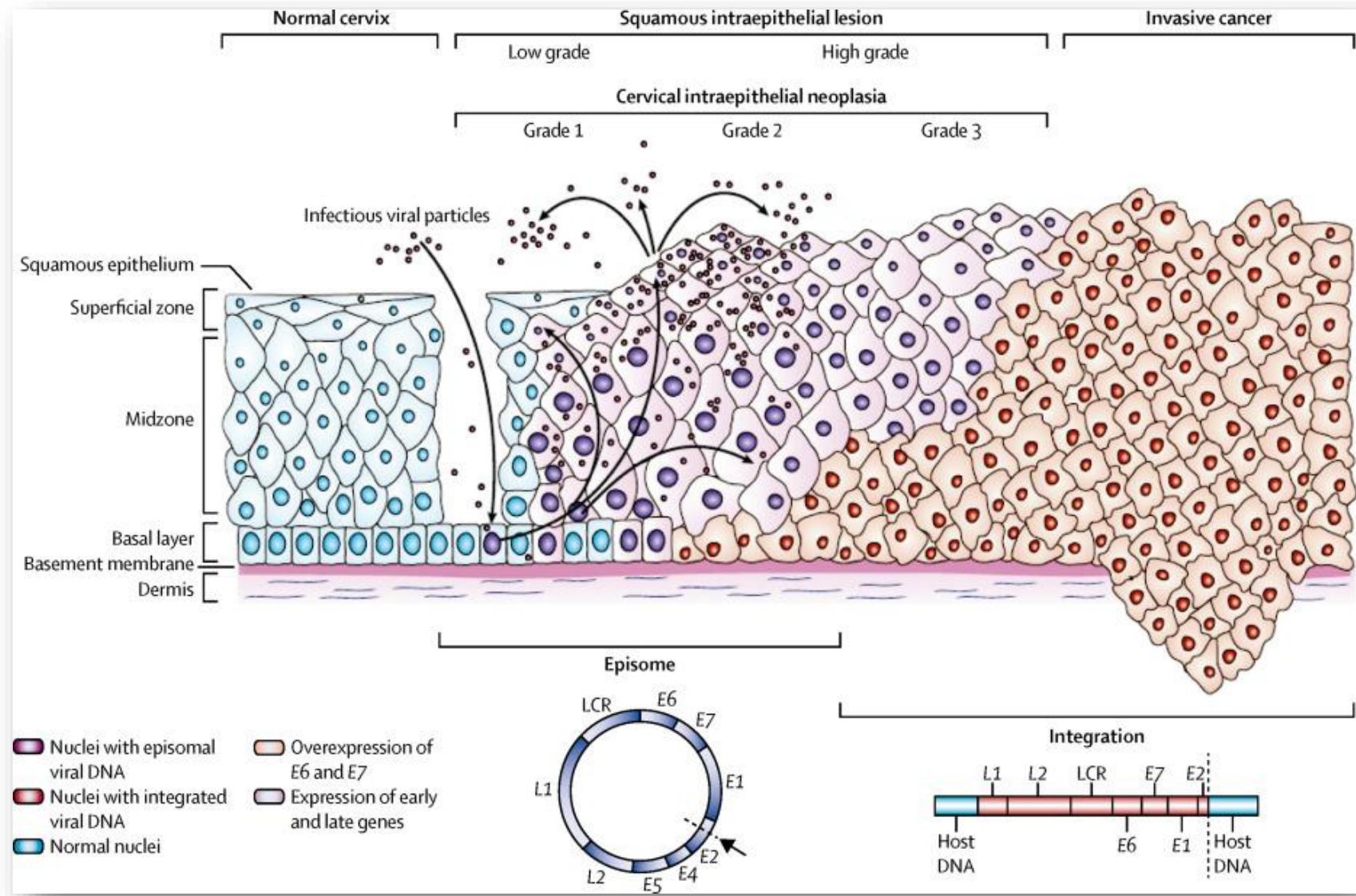


Protein	Chức năng
L1	Protein chính của vỏ bao virus
L2	Protein phụ của vỏ bao, gắn với DNA
E6	Phá hủy gen đè nén bướu p53 của ký chủ
E7	Bất hoạt gen đè nén bướu Rb của ký chủ
E1	Nhân đôi DNA virus, duy trì episome của virus
E2	Protein chính trong nhân đôi virus, ức chế E6 và E7
E4	Tạo mạng lưới vi sợi trong bào tương
E5	Ngăn chặn sự acid hóa endosome, tương tác với EGF/PDGF
LCR	Khởi điểm của nhân đôi DNA, điều hòa biểu hiện gen của HPV

HPV VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Quá trình sinh ung:

- HPV xâm nhập lớp tế bào đáy
- DNA của virus hòa nhập với bộ gen tế bào
- Biểu hiện các protein của virus, đặc biệt là E6 và E7
- Kích hoạt các con đường tăng trưởng → hóa ác, xâm lấn, di căn

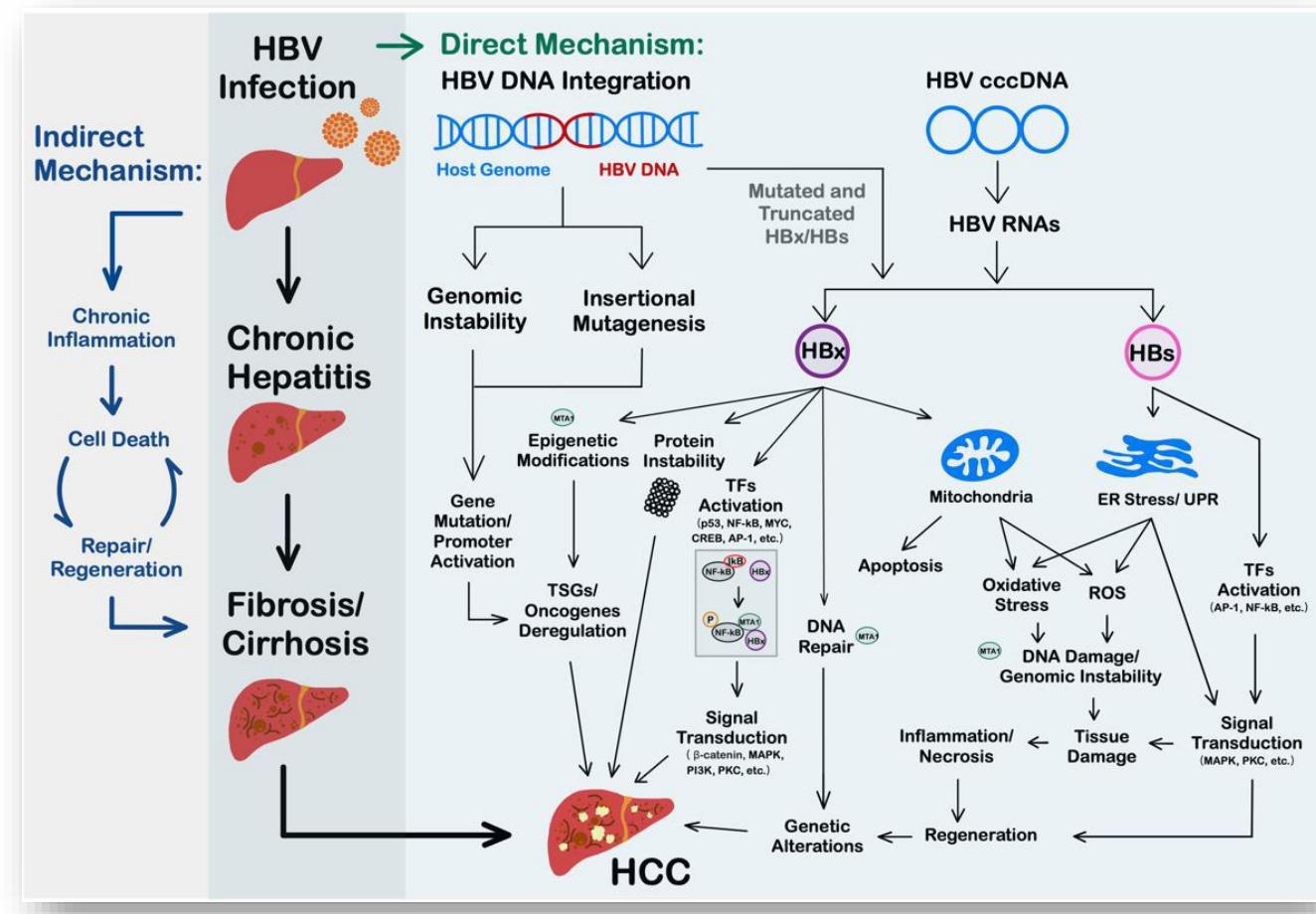


Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.

VIRUS VIÊM GAN B VÀ UNG THƯ GAN

HBV gây ung thư gan qua 2 cơ chế:

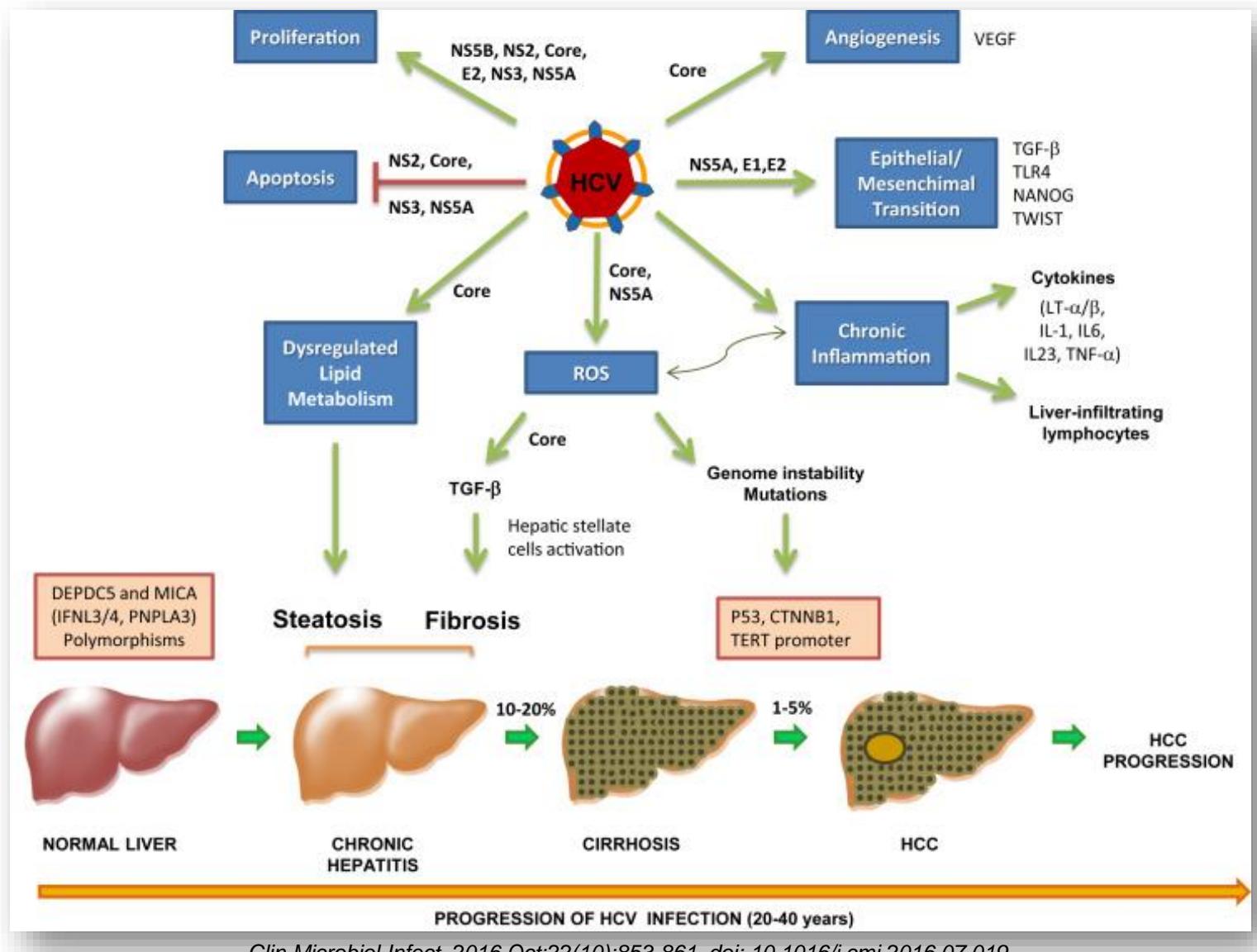
- Cơ chế gián tiếp: hiện tượng chết và tái tạo lặp lại nhiều lần → tích lũy đột biến
- Cơ chế trực tiếp: biểu hiện các protein của virus (HBx và HBs) → kích hoạt các con đường sinh ung
- Có thể không cần qua giai đoạn xơ gan



VIRUS VIÊM GAN C VÀ UNG THƯ GAN

HCV gây ung thư gan:

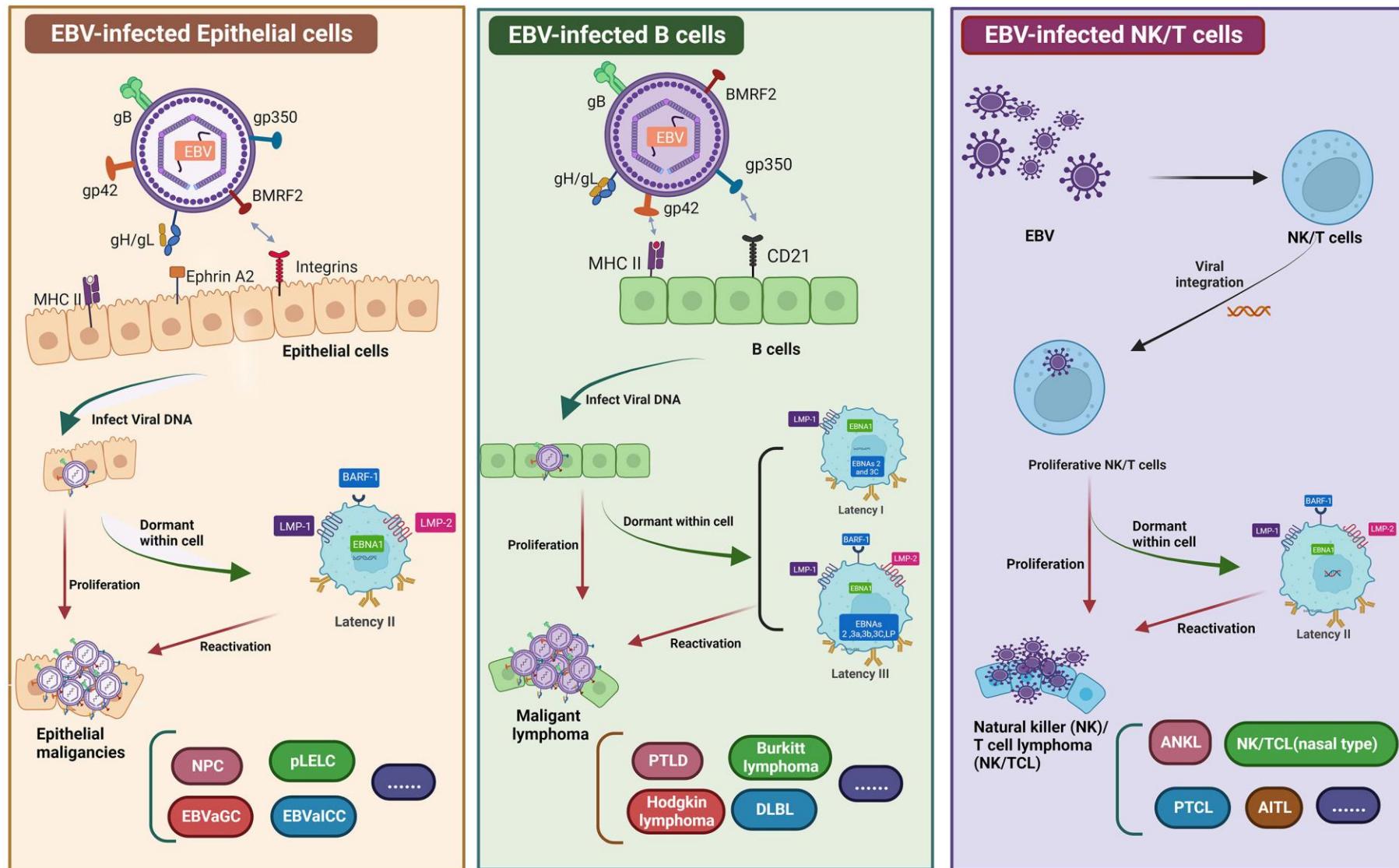
- Quá trình nhiều bước và kéo dài nhiều năm
- Tích lũy các đột biến → chuyển dạng ác tính
- Thường là hậu quả của xơ gan



VIRUS EPSTEIN-BARR VÀ UNG THƯ

EBV gây ra:

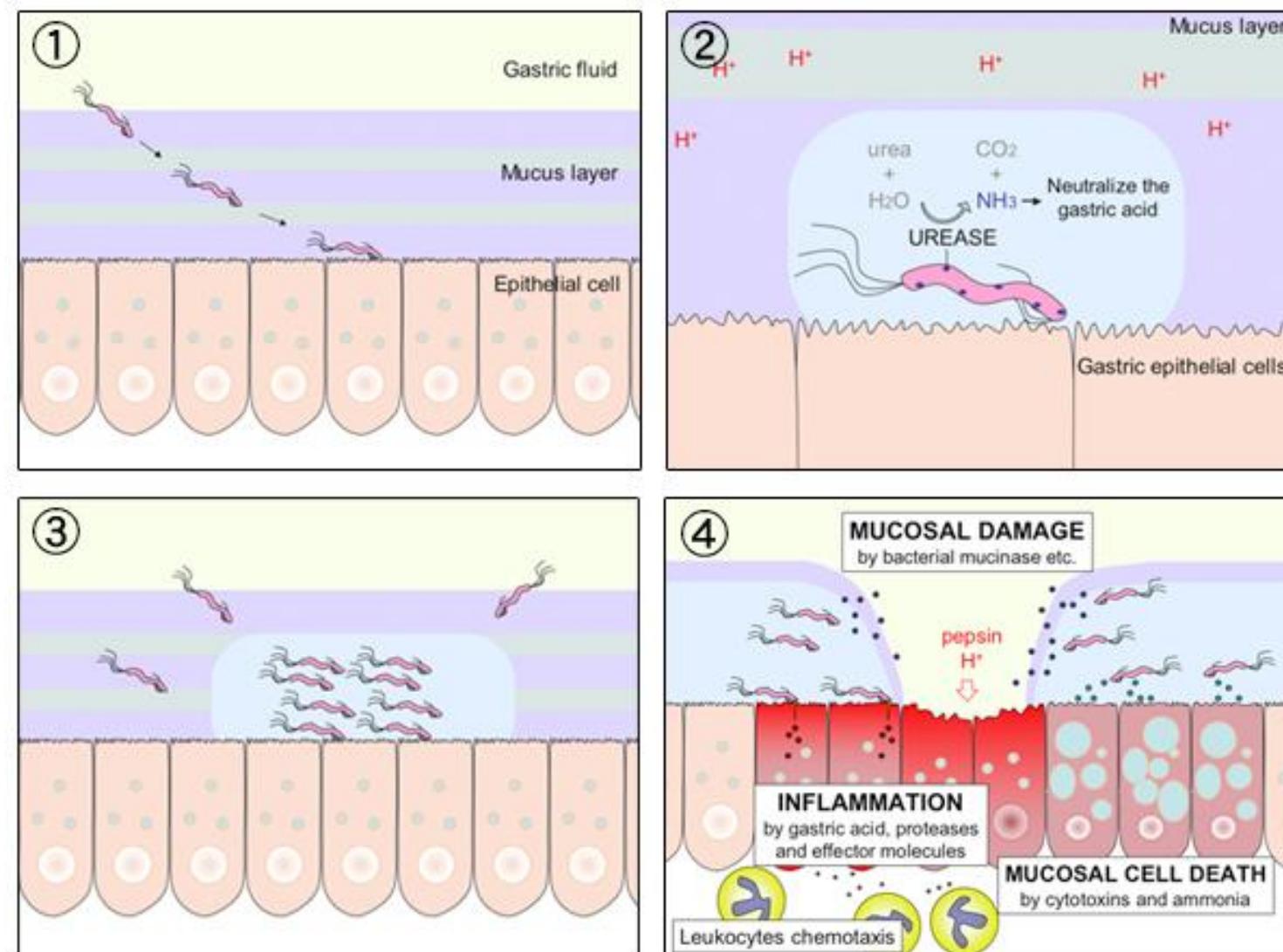
- Ung thư vòm họng, ung thư dạ dày, lymphoma...
- Thông qua sự hoạt hóa của 2 protein sinh ung của virus LMP-1 và LMP-2



HELICOBACTER PYLORI VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

HP tồn tại trong môi trường acid dạ dày:

- HP sản xuất urease → chuyển urea thành CO_2 và ammonia
- Ammonia trung hòa acid dạ dày xâm nhập vào màng ngoài vi khuẩn



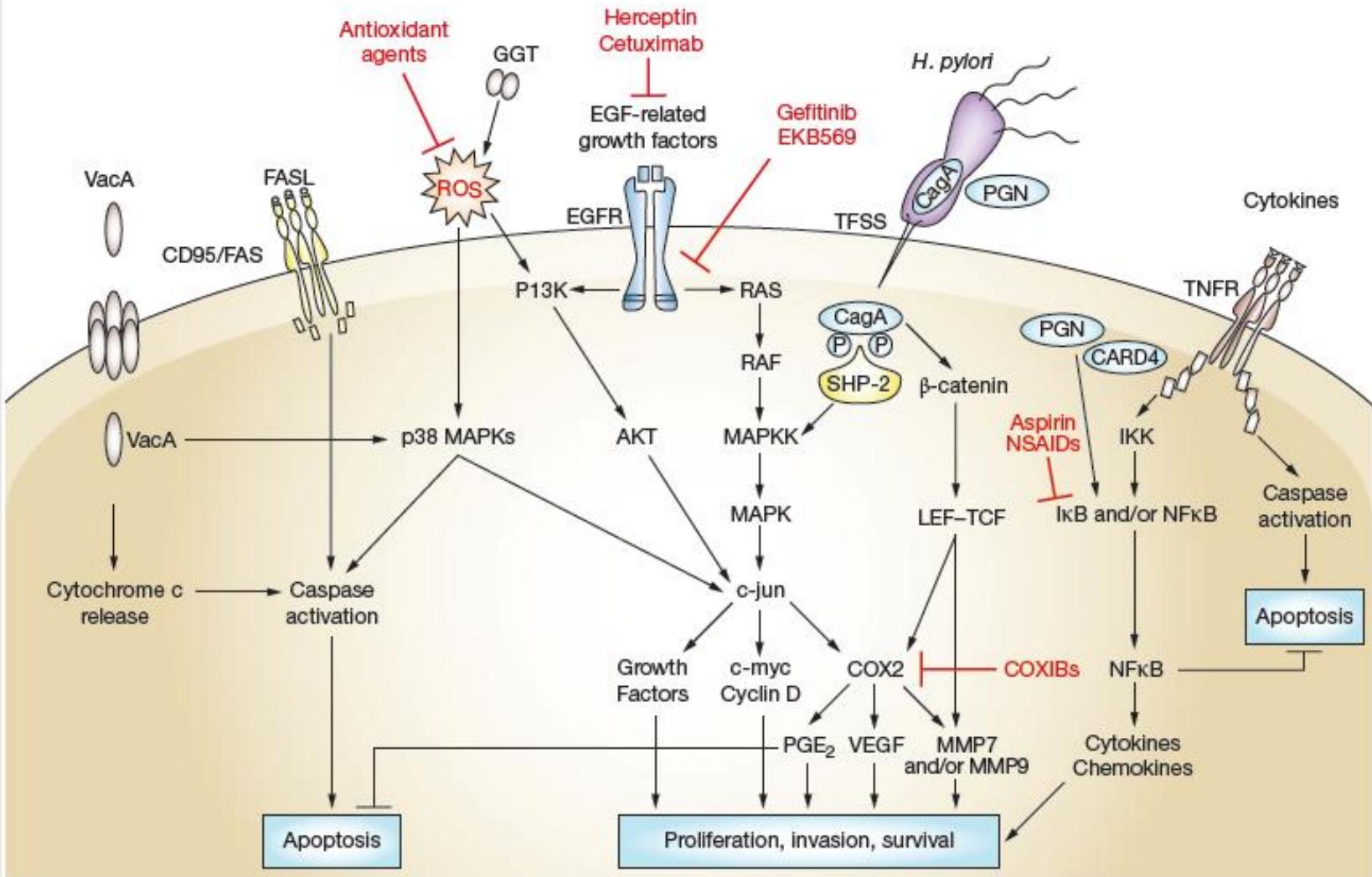
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/H_pylori_ulcer_diagram_en.png

HELICOBACTER PYLORI VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

www.nature.com/clinicalpractice/gasthep

HP và ung thư dạ dày:

- CagA: Kích hoạt các con đường tăng sinh β-catenin, MAPK
- PGN: Kích hoạt con đường NFκB → ức chế chết tế bào



Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;3(11):622-32.

PHẦN IV

CÁC UNG THƯ CÓ TÍNH CHẤT DI TRUYỀN

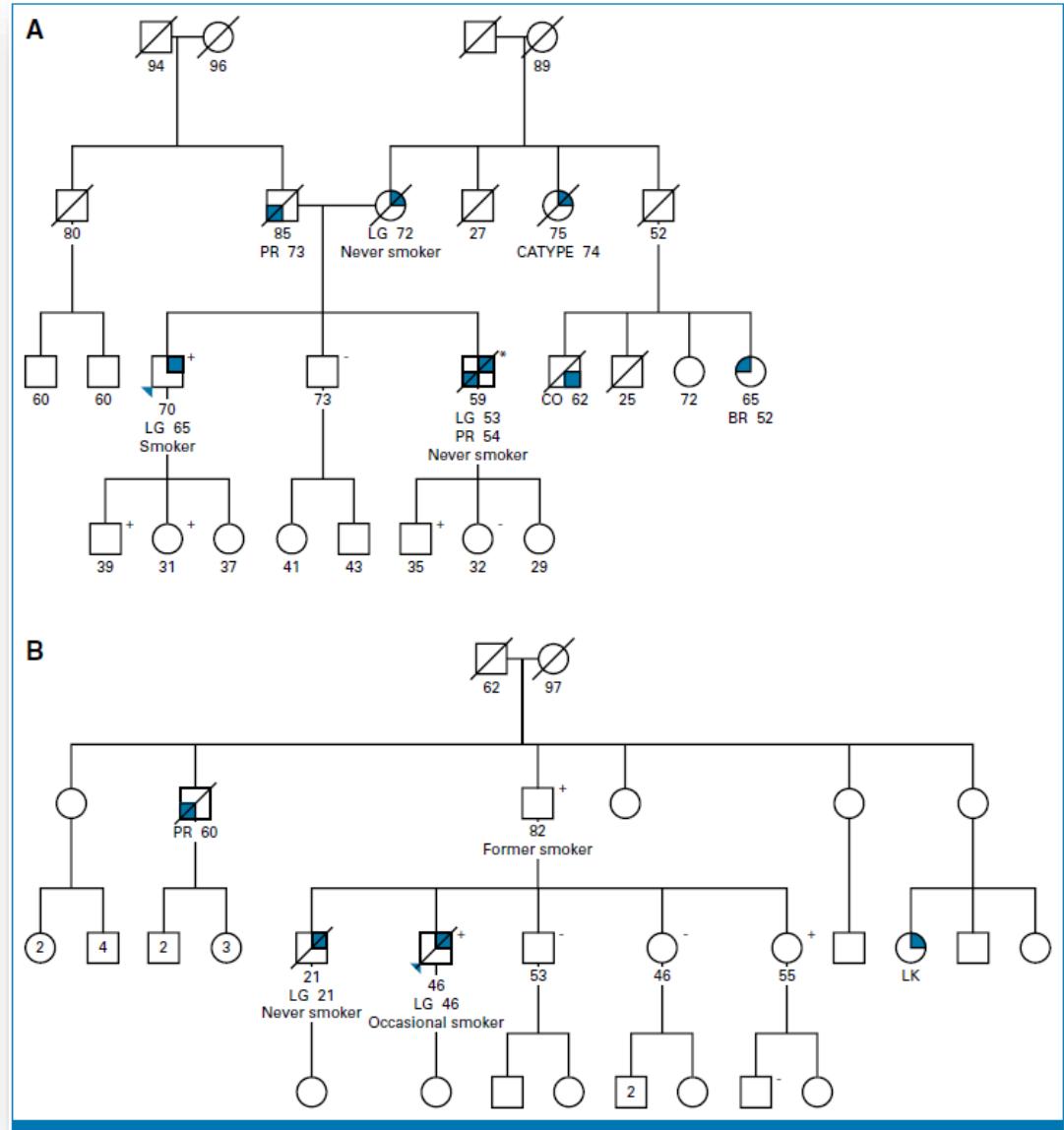
CÁC HỘI CHỨNG UNG THƯ DI TRUYỀN THƯỜNG GẶP

Hội chứng	Các gen đột biến	Tăng nguy cơ với các loại ung thư
Hội chứng ung thư vú và buồng trứng gia đình (HBOC)	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Vú, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt
Hội chứng Lynch	<i>MLH1, PMS2, MSH2, MSH6</i>	Đại trực tràng, nội mạc tử cung, buồng trứng, dạ dày...
Hội chứng đa polyp gia đình (FAP)	<i>APC</i>	Đa polyp đại trực tràng và đường tiêu hóa trên
Hội chứng Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Vú, sarcôm, bạch cầu, não
Hội chứng Cowden	<i>PTEN</i>	Vú, đường tiêu hóa, tuyến giáp, não...
Hội chứng Von-Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Tế bào thận, mạch máu võng mạc, nguyên bào thần kinh đệm
Hội chứng tân sinh đa tuyến nội tiết (MEN1 và MEN2)	<i>MEN1, RET</i>	Carcinôm tuyến giáp dạng tuy, u tuy thượng thận...

MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ CÓ TÍNH DI TRUYỀN

Đột biến gen *EGFR* dòng mầm:

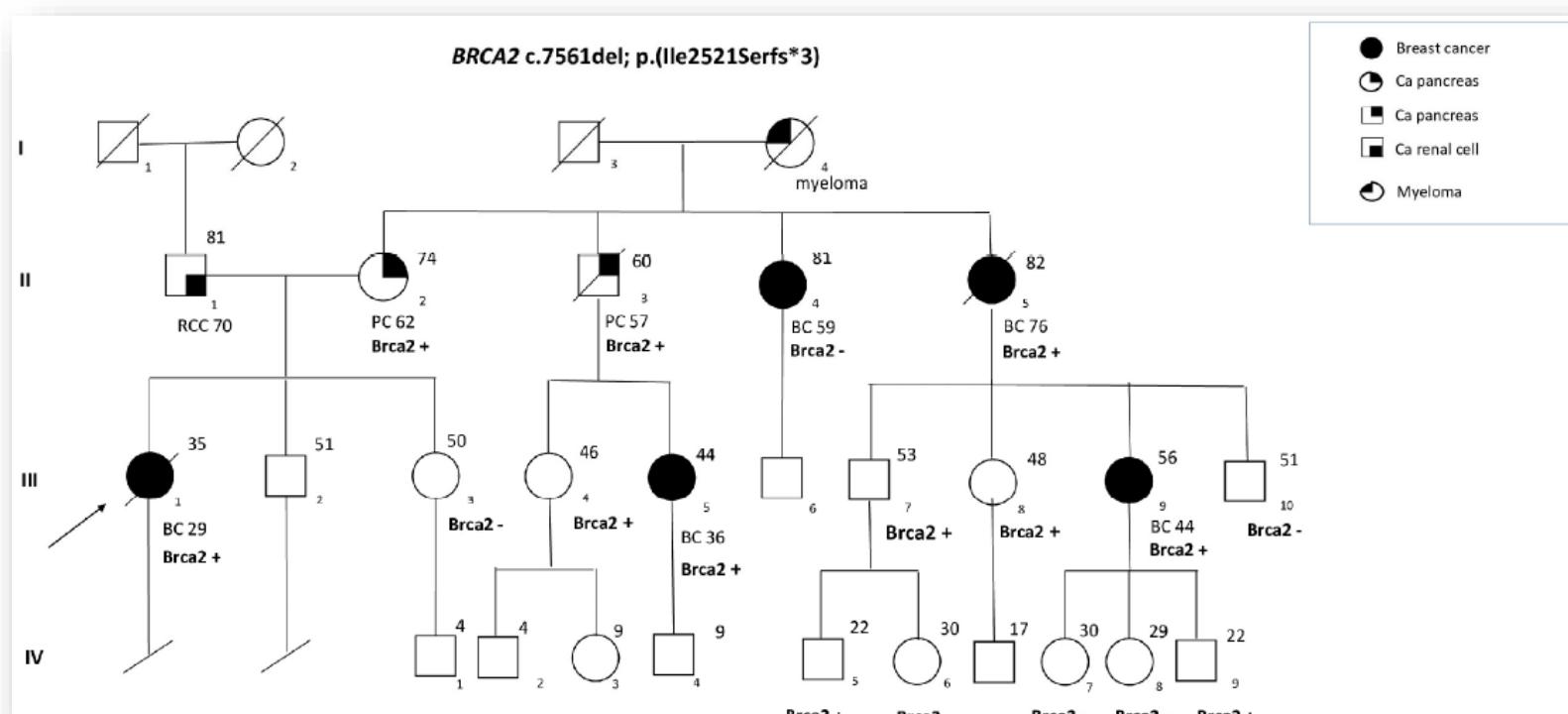
- Ung thư phổi có thể xuất hiện trên bệnh nhân hút thuốc/không hút thuốc có đột biến *EGFR* dòng mầm
- Một số cá thể mang đột biến không bị ung thư phổi khi lớn tuổi



MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ CÓ TÍNH DI TRUYỀN

Đột biến gen *BRCA* dòng mầm:

- Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (HBOC)
- Tăng nguy cơ ung thư vú, ung thư tụy, buồng trứng, tuyến tiền liệt trẻ tuổi

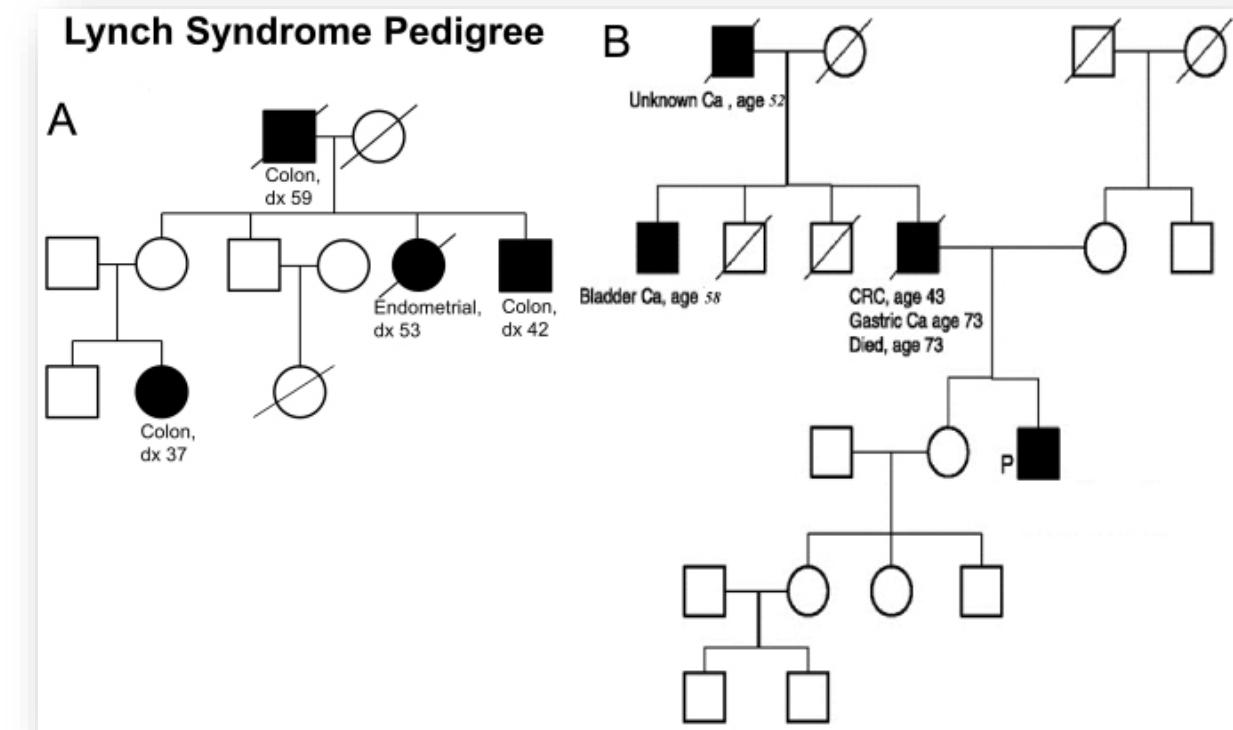


Cancers (Basel). 2023 Apr 3;15(7):2132. doi: 10.3390/cancers15072132.

MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ CÓ TÍNH DI TRUYỀN

Đột biến các gen MMR dòng mầm:

- Đột biến dòng mầm các gen *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*
- Hội chứng Lynch (hội chứng ung thư đại trực tràng không polyp di truyền)
- Tăng nguy cơ mắc ung thư đại trực tràng, nội mạc tử cung, dạ dày...



XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN