



Original Article

Upregulated Expression of lncRNA GAPLINC in Tissue Samples of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Nguyen Thi Tu Linh, Nguyen Ngo Minh Hoang, Trinh Hong Thai*

VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam

Received 28th May 2024

Revised 01st October 2024; Accepted 10th March 2025

Abstract: lncRNA GAPLINC, a newly identified long non-coding RNA, has been reported to be aberrantly expressed in several cancer types and plays an important role in tumor progression. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common form of lung cancer in which proliferation, metastasis, and invasion are thought to be related to the abnormal expression of some lncRNAs. This study aimed to determine the expression level of lncRNA GAPLINC in tissue samples of patients with NSCLC and its association with some patients' characteristics. A total of 53 pairs of cancerous and normal adjacent tissues from NSCLC patients and 33 control tissue samples taken from patients with non-cancerous lung disease were analyzed. The expression level of GAPLINC was determined by using the qRT-PCR method. The results showed that GAPLINC had upregulated expression in cancer tissue samples compared to normal adjacent tissues of the same patients and tissue samples of control. Moreover, GAPLINC expression level was higher in the group of patients who smoked compared to the group that did not smoke. This result shows that the upregulated expression of GAPLINC in tissue samples is associated with poor prognosis of the disease and has the potential to predict NSCLC outcomes. This study has provided initial data on the expression level of lncRNA GAPLINC in tissue samples of NSCLC patients and can serve as a premise for further research on lncRNA in this group of patients.

Keywords: GAPLINC, lncRNA, Lung cancer, Non-small cell lung cancer.

* Corresponding author.

E-mail address: thaith@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4628>

Biểu hiện tăng của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Nguyễn Thị Tú Linh, Nguyễn Ngô Minh Hoàng, Trịnh Hồng Thái*

*Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội,
334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 28 tháng 5 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 01 tháng 10 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 3 năm 2025

Tóm tắt: lncRNA GAPLINC, một RNA dài không mã hoá mới được xác định, đã được báo cáo có biểu hiện bất thường ở một số loại ung thư và đóng một vai trò quan trọng trong tiến triển của khối u. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là dạng ung thư phổi phổ biến nhất, bắt nguồn từ các khối u từ phổi và sự tăng sinh, di căn và xâm lấn của ung thư phổi được cho là có liên quan tới mức độ biểu hiện bất thường của một số lncRNA. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC trong các mẫu mô của bệnh nhân mắc UTPKTBN và mối liên quan với một số đặc điểm của bệnh nhân. Tổng số 53 cặp mẫu mô ung thư và mô lành liền kề của bệnh nhân UTPKTBN và 33 mẫu mô đối chứng được lấy từ bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư (BPKUT) được phân tích. Mức độ biểu hiện của GAPLINC được xác định bằng phương pháp qRT-PCR sử dụng tín hiệu huỳnh quang SYBR Green. Dữ liệu thu nhận được xử lý thống kê để đánh giá mức độ biểu hiện của GAPLINC và mối liên hệ với các đặc điểm của bệnh nhân UTPKTBN. Kết quả cho thấy GAPLINC có biểu hiện tăng trong mẫu mô ung thư so với mô lành liền kề của cùng bệnh nhân UTPKTBN và mẫu mô của bệnh nhân mắc BPKUT, và tăng ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc so với nhóm không hút thuốc. Kết quả này cho thấy biểu hiện tăng của GAPLINC trong mẫu mô có liên quan với tiên lượng xấu của bệnh và có khả năng dự đoán tốt bệnh UTPKTBN. Nghiên cứu này đã cung cấp các số liệu ban đầu về biểu hiện của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô của bệnh nhân UTPKTBN và có thể làm tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn về lncRNA trên nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: lncRNA, GAPLINC, Ung thư phổi, UTPKTBN.

1. Mở đầu

Ung thư phổi là một trong những dạng ung thư thường gặp nhất và gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư trên thế giới. Năm 2022, ước tính trên thế giới có 2,5 triệu trường hợp được chẩn đoán mắc mới ung thư phổi (chiếm 12,4%) và 1,8 triệu người tử vong vì ung thư phổi (chiếm 18,7%), cao nhất trong các dạng ung thư [1]. UTPKTBN là dạng ung thư phổ biến

nhất của ung thư phổi, chiếm ~ 85% các trường hợp, và có tỉ lệ sống sót sau 5 năm thay đổi theo giai đoạn, từ 65% đối với bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn I đến 9% đối với bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn IV [2]. Như vậy, ung thư phổi được chẩn đoán càng sớm thì có tiên lượng tốt hơn và điều trị có hiệu quả hơn.

Các phân tử lncRNA (long-non coding RNA - RNA dài không mã hoá) có kích thước > 200 nucleotide, tham gia chủ yếu vào điều hòa biểu

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: thaith@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1094/vnuees.4628>

hiện gen ở mức độ sau phiên mã và các quá trình sinh học khác của tế bào [3, 4]. Không giống như mRNA, các lncRNA có chủ yếu trong nhân của tế bào và có mức độ biểu hiện thấp, đặc hiệu cho loại tế bào [5]. Bất thường trong mức độ biểu hiện của các phân tử lncRNA có thể gây ra nhiều bệnh, trong đó có ung thư [6-8]. Trong các nghiên cứu gần đây, một số lượng lớn các lncRNA đã được tìm thấy trong UTPKTBN và được cho là có vai trò trong di căn, xâm lấn và tăng sinh khối u [9, 10].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC ở bệnh nhân UTPKTBN. GAPLINC là phân tử lncRNA có chiều dài 924 bp (có các tên gọi khác là RP11-838N2.4 hoặc LINC01540). Theo cơ sở dữ liệu Lnc2Cancer 3.0, GAPLINC đã được báo cáo có biểu hiện tăng trong mô ung thư dạ dày [11-14], u nguyên bào thần kinh đệm [14], ung thư đại trực tràng [15, 16],... và được cho là thực hiện nhiều chức năng liên quan đến tăng sinh khối u và di căn. Mặc dù vậy, chưa có nhiều nghiên cứu về mức độ biểu hiện của GAPLINC trên mô của bệnh UTPKTBN. Do vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích mức độ biểu hiện của GAPLINC trong mẫu mô của bệnh nhân UTPKTBN, từ đó xác định mối liên quan giữa mức độ biểu hiện GAPLINC với một số đặc điểm của bệnh nhân UTPKTBN.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Nghiên cứu được thực hiện trên các cặp mẫu mô ung thư và mô lành liền kề (được lấy cách vị trí khối u 5 cm) của 53 bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTPKTBN, kèm theo các thông tin về đặc điểm của bệnh nhân (trong đó có 34 nam, 19 nữ, độ tuổi trung bình $57,3 \pm 9$). Mẫu đối chứng bao gồm 33 mẫu mô của các bệnh nhân mắc các bệnh phổi không ung thư (BPKUT) (bao gồm: giãn phế quản, kén khí phổi, tràn khí màng phổi, viêm phổi mãn tính và các bệnh phổi khác) tương ứng về giới tính và độ tuổi với nhóm bệnh nhân. Các mẫu mô được sử dụng trong nghiên cứu do

khóa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Phổi Trung ương cung cấp. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân là bệnh nhân được chẩn đoán bằng xét nghiệm mô bệnh học là mắc UTPKTBN. Tất cả bệnh nhân đều được biết về mục đích và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ là các bệnh nhân đã trải qua hóa trị, xạ trị hoặc dùng thuốc điều trị. Các thông tin về đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện chi tiết ở Bảng 2.

2.2. Phương pháp

2.1.1. Tách RNA tổng số và tổng hợp cDNA

RNA tổng số được tách từ mẫu mô sử dụng Trizol (Invitrogen, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ sạch của RNA được xác định bằng đo tỉ lệ độ hấp thụ của RNA ở bước sóng 260 nm và 280 nm (A260:A280) trong khoảng 1,8 - 2,0 bằng máy NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, Mỹ). RNA tổng số được phiên mã ngược thành cDNA bằng bộ kit GoScript™ Reverse Transcription System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ cDNA được định lượng bằng máy NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, Mỹ) và pha loãng về nồng độ tối ưu 250 ng/μl trước khi thực hiện bước tiếp theo.

2.1.2. PCR định lượng

Phản ứng PCR định lượng (qPCR) được thực hiện trên máy Rotor-Gene Q (Qiagen, Mỹ) sử dụng bộ Kit SensiFAST™ SYBR® Lo-ROX Kit (Meridian, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô được so sánh với biểu hiện của gen nội chuẩn β -ACTIN. Trình tự mỗi đặc hiệu cho phản ứng qPCR được tổng hợp bởi hãng IDT được trình bày trong Bảng 1 [17, 18]. Thành phần phản ứng bao gồm: 5 μl SYBR Green; 0,3 μl mỗi xuôi; 0,3 μl mỗi ngược; 2 μl khuôn và nước trong tổng thể tích 10 μl phản ứng. Chu trình nhiệt của phản ứng được cài đặt ở 95 °C, 2 phút; 40 chu kỳ (90 °C, 5 giây; 60 °C, 30 giây). Đường cong đỉnh nóng chảy được phân tích sau mỗi lần chạy để xác định độ đặc hiệu của sản phẩm.

Mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC so với β -ACTIN được xác định bằng công thức $2^{-\Delta Ct}$

trong đó $\Delta Ct = Ct_{GAPLINC} - Ct_{\beta-ACTIN}$. Sự thay đổi biểu hiện của lncRNA trong mẫu mô ung thư và mô lành liền kề của bệnh nhân UTPKTBN so

với đối chứng (BPKUT) được tính bằng công thức: $2^{-\Delta\Delta Ct}$, trong đó $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{(UTPKTBN)} - \Delta Ct_{(BPKUT)}$ [12].

Bảng 1. Trình tự các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu

Tên mồi	Trình tự mồi (5' - 3')	Kích thước sản phẩm PCR	Tham khảo
GAPLINC-F	GTTTCCTGGAAGGGCATT	120 bp	[17]
GAPLINC-R	TCCAGCTTCTCCTTTTGCA		
β -ACTIN-F	CTTAGTTGCGTTACACCCTTTCTTG	156 bp	[18]
β -ACTIN-R	CTGTCACCTTCACCGTCCAGTTT		

2.1.3. Xử lý số liệu và phân tích tích thống kê

Dữ liệu được lưu và biểu diễn bằng phần mềm Excel 2016. Các kiểm định thống kê được thực hiện bằng phần mềm GraphPad Prism 8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Phương pháp kiểm định Kolmogorov-Smirnov và Shapiro-Wilk được sử dụng nhằm xác định sự phân phối của các dữ liệu. So sánh thống kê đối với các biến định lượng được thực hiện bằng kiểm định Mann-Whitney U và kiểm định Wilcoxon. Các biến định tính được so sánh bằng kiểm định Khi bình phương hoặc kiểm định chính xác của Fisher. Tất cả các kiểm định thống kê được biểu diễn theo 2 chiều và sự khác biệt được coi có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Biểu hiện tăng của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô ung thư của bệnh UTPKTBN

Giá trị Ct từ phương pháp qPCR được sử dụng để xác định mức độ biểu hiện của phân tử lncRNA GAPLINC trong các mẫu nghiên cứu. Đường cong nóng chảy của gen β -ACTIN và GAPLINC (Hình 1A) cho 2 đỉnh tương ứng lần lượt là 81,3°C và 84,5°C và đường tín hiệu khuếch đại của sản phẩm qPCR (Hình 1B) chứng minh sự bắt cặp đặc hiệu của các cặp mồi trong nghiên cứu. Để kiểm tra việc nhiễm DNA genome trong RNA có ảnh hưởng đến kết quả phân tích không, chúng tôi tiến hành xử lý mẫu

RNA tổng số bằng enzyme DNase I và so sánh sản phẩm khuếch đại của mẫu trước và sau xử lý với enzyme (Hình 2). Kết quả cho thấy mẫu sau khi xử lý với enzyme DNase I cho giá trị Ct lớn hơn so với trước khi xử lý với enzyme, chứng tỏ cDNA có bị nhiễm bởi DNA genome. Tuy nhiên, kết quả định lượng tương đối số bản sao của GAPLINC thì tương tự nhau, do đó không ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Điều này cũng phù hợp vì số bản sao của gen β -ACTIN và GAPLINC là như nhau.

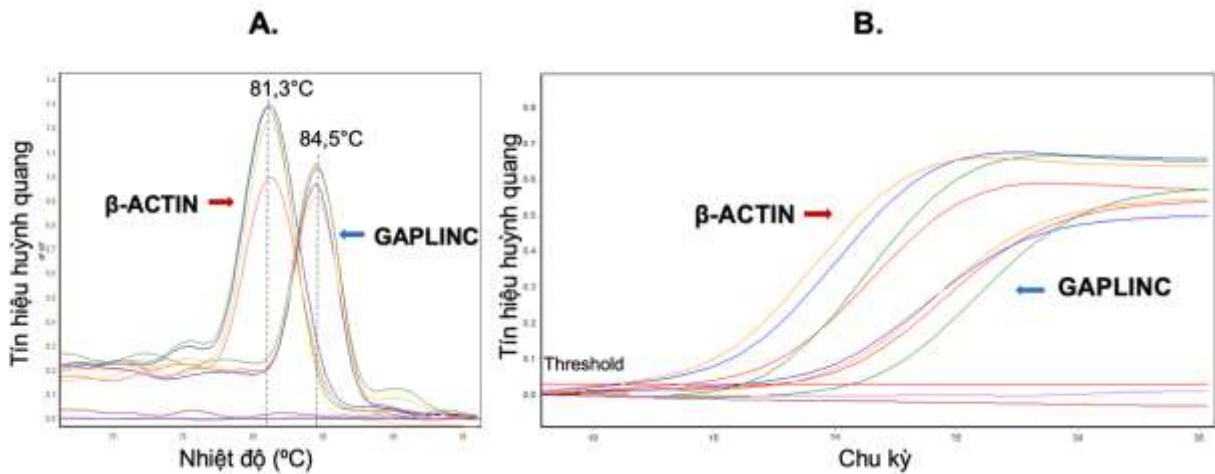
Kết quả định lượng trên các mẫu nghiên cứu cho thấy lncRNA GAPLINC có biểu hiện tăng trong mẫu mô ung thư so với mô lành liền kề của cùng bệnh nhân UTPKTBN ($p = 0,0411$) và tăng so với mẫu mô của bệnh nhân mắc BPKUT ($p = 0,0029$) (Hình 3A). Phân tích đường cong ROC cho thấy mức độ biểu hiện của GAPLINC có khả năng dự đoán tốt bệnh UTPKTBN với diện tích dưới đường cong trong biểu đồ ROC (AUC) bằng 0,752 (95% CI: 0,644 - 0,859, $p < 0,0001$) với độ nhạy 84,85% và độ đặc hiệu 60,38% (Hình 3C). Kết quả này cho thấy biểu hiện tăng của GAPLINC trong mẫu mô có liên quan với tiên lượng xấu của bệnh.

3.2. Mối liên quan giữa biểu hiện của lncRNA GAPLINC với một số đặc điểm của bệnh nhân UTPKTBN

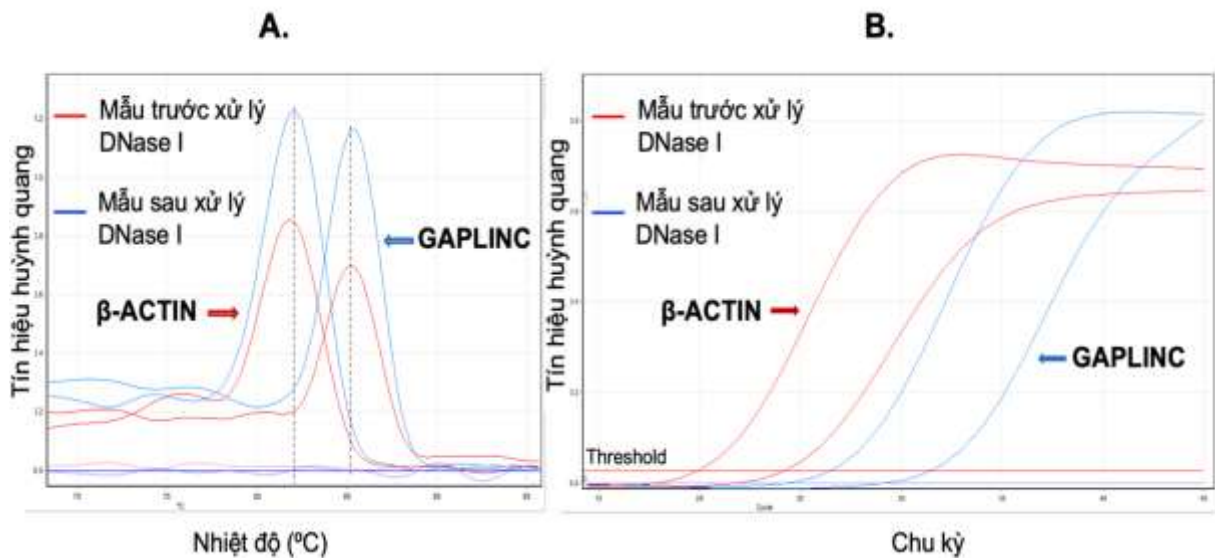
Để phân tích mối liên quan giữa biểu hiện của lncRNA GAPLINC với một số đặc điểm của bệnh nhân UTPKTBN, mức độ biểu hiện của

GAPLINC trong mẫu mô được phân tích theo độ tuổi (≤ 60 tuổi và > 60 tuổi), giới tính (nam và nữ), tình trạng hút thuốc và uống rượu (có hoặc không), giai đoạn bệnh (giai đoạn I + II và giai đoạn III), mức độ xâm lấn khối u (giai đoạn T_{1+2} và T_{3+4}) và mức độ xâm lấn hạch (giai đoạn N_0

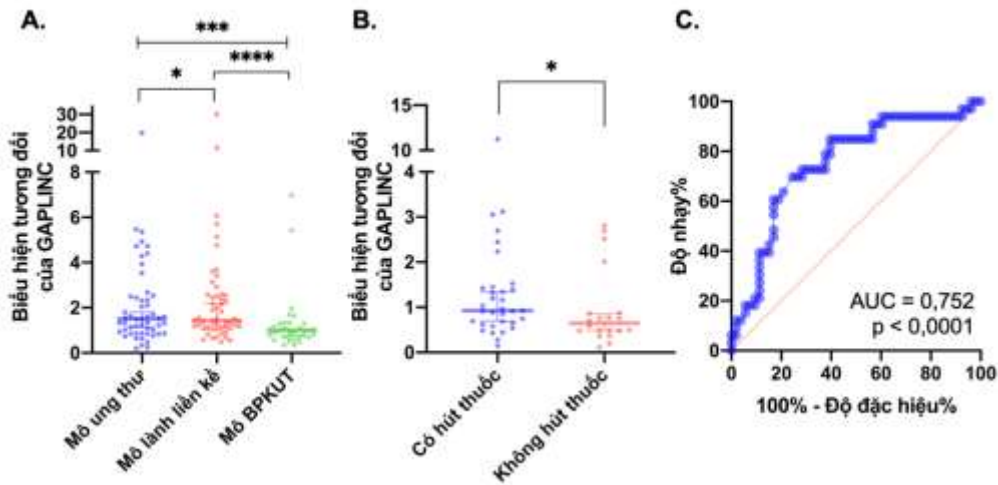
và N_{1+2}) (Bảng 2). Kết quả cho thấy GAPLINC có biểu hiện tăng ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc (trung vị = 0,926) so với nhóm không hút thuốc (trung vị = 0,644), với $p < 0,05$ (Hình 3B). Ngoài ra không có sự khác biệt về mức độ biểu hiện của GAPLINC theo các đặc điểm khác của bệnh nhân.



Hình 1. Kết quả định lượng lncRNA GAPLINC bằng qPCR sử dụng SYBR. (A) Đường biểu diễn đường cong nóng chảy của sản phẩm khuếch đại β -ACTIN và GAPLINC bằng qPCR. (B) Đường cong khuếch đại gen β -ACTIN và GAPLINC trong các mẫu nghiên cứu. Các đường nằm dưới ngưỡng (threshold) là các mẫu đối chứng âm (sản phẩm qPCR với khuôn là H_2O) của mỗi β -ACTIN và GAPLINC.



Hình 2. Kết quả định lượng lncRNA GAPLINC với mẫu trước xử lý và sau xử lý với enzyme DNase I. (A) Đường biểu diễn đường cong nóng chảy của sản phẩm khuếch đại trước xử lý và sau xử lý với DNase I; (B) Đường cong khuếch đại gen β -ACTIN và GAPLINC trước xử lý và sau xử lý với enzyme DNase I.



Hình 3. Mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC được xác định bằng qPCR. (A) Biểu hiện tăng của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô ung thư so với mô lành liền kề của bệnh nhân UTPKTBN và mẫu mô của bệnh nhân mắc BPKUT. (B) Biểu hiện tăng của lncRNA GAPLINC trong nhóm bệnh nhân có hút thuốc so với nhóm không hút thuốc. (C) Đường cong ROC với độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán dựa trên mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC. * p < 0,05. *** p < 0,01. **** p < 0,0001.

Bảng 2. Mối liên hệ giữa mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC và một số đặc điểm của bệnh nhân UTPKTBN

TT	Đặc điểm	Số lượng (n)	Mức độ biểu hiện thấp n (%)	Mức độ biểu hiện cao n (%)	OR (95% CI)	p
1	Tuổi					
	≤ 60 tuổi	26	14 (53,9)	12 (46,1)	0,583 (0,203 - 1,762)	0,340 ^a
	> 60 tuổi	27	18 (66,7)	9 (33,3)		
2	Giới tính					
	Nam	34	15 (44,1)	19 (55,9)	0,574 (0,200 - 1,819)	0,336 ^a
	Nữ	19	11 (57,9)	8 (42,1)		
3	Hút thuốc					
	Có	33	12 (33,4)	21 (63,6)	0,245 (0,079 - 0,804)	0,018^a
	Không	20	14 (70,0)	6 (30,0)		
4	Uống rượu					
	Có	29	11 (37,9)	18 (62,1)	0,607 (0,340 - 1,052)	0,075 ^a
	Không	24	15 (62,5)	9 (37,5)		
5	Giai đoạn bệnh					
	I + II	44	24 (54,5)	20 (45,5)	4,200 (0,909 - 21,24)	0,142 ^b
	III	9	2 (22,2)	7 (77,8)		
6	Mức độ xâm lấn khối u					
	T ₁ + T ₂	42	23 (54,8)	19 (45,2)	3,228 (0,758 - 12,23)	0,175 ^a
	T ₃ + T ₄	11	3 (27,3)	8 (72,7)		
7	Mức độ xâm lấn hạch					
	N ₀	41	20 (48,8)	21 (51,2)	0,952 (0,282 - 3,219)	0,941 ^a
	N ₁ + N ₂	12	6 (50,0)	6 (50,0)		

Ghi chú: a: giá trị p thu được với kiểm định Khi bình phương. b: giá trị p thu được với kiểm định Fisher's Exact. Giá trị p in đậm được cho là có ý nghĩa thống kê.

4. Thảo luận

Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng các phân tử lncRNA có liên quan với nhiều dạng ung thư khác nhau và có thể giúp dự đoán được khả năng sống sót, cũng như đáp ứng của bệnh nhân với các phương pháp điều trị [19-21]. Đối với ung thư phổi, biểu hiện thay đổi của nhiều lncRNA cũng đã được xác định trong các dòng tế bào và các mẫu mô từ bệnh nhân ung thư phổi [22-24].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích mức độ biểu hiện của lncRNA GAPLINC ở bệnh nhân UTPKTBN và xác định thấy lncRNA GAPLINC có biểu hiện tăng ở mô ung thư so với mô lành liền kề của cùng bệnh nhân UTPKTBN, và tăng so với mẫu mô của các bệnh nhân mắc bệnh phổi không ung thư. Bên cạnh đó, GAPLINC cũng biểu hiện tăng ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc so với nhóm không hút thuốc. Điều này cho thấy biểu hiện tăng của GAPLINC trong mẫu mô có liên quan với tiên lượng xấu của bệnh. Kết quả này cũng tương đồng với một số kết quả nghiên cứu trước đây.

Đối với ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng, lncRNA GAPLINC đã được chứng minh là một oncogene và có mức độ biểu hiện tăng trong mô ung thư so với mô lành liền kề [11, 25]. Tuy nhiên vai trò của lncRNA này đối với ung thư phổi vẫn chưa được nghiên cứu rộng rãi. Gu và cộng sự (cs) (2018) xác định thấy GAPLINC có biểu hiện tăng trên các cặp mẫu mô ung thư và mô lành liền kề của bệnh nhân UTPKTBN và các dòng tế bào ung thư phổi. Biểu hiện tăng của GAPLINC được cho là có liên quan với tiên lượng xấu của bệnh. Ức chế biểu hiện của GAPLINC cũng ức chế đáng kể sự tăng sinh của tế bào, thúc đẩy quá trình apoptosis và ức chế sự phát triển của khối u trong cơ thể. Bên cạnh đó, phân tích theo các đặc điểm của bệnh nhân cũng cho thấy GAPLINC có biểu hiện tăng ở bệnh nhân giai đoạn muộn (giai đoạn III) so với giai đoạn sớm (giai đoạn I - II) và có mối liên quan với tình trạng hút thuốc, di căn hạch lympho và mức độ biệt hoá của khối u [26]. GAPLINC được cho là có vai trò thúc đẩy quá trình phát sinh khối u thông qua tương tác với phức hệ protein eEF2K

(*eukaryotic elongation factor-2 kinase*) và miR-661.

Tương tự, Zhao và cs (2019) cũng báo cáo thấy GAPLINC có biểu hiện tăng trong mẫu mô của bệnh nhân UTPKTBN và có liên quan chặt chẽ với tiên lượng kém của bệnh. Yếu tố TGF- β 1 (*transforming growth factor-beta 1*) được cho là có vai trò làm tăng biểu hiện của GAPLINC. Biểu hiện quá mức của TGF- β 1 và GAPLINC dẫn đến sự di chuyển và xâm lấn nhanh của các tế bào UTPKTBN. Ở giai đoạn phát triển sớm của ung thư, TGF- β 1 được cho là có vai trò ức chế khối u bằng cách ức chế tăng sinh tế bào ung thư. Tuy nhiên, ở giai đoạn muộn, TGF- β 1 lại thúc đẩy sự di căn của tế bào ung thư thông qua tăng khả năng di chuyển và xâm lấn của tế bào ung thư [27].

Nghiên cứu về vai trò của các lncRNA trong giao tiếp chéo giữa các đại thực bào M2 và trao đổi chất của khối u trong ung thư phổi, Fang và cs (2023) xác định được 67 lncRNA có liên quan đến cả đại thực bào M2 và các con đường chuyển hoá có liên quan, trong đó GAPLINC có vai trò đặc biệt quan trọng. GAPLINC được cho là một yếu tố nguy cơ đối với ung thư phổi và có khả năng dự đoán tiên lượng tốt cho bệnh. Kết quả phân tích cho thấy biểu hiện tăng của GAPLINC làm tăng nguy cơ trong nhóm bệnh nhân N₁₋₃ so với nhóm N₀ và tăng nguy cơ ở nhóm M₁ so với nhóm M₀. Bên cạnh đó, biểu hiện tăng của GAPLINC có thể ảnh hưởng đến sự phân cực của đại thực bào M2 thông qua nhiều con đường trao đổi chất khác nhau như hình thành mạch máu; truyền tín hiệu TGF- β ; IL6/JAK/STAT3; đáp ứng interferon alpha,... [28]. Năm 2019, công bố của Liu và cs về ứng dụng lâm sàng của lncRNA GAPLINC trong các khối u ác tính ở người cũng cho thấy biểu hiện tăng của GAPLINC có liên quan với tỷ lệ sống sót tổng thể thấp ở nhiều loại ung thư. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc cần tiếp tục nghiên cứu các cơ chế có liên quan đến tăng biểu hiện của GAPLINC trong ung thư phổi, và tiềm năng có thể sử dụng GAPLINC như một dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh [29].

5. Kết luận

LncRNA GAPLINC có biểu hiện tăng trong mẫu mô ung thư so với mô lành liền kề của cùng bệnh nhân UTPKTBN ($p < 0,05$), và tăng so với mẫu mô của bệnh nhân mắc BPKUT ($p < 0,01$) và có liên quan với tình trạng hút thuốc của bệnh nhân. Nghiên cứu này đã cung cấp các số liệu ban đầu về biểu hiện của lncRNA GAPLINC trong mẫu mô của bệnh nhân UTPKTBN và có thể làm tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn về lncRNA trên nhóm bệnh nhân này.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân đã tự nguyện cho mẫu nghiên cứu; các y bác sĩ của Bệnh viện Phổi Trung ương đã hỗ trợ lấy mẫu và Bệnh viện Đại học Quốc gia Hà Nội đã hỗ trợ sử dụng thiết bị cho nghiên cứu.

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp Đại học Quốc gia Hà Nội mã số QG.22.02.

Tài liệu tham khảo

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, I. Soerjomataram, A. Jemal, *Global Cancer Statistics 2022: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, *CA Cancer J Clin*, Vol. 74, No. 3, 2024, pp. 229-263, <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [2] American Cancer Society, *Lung Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging*, <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging.html>, 2024 (accessed on: May 25th, 2024).
- [3] J. Cao, *The Functional Role of Long Non-Coding RNAs and Epigenetics*, *Biol Proced Online*, Vol. 16, No. 42, 2014, <https://doi.org/10.1186/1480-9222-16-11>.
- [4] A. E. Kornienko, P. M. Guenzl, D. P. Barlow, F. M. Pauler, *Gene Regulation by the Act of Long Non-Coding RNA Transcription*, *BMC Biol*, Vol. 11, No. 59, 2013, <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-59>.
- [5] I. V. Novikova, S. P. Hennelly, K. Y. Sanbonmatsu, *Tackling Structures of Long Noncoding RNAs*, *Int J Mol Sci*, Vol. 14, No. 12, 2013, pp. 23672-23684, <https://doi.org/10.3390/ijms141223672>.
- [6] S. W. Cheetham, F. Gruhl, J. S. Mattick, M. E. Dinger, *Long Noncoding RNAs and the Genetics of Cancer*, *Br J Cancer*, Vol. 108, No. 12, 2013, pp. 2419-2425, <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.233>.
- [7] M. C. Jiang, J. J. Ni, W. Y. Cui, B. Y. Wang, W. Zhuo, *Emerging Roles of LncRNA in Cancer and Therapeutic Opportunities*, *Am J Cancer Res*, Vol. 9, No. 7, 2019, pp. 1354-1366.
- [8] M. Huarte, *The Emerging Role of LncRNAs in Cancer*, Vol. 21, No. 11, 2015, pp. 1253-1261, <https://doi.org/10.1038/nm.3981>.
- [9] L. Jiang, Z. Li, R. Wang, *Long Non-Coding RNAs in Lung Cancer: Regulation Patterns, Biologic Function and Diagnosis Implications (Review)*, *Int J Oncol*, Vol. 55, No. 3, 2019, pp. 585-596, <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4850>.
- [10] H. Yu, Q. Xu, F. Liu, X. Ye, J. Wang, X. Meng, *Identification and Validation of Long Noncoding RNA Biomarkers in Human Non-Small-Cell Lung Carcinomas*, *J Thorac Oncol*, Vol. 10, No. 4, 2015, pp. 645-654, <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000470>.
- [11] Y. Hu, J. Wang, J. Qian, X. Kong, J. Tang, Y. Wang, H. Chen, J. Hong, W. Zou, Y. Chen, J. Xu, J. Y. Fang, *Long Noncoding RNA GAPLINC Regulates CD44-dependent Cell Invasiveness and Associates with Poor Prognosis of Gastric Cancer*, *Cancer Res*, Vol. 74, No. 23, 2014, pp. 6890-6902, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0686>.
- [12] Y. Qian, L. Shi, Z. Luo, *Long Non-Coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy*, *Front Med (Lausanne)*, Vol. 7, 2020, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.612393>.
- [13] A. Zampetaki, A. Albrecht, K. Steinhofel, *Long Non-Coding RNA Structure and Function: Is There a Link?*, *Front Physiol*, Vol. 9, 2018, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01201>.
- [14] S. A. Bhat, S. M. Ahmad, P. T. Mumtaz, A. A. Malik, M. A. Dar, U. Urwat, R. A. Shah, N. A. Ganai, *Long Non-Coding RNAs: Mechanism of Action and Functional Utility*, *Noncoding RNA Res*, Vol. 1, No. 1, pp. 43-50, <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2016.11.002>.
- [15] R. Zhang, L. Q. Xia, W. W. Lu, J. Zhang, J. S. Zhu, *LncRNAs and Cancer*, *Oncol Lett*, Vol. 12, No. 2, 2016, pp. 1233-1239, <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4770>.
- [16] J. Yang, J. Lin, T. Liu, T. Chen, S. Pan, W. Huang, S. Li, *Analysis of LncRNA Expression Profiles in Non-Small Cell Lung Cancers (NSCLC) and Their*

- Clinical Subtypes, *Lung Cancer*, Vol. 85, No. 2, 2014, pp. 110-115, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.05.011>.
- [17] W. Zhang, X. Cai, J. Yu, X. Lu, Q. Qian, W. Qian, Exosome-Mediated Transfer of LncRNA RP11-838N2.4 Promotes Erlotinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer, *Int J Oncol*, Vol. 53, No. 2, 2018, pp. 527-538, <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4412>.
- [18] H. E. Zidan, R. A. Karam, O. S. El-Seifi, T. M. Abd Elrahman, Circulating Long Non-Coding RNA MALAT1 Expression as Molecular Biomarker in Egyptian Patients with Breast Cancer, *Cancer Genet*, Vol. 220, 2018, pp. 32-37, <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.11.005>.
- [19] A. Li, W. H. Yu, C. L. Hsu, H. C. Huang, H. F. Juan, Modular Signature of Long Non-Coding RNA Association Networks as A Prognostic Biomarker in Lung Cancer, *BMC Med Genomics*, Vol. 14, No. 290, 2021, <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01137-0>.
- [20] B. Ma, Y. Li, Y. Ren, Identification of a 6-lncRNA Prognostic Signature based on Microarray Re-Annotation in Gastric Cancer, *Cancer Med*, Vol. 9, No. 1, 2020, pp. 335-349, <https://doi.org/10.1002/cam4.2621>.
- [21] H. Zhang, M. Zhu, Y. Du, H. Zhang, Q. Zhang, Q. Liu et al., A Panel of 12-lncRNA Signature Predicts Survival of Pancreatic Adenocarcinoma, *J Cancer*, Vol. 10, No. 6, 2019, pp. 1550-1559, <https://doi.org/10.7150/jca.27823>.
- [22] H. Y. Liu, S. R. Lu, Z. H. Guo, Z. S. Zhang, X. Ye, Q. Du et al., LncRNA SLC16A1-AS1 as A Novel Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer, *J Investig Med*, Vol. 68, No. 1, 2020, pp. 52-59, <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001080>.
- [23] L. J. Tian, Y. P. Wu, D. Wang, Z. H. Zhou, S. B. Xue, D. Y. Zhang et al., Upregulation of Long Noncoding RNA (LncRNA) X-Inactive Specific Transcript (XIST) is Associated with Cisplatin Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by Downregulating MicroRNA-144-3p, *Med Sci Monit*, Vol. 25, 2019, pp. 8095-8104, <https://doi.org/10.12659/MSM.916075>.
- [24] H. Jing, X. Qu, L. Liu, H. Xia, A Novel Long Noncoding RNA (lncRNA), LL22NC03-N64E9.1, Promotes the Proliferation of Lung Cancer Cells and is a Potential Prognostic Molecular Biomarker for Lung Cancer, *Med Sci Monit*, Vol. 24, 2018, pp. 4317-4323, <https://doi.org/10.12659/MSM.908359>.
- [25] P. Yang, T. Chen, Z. Xu, H. Zhu, J. Wang, Z. He, Long Noncoding RNA GAPLINC Promotes Invasion in Colorectal Cancer by Targeting SNAI2 Through Binding with PSF and NONO, *Oncotarget*, Vol. 7, No. 27, 2016, pp. 42183-42194, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9741>.
- [26] H. Gu, J. Chen, Y. Song, H. Shao, Gastric Adenocarcinoma Predictive Long Intergenic Non-Coding RNA Promotes Tumor Occurrence and Progression in Non-Small Cell Lung Cancer via Regulation of the miR-661/eEF2K Signaling Pathway, *Cell Physiol Biochem*, Vol. 51, No. 5, 2018, pp. 2136-2147, <https://doi.org/10.1159/000495831>.
- [27] J. Zhao, C. Wang, S. Liu, X. Su, A. Ouyang, TGF- β 1 Mediates LncRNA GAPLINC Expression to Promote the Migration and Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer, *Onco Targets Ther*, Vol. 12, 2019, pp. 6175-6180, <https://doi.org/10.2147/OTT.S207079>.
- [28] F. Fang, Y. Yao, Z. Ma, Exploration of the Long Noncoding RNAs Involved in the Crosstalk between M2 Macrophages and Tumor Metabolism in Lung Cancer, *Genet Res (Camb)*, Vol. 2023, 2023, <https://doi.org/10.1155/2023/4512820>.
- [29] W. Liu, J. Xu, C. Zhang, Clinical Usefulness of Gastric Adenocarcinoma Predictive Long Intergenic Noncoding RNA in Human Malignancies: A Meta-Analysis, *Pathol Res Pract*, Vol. 215, No. 6, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.016>.