

GEN *SLC22A7* - MỘT CHỈ THỊ SINH HỌC TIỀM NĂNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Nguyễn Văn Gió¹, Trần Công Mạnh¹, Trần Quỳnh Hoa¹,
Hoàng Xuân Thế¹, Nguyễn Thị Thu Huyền¹,
Lại Đình Biên¹, Nguyễn Minh Nam^{2*}

¹Trường Đại học Công nghiệp Thực phẩm TP.HCM

² Khoa Y, Trường Đại học Quốc gia TP.HCM

*Email: nmnam@medvnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 23/6/2020; Ngày chấp nhận đăng: 14/8/2020

TÓM TẮT

Gen *SLC22A7* (*SLC22A7*) thuộc họ *SLC22A*, mã hóa cho protein OAT2 tham gia chính trong quá trình vận chuyển anion hữu cơ không phụ thuộc ion natri ở tế bào gan và thận. Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là căn bệnh phức tạp và có tỷ lệ tử vong cao. Tìm kiếm các chỉ thị sinh học có thể chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan là rất cần thiết nhằm hạn chế các gánh nặng của HCC gây ra cho bệnh nhân, gia đình và xã hội. Trong báo cáo này, nhóm tác giả đã sử dụng phương pháp tin sinh học để nghiên cứu sự biểu hiện của *SLC22A7* trong tế bào, trên các mô và môi trường quan của chúng với bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Kết quả cho thấy rằng *SLC22A7* biểu hiện chủ yếu ở gan, đặc biệt trên màng tế bào gan. Mô ung thư HCC có biểu hiện *SLC22A7* thấp hơn mô không ung thư. Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan biểu hiện mRNA của *SLC22A7* thấp cho thấy sự tiên lượng xấu. Nghiên cứu này chứng tỏ rằng *SLC22A7* là một chỉ thị sinh học tiềm năng trong việc chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: *SLC22A7*, chỉ thị sinh học, chẩn đoán, tiên lượng, ung thư, HCC.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư biểu mô tế bào gan là ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất và tỷ lệ tử vong cao thứ tư trong các loại ung thư trên toàn thế giới [1] với hơn 841.000 trường hợp mắc mới và 782.000 trường hợp tử vong trong năm 2018 [2]. Dựa trên các cơ sở dữ liệu của những năm qua, Tổ chức Y tế thế giới dự đoán sẽ có hơn 1 triệu ca tử vong do ung thư gan gây ra trong năm 2030 [3]. Phần lớn ung thư biểu mô tế bào gan xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiềm ẩn, chủ yếu là do nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C hoặc lạm dụng thức uống có cồn [4]. Một số yếu tố nguy cơ có liên quan đến HCC đã được ghi nhận như: tuổi tác, béo phì, giới tính, số lượng tiêu cầu trong huyết thanh và giai đoạn xơ hóa gan [5-8]. Tại thời điểm phát hiện, hầu hết các bệnh nhân HCC (hai phần ba bệnh nhân HCC) đang ở giai đoạn cuối của bệnh dẫn đến điều trị khó khăn và khả năng cao là phẫu thuật không thành công [9]. Hiện tại, alpha-fetoprotein (AFP) là một trong những chỉ thị sinh học trong huyết thanh quan trọng nhất để chẩn đoán sớm HCC [10]. Tuy nhiên, do AFP không đặc hiệu cho HCC, biểu hiện dương tính giả mRNA của AFP đã được phát hiện trong máu của bệnh nhân bị viêm gan và xơ gan [9] nên việc tìm nhiều phương pháp chẩn đoán sớm cũng như các dấu hiệu có thể phát hiện đặc hiệu bệnh HCC là rất quan trọng.

Gen *SLC22A7* (*SLC22A7*) là một trong số 23 thành viên thuộc họ *SLC22A*, có liên quan đến việc vận chuyển các chất anion hữu cơ khác nhau có nguồn gốc nội sinh hoặc ngoại sinh theo cách không phụ thuộc natri [11]. *SLC22A7* đã được chứng minh là chủ yếu biểu hiện ở gan, biểu hiện thấp ở thận, phổi và các mô khác ở người [12-13]. Kudo A. và cộng sự đã báo cáo rằng biểu hiện của *SLC22A7* trong mô gan có liên quan đến tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ [14], biểu hiện giảm cho thấy nguy cơ tiên lượng xấu cao [15]. Từ đó cho thấy, chất vận chuyển *SLC22A7* có liên quan đến ung thư gan và có thể giải thích sự phát triển HCC ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ khác được biết đến [16]. Để hiểu thêm về các chức năng và sự liên quan của *SLC22A7* với HCC, nhóm tác giả đã tiến hành phân tích mức độ biểu hiện, vai trò và phân bố của gen này trong các mô, cơ quan và trong bệnh nhân HCC. Qua nghiên cứu này, nhóm tác giả mong muốn cung cấp cái nhìn tổng quát hơn về *SLC22A7* cũng như khả năng sàng lọc HCC dựa trên mức độ biểu hiện của gen này.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu

2.1.1. Biểu hiện protein và RNA của gen *SLC22A7* ở mức độ tế bào và các mô

Cơ sở dữ liệu COMPARTMENTS (<http://compartments.jensenlab.org/Search>) [17] được sử dụng để thu thập các dữ liệu liên quan đến mức độ biểu hiện và phân bố của protein *SLC22A7* ở cấp độ tế bào. Cơ sở dữ liệu GTEx (<http://www.gtexportal.org/home/>) [18] được sử dụng để kiểm tra sự biểu hiện RNA của *SLC22A7* ở các mô khác nhau. Cơ sở dữ liệu GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) [19] được sử dụng để so sánh sự biểu hiện RNA của *SLC22A7* ở mô không ung thư và ung thư.

Mối liên hệ protein-protein của *SLC22A7* sẽ được khảo sát thông qua cơ sở dữ liệu STRING (<http://www.stringdb.org/>) [20]. Mạng lưới liên kết protein được xây dựng dựa trên các liên kết của các phương diện sau: thực nghiệm, cơ sở dữ liệu hiện hành, mối liên hệ gần nhau, cách tổng hợp, sự xuất hiện và đồng biểu hiện.

2.1.2. Biểu hiện protein của gen *SLC22A7* thông qua hóa mô miễn dịch

Cơ sở dữ liệu Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) [21] được sử dụng để khảo sát mức độ biểu hiện protein của *SLC22A7*. Sự biểu hiện được đánh giá thông qua việc so sánh kết quả hóa mô miễn dịch của bệnh nhân không ung thư và ung thư biểu mô tế bào gan từ The Tissue Atlas và The Pathology Atlas.

2.1.3. Thu thập hồ sơ dữ liệu biểu hiện gen và các thông tin lâm sàng của bệnh ung thư biểu mô tế bào gan

Hồ sơ dữ liệu biểu hiện gen và các thông tin lâm sàng của bệnh ung thư biểu mô tế bào gan sẽ được thu thập từ nguồn cơ sở dữ liệu là The Cancer Genome Atlas database (<https://www.cbioportal.org/>) [22] và Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) [23]. Phương pháp robust multi-array được thực hiện để chuyển dữ liệu biểu hiện gen về dạng đã được tính trung vị. Hồ sơ GSE14520 [24] được chọn làm dữ liệu chính để xây dựng thử nghiệm trong nghiên cứu này. Mặc dù hồ sơ có 488 bệnh nhân nhưng chỉ có 242 bệnh nhân được sử dụng cho thí nghiệm, còn 246 bệnh nhân đã được loại bỏ do thiếu thông tin lâm sàng.

2.1.4. Đánh giá biểu hiện RNA của gen *SLC22A7* cho sự tiên lượng HCC

Hồ sơ GSE14520 và TCGA [25] được chọn để quan sát mức độ biểu hiện mRNA của *SLC22A7* giữa các nhóm mẫu bình thường và nhóm mẫu ung thư biểu mô tế bào gan. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm có mức độ biểu hiện mRNA *SLC22A7* cao hay thấp dựa vào mức độ biểu hiện mRNA *SLC22A7* của bệnh nhân đó cao hơn hay thấp hơn giá trị trung vị

của mức độ biểu hiện mRNA *SLC22A7* trên tất cả các bệnh nhân. Đường cong Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích tỷ lệ sống còn của 2 nhóm bệnh nhân trên. Các phương pháp Chi bình phương và log-rank test đã được sử dụng để đánh giá nguy cơ sống sót, thời gian tái phát và tỷ lệ sống không mang bệnh. Các phân tích hồi quy tỷ lệ đơn biến và đa biến Cox đã được thực hiện để đánh giá các yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sự sống còn, thời gian tái phát và thời gian không bệnh. Các đồng biến liên quan đến biểu hiện *SLC22A7* được phân tích bao gồm: tuổi, giới tính, phân loại ung thư gan Barcelona (BCLC).

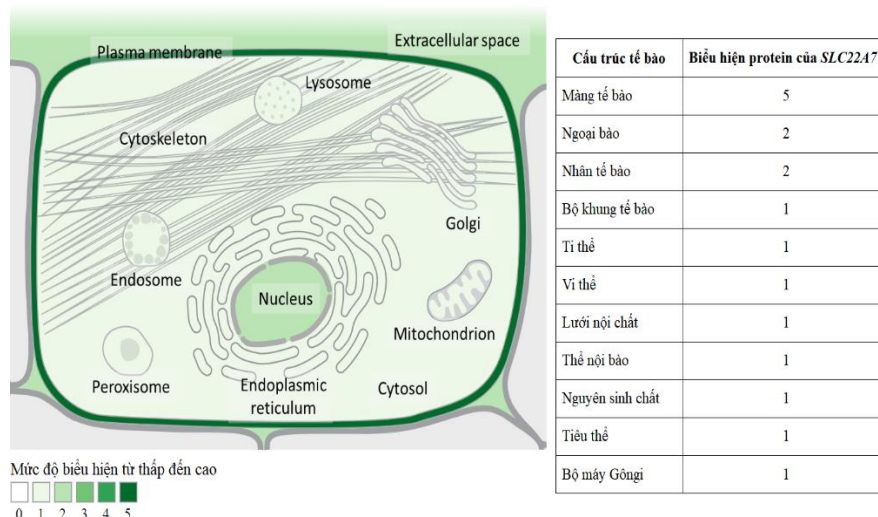
2.2. Phương pháp thống kê

Phương pháp Kaplan-Meier, t-test, Chi bình phương và log-rank test đã được thực hiện trong ngôn ngữ lập trình R (www.r-project.org) [26] để đánh giá giá trị tiên lượng của *SLC22A7*. Phương pháp Wilcoxon được sử dụng để kiểm tra thứ hạng của hai nhóm dữ liệu. Trong tất cả các phân tích thống kê, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Biểu hiện protein và RNA của *SLC22A7*

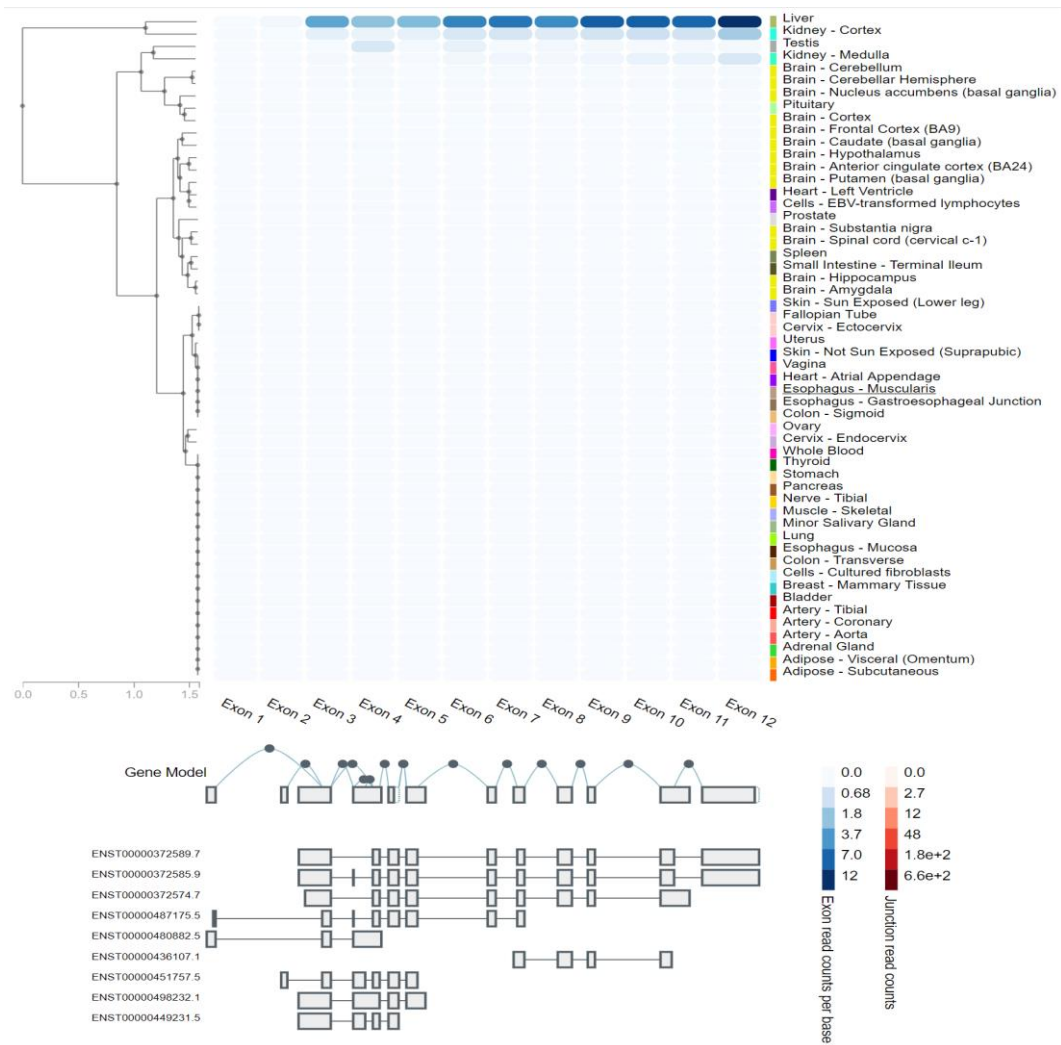
3.1.1. Biểu hiện protein và RNA của *SLC22A7* ở mức độ tế bào và mô



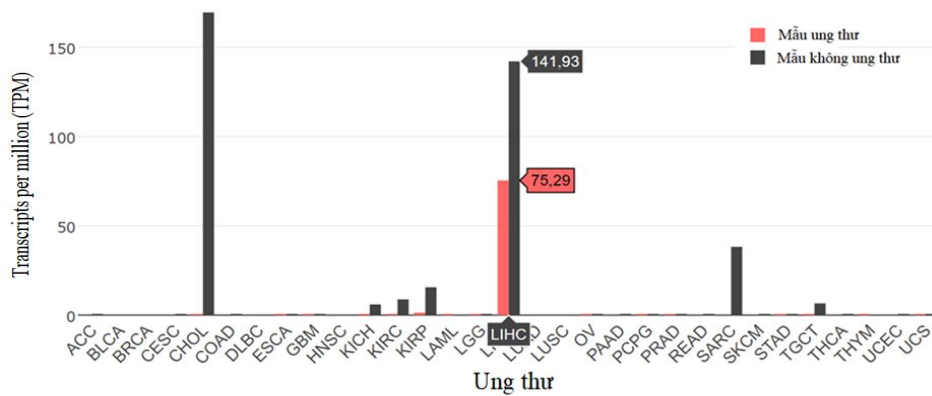
Hình 1. Biểu hiện của gen *SLC22A7* ở mức độ tế bào

Theo cơ sở dữ liệu COMPARTMENTS [17] đã phân tích từ nhiều nguồn thông tin trên các loại tế bào khác nhau, sản phẩm protein của *SLC22A7* biểu hiện cao nhất ở màng tế bào (mức biểu hiện 5), biểu hiện thấp ở ngoại bào và màng sinh chất (mức biểu hiện 2) và biểu hiện thấp nhất ở các bộ phận khác của tế bào (mức biểu hiện 1) (Hình 1). Protein OAT2 (được mã hóa bởi gen *SLC22A7*) được xác định là một protein vận chuyển anion hữu cơ đặc hiệu trong gan chuột [27]. Ban đầu protein được đặt tên là NLT và sau đó đổi tên thành OAT2 khi được chứng minh là có sự tương đồng về trình tự và sự tương đồng về chức năng với OAT1 (được mã hóa bởi gen *SLC22A6*) ở thận [12]. OAT2 vận chuyển các chất như methotrexate, prostaglandin E2, cAMP, ketoglutarate, azidodeoxythymidine, prostaglandin, azidodeoxythymidine (AZT), prostaglandin F2, tetracycline, p-amminohippat, paclitaxel và axit L-ascorbic [28-31].

Gen SLC22A7- một chỉ thị sinh học tiềm năng trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh ung thư...



Hình 3. Biểu hiện Exon của gen SLC22A7 ở các mô khác nhau trong cơ thể người

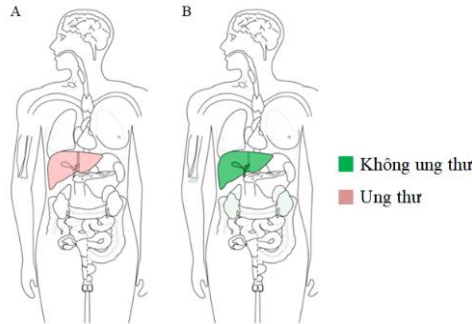


Hình 4. Biểu hiện của gen SLC22A7 trên các loại ung thư

Chú thích: LIHC: Ung thư biểu mô tế bào gan; ACC: Ung thư biểu mô tuyến thượng thận; BLCA: Ung thư biểu mô bàng quang; BRCA: Ung thư biểu mô xâm lấn vú; CESC: Ung thư biểu mô cổ tử cung và ung thư biểu mô tuyến nội tiết; CHOL: Ung thư đường mật; COAD: Ung thư biểu mô đại tràng; DLBC: Ung thư tế bào lympho B; ESCA: Ung thư biểu mô thực quản; GBM: U nguyên bào thần kinh đệm đa dạng; HNSC: Ung thư biểu mô tế

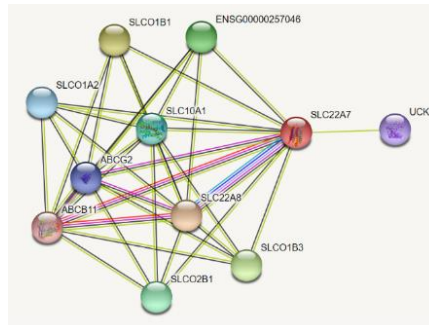
bào vảy đầu và cổ; KICH: Ung thư chromophobe thận; KIRP: Ung thư biểu mô tế bào thận; KIRP: Ung thư thận thể nhú; LAML: Bệnh bạch cầu tủy cấp tính; LGG: U thần kinh đệm; LUAD: Ung biểu mô phổi; LUSC: Ung thư biểu mô tế bào vảy phổi; OV: U nang buồng trứng; PAAD: Ung thư tuyến tụy; PCPG: U nội tiết; PRAD: Ung thư tuyến tiền liệt; READ: Ung thư trực tràng, SARC: Sarcoma; SKCM: U hắc tố da; STAD: Ung thư biểu mô dạ dày; TGCT: U tinh bào; THCA: Ung thư biểu mô tuyến giáp; THYM: U tuyến ức; UCEC: Ung thư nội mạc tử cung Corpus; USC: Ung thư từ cung carcinosarcoma.

Trên mô bệnh nhân HCC (LIHC), biểu hiện trung vị của *SLC22A7* là 75,29 TPM thấp hơn rất nhiều so với mô không ung thư là 141,93 TPM (Hình 4). *SLC22A7* biểu hiện chủ yếu ở gan và biểu hiện rất thấp ở thận, màng hoạt dịch (Hình 5). Từ đó cho thấy, *SLC22A7* là một gen đặc hiệu với bệnh HCC.



Hình 5. Biểu hiện của gen *SLC22A7* ở bệnh nhân ung thư gan (A) và không ung thư gan (B)

3.1.2. Mối tương tác protein- protein của *SLC22A7* với các protein khác



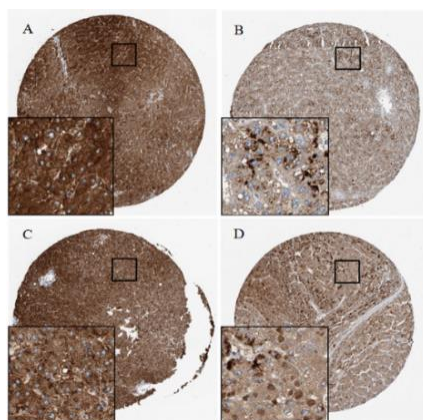
Hình 6. Mối liên hệ protein của gen *SLC22A7* với các protein khác

Protein của *SLC22A7* có mối liên hệ gần với protein được mã hóa bởi các gen như: *UCK*, *SLCO1B3*, *SLCO2B1*, *SLCO1B1*, *SLCO1A2*, *SLC22A8*, *SLC10A1*, *ABCG2*, *ABCB11*, *ENSG-00000257046* (Hình 6). Protein OAT2 (mã hóa bởi *SLC22A7*) được biểu hiện chủ yếu ở gan và thực hiện vận chuyển thuốc anion vào tế bào gan không phụ thuộc natri [30], tương tự gen *SLC10A1* mã hóa cho protein NTCP cũng biểu hiện chủ yếu ở gan và thực hiện chức năng vận chuyển xuyên màng tế bào như vận chuyển tái hấp thu acid mật vào gan nhưng phụ thuộc natri [36]. *SLC22A8* mã hóa cho protein vận chuyển OAT3 nằm ở màng đáy của thận [37], thực hiện chức năng chính là bài tiết các anion hữu cơ ở thận vào đường tiểu [38, 39]. Trong màng tế bào gan protein BSEP được mã hóa bởi *ABCB11* chịu trách nhiệm cho việc vận chuyển muối mật từ tế bào gan ra ngoài và phụ thuộc vào ATP [40]. Các mối liên hệ chính của protein được mã hóa từ *SLC22A7* đều liên quan đến vận chuyển xuyên màng tế bào và chủ yếu biểu hiện ở gan và thận.

3.2. Biểu hiện protein của gen *SLC22A7* thông qua hóa mô miễn dịch

Biểu hiện protein của *SLC22A7* thông qua phương pháp hóa mô miễn dịch cho thấy có sự khác biệt giữa mẫu mô của bệnh nhân không ung thư và bệnh nhân ung thư cho cả nam

giới và nữ giới (Hình 7). Biểu hiện *SLC22A7* cao ở người bình thường và thấp ở người ung thư biểu mô tế bào gan. Đây sẽ là dấu hiệu tốt cho việc thực hiện các chẩn đoán liên quan bệnh nhân ung thư khi dùng gen *SLC22A7* làm chỉ thị sinh học.



Hình 7. Biểu hiện của gen *SLC22A7* trên mẫu mô gan ung thư và không ung thư
 A - Bệnh nhân nữ (55 tuổi) không bị ung thư, ID 2429; B - Bệnh nhân nữ (67 tuổi) bị HCC, ID 3477;
 C - Bệnh nhân nam (54 tuổi) không bị ung thư, ID 3402; D - bệnh nhân nam (73 tuổi) bị HCC, ID 2766).
 Màu nâu là biểu hiện của *SLC22A7*. Màu xanh là nhân của tế bào.

3.3. Biểu hiện RNA của gen *SLC22A7* thông qua các thông tin lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong hồ sơ GSE14520

Biến		Tổng	Biểu hiện cao	Biểu hiện thấp	$p(x^2\text{-test})$
Số bệnh nhân (%)		242	121 (50,0)	121 (50,0)	
Tuổi	>50	117 (48,3)	60 (49,6)	57 (47,1)	0,79
	≤50	125 (51,7)	61 (50,4)	64 (52,9)	
Giới tính	Nam	211 (87,2)	101 (83,5)	110 (90,9)	0,12
	Nữ	31 (12,8)	20 (16,5)	11 (9,1)	
BCLC	0	20 (8,3)	8 (6,6)	12 (9,9)	3,90e-04
	A	152 (62,8)	90 (74,4)	62 (51,3)	
	B	24 (9,9)	7 (5,8)	17 (14,0)	
	C	29 (12,0)	7 (5,8)	22 (18,2)	
	NA	17 (7,0)	9 (7,4)	8 (6,6)	
OS	0	146 (60,3)	85 (70,2)	61 (50,4)	2,43e-03
	1	96 (39,7)	36 (29,8)	60 (49,6)	
RFS	0	106 (43,8)	65 (53,7)	41 (33,9)	2,80e-03
	1	136 (56,2)	56 (46,3)	80 (66,1)	

Chú thích: BCLC: phân loại ung thư biểu mô tế bào gan Barcelona; OS: sự sống còn; RFS: sự tái phát; p-value thu được từ phép thử x^2 -test.

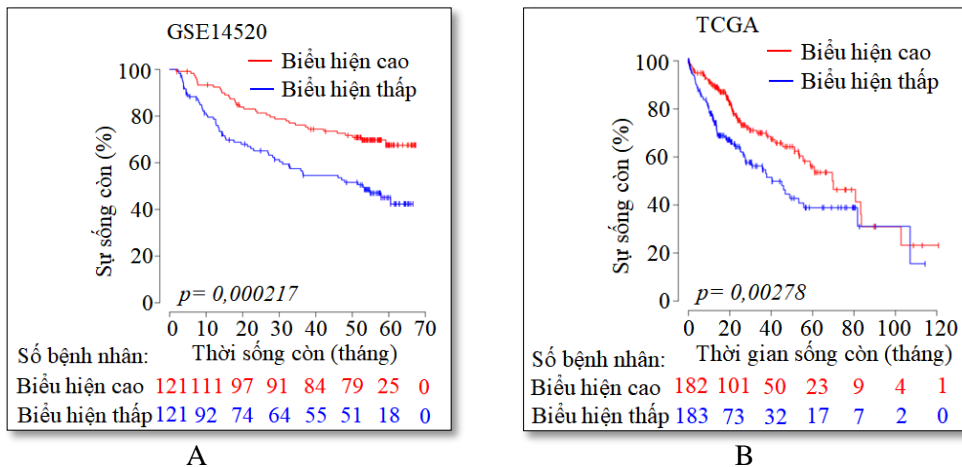
Bảng 2. Phân tích dữ liệu lâm sàng của hồ sơ GSE14520 thông qua phương pháp hồi quy đơn biến với mô hình nguy cơ tỷ lệ Cox đơn biến và đa biến

Biến	OS						RFS					
	Đơn biến			Đa biến			Đơn biến			Đa biến		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Tuổi	0,96	0,79-1,20	0,69	0,94	0,63-1,40	0,75	1,00	0,88-1,20	0,66	1,14	0,81-1,59	0,45
Giới tính	1,90	0,90-3,08	0,09	1,66	0,80-3,45	0,17	2,40	1,20-4,50	0,01	2,16	1,13-4,14	0,02
Biểu hiện	2,10	1,40-3,20	3,00e-04	2,08	1,37-3,16	5,29e-04	1,90	1,30-2,60	3,80e-04	1,76	1,24-2,48	1,25e-03

Chú thích: OS: sự sống còn; RFS: sự tái phát; HR: tỷ lệ rủi ro; CI: khoảng tin cậy.

Phương pháp kiểm định Chi bình phương đã được thực hiện để nghiên cứu mối quan hệ giữa *SLC22A7* và các thông tin lâm sàng trên hồ sơ dữ liệu GSE14520 (Bảng 1). Giới tính và độ tuổi không có mối liên quan có ý nghĩa đến biểu hiện *SLC22A7*. Phân loại BCLC, sự sống còn và sự tái phát có mối liên quan chặt với biểu hiện *SLC22A7* với mức độ tương ứng là $p = 3,90e-04$, $p = 2,43e-03$ và $p = 2,80e-03$.

Phương pháp phân tích hồi quy tỷ lệ đơn biến và đa biến Cox đã được thực hiện để tìm các mối tương quan về sự tiên lượng của *SLC22A7* và các biến lượng khác như tuổi, giới tính, trên hồ sơ GSE14520 (Bảng 2). Trong phân tích đơn biến thì độ tuổi và giới tính không có mối liên hệ với sự sống còn và tái phát. Trong phân tích đa biến thì độ tuổi không có mối liên hệ với sự sống còn và tái phát, nhưng giới tính có mối liên quan với sự tái phát (HR: 2,16; 95% CI: 1,13-4,14; $p = 0,02$). Phụ nữ có nguy tái phát cao hơn 31% so với nam giới trong các mô hình đa biến [41]. Ở những bệnh nhân được cấy ghép gan do ung thư, phụ nữ có nguy cơ tử vong tăng 14% sau 5 năm so với nam giới [42]. Giới tính thường không được quan tâm trong các quyết định điều trị, mặc dù nó ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc và hình thành bệnh ung thư gan. Chúng ta cần phải đánh giá thêm sự ảnh hưởng của hormone giới tính, thói quen sống và môi trường sống đến khả năng tiên lượng bệnh HCC.

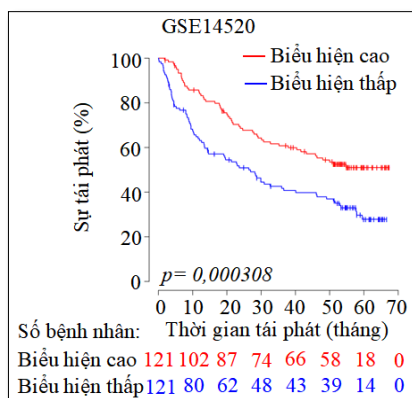


Hình 8. Phân tích biểu hiện của gen *SLC22A7* liên quan sự sống còn
A - Hồ sơ dữ liệu GSE14520. B - Hồ sơ dữ liệu TCGA

Bộ dữ liệu GSE14520 (n = 242) và TCGA (n = 365) đã được sử dụng để tiến hành phân tích mối tương quan giữa biểu hiện của gen *SLC22A7* và sự sống còn và sự tái phát. Biểu hiện của gen *SLC22A7* trong hồ sơ GSE14520 được phân loại thành nhóm biểu hiện cao (n = 121) và nhóm biểu hiện thấp (n = 121). Sau đó, phương pháp Kaplan-Meier đã được thực hiện và cho thấy biểu hiện gen *SLC22A7* có liên quan đến sự sống còn của bệnh nhân ung thư biểu mô

tế bào gan ($p = 0,000217$; Hình 8A). Bệnh nhân có biểu hiện *SLC22A7* thấp có thời gian sống ngắn hơn bệnh nhân có biểu hiện *SLC22A7* cao.

Tương tự, hồ sơ TCGA được phân loại thành nhóm biểu hiện cao ($n = 182$), biểu hiện thấp ($n = 183$) và kết quả cũng thể hiện sự liên quan của *SLC22A7* với sự sống còn ($p = 0,00278$; Hình 8B). *SLC22A7* biểu hiện thấp cho tỷ lệ sống ngắn hơn biểu hiện cao. Riêng hồ sơ GSE14520, nhóm tác giả đã phân tích thêm khía cạnh liên quan của gen *SLC22A7* với sự tái phát và các bước làm được thực hiện tương tự phân tích sự sống còn. Kết quả cho thấy *SLC22A7* cũng liên quan đến sự tái phát của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan ($p = 0,000308$, Hình 9) và những bệnh nhân biểu hiện *SLC22A7* thấp thì tỷ lệ tái phát cao hơn so với những bệnh nhân có *SLC22A7* biểu hiện cao. Biểu hiện thấp của gen *SLC22A7* liên quan mật thiết đến sự tiên lượng xấu của bệnh ung thư biểu mô tế bào gan cho cả sự sống còn và tái phát.



Hình 9. Phân tích biểu hiện gen *SLC22A7* liên quan sự tái phát của hồ sơ GSE14520

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã cho thấy cái nhìn tổng quát hơn về mối tương quan giữa biểu hiện của *SLC22A7* và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. *SLC22A7* mã hóa cho protein OAT2 biểu hiện chủ yếu ở tế bào gan. Biểu hiện mRNA của *SLC22A7* trên mẫu mô ung thư biểu mô tế bào gan thấp hơn so với trên mẫu mô không ung thư. Trong phân tích đa biến chứng tỏ *SLC22A7* là một chỉ thị sinh học độc lập có thể sử dụng trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có biểu hiện *SLC22A7* thấp hơn sẽ có thời gian sống ngắn và tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm bệnh nhân có mức độ biểu hiện *SLC22A7* cao hơn, cho thấy biểu hiện thấp của *SLC22A7* dẫn đến tiên lượng xấu cho bệnh ung thư biểu mô tế bào gan cả về sự sống còn và tái phát.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này do Trường Đại học Công nghiệp Thực phẩm TP. Hồ Chí Minh hỗ trợ và cấp kinh phí theo Hợp đồng số 145/HĐ-DCT ngày 31/12/2019.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gan L., Liu Z., Sun C. - Obesity linking to hepatocellular carcinoma: A global view, *BBA - Reviews on Cancer* **1869** (2) (2018) 97-102.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomaram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. - Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68** (6) (2018) 394-424.

3. World Health Organization - Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
4. Yang J.D., Roberts L.R. - Hepatocellular carcinoma: A global view, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **7** (2010) 448-458.
5. Bruix J., Sherman M. - Management of hepatocellular carcinoma: an update, *Hepatology* **53** (3) (2011) 1020-1022.
6. Sun C.A., Wu D.M., Lin C.C., Lu S.N, You S.L., Wang L.Y., Wu M.H., Chen C.J. - Incidence and cofactors of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma: A prospective study of 12,008 men in Taiwan, *American Journal of Epidemiology* **157** (8) (2003) 674-682.
7. Ohki T., Tateishi R., Sato T., Masuzaki R., Jun I., Goto T., Yamashiki N., Yoshida H., Kanai F., Kato N., Shina S., Yoshida H., Kawabe T., Omata M. - Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis c patients, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **6** (2008) 459-464.
8. Moriyama M., Matsumura H., Aoki Hiroshi., Shimizu T., Nakai K., Saito T., Yamagami H., Shioda A., Kaneko M., Goto I., Tanaka N., Arakawa Y. - Long-term outcome, with monitoring of platelet counts, in patients with chronic hepatitis c and liver cirrhosis after interferon therapy, *Intervirology* **46** 296-307.
9. Yan D., He Q., Chen Y., Wang L., Zhang X. - Detection of α -Fetoprotein and Glypican-3 mRNAs in the Peripheral Blood of Hepatocellular Carcinoma Patients by Using Multiple FQ-RT-PCR, *Journal of Clinical Laboratory Analysis* **25** (2011) 113-117.
10. Daniele B., Bencivenga A., Megna A.S., Tinessa V. - α -Fetoprotein and Ultrasonography Screening for Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology* **127** (2004) 108-112.
11. 11. Lai Y. - Organic anion, organic cation and zwitterion transporters of the *SLC22* and *SLC47* superfamily (OATs, OCTs, OCTNs and MATEs), *Woodhead Publishing Limited* **7** (2013) 455-631.
12. Sekine T., Cha S.H., Tsuba M., Apiwattanakul N., Nakajima N., Kanai Y., Endou H. - Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed predominantly in the liver, *FEBS Letters* **429** (1998) 179-182.
13. Burckhardt G., Burckhardt B.C. - In vitro and in vivo evidence of the importance of organic anion transporters (OATs) in drug therapy, *Handbook of Experimental Pharmacology* **201** (2011) 29-104.
14. Kudo A., Mogusghi K., Takayama T., Matsumura S., Ban D., Irie T., Ochiai T., Nakamura N., Tamaka H., Anzai N., Sakamoto M., Arii S. - Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study, *Journal of Gastroenterol* **49** (3) (2013) 502-510.
15. Tanaka S., Mogushi K., Yasen M., Ban D., Noguchi N., Irie T., Kudo A., Nakamura N., Tanaka H., Yamamoto M., Kokudo N., Takayama T., Kawasaki S., Arii S. - Oxidative stress pathways in noncancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence: a prospective, multicenter study, *Hepatology* **54** (2011) 1273-1281.
16. Yasui Y., Kudo A., Kurosaki M., Matsuda S., Muraoka M., Tamaki N., Suzuki S., H., Ueda K., Matsunaga K., Nakanishi H., Tsuchiya K, Tanaka S., Asahina Y., Enomoto N., Arri S., Izumi N. - Reduced organic anion transporter expression is a risk factor

- for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis c patients: a propensity score matching study, *Oncology* **86** (2014) 53–62.
17. Binder J.X., Frankild S.P., Tsafoou K., Stolte C., O'Donoghue S.I., Schneider R., Jensen L.J. - COMPARTMENTS: unification and visualization of protein subcellular localization evidence, *Database* **2014** (2014) 1-9.
 18. Melé M., Ferreira P.G., Reverter F., Deluca D.S., Monlong J., Sammeth M., Young T.R., Goldmann J.M., Pervouchine D.D., Sullivan T.J., Jonson R., Segrè A.V., Djebali S., Niarchou A., Wright F.A., Ardlie K.G, Guigó R. - Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals, *Research* **348** (6235) (2015) 660-665.
 19. Tang Z., Li C., Kang B., Gao G., Li C., Zhang Z. - GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses, *Nucleic Acids Research* **45** (W1) (2017) W98-W102.
 20. Hoffmann R., Valencia A. - A gene network for navigating the literature, *Nature Genetics* **36** (7) (2004) 664.
 21. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson A., Kampf C., Sjöstedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szigartyo C.A., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J.O., Hober S., Alm T., Edqvist P., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J.M, Hamsten M., Feilitzten K.V., Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., Heijne G., Nielsen J., Pontén F. - Tissue-based map of the human proteome, *Science* **347** (6220) (2015) 12604191-12604199.
 22. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U., Gross B.E., Sumer S.O., Aksoy B.A., Jacobsen A., Byrne C.J., Heuer M.L., Larsson E., Antipin Y., Reva B., Goldberg P.A., Sander C., Schultz N. - The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data, *Cancer Discov* **5** (2012) 401-404.
 23. Clough E., Barrett T. - The Gene Expression Omnibus Database, *Methods Mol Biol* **1418** (2016) 93-110.
 24. Chen X., Cheung S.T., So Samuel., Fan S.T., Barry C., Higgins J., Lai K.M., Ji J., Dudoit S., Ng I.O.L., Rijn M.V.D., Botstein D., Brow P.O. - Gene expression patterns in human liver cancers, *Molecular Biology of the Cell* **13** (2002) 1929–1939.
 25. The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein J.N., Collisson E.A., Mills G.B., Shaw K.R.M., Ozenberger B.A., Ellrott K., Shmulevich I., Sander C., Stuart J.M. - The cancer genome atlas pan-cancer analysis project, *Nature Genetics* **45** (10) (2013) 1113-1120.
 26. R Core Team - R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna (2008). Available online at <http://www.R-project.org>.
 27. Simonson G.D., Vincent A.C., Roberg K.J., Huang Y., Iwanij V. - Molecular cloning and characterization of a novel liver-specific transport protein, *Journal of Cell Science* **107** (4) (1994) 1065-1072.
 28. Bubu E., Takeda M., Narikawa S., Kobayashi Y., Yamamoto T., Cha S.H., Sekine T., Sakthisekaran D., Endou H. - Human organic anion transporters mediate the transport of tetracycline, *Japanese Journal of Pharmacology* **88** (1) (2002) 69-76.
 29. Kimura H., Takeda M., Narikawa S., Enomoto A., Ichida K., Endou H. - Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal transport of prostaglandins, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **301** (1) (2002) 293-298.

30. Kobayashi Y., Ohshiro N., Sakai R., Ohbayashi M., Kohyama N., Yamamoto T. - Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [SLC22A7]), *J Pharm Pharmacol* **57** (2005) 573-578.
31. Sun W., Wu R.R., Poelje P.D., Erion M.D. - Isolation of a family of organic anion transporters from human liver and kidney, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **283** (2001) 417-422.
32. Kobayashi Y., Hirokawa N., Ohshiro N., Sekine T., Sasaki T., Tokuyama S., Endou H., Yamamoto T. - Differential gene expression of organic anion transporters in male and female rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **290** (2002) 482-487.
33. Sekine T., Cha S.H., Endou H. - The multispecific organic anion transporter (OAT) family, *Pflügers Arch – Eur J Physiol* **440** (2000) 337-350.
34. Xu G., Bhatnagar V., Wen G., Hamilton B.A., Eraly S.A., Nigam S.K. - Analyses of coding region polymorphisms in apical and basolateral human organic anion transporter (OAT) genes [OAT1 (NKT), OAT2, OAT3, OAT4, URAT (RST)] *Rapid Communication, Kidney International* **68** (2005) 1491-1499.
35. Shin H.J., Lee C.H., Lee S.S., Song I.S., Sink J.G. - Identification of genetic polymorphisms of human OAT1 and OAT2 genes and their relationship to hOAT2 expression in human liver, *Clinica Chimica Acta* **411** (2010) 99-105.
36. Anwer M.S., Stieger B. - Sodium-dependent bile salt transporters of the *SLC10A* transporter family: more than solute transporters, *Pflugers Arch: European Journal of Physiology* **466** (1) (2014) 77-89.
37. Sweet D.H., Miller D.S., Pritchard J.B., Fujiwara Y., Beier D.R., Nigam S.K. - Impaired organic anion transport in kidney and choroid plexus of organic anion transporter 3 (Oat3 [Slc22a8]) knockout mice, *Journal of Biological Chemistry* **277** (30) (2002) 26934-26943.
38. Uwai Y., Ida H., Tsuji Y., Katsura T., Inui K. - Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by *SLC22A* family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2), *Pharmaceutical Research* **24** (4) (2007) 811-815.
39. Lai Y., Sampson K.E., Balogh, L.M., Brayman T.G., Cox S.R., Adams W.J., Kumar V., Stevens J.C. - Preclinical and clinical evidence for the collaborative transport and renal secretion of an oxazolidinone antibiotic by organic anion transporter 3 (OAT3/SLC22A8) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1/SLC47A1), *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **334** (3) (2010).
40. Meier P.J., Stieger B. - Bile salt transporters, *Annual Review Physiology* **64** (2002) 635-661.
41. Lai J.C., Verna E.C., Jr R.S.B., O'Leary J.G., Trotter J.F., Forman L.M., Duman J.D., Foster R.G., Stravitz R.T., Terrault N.A. - Hepatitis c virus infected females have a higher risk of advanced fibrosis and graft loss after liver transplantation than males, *Hepatology* **54** (2) (2011) 418-424.
42. Thuluth P.J., Guidinger M.K., Fung J.J., Johnson L.B., Pelletier S.J - Liver transplantation in the United States, 1999-2008, *American Journal of Transplantation* **10** (4p2) (2010) 1003-1019.

ABSTRACT

**SLC22A7 GENE, A POTENTIAL BIOMARKER FOR
THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

Nguyen Van Gio¹, Tran Cong Manh¹, Tran Quynh Hoa¹,
Hoang Xuan The¹, Nguyen Thi Thu Huyen¹,
Lai Dinh Bien¹, Nguyen Minh Nam^{2*}

¹*Ho Chi Minh City University of Food Industry*

²*School of Medicine - VNUHCM*

*Email: nmnam@medvnu.edu.vn

The *SLC22A7* gene belongs to the *SLC22A* family and encodes for the OAT2 protein involved in the sodium-independent transport and excretion of organic anions in the liver and kidney. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a complex disease and has a high mortality rate. Identifying biomarkers that can be used to diagnose early and prognosis of HCC is essential to reduce the burden of HCC on patients, families, and society. In this report, we used bioinformatics tools to study the expression of *SLC22A7* in the cell, on the tissues and their correlation with hepatocellular carcinoma. Our results showed that *SLC22A7* mainly expresses in the liver, especially on the membrane of liver cells. We also found that level expression of *SLC22A7* in liver cancer tissues was lower than that in non-cancer tissues. Low expression of *SLC22A7* was related to worse prognosis in patients with HCC. Taken together, we indicated that *SLC22A7* is a potential biomarker for early diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma.

Keywords: SLC22A7, biomarker, diagnosis, prognosis, cancer, HCC.