

# Biểu hiện cao của gene DIMT1 liên quan tới tiên lượng xấu và nguy cơ di căn vào xương cao trên bệnh nhân ung thư vú

Trần Quỳnh Hoa<sup>1</sup>, Võ Văn Tới<sup>2</sup>, Nguyễn Minh Nam<sup>3,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Ung thư vú thường di căn vào xương, nơi chứa các mô trong bộ xương người và các điều kiện môi trường xung quanh nó. Một khi tế bào ung thư đã di căn đến xương thì thường không thể chữa khỏi và chúng có tác động tàn phá đối với bệnh nhân. Tuy nhiên, các cơ chế phân tử cơ bản của sự di căn các tế bào ung thư đến xương vẫn chưa được hiểu rõ. Người ta vẫn chưa rõ tại sao một số bệnh nhân lại di căn, một số khác thì không, và không phải tất cả các bệnh nhân di căn đều tiến triển di căn vào xương. Vì vậy, việc tìm ra các dấu ấn sinh học để có thể xác định chính xác và tiên lượng sớm cho bệnh nhân di căn xương là cần thiết. **Phương pháp:** Thông tin lâm sàng và hồ sơ biểu hiện gen của bệnh nhân ung thư vú được lấy từ GEO, bao gồm GSE2034 (n = 286) và GSE2603 (n = 82). Các kiểm định Chi bình phương, đường cong Kaplan-Meier và các phép thử xếp hạng log được thực hiện trong môi trường R để đánh giá giá trị tiên lượng của DIMT1. Tất cả các phân tích thống kê được coi là có ý nghĩa nếu giá trị p nhỏ hơn 0,05. **Kết quả:** Kết quả cho thấy những bệnh nhân ung thư vú có mức biểu hiện DIMT1 cao có kết quả sống sót không di căn xương kém và DIMT1 là một yếu tố dự báo độc lập về di căn xương. Hơn nữa, DIMT1 cũng giúp có được những hiểu biết sâu sắc hơn về sự đa dạng của các bệnh nhân ung thư vú ba âm tính. **Kết luận:** DIMT1 là một yếu tố dự báo tiềm năng trong việc hiểu rõ hơn về sự đa dạng của ung thư vú di căn vào xương. Hơn nữa, bằng cách tích hợp với các phân nhóm phân tử khác, DIMT1 có thể phân loại thêm bệnh nhân thành hai nhóm nguy cơ, do đó giúp các quyết định điều trị rõ ràng hơn và cải thiện tiên lượng cho bệnh ung thư vú. Tóm lại, những phát hiện này cho thấy sự hữu dụng của DIMT1 như một dấu ấn sinh học trong thời đại y học được cá nhân hóa và y học chính xác.

**Từ khoá:** DIMT1, dấu ấn sinh học, chẩn đoán, tiên lượng, ung thư vú, di căn xương, di căn

<sup>1</sup>Khoa Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Công nghệ Thực phẩm Tp. HCM, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Kỹ thuật Y sinh, Trường Đại học Quốc tế, Đại học Quốc gia Tp. HCM, Việt Nam

<sup>3</sup>Khoa Y, Đại học Quốc Gia Tp. HCM, Việt Nam

## Liên hệ

**Nguyễn Minh Nam**, Khoa Y, Đại học Quốc Gia Tp. HCM, Việt Nam

Email: nmnam@medvnu.edu.vn

## Lịch sử

- Ngày nhận: 01-9-2020
- Ngày chấp nhận: 30-12-2020
- Ngày đăng: 08-02-2021

## DOI:



## Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



## GIỚI THIỆU

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và có tỉ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Ước tính có khoảng 276.480 phụ nữ được chẩn đoán mắc mới trong năm 2019<sup>1</sup>. Bệnh nhân ung thư vú thường không tử vong bởi các khối u nguyên phát mà hầu hết các bệnh nhân chết bởi tế bào ung thư di căn sang các cơ quan khác trong cơ thể<sup>2</sup>. Xương là nơi thường xuyên và nguy hiểm nhất mà tế bào ung thư vú di căn phát triển trên bệnh nhân. Thực tế có tới 70% bệnh nhân ung thư vú bị di căn vào xương<sup>3,4</sup>. Một khi tế bào ung thư đã di căn vào xương thì thường không có liệu pháp chữa trị và nó thường tàn phá bệnh nhân ghê gớm. Tại Mỹ, nơi mà khoa học và y tế phát triển bậc nhất thế giới, hàng năm có khoảng 350.000 bệnh nhân tử vong bởi ung thư di căn vào xương<sup>5</sup>. Tuy nhiên, cơ chế phân tử cơ bản của sự di căn của tế bào ung thư vào xương vẫn chưa được hiểu rõ. Đồng thời cũng chưa rõ tại sao một số bệnh nhân xuất hiện di căn trong khi một số khác lại không có và không phải tất cả các bệnh nhân đều bị di căn

vào xương. Do vậy, việc tìm ra các chỉ thị sinh học có thể chẩn đoán sớm bệnh nhân nào có nguy cơ di căn vào xương là một nhu cầu cấp thiết trong lâm sàng. Có một vài liệu pháp trúng đích được phát triển để tối ưu hoá việc chữa trị và phòng ngừa sự di căn vào xương. Ví dụ, pamidronate, zoledronate và ibandronate nhắm vào osteoclasts thông qua việc ngăn cản sự hủy tế bào xương<sup>6</sup>. Ngoài ra, kháng thể đơn dòng kháng ung thư như receptor activator NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) hiện đang được sử dụng trong điều trị lâm sàng cho các bệnh nhân di căn vào xương. RANKL làm giảm đáng kể các biến chứng và các cơn đau xương<sup>7,8</sup>. Các liệu pháp trúng đích khác cũng đang được phát triển và đang trong quá trình thử nghiệm điều trị di căn vào xương trong lâm sàng<sup>9,10</sup>. Tuy nhiên, hơn 50% bệnh nhân di căn vào xương vẫn phát triển sự tái phát di căn xương mới, biến chứng xương và bệnh vẫn tiến triển sau khi sử dụng các liệu pháp này<sup>11</sup>. Vì thế, việc dự đoán bệnh nhân nào sẽ đáp ứng tốt với một liệu pháp điều trị nhất định và tìm ra những phân tử đích mới để phát triển những liệu

**Trích dẫn bài báo này:** Hoa T Q, Tới V V, Nam N M. **Biểu hiện cao của gene DIMT1 liên quan tới tiên lượng xấu và nguy cơ di căn vào xương cao trên bệnh nhân ung thư vú.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 1(2):52-63.

pháp mới để ngăn ngừa và điều trị di căn xương là rất cần thiết.

Gene *DIM1* dimethyladenosine transferase 1 homolog (*DIMT1*) nằm trên nhiễm sắc thể 5q12.1 và mã hoá cho một protein gồm 313 amino acid. *DIMT1* có vai trò cấu trúc trong sự hình thành 18S rRNA và sinh tổng hợp protein. Đồng thời, nó cũng có chức năng xúc tác trong việc tổng hợp protein và điều hoà sự dịch mã được chính xác<sup>12</sup>. Những nghiên cứu về gene này còn hạn chế, đặc biệt là vai trò của nó trong sự hình thành và phát triển của các loại ung thư. Cho tới nay chỉ có hai nghiên cứu chứng minh mối liên quan của gene này trong ung thư. Nghiên cứu thứ nhất được thực hiện trên bệnh đa u tủy (multiple myeloma) bởi Sho và cộng sự. Họ kết luận rằng *DIMT1* có vai trò như một oncogen tiềm năng và biểu hiện của nó làm gia tăng sự tiến triển của bệnh đa u tủy. Đồng thời, họ cũng cho rằng *DIMT1* là một chỉ thị chẩn đoán và một đích mới cho việc điều trị tất cả các loại đa u tủy mặc dù là cơ chế chính xác của *DIMT1* trong sự hình thành bệnh đa u tủy chưa được chứng minh<sup>13</sup>. Nghiên cứu thứ hai được thực hiện bởi Liu và cộng sự trên ung thư dạ dày. Họ phát hiện ra rằng *DIMT1* biểu hiện cao ở các khối u ung thư dạ dày và sự biểu hiện cao này thúc đẩy các khối u xâm lấn, di căn vào hạch lympho, và di căn sang các cơ quan khác. *DIMT1* được cho là một đích mới cho chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư dạ dày<sup>14</sup>. Vai trò và mối liên quan giữa biểu hiện *DIMT1* và sự phát triển của ung thư vú cũng như nguy cơ ung thư vú di căn vào xương vẫn chưa được khám phá và là một chủ đề hấp dẫn cần được nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm hiểu mối tương quan của gene *DIMT1* với nguy cơ di căn vào di căn vào xương của bệnh nhân ung thư vú. Chúng tôi phát hiện ra rằng ở những bệnh nhân ung thư vú có mức độ biểu hiện của gene *DIMT1* cao thì có nguy cơ bị di căn và di căn vào xương cao hơn những bệnh nhân có biểu hiện gene này thấp hơn. Ngoài ra, khi kết hợp với các đặc điểm lâm sàng khác, mức độ biểu hiện của gene *DIMT1* có thể phân loại bệnh nhân thành những nhóm nhỏ hơn giúp việc cá nhân hoá trong điều trị được tiến hành dễ dàng hơn. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng chứng minh được *DIMT1* là một chỉ thị tốt cho việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ di căn vào xương.

## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu.

### Các bệnh nhân và hồ sơ biểu hiện gene

Hồ sơ biểu hiện gene và các thông tin lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú được tải về từ cơ sở dữ liệu

National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Tiêu chí để chọn lọc dữ liệu cho nghiên cứu là dữ liệu phải chứa thông tin về thời gian di căn vào xương của bệnh nhân ung thư vú. Dữ liệu sau khi tải về sẽ được đồng hoá và chuyển thành dạng log2. Hai nhóm dữ liệu đủ điều kiện được chọn nghiên cứu là GSE2034<sup>15</sup> và GSE2603<sup>16</sup>. Những bệnh nhân từ hai dữ liệu trên mà không có thông tin về di căn vào xương cũng được loại bỏ. Như vậy tổng bệnh nhân được nghiên cứu là 386 bệnh nhân (Bảng 1).

### Biểu hiện gene *DIMT1* và mối tương quan của gene *DIMT1* với sự di căn và di căn vào xương trên bệnh nhân ung thư vú

Dữ liệu GSE2603 có 82 bệnh nhân và dữ liệu GSE2034 có 286 bệnh nhân. Các bệnh nhân được chia thành hai nhóm dựa vào mức độ biểu hiện mRNA của gene *DIMT1*. Bệnh nhân được chia vào nhóm có biểu hiện cao (hay thấp) khi mức độ biểu hiện mRNA của gene *DIMT1* của bệnh nhân đó cao hơn (hay thấp hơn) giá trị trung vị của mức độ biểu hiện mRNA *DIMT1* trên tất cả các bệnh nhân của từng bộ dữ liệu. Sau đó, hai nhóm bệnh nhân này được dùng để phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier. Mô hình Cox proportional hazard regression đơn biến và kiểm nghiệm log-rank được dùng để đánh giá mối tương quan giữa sự biểu hiện của gene *DIMT1* với sự di căn và di căn vào xương trên các bệnh nhân ung thư vú.

### Mối tương quan của gene *DIMT1* với các đặc điểm bệnh học lâm sàng

Đường cong Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích tỷ lệ sống còn của hai nhóm bệnh nhân trên từng đặc điểm bệnh học lâm sàng. Các phương pháp Chi-square và log-rank được sử dụng để đánh giá nguy cơ di căn và nguy cơ di căn vào xương. Các yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sự di căn vào xương, thời gian di căn được phân tích bằng hồi quy tỷ lệ Cox đa biến để đánh giá các yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến các yếu tố trên. Các đồng biến được phân tích bao gồm: tuổi, tình trạng ER, PR, và mức độ biểu hiện của gene *DIMT1*.

### Phân tích sự tương tác và mối liên hệ của *DIMT1* với các gene và protein khác

Tương tác giữa gene *DIMT1* và các gene khác được xây dựng trên cơ sở dữ liệu GeneMANIA (<https://genemania.org/>)<sup>17</sup>. Các gene được tìm kiếm dựa trên dữ liệu liên kết chức năng bao gồm các tương tác di truyền và protein, các con đường tín hiệu, sự đồng

**Bảng 1: Mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện của gene DIMT1 trong các mô ung thư vú và các đặc điểm bệnh học lâm sàng khác**

Biến số	GSE2603					GSE2034				
	Tổng	DIMI cao	DIMI Thấp	p ( $\chi^2$ -test)	Tổng	DIMI cao	DIMI Thấp	p ( $\chi^2$ -test)		
Số bệnh nhân (%)	82	41 (50,00)	41 (50,00)		286	143 (50,00)	143 (50,00)			
Tuổi (trung vị là 54,5)	41 (50,00)	21 (25,61)	20 (24,39)	0,049	NA	NA	NA			
	41 (50,00)	20 (24,39)	21 (25,61)		NA	NA	NA			
ER	36 (43,90)	20 (24,39)	16 (19,51)	0,52	36 (12,59)	41 (14,34)	0,59			
	46 (56,10)	21 (25,61)	25 (30,49)		107 (37,41)	102 (35,66)				
PR	46 (56,10)	21 (25,61)	25 (30,49)	0,52	NA	NA	NA			
	36 (43,90)	20 (24,39)	16 (19,51)		NA	NA	NA			
HER2	58 (70,73)	38 (46,34)	36 (43,90)	0,71	NA	NA	NA			
	18 (22,00)	3 (3,66)	5 (6,10)		NA	NA	NA			
Di căn vào xương	68 (82,93)	28 (34,15)	40 (48,78)	0,0005	217 (75,87)	101 (35,31)	116 (40,56)	0,048		
	14 (17,07)	13 (15,85)	1 (1,22)		69 (24,13)	42 (14,69)	27 (9,44)			

Ghi chú: NA: không có thông tin (Not available). ER: Estrogen receptor. PR: Progesterone receptor. HER2: human epidermal growth factor receptor 2.

biểu hiện, vị trí biểu hiện và sự tương đồng về các domain protein. Các thông số phân tích được cài đặt theo mặc định.

Tương tác protein-protein được dự đoán dựa trên dữ liệu Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) v10.0 (<http://www.string-db.org/>)<sup>18</sup>. Mỗi liên hệ giữa các protein được xây dựng dựa trên các chứng cứ thực nghiệm và đồng biểu hiện với độ tin cậy cao nhất.

### Phương pháp xử lý thống kê

Biểu đồ Kaplan-Meier, kiểm nghiệm Chi bình phương và log-rank được thực hiện trong ngôn ngữ lập trình R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) để đánh giá giá trị tiên lượng của *DIMT1*. Trong tất cả các phân tích thống kê, giá trị *p* nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

## KẾT QUẢ

### Biểu hiện gene *DIMT1* cao liên quan tới thời gian di căn và di căn vào xương ngắn hơn trên bệnh nhân ung thư vú

Để tìm hiểu biểu hiện của gene *DIMT1* có liên quan tới sự di căn và di căn vào xương hay không, phân tích sống còn bằng Kaplan Meier được sử dụng trên bệnh nhân ung thư vú đã được chia thành hai nhóm có biểu hiện gene *DIMT1* cao và thấp. Kết quả được trình bày ở Hình 1A cho thấy gene *DIMT1* có quan hệ có ý nghĩa tới sự di căn của bệnh nhân ung thư. Bệnh nhân có biểu hiện gene *DIMT1* cao hơn thì thời gian di căn ngắn hơn một cách có ý nghĩa. Hazard ratio giữa nhóm bệnh nhân có biểu hiện gene *DIMT1* cao so với nhóm bệnh nhân có biểu hiện gene *DIMT1* thấp là 7,69. Có nghĩa là bệnh nhân có biểu hiện gene *DIMT1* cao có nguy cơ di căn cao gấp 7,69 lần so với nhóm biểu hiện thấp. Ngoài ra, biểu hiện của gene *DIMT1* cũng có mối liên quan có ý nghĩa tới sự di căn vào xương của bệnh nhân ung thư vú. Bệnh nhân có biểu hiện gene *DIMT1* cao có thời gian di căn vào xương ngắn hơn và nguy cơ di căn vào xương cao hơn 16,70 lần trên dữ liệu GSE2603 (Hình 1B) và 1,70 lần trên dữ liệu GSE2034 (Hình 1C) so với nhóm biểu hiện thấp. Từ các kết quả trên cho thấy biểu hiện của gene *DIMT1* có liên quan tới thời gian và nguy cơ di căn nói chung và di căn vào xương nói riêng trên bệnh nhân ung thư vú.

### Mối tương quan của gene *DIMT1* với các đặc điểm bệnh học lâm sàng

Kết quả phân tích ở Bảng 1 cho thấy biểu hiện của gene *DIMT1* không có mối quan hệ có ý nghĩa với tình trạng các hormone ER, PR và HER2 trên bệnh nhân ( $p > 0,05$ ). Tuổi có giá trị *p* nằm ở đường biên

có ý nghĩa ( $p = 0,049$ ). Trong khi đó, gene *DIMT1* có mối tương quan có ý nghĩa với sự di căn vào xương của bệnh nhân ung thư vú ( $p = 0,0005$  và  $p = 0,048$  trên dữ liệu GSE2603 và GSE2034). Thêm vào đó, sự biểu hiện của gene *DIMT1* có thể chia bệnh nhân thành những nhóm nhỏ có ý nghĩa khi kết hợp với các đặc điểm lâm sàng khác. Như trình bày ở Hình 2, gene *DIMT1* có thể phân bệnh nhân ER-, ER+, HER-, và PR-thành những nhóm có nguy cơ và thời gian di căn vào xương khác biệt có ý nghĩa. Tuy nhiên, gene này không phân tách thành công các bệnh nhân ở nhóm HER+ và PR+ (Hình 2D và Hình 2F). Điều đặc biệt là gene *DIMT1* có thể chia bệnh nhân ba âm tính (triple negative) (Hình 3) và các bệnh nhân ở những nhóm tuổi khác nhau (Hình 4) thành hai nhóm có ý nghĩa. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc điều trị ung thư vú di căn vào xương.

### Gene *DIMT1* có vai trò là một chỉ thị chẩn đoán độc lập nguy cơ ung thư vú di căn vào xương

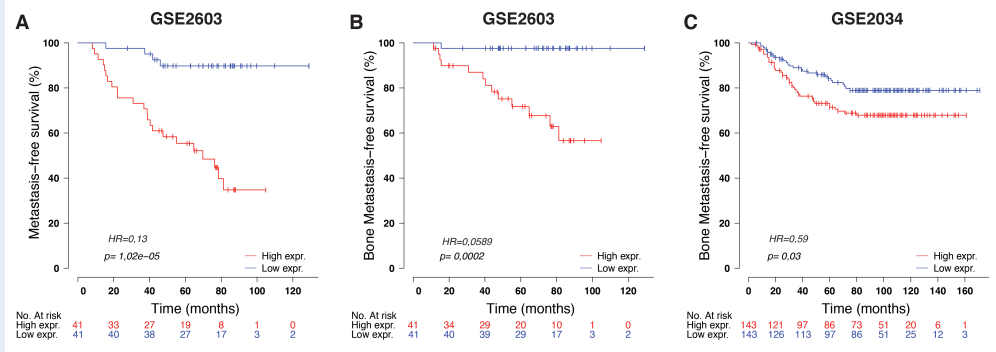
Để xác định gene *DIMT1* có phải là một chỉ thị chẩn đoán độc lập nguy cơ ung thư vú di căn vào xương hay không, chúng tôi tiến hành các phân tích hồi quy tỷ lệ Cox đa biến. Các đồng biến được phân tích bao gồm: tuổi, tình trạng ER, PR và mức độ biểu hiện của gene *DIMT1* được đưa vào mô hình để đánh giá các yếu tố quan đến khả năng tiên lượng độc lập của gene *DIMT1*. Kết quả phân tích cho thấy các yếu tố tuổi, tình trạng ER và PR không có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy tỷ lệ Cox đa biến (Hình 5). Trong khi mức độ biểu hiện có giá trị *p* rất nhỏ ( $p = 0,005$ ) và sự khác biệt Hazard ratio rất cao ( $HR = 0,047$ ). Những kết quả này chứng tỏ gene *DIMT1* là một chỉ thị sinh học độc lập cho việc chẩn đoán nguy cơ di căn vào xương trên bệnh nhân ung thư vú.

### Tương tác và quan hệ của *DIMT1* với các gene và protein khác

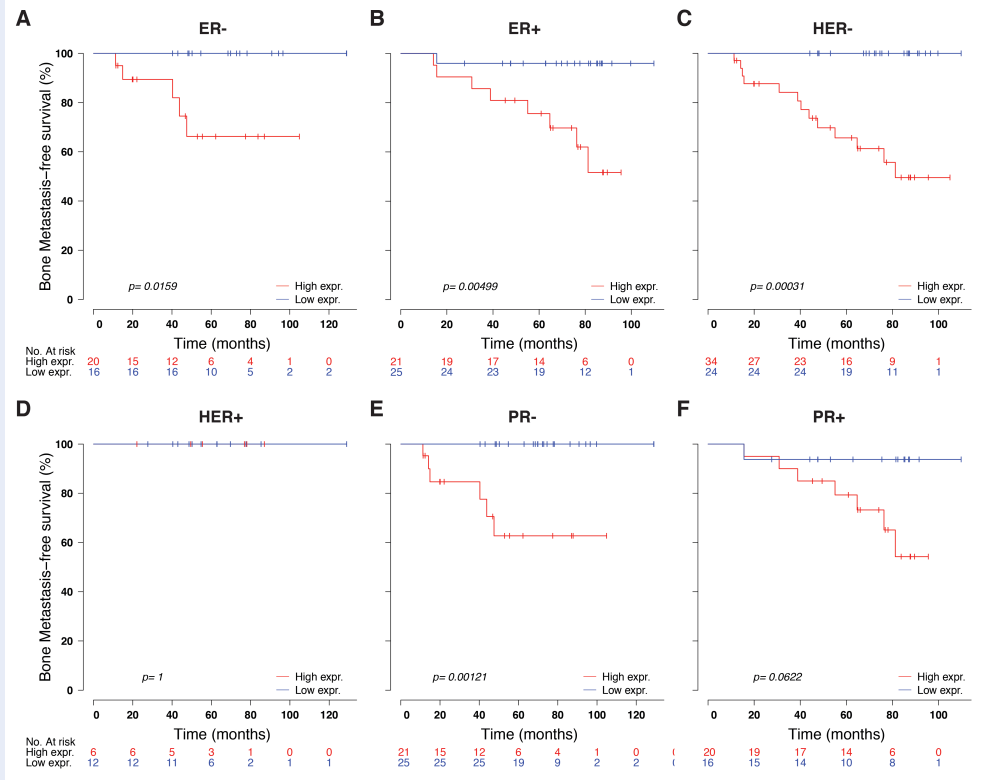
Tương tác và quan hệ của *DIMT1* với các gene và protein khác được trình bày ở Hình 6. Về mặt gene, gene *DIMT1* có mối quan hệ với 20 gene khác. Trong đó, các gene *BYSL*, *TFB1M*, *TFB2M*, *PNO1* và *BR1X1* có mối tương tác gần (Hình 6A). Về mặt tương tác protein, *DIMT1* có tương tác với 10 protein khác, bao gồm *BYSL*, *BR1X1*, *NIFK*, *DDX52*, *GRWD1*, *DDX55*, *NIP7*, *KRR1*, *TSR1* và *PNO1* (Hình 6B).

## THẢO LUẬN

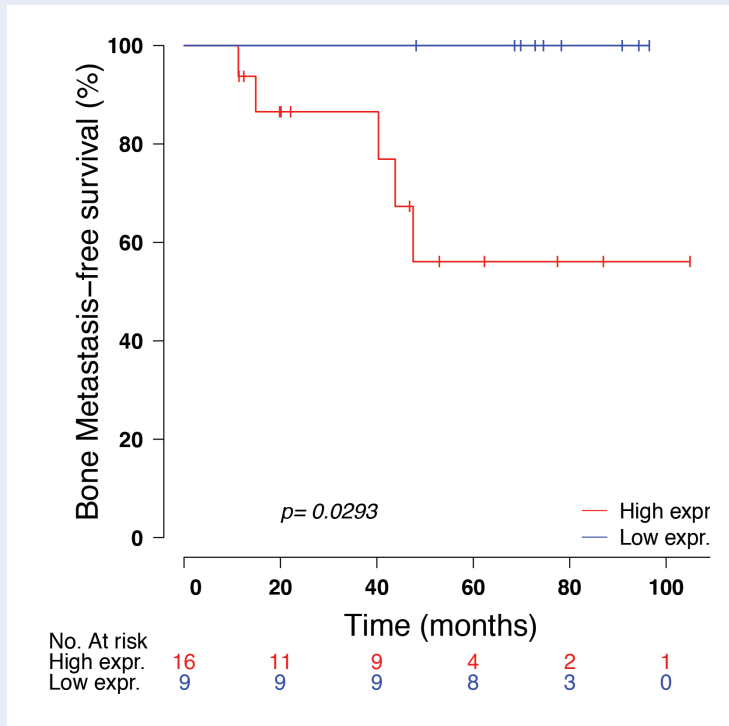
Trong nghiên cứu này chúng tôi đã chứng minh gene *DIMT1* có mối quan hệ có ý nghĩa với nguy cơ và thời gian di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú và



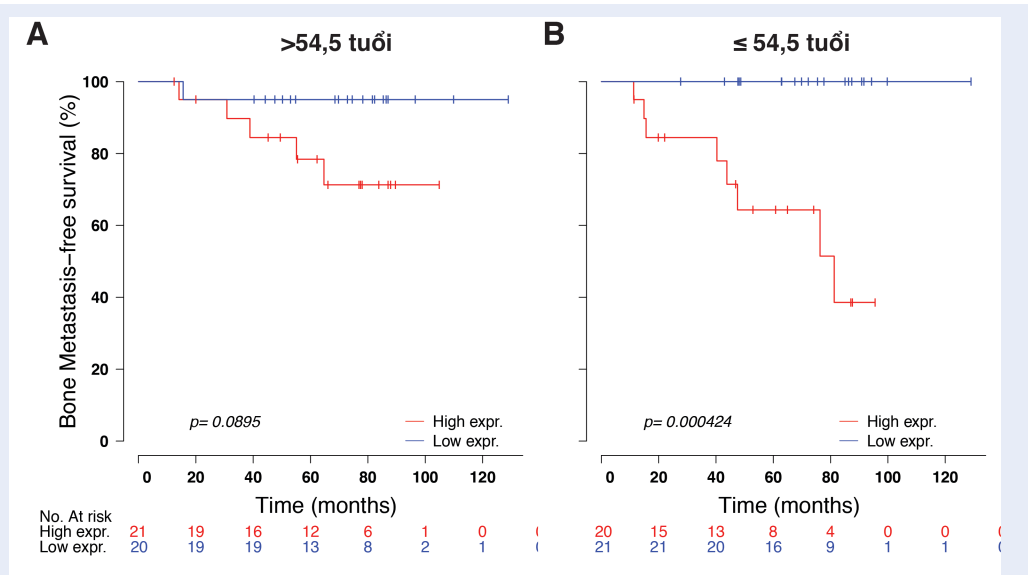
**Hình 1: Biểu hiện cao của gene *DIMT1* liên quan tới tiên lượng xấu trong di căn và di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú.** (A) đường cong Kaplan Meier của sự di căn ở hai nhóm bệnh nhân ung thư vú dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên dữ liệu GSE2603. (B) đường cong Kaplan Meier của sự di căn vào xương ở hai nhóm bệnh nhân ung thư vú dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên dữ liệu GSE2603. (C) đường cong Kaplan Meier của sự di căn vào xương ở nhóm hai bệnh nhân ung thư vú dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên dữ liệu GSE2034. Giá trị p được tính dựa vào kiến định log-rank.



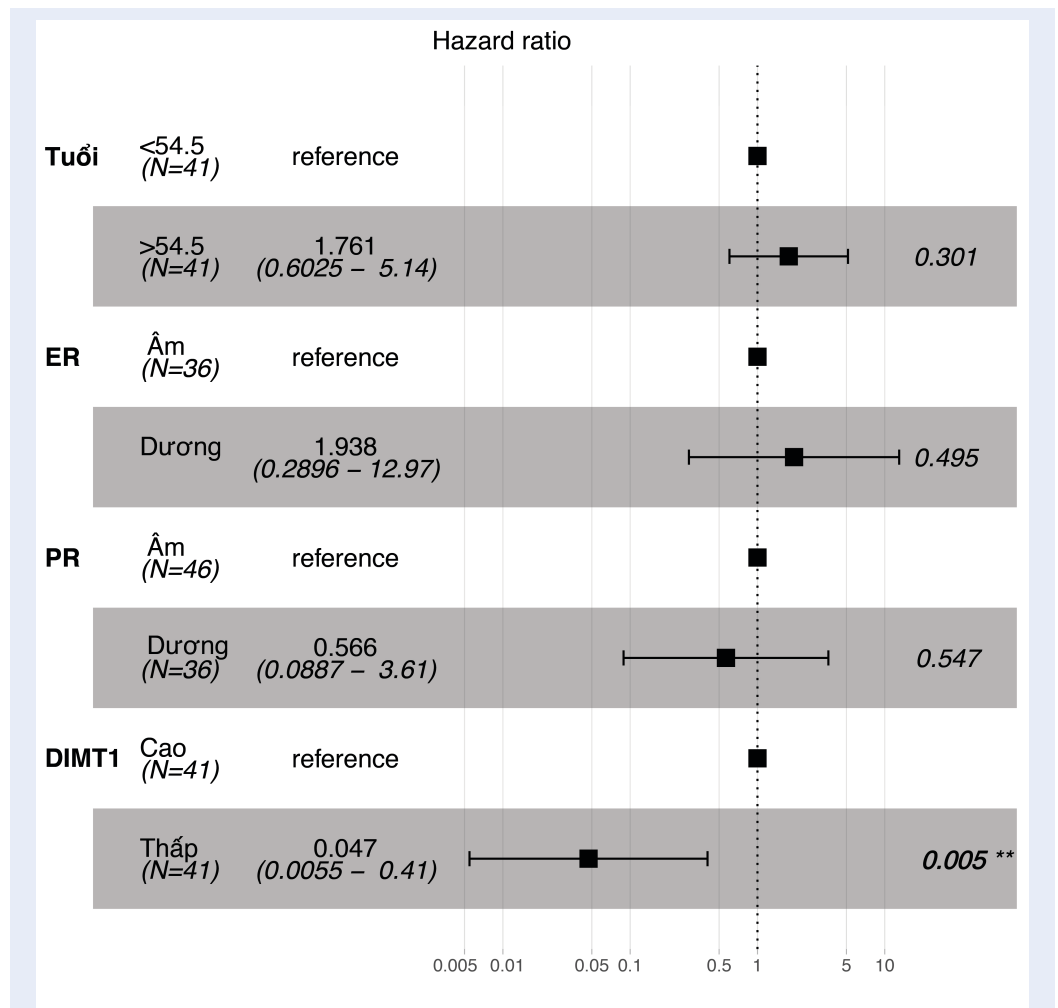
**Hình 2: Mối tương quan giữa biểu hiện của gene *DIMT1* với các đặc điểm bệnh học lâm sàng và sự di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú.** Đường cong Kaplan Meier của sự di căn vào xương dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên bệnh nhân ung thư vú có ER- (A), ER+ (B), HER- (C), HER+ (D), PR- (E) và PR+ (F). Giá trị p được tính dựa vào kiến định log-rank.



**Hình 3:** Mối tương quan giữa biểu hiện của gene *DIMT1* ở các bệnh nhân ung thư vú ba âm tính. Đường cong Kaplan Meier của sự di căn vào xương dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên bệnh nhân ung thư vú ba âm tính. Giá trị p được tính dựa vào kiểm định log-rank.



**Hình 4:** Mối tương quan giữa biểu hiện của gene *DIMT1* trên các bệnh nhân ung thư vú ở hai nhóm tuổi khác nhau. Đường cong Kaplan Meier của sự di căn vào xương dựa vào biểu hiện của *DIMT1* trên bệnh nhân ung thư vú ở hai nhóm tuổi lớn hơn (A) và nhỏ hơn (B) trung vị tuổi của các bệnh nhân. Giá trị p được tính dựa vào kiểm định log-rank.



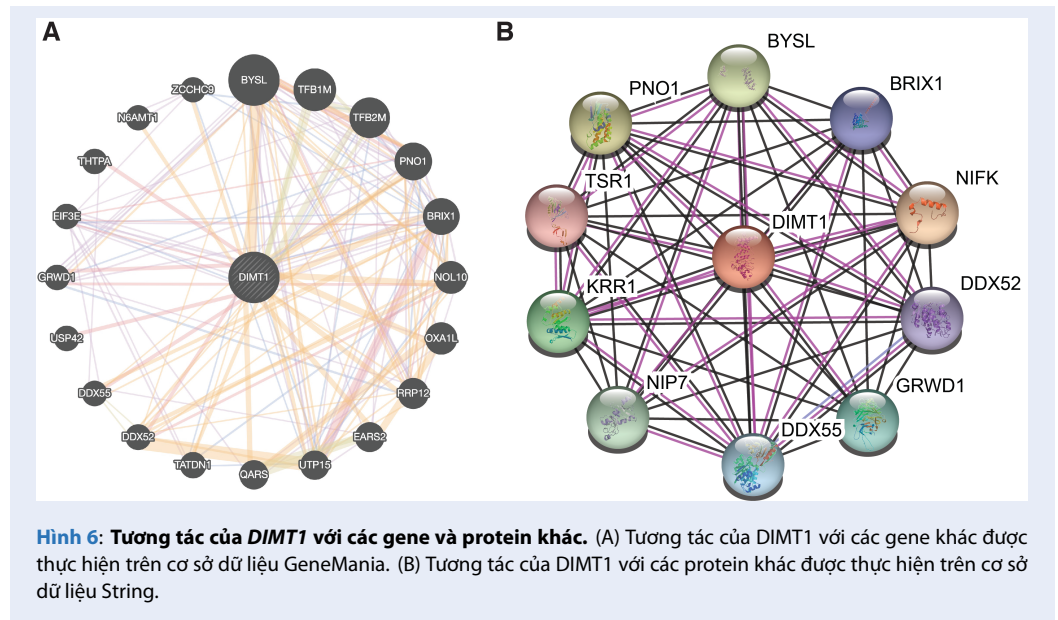
**Hình 5: Phân tích hồi quy rủi ro tỷ lệ cox đa biến của các thông tin lâm sàng và biểu hiện gene DIMT1.** Reference là nhóm được chọn để đối chiếu. N là số bệnh nhân trong từng nhóm. Giá trị hazard ratio trong ngoặc là giá trị trong ngưỡng 95%.

gene *DIMT1* là một chỉ thị tiềm năng trong việc chẩn đoán và tiên lượng ung thư di căn vào xương. Điều này nói lên sự hữu dụng của *DIMT1* trong thời đại ý học chính xác. Đồng thời, gene này cũng có thể là một đích mới cho việc phát triển thuốc, phương pháp trị liệu và ngăn ngừa quá trình di căn vào xương của bệnh nhân ung thư vú.

Di căn vào xương đã được chứng minh là có tỉ lệ cao nhất trong những năm đầu tiên sau khi bệnh nhân được chẩn đoán bị ung thư vú<sup>19</sup>. Điều đó chứng tỏ việc chẩn đoán sớm nguy cơ ung thư vú di căn vào xương có ý nghĩa quan trọng. Các chỉ thị chẩn đoán hiện nay như sự di căn vào hạch bạch huyết, kích thích khối u nguyên phát, giai đoạn và thụ thể estrogen dự đoán kém nguy cơ di căn của từng bệnh nhân<sup>2</sup>. Do đó, nhiều phụ nữ đã bị điều trị mặc dù họ không có

nguy cơ di căn vì rằng chỉ 40% bệnh nhân tái phát và chết bởi ung thư vú di căn trong khi hơn 80% trong số họ được hoá trị<sup>2</sup>. Biểu hiện gene có thể là công cụ chẩn đoán chính xác nguy cơ di căn của từng bệnh nhân<sup>2,4,20,21</sup>. Thêm vào đó, khả năng di căn của tế bào ung thư vú là một đặc tính di truyền<sup>22,23</sup> và các khối ung nguyên khởi chứa hồ sơ biểu hiện gene tương tự như các tế bào di căn<sup>23,24</sup>. Như vậy, có thể sử dụng hồ sơ biểu hiện gene của tế bào khối u nguyên phát để tìm kiếm các chỉ thị và dùng nó để chẩn đoán và tiên lượng sớm sự di căn.

Cho tới nay, đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của các gene khác nhau tới ung thư vú di căn vào xương và việc sử dụng nó như một chỉ thị để chẩn đoán di căn. Ví dụ như *MMP1* và *HMG1A1* được chỉ ra là ở mức biểu hiện cao chúng thúc đẩy các tế bào ung thư



xâm lấn và di căn, đồng thời thúc đẩy nguy cơ di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú<sup>20,25,26</sup>. HMGGA2 có vai trò như một yếu tố điều khiển sự di căn trong ung thư vú<sup>27</sup>. Biểu hiện cao của LCN2 trong ung thư vú làm gia tăng sự xâm lấn và di căn của tế bào ung thư vú<sup>28</sup>. Nhiều gene như MMP1, HMGGA2, và LCN2 được đề xuất như những đích tiềm năng để phát triển liệu pháp phòng ngừa ung thư vú di căn vào xương<sup>25,27,28</sup>. Ngoài ra, MMP1 được cho là một chỉ thị sinh học hứa hẹn cho việc dự đoán liệu pháp của sự di căn vào xương<sup>25</sup>. Mặc dù vậy, cho tới giờ chưa có chỉ thị nào được đưa vào ứng dụng trong thực hành lâm sàng chẩn đoán nguy cơ di căn vào xương. Và rằng, ung thư có sự đa hình rất cao, có nghĩa là cùng một loại ung thư nhưng những bệnh nhân khác nhau có thể có nguy cơ tái phát, di căn và đáp ứng điều trị khác nhau nên việc tìm ra chỉ thị có thể chia bệnh nhân thành từng nhóm nhỏ có những đặc trưng riêng có ý nghĩa rất lớn trong quản lý bệnh và điều trị bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tìm ra mối tương quan giữa gene *DIMT1* và nguy cơ di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú, đồng thời chứng minh gene này là một chỉ thị độc lập trong chẩn đoán tiên lượng di căn vào xương. Hơn nữa, khi kết hợp với các đặc điểm lâm sàng khác, gene này có thể chia bệnh nhân thành những nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa về nguy cơ di căn vào xương giúp việc điều trị hiệu quả hơn. Đặc biệt, gene *DIMT1* có thể chia những bệnh nhân ba âm tính, là những bệnh nhân có nguy cơ di căn cao, tiên lượng xấu và khó phân loại nhỏ hơn, thành hai nhóm khác biệt. Đây là một đóng góp tích cực trong thời đại y học chính xác và y học cá nhân hoá. Việc

này sẽ giúp chọn đúng bệnh nhân có nguy cơ cao để điều trị và giúp những bệnh nhân nguy cơ thấp không phải gánh chịu những khó khăn về thể chất, tinh thần và kinh tế trong việc hoá trị phòng ngừa nguy cơ di căn vào xương. Tình trạng thụ thể ER và PR đã được chứng minh không chỉ là các yếu tố tiên lượng chính và độc lập của ung thư vú ở giai đoạn sớm mà còn có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn những liệu pháp phù hợp trong điều trị bệnh ung thư vú<sup>29,30</sup>. Tuy nhiên, chúng không phải là yếu tố tốt cho việc dự đoán nguy cơ di căn của từng bệnh nhân ung thư vú<sup>2</sup>. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng thấy tuổi, tình trạng thụ thể ER và PR không phải là một chỉ thị độc lập trong chẩn đoán tiên lượng ung thư vú di căn vào xương. Có thể là các yếu tố này chỉ có giá trị tiên lượng ở giai đoạn sớm của bệnh ung thư vú, trong khi di căn vào xương xuất hiện ở giai đoạn muộn. Hơn nữa, ung thư vú di căn vào xương cũng chỉ là một trường hợp cụ thể và đặc biệt của ung thư vú di căn. Dù vậy, vẫn cần có những nghiên cứu ở qui mô lớn với nhiều bệnh nhân hơn để đánh giá vai trò của các yếu tố này trong việc tiên lượng của ung thư vú ở giai đoạn muộn, đặc biệt là giai đoạn di căn và di căn vào xương. Một vài gene và protein tương tác với DIMT1 đã được nghiên cứu trên các ung thư khác nhau. Ví dụ như PNO1 và GRWD1 thúc đẩy sự phát triển của ung thư phổi thông qua con đường tín hiệu Notch<sup>31,32</sup>. NIFK làm gia tăng sự tiến triển của ung thư phổi trong quá trình di căn qua TCF4/ $\beta$ -catenin<sup>33</sup>. TFB2M đóng vai trò như một oncogen kích thích sự tăng sinh và di căn của tế bào ung thư gan bằng cách kích hoạt



tín hiệu ROS–Akt–NF- $\kappa$ B<sup>34</sup>. Ngoài ra, DIMT1 còn tương tác với các gene và protein mới mà vai trò và chức năng của chúng trong ung thư chưa được biết rõ như BRX1, BYSL, DDX52, DDX55, NIP7, KRR1, và TSR1. Điều này mở ra các chủ đề nghiên cứu mới về vai trò và chức năng của các gene này trong ung thư nói chung và trong ung thư vú di căn vào xương nói riêng.

Khi ung thư đã di căn vào xương thì không có liệu pháp điều trị và bệnh nhân sẽ rất đau đớn<sup>5</sup>. Nghiên cứu này mở ra một hướng mới tiềm năng trong việc phát triển liệu pháp điều trị và ngăn ngừa di căn vào xương trên bệnh nhân ung thư vú. Trong đó, DIMT1 là một đích tiềm năng. Vì rằng DIMT1 biểu hiện cao làm tăng nguy cơ và rút ngắn thời gian ung thư vú di căn vào xương nên việc phát triển các chất ức chế DIMT1 là một hướng triển vọng trong điều trị và phòng ngừa ung thư vú di căn vào xương. Bên cạnh đó, những gene và protein tương tác với DIMT1 cũng có thể là những đích có tiềm năng lớn trong trị liệu và phòng tránh di căn.

Sự gia tăng quá trình sinh tổng hợp ribosome có vai trò thiết yếu trong sự tăng sinh và phát triển của tế bào ung thư<sup>35</sup>. Do đó các chất ức chế sinh tổng hợp ribosome được quan tâm phát triển thành liệu pháp điều trị ung thư mà ít tác dụng phụ gây độc trên gene hơn các liệu pháp thông thường<sup>35,36</sup>. Một số chất như actinomycin D, CX-5461, CX-3543 và BMH-21, có tác dụng ức chế sinh tổng hợp ribosome ở mức độ tổng hợp rRNA thông qua việc ức chế RNA polymerase I có thể kim hãm và tiêu diệt tế bào ung thư<sup>35</sup>. Trong đó, CX-5461 đang được thử nghiệm lâm sàng tại Canada ở phase I trên bệnh nhân ung thư vú ở giai đoạn muộn, di căn hoặc tái phát có khối u bị mất BRCA1/2 (NCT02719977). CX-3543 đã qua thử nghiệm lâm sàng phase II trên bệnh nhân ung thư tế bào thần kinh đệm và ung thư bạch huyết<sup>35,36</sup>. DIMT1 có vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ribosome<sup>12</sup>. Vì vậy tìm ra chất ức chế DIMT1 có thể là một liệu pháp điều trị tiềm năng không chỉ cho bệnh nhân ung thư vú di căn vào xương mà còn trên những bệnh nhân bị các loại ung thư khác thông qua việc ức chế sinh tổng hợp ribosome.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi chứng minh được mối tương quan của gene DIMT1 với nguy cơ và thời gian di căn và di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú. Trong đó, những bệnh nhân có gene DIMT1 biểu hiện cao có nguy cơ di căn vào xương cao hơn và thời gian di căn nhanh hơn những bệnh nhân có biểu hiện gene này thấp. DIMT1 không chỉ là chỉ thị sinh học độc

lập trong chẩn đoán nguy cơ di căn vào xương ở bệnh nhân ung thư vú mà còn là đích mới giúp phát triển liệu pháp phòng ngừa và điều trị di căn vào xương. DIMT1 còn giúp cho chúng ta có một cái nhìn sâu hơn về tính đa dạng của bệnh nhân ung thư vú, đặc biệt là những bệnh nhân ba âm tính. Điều này cho thấy DIMT1 có tiềm năng ứng dụng to lớn trong thời đại của y học chính xác và y học cá nhân hoá.

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

DIMT1: DIM1 dimethyladenosine transferase 1 homolog  
ER: Estrogen receptor.  
HER2: human epidermal growth factor receptor 2.  
HR: Hazard ratio  
mRNA: messenger RNA  
PR: Progesterone receptor.  
RANKL: receptor activator NF- $\kappa$ B ligand

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết rằng không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

## ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Các tác giả cùng đóng góp ý tưởng phát triển nghiên cứu này. Võ Văn Tới, Trần Quỳnh Hoa và Nguyễn Minh Nam tìm kiếm và sàng lọc dữ liệu. Nguyễn Minh Nam tổng hợp, xử lý thống kê, vẽ hình và bảng. Các tác giả cùng phân tích và giải thích kết quả. Nguyễn Minh Nam viết bản thảo. Các tác giả cùng chỉnh sửa và hoàn thiện bản thảo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. PMID: 31912902. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
2. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(8):591–602. PMID: 16056258. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1670>.
3. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer.* 2006;6:179. PMID: 16824210. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-179>.
4. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Koster J, van de Vijver MJ. A novel gene expression signature for bone metastasis in breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(2):249–259. PMID: 26965286. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3741-z>.
5. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):584–593. PMID: 12154351. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc867>.
6. Holen I, Coleman RE. Bisphosphonates as treatment of bone metastases. *Curr Pharm Des.* 2010;16(11):1262–1271. PMID: 20166976. Available from: <https://doi.org/10.2174/138161210791034003>.

7. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer*. 2016;53:75–83. PMID: 26693901. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.011>.
8. Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyantov D, et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3497–3507. PMID: 23975226. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1932-2>.
9. Takayama K, Inoue T, Narita S, Maita S, Huang M, Numakura K, et al. Inhibition of the RANK/RANKL signaling with osteoprotegerin prevents castration-induced acceleration of bone metastasis in castration-insensitive prostate cancer. *Cancer Lett*. 2017;397:103–110. PMID: 28373003. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.034>.
10. Takahashi S. [Anti-RANKL antibody for treatment of patients with bone metastasis from breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39(1):89–94.
11. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411–425. PMID: 21593787. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc3055>.
12. Shen H, Stoute J, Liu KF. Structural and catalytic roles of the human 18S rRNA methyltransferases DIMT1 in ribosome assembly and translation. *J Biol Chem*. 2020;295(34):12058–12070. PMID: 32616653. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014236>.
13. Ikeda S, Kitadate A, Abe F, Saitoh H, Michishita Y, Hatano Y, et al. Hypoxia-inducible microRNA-210 regulates the DIMT1-IRF4 oncogenic axis in multiple myeloma. *Cancer Sci*. 2017;108(4):641–652. PMID: 28164410. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.13183>.
14. Liu G, Peng X, Cai Y, Cheng A, Zha L, Wang Z. DIMT1 overexpression correlates with progression and prognosis in gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2017;70:35–42. PMID: 28601661. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.02.034>.
15. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9460):671–679. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17947-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17947-1).
16. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*. 2005;436(7050):518–524. PMID: 16049480. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature03799>.
17. Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, Zuberi K, Badrawi R, Chao P, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:W214–W220. PMID: 20576703. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq537>.
18. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D607–D13. PMID: 30476243. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>.
19. Parkes A, Clifton K, Al-Awadhi A, Oke O, Warneke CL, Litton JK, et al. Characterization of bone only metastasis patients with respect to tumor subtypes. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:2. PMID: 29387785. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0054-x>.
20. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*. 2003;3(6):537–549. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00132-6](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00132-6).
21. Priedigkeit N, Watters RJ, Lucas PC, Basudan A, Bhargava R, Horne W, et al. Exome-capture RNA sequencing of decade-old breast cancers and matched decalcified bone metastases. *JCI Insight*. 2017;2(17). PMID: 28878133.
22. Smid M, Wang Y, Klijn JG, Sieuwerts AM, Zhang Y, Atkins D, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2261–2267. PMID: 16636340. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.8802>.
23. Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(26):15901–15905. PMID: 14665696. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2634067100>.
24. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet*. 2003;33(1):49–54. PMID: 12469122. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng1060>.
25. Lu X, Wang Q, Hu G, Van Poznak C, Fleisher M, Reiss M, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. *Genes Dev*. 2009;23(16):1882–1894. PMID: 19608765. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.1824809>.
26. Pegoraro S, Ros G, Piazza S, Sommaggio R, Ciani Y, Rosato A, et al. HMGAI1 promotes metastatic processes in basal-like breast cancer regulating EMT and stemness. *Oncotarget*. 2013;4(8):1293–1308. PMID: 23945276. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1136>.
27. Sun M, Song CX, Huang H, Frankenberger CA, Sankarasharma D, Gomes S, et al. HMG2/TET1/HOXA9 signaling pathway regulates breast cancer growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9920–9925. PMID: 23716660. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1305172110>.
28. Oren B, Urosecvic J, Mertens C, Mora J, Guiu M, Gomis RR, et al. Tumour stroma-derived lipocalin-2 promotes breast cancer metastasis. *J Pathol*. 2016;239(3):274–285. PMID: 27038000. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.4724>.
29. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918160. PMID: 31899528. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18160>.
30. Oh H, Eliassen AH, Beck AH, Rosner B, Schnitt SJ, Collins LC, et al. Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:39. PMID: 28979927. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41523-017-0041-7>.
31. Liu D, Lin L, Wang Y, Chen L, He Y, Luo Y, et al. PNO1, which is negatively regulated by miR-340-5p, promotes lung adenocarcinoma progression through Notch signaling pathway. *Oncogenesis*. 2020;9(5):58. PMID: 32483111. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41389-020-0241-0>.
32. Wang Q, Ren H, Xu Y, Jiang J, Wudu M, Liu Z, et al. GRWD1 promotes cell proliferation and migration in non-small cell lung cancer by activating the Notch pathway. *Exp Cell Res*. 2020;387(2):111806. PMID: 31891681. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111806>.
33. Lin TC, Su CY, Wu PY, Lai TC, Pan WA, Jan YH, et al. The nucleolar protein NIFK promotes cancer progression via CK1alpha/beta-catenin in metastasis and Ki-67-dependent cell proliferation. *Elife*. 2016;5. PMID: 26984280. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.11288>.
34. Geng X, Geng Z, Li H, Zhang Y, Li J, Chang H. Over-expression of TFB2M facilitates cell growth and metastasis via activating ROS-Akt-NF-kappaB signalling in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2020;40(7):1756–1769. PMID: 32174027. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14440>.
35. Catez F, Dalla Venezia N, Marcel V, Zorbas C, Lafontaine DLJ, Diaz JJ. Ribosome biogenesis: An emerging drug-gable pathway for cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2019;159:74–81. PMID: 30468711. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.014>.

36. Pelletier J, Thomas G, Volarevic S. Ribosome biogenesis in cancer: new players and therapeutic avenues. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(1):51–63. PMID: 29192214. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.104>.

# High expression of DIMT1 correlates with poor prognosis and high risk of bone metastasis in breast cancer patients

Tran Quynh Hoa<sup>1</sup>, Vo Van Toi<sup>2</sup>, Nguyen Minh Nam<sup>3,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, Ho Chi Minh City University of Food Industry, Vietnam

<sup>2</sup>School of Biomedical Engineering, International University, Vietnam National University, Ho Chi Minh, Vietnam

<sup>3</sup>School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

## Correspondence

**Nguyen Minh Nam**, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: nmnam@medvnu.edu.vn

## History

- Received: 01-9-2020
- Accepted: 30-12-2020
- Published: 08-2-2021

DOI :



## Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer often metastasizes to the bone that is the big reservoir of available tissue contained within the human skeleton and the environmental conditions surrounding it. Once cancer cells have metastasized to bone, they are generally incurable and have devastating effects on patients. However, the underlying molecular mechanisms of cancer metastasis to bone are poorly understood. It is still not clear why some patients metastasize, others do not, and not all metastatic patients progress bone metastasis. So, there is a clinical need to investigate the biomarkers that could accurately identify early prognostic prediction for patients with bone metastasis.

**Methods:** Clinical information and gene expression profiles from breast cancer patients were retrieved from GEO, including GSE2034 (n=286) and GSE2603 (n=82). Chi-square, Kaplan-Meier curves, and log-rank tests were performed in the R environment to evaluate the prognostic value of *DIMT1*. All statistical analyses were considered significant if a value of less than 0.05.

**Results:** We found that breast cancer patients with high expression levels of *DIMT1* had poor bone metastasis-free survival outcomes and suggested *DIMT1* as an independent predictor of bone metastasis. Moreover, *DIMT1* also helps to obtain greater insights into the heterogeneity of breast cancer patients with triple-negative.

**Conclusion:** *DIMT1* is a potential predictor in gaining insights into the heterogeneous landscape of bone metastatic. Moreover, by integrating into the molecular subtypes, *DIMT1* can further sub-classify patients into two risk groups, thereby enabling more informed therapeutic decisions and improved prognostics for breast cancer. Together, these findings indicate the general utility of *DIMT1* as a biomarker in the age of personalized and precision medicine.

**Key words:** DIMT1, biomarker, diagnosis, prognosis, breast cancer, bone metastasis, metastasis

Cite this article : Hoa T Q, Toi V V, Nam N M. High expression of DIMT1 correlates with poor prognosis and high risk of bone metastasis in breast cancer patients. *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 1(2):52-63.