

# Tăng biểu hiện của gene SET nuclear proto-oncogene liên quan tới sự tái phát sớm và tiên lượng xấu trên bệnh nhân ung thư gan

Nguyễn Văn Gió<sup>1</sup>, Trần Công Mạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Lâm<sup>1</sup>, Trần Quỳnh Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Nam<sup>2,\*</sup>



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

## TÓM TẮT

**Mục đích:** Ung thư biểu mô tế bào gan 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 ung thư biểu mô tế bào gan gây ra cho bệnh nhân, gia đình và xã hội. **Phương pháp:** Phương pháp tin sinh học được dùng để nghiên cứu sự biểu hiện của gen SET nuclear proto-oncogene (*SET*) trong tế bào, trên các mô, đồng thời tìm mối tương quan của *SET* với bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Các dữ liệu từ các cơ sở dữ liệu mở được sử dụng như: Kaplan-Meier Plotter, STRING, TIMER, UALCAN, The Cancer Genome Atlas database và Gene Expression Omnibus. **Kết quả:** Biểu hiện mRNA và protein của *SET* ở mẫu mô ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn mẫu mô gan không ung thư trên cả nam giới và nữ giới. Gen *SET* là một yếu tố độc lập cho việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có biểu hiện gen *SET* cao có thời gian sống còn và sống không tái phát ngắn hơn nhóm bệnh nhân có mức độ biểu hiện *SET* thấp. Biểu hiện của *SET* có sự tương quan có ý nghĩa với tế bào B, tế bào T CD8+, tế bào T CD4+, đại thực bào, bạch cầu trung tính và đặc biệt là tế bào đuôi gai trong mô ung thư biểu mô tế bào gan. **Kết luận:** Biểu hiện cao của *SET* liên quan tới sự tiên lượng xấu trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Nghiên cứu này chứng tỏ rằng *SET* là một chỉ thị sinh học tiềm năng trong việc chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. <sup>1-45</sup>

**Từ khoá:** SET, chỉ thị sinh học, chẩn đoán sớm, tiên lượng, ung thư, ung thư gan, HCC, ung thư biểu mô tế bào gan

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

<sup>2</sup>Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia Tp. HCM, Việt Nam

## Liên hệ

**Nguyễn Minh Nam**, Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia Tp. HCM, Việt Nam

Email: nmnam@medvnu.edu.vn

## Lịch sử

- Ngày nhận: 25-10-2020
- Ngày chấp nhận: 22-3-2021
- Ngày đăng: 15-4-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i1.451



## 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.



## MỞ ĐẦU

Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới trong năm 2018, bệnh ung thư gan đứng vị trí thứ sáu về số ca mắc mới và đứng thứ tư về số ca tử vong trong số 36 loại ung thư trên thế giới<sup>1</sup>. Cụ thể hơn, ung thư gan có hơn 841.000 trường hợp mắc mới và 782.000 trường hợp tử vong trong năm 2018 và được dự đoán sẽ có hơn một triệu ca tử vong do ung thư gan gây ra trong năm 2030<sup>1,2</sup>. Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất, chiếm hơn 75% tổng số các trường hợp mắc ung thư gan<sup>1</sup>. Nhiều yếu tố nguy cơ gây UTBMTBG đã được xác định, trong đó xơ gan do lạm dụng thức uống có cồn, bệnh gan nhiễm mỡ, nhiễm vi rút viêm gan C và D là các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất<sup>3,4</sup>. Hiện nay việc chuẩn đoán và phát hiện sớm UTBMTBG còn nhiều hạn chế bởi căn nguyên phức tạp của bệnh này<sup>5</sup>. Phần lớn các bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTBMTBG ở giai đoạn muộn dẫn đến tỷ lệ sống sót sau 5 năm chỉ 10,1%<sup>6</sup>, nếu các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm thì tỷ lệ sống sót sau 5 năm với sự can thiệp của phẫu thuật là >93%<sup>7</sup>. Như vậy, việc phát hiện sớm UTBMTBG là một yếu

tố rất là quan trọng trong việc tăng hiệu quả điều trị và tăng tỷ lệ sống cho bệnh nhân.

Hiện nay, các phương pháp chính trong việc sàng lọc và chẩn đoán UTBMTBG là chẩn đoán hình ảnh (ví dụ: chụp CT hoặc RMI) và xét nghiệm hàm lượng  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)<sup>8</sup>. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều thách thức để phân biệt các UTBMTBG ở giai đoạn sớm với các nốt xơ gan bằng chẩn đoán hình ảnh khi kích thước khối u rất nhỏ (<2cm)<sup>9</sup>. Mặc dù hàm lượng AFP trong huyết thanh từ lâu đã được sử dụng làm chỉ thị sinh học để sàng lọc và chẩn đoán UTBMTBG, nhưng AFP không phải là dấu ấn sinh học đặc hiệu cho UTBMTBG<sup>10</sup>. Gần đây, AFP đã bị loại khỏi các hướng dẫn giám sát UTBMTBG của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ do có độ nhạy thấp (độ nhạy chỉ đạt từ 18–60%)<sup>11,12</sup>. Bên cạnh đó, nhiều chỉ thị sinh học khác cũng đã được xác định như: glypican 3 (GPC3), Golgi protein-73 (GP73), descarboxyprothrombin (DCP), glutamic pyruvic transaminase-(GPT) và gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu ở UTBMTBG vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt là độ nhạy rất kém ở giai đoạn sớm (khi khối

**Trích dẫn bài báo này:** Gió N V, Mạnh T C, Lâm N V, Hoa T Q, Nam N M. Tăng biểu hiện của gene SET nuclear proto-oncogene liên quan tới sự tái phát sớm và tiên lượng xấu trên bệnh nhân ung thư gan. *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):110-121.

u <2 cm)<sup>13-15</sup>. Do đó, việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học mới trong chẩn đoán sớm và tiên lượng chính xác UTBMTBG là rất cần thiết.

Gen *SET* nuclear proto-oncogene (*SET*), còn được gọi với các tên khác như I2PP2A, PHAP-II hay TAF-I $\beta$ <sup>16</sup>. *SET* nằm ở nhiễm sắc thể số 9 với kích thước 12.977 bp và sản phẩm protein của *SET* có kích thước khoảng 39 kDa<sup>17-19</sup>. *SET* mã hóa cho một protein đa chức năng tham gia vào nhiều quá trình sinh học như: lắp ráp nucleosome, liên kết histone, kiểm soát chu kỳ tế bào, cell migration, phiên mã gen, apoptosis và đặc biệt là tác nhân gây ra các khối u<sup>18-20</sup>. *SET* là chất ức chế nội sinh mạnh của protein phosphatase 2A (PP2A)<sup>21</sup>. Trong khi đó, PP2A là một chất ức chế khối u quan trọng và điều chỉnh nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu gây ung thư<sup>22</sup>. Điều này chỉ ra rằng, hoạt động gây ung thư của *SET* có thể được thực hiện bởi việc ức chế PP2A<sup>23</sup>. Do đó, *SET* có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy hoặc ngăn chặn sự phát triển của ung thư<sup>20</sup>. Để hiểu thêm về các chức năng, cơ chế và sự liên quan của *SET* với UTBMTBG. Chúng tôi đã tiến hành phân tích mức độ biểu hiện, vai trò và phân bố của gen này trong các mô, cơ quan và tiên lượng trong bệnh nhân UTBMTBG.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Biểu hiện protein của gen *SET* thông qua hóa mô miễn dịch

Cơ sở dữ liệu Human Protein Atlas<sup>24</sup> (<https://www.proteinatlas.org/>) được sử dụng để khảo sát mức độ biểu hiện protein của *SET* trên mẫu mô tế bào gan không ung thư và mô ung thư gan. Sự biểu hiện được đánh giá thông qua việc so sánh kết quả hóa mô miễn dịch của mẫu mô không ung thư và ung thư biểu mô tế bào gan từ The Tissue Atlas và The Pathology Atlas.

### Đánh giá biểu hiện của gen *SET* và khả năng tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tế bào gan

Cơ sở dữ liệu Kaplan-Meier Plotter<sup>25</sup> (<http://kmplo.t.com/analysis>) có thể phân tích và đánh giá sự ảnh hưởng của 54.675 gen đối với sự sống còn và sống còn không tái phát thông qua 10.461 mẫu ung thư trên cơ sở dữ liệu TCGA. Mối liên quan giữa biểu hiện *SET* với sự sống còn và sống còn không tái phát của bệnh nhân ung thư gan đã được phân tích bằng Kaplan-Meier Plotter.

Cơ sở dữ liệu UALCAN<sup>26</sup> (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) được sử dụng để phân tích các mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của *SET* với khả năng sống còn của các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và không ung thư thông qua các biến như: ung

thư và không ung thư, chủng tộc, giới tính, độ tuổi, giai đoạn ung thư và mức độ biệt hóa khối u.

Hồ sơ GSE14520<sup>27</sup> từ cơ sở dữ liệu Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) đã được phân tích để kiểm định lại mối liên quan giữa biểu hiện *SET* với sự sống còn của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Phương pháp robust multi-array được thực hiện để chuyển dữ liệu biểu hiện gen về dạng đã được tính trung vị. 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. Đường cong Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích tỷ lệ sống của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Các phương pháp Chi bình phương và log-rank test đã được sử dụng để đánh giá nguy cơ sống còn và sống còn không tái phát. 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 của bệnh nhân và thời gian tái phát. Các đồng biến liên quan đến biểu hiện *SET* được phân tích bao gồm: tuổi, giới tính và giai đoạn ung thư gan theo phân loại Barcelona (BCLC). Ngoài ra, sự sống còn không tái phát của UTBMTBG cũng được phân tích với các bước làm tương tự như phân tích sự sống còn để đánh giá thêm mối liên hệ của *SET* với sự sống còn không tái phát.

### Phân tích mối tương tác protein – protein của *SET*

Mối tương tác protein-protein của *SET* sẽ được khảo sát thông qua cơ sở dữ liệu STRING<sup>28</sup> (<http://www.stringdb.org/>). 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.

### Phân tích sự biểu hiện của *SET* trong mô ung thư, không ung thư và tế bào miễn dịch

Cơ sở dữ liệu TIMER<sup>29</sup> (<https://cistrome.shinyapps.io/timer>) được sử dụng để phân tích mối liên hệ của *SET* với sự đồng nhất (là tỷ lệ phần trăm của tế bào ác tính trong khối u) của khối u và các tế bào miễn dịch như: tế bào B, tế bào T CD4<sup>+</sup>, tế bào T CD8<sup>+</sup>, đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào đuôi gai trong UTBMTBG thông qua mối liên kết với cơ sở dữ liệu TCGA.

### Phương pháp thống kê

Phương pháp Kaplan-Meier, t-test, Chi bình phương và log-rank test đã được thực hiện để kiểm tra ý nghĩa thống kê và đánh giá giá trị tiên lượng của *SET* trong các phân tích bằng ngôn ngữ lập trình R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org))

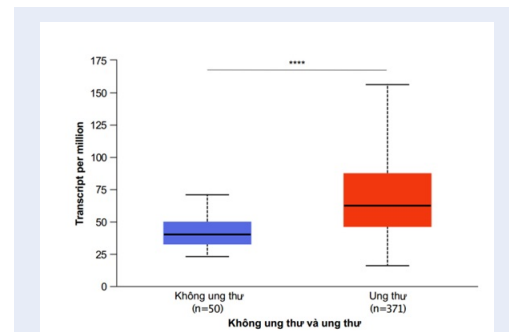
ject.org). Phương pháp Wilcoxon được sử dụng để kiểm tra thứ hạng của hai nhóm dữ liệu.

Các mối tương quan trong biểu hiện gen được đánh giá bằng cách sử dụng các phép thử tương quan của Spearman để xác định ý nghĩa thống kê và độ mạnh của mối tương quan được xác định bằng cách làm theo hướng dẫn cho giá trị tuyệt đối: 0,00 - 0,19, rất yếu; 0,20 - 0,39, yếu; 0,40 - 0,59, trung bình; 0,60 - 0,79, mạnh và 0,80 - 1,00, rất mạnh. Giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## KẾT QUẢ

### Sự khác biệt về biểu hiện mRNA và protein SET giữa tế bào ung thư biểu mô gan và mô không ung thư

Cơ sở dữ liệu UALCAN đã được sử dụng để phân tích mức độ biểu hiện mRNA của SET trên các mẫu mô từ bệnh nhân UTBMTBG và không ung thư thông. Kết quả trong Hình 1 cho thấy, biểu hiện mRNA của SET có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,0001$ ) giữa nhóm bệnh nhân UTBMTBG (TPM trung vị là 62,45) và nhóm không ung thư (TPM trung vị là 40,78).



**Hình 1:** Biểu hiện mRNA của SET trên mẫu mô UTBMTBG và không ung thư. \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ , \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ ; ns, khác biệt không có ý nghĩa.  $P < 0,05$  sự khác biệt có ý nghĩa.

Về mặt biểu hiện protein, biểu hiện của protein SET trên mẫu mô không ung thư và UTBMTBG có sự khác biệt rõ rệt (Hình 2). Ở mẫu mô không ung thư, hình thái tế bào có sự đồng nhất và có màu nâu nhạt (do mẫu mô có biểu hiện SET thấp, dẫn đến số lượng liên kết giữa SET - kháng thể HPA063683 được hình thành rất ít nên sau khi nhuộm cho kết quả màu nâu nhạt) trên cả nam giới và nữ giới. Ở mẫu mô UTBMTBG, hình thái tế bào không đồng nhất và có màu nâu đậm (do mẫu mô có biểu hiện SET cao dẫn đến số lượng liên kết giữa SET - kháng thể HPA063683 được hình thành rất nhiều nên sau khi nhuộm cho kết quả màu nâu đậm).

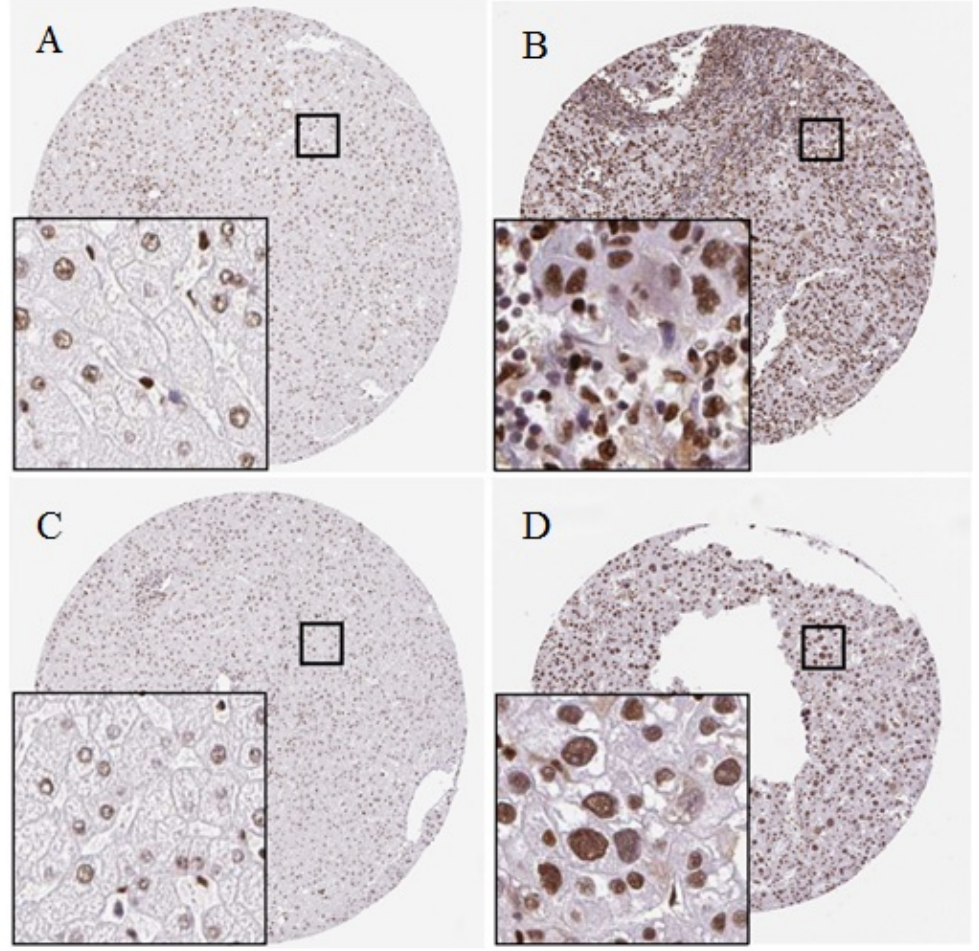
### Biểu hiện của SET có liên quan đến thời gian sống còn toàn bộ (OS) và sống còn không tái phát (RFS) của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Cơ sở dữ liệu Kaplan-Meier Plotter được dùng để phân tích mối tương quan giữa biểu hiện của SET với sự sống còn và sống còn không tái phát thông qua cơ sở dữ liệu TCGA. Kết quả cho thấy biểu hiện của SET có liên quan có ý nghĩa với sự sống còn ( $p = 3,90e-04$ ; Hình 3A) và sống còn không tái phát ( $p = 4,80e-03$ ; Hình 3B). Nhóm bệnh nhân có biểu hiện gen SET cao có thời gian sống còn và sống còn không tái phát ngắn hơn nhóm biểu hiện thấp.

Tập dữ liệu GSE14520 ( $n = 242$ ) đã được sử dụng để tiến hành phân tích mối tương quan giữa biểu hiện của SET với sự sống còn và sống còn không tái phát của bệnh nhân UTBMTBG. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm: nhóm biểu hiện cao ( $n = 121$ ) và nhóm biểu hiện thấp ( $n = 121$ ) dựa vào trung vị mức độ biểu hiện của SET. Dựa vào phân tích Kaplan-Meier cho thấy, biểu hiện SET có liên quan đến sự sống còn của bệnh nhân UTBMTBG ( $p = 6,36e-04$ ; Hình 3C). Bệnh nhân có biểu hiện SET cao có thời gian sống ngắn hơn bệnh nhân có biểu hiện SET thấp. Chúng tôi đã phân tích thêm khía cạnh liên quan của SET với sự sống còn không tái phát và các bước làm được thực hiện tương tự phân tích sự sống còn. Kết quả cho thấy SET cũng liên quan đến sự sống còn không tái phát của bệnh nhân UTBMTBG ( $p = 1,33e-02$ , Hình 3D) và những bệnh nhân biểu hiện SET cao có thời gian sống còn không tái phát ngắn hơn những bệnh nhân có SET biểu hiện thấp. Nhìn chung, biểu hiện cao của SET liên quan mật thiết đến sự tiên lượng xấu của bệnh UTBMTBG cho cả sự sống còn và sống còn không tái phát.

### Biểu hiện của mRNA và protein SET là yếu tố tiên lượng độc lập của ung thư biểu mô tế bào gan

Cơ sở dữ liệu UALCAN đã được dùng để phân tích xác định mối liên hệ giữa mức độ biểu hiện của SET với khả năng sống sót của các bệnh nhân UTBMTBG và không ung thư thông qua các biến như: ung thư và không ung thư, chủng tộc, giới tính, độ tuổi, giai đoạn ung thư và mức độ khối u. Kết quả được trình bày ở Hình 4. Biểu hiện cao của SET không có sự khác biệt giữa giới tính nam và giới tính nữ (Hình 4A). Biểu hiện của SET không có sự khác biệt giữa độ tuổi từ 21 - 40 tuổi so với 41 - 60 tuổi, 61 - 80 tuổi so với 80 - 100 tuổi, 21 - 40 tuổi so với 80 - 100 tuổi, chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 41 - 60 tuổi so với 61 - 80 tuổi ( $p < 0,05$ ) và tất cả các độ tuổi đều có sự khác biệt



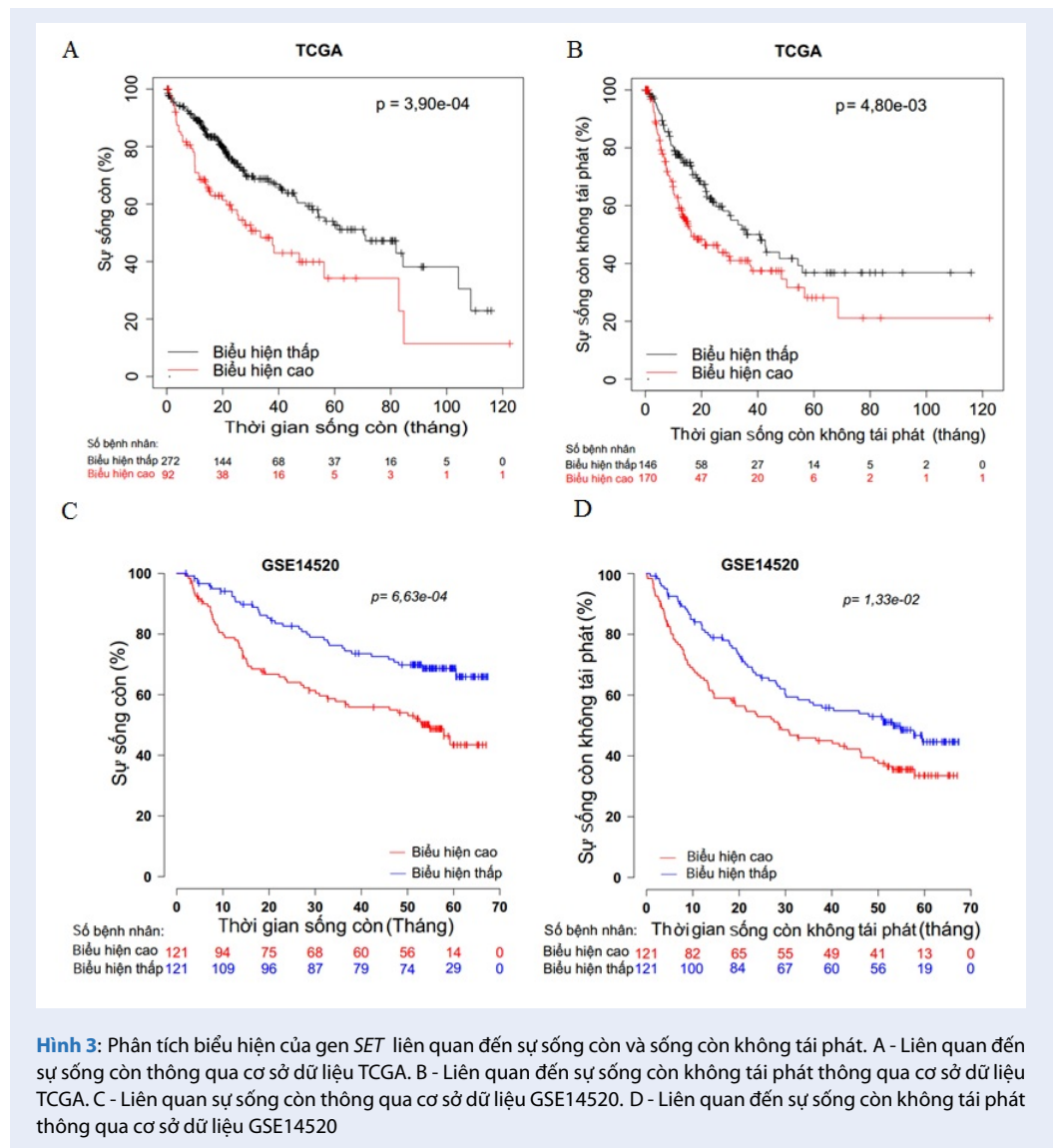
**Hình 2:** Biểu hiện của protein SET trên mẫu mô UTBMTBG và không ung thư được phân tích bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. (A - Bệnh nhân nữ (54 tuổi) không bị ung thư, ID 3402. B - Bệnh nhân nữ (77 tuổi) bị UTBMTBG, ID 517. C - Bệnh nhân nam (67 tuổi) không bị ung thư, ID 1720. D - Bệnh nhân nam (73 tuổi) bị UTBMTBG, ID 878). Kháng thể: HPA063683.

rất có ý nghĩa so với nhóm không ung thư ( $p < 0,001$ ) (Hình 4B). Biểu hiện của SET không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa người da trắng với người Mỹ gốc phi, người Mỹ gốc phi với người châu Á, chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa giữa người da trắng với người châu Á ( $p < 0,02$ ) và tất cả các chủng tộc đều có sự khác biệt rất có ý nghĩa so với nhóm không ung thư ( $p < 0,001$ ) (Hình 4C).

Biểu hiện của SET không có sự khác biệt giữa giai đoạn ung thư 1 với giai đoạn ung thư 2, giai đoạn ung thư 3 với giai đoạn ung thư 4, giai đoạn ung thư 1 với 4, mà chỉ có sự khác biệt giữa giai đoạn ung thư 2 với giai đoạn ung thư 3 ( $p < 0,01$ ). Tất cả các giai đoạn ung thư đều có sự khác biệt có ý nghĩa với nhóm không ung thư ( $p < 0,001$ ), ngoại trừ giai đoạn 4 (Hình 4D) có thể là do số bệnh nhân ở giai đoạn này nhỏ nên không

tạo ra sự khác biệt thống kê. Biểu hiện của SET không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa mức độ biệt hóa khối u ở độ 1 với độ 2, độ 3 với độ 4, độ 1 với độ 4 và chỉ có sự khác biệt giữa mức độ biệt hóa khối u ở độ 2 với độ 3 ( $p < 0,001$ ). Tất cả các mức độ biệt hóa khối u đều có sự khác biệt có ý nghĩa với nhóm không ung thư ( $p < 0,001$ ) (Hình 4E).

Ngoài ra, phương pháp kiểm định Chi bình phương đã được thực hiện để nghiên cứu mối quan hệ giữa SET và các thông tin lâm sàng trên hồ sơ dữ liệu GSE14520 (Bảng 1). Biểu hiện của SET không có mối liên hệ với độ tuổi và giới tính. Sự sống còn và sống còn không tái phát có mối liên quan chặt với biểu hiện SET với mức độ tương ứng là  $p = 2,00e-03$ ,  $p = 4,99e-02$ . Phương pháp phân tích hồi quy tỷ lệ đơn biến và đa biến Cox đã được thực hiện để tìm các mối tương



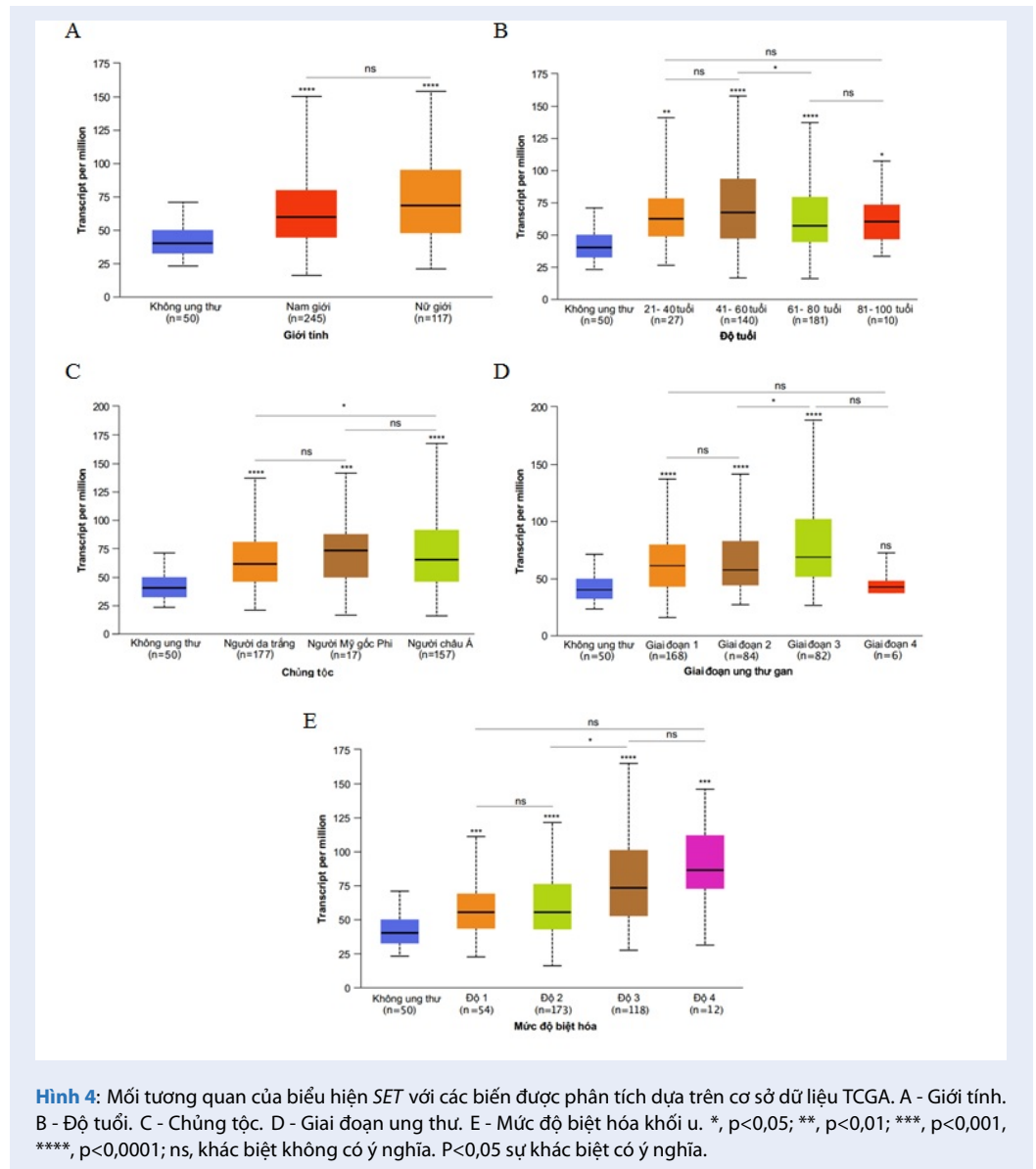
quan của *SET* trên hồ sơ GSE14520 (Bảng 2). Trong phân tích đơn biến thì độ tuổi và giới tính không có mối liên hệ với sự sống còn và sống còn không tái phát. Nhưng sự biểu hiện của *SET* lại có mối liên hệ chặt với sự sống còn (HR: 0,49; 95% CI: 0,33-0,75;  $p=8,50e-04$ ) và sống còn không tái phát (HR: 0,65; 95% CI: 0,47 - 0,92;  $p=0,01$ ). Trong phân tích đa biến thì độ tuổi và giới tính không có mối liên hệ với sự sống còn và sống còn không tái phát. Nhưng sự biểu hiện của *SET* có mối liên hệ chặt với sự sống còn (HR: 2,49; 95% CI: 0,31 - 0,72;  $p=4,63e-04$ ) và sống còn không tái phát (HR: 0,62; 95% CI: 0,44-0,88;  $p=6,65e-03$ ). Từ những kết quả trên cho thấy, *SET* là một chỉ thị sinh học độc lập và tiềm năng cho việc chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh UTBMTBG.

### Phân tích mối tương tác protein – protein của *SET*

Protein của *SET* có mối liên hệ gần với protein được mã hóa bởi các gen như: *SMC2*, *NME1*, *APEX1*, *GZMA*, *HMGB2*, *ANP32A*, *NUP214*, *ELAVL1*, *XPO1* và *ESR1* (Hình 5).

### Phân tích mối liên hệ của *SET* với các loại tế bào miễn dịch trong UTBMTBG

Sự biểu hiện của *SET* có sự tương quan có ý nghĩa với tế bào B ( $p=9,05e-16$ ), tế bào T CD8+ ( $p=6,10e-18$ ), tế bào T CD4+ ( $p=1,58e-11$ ), đại thực bào ( $p=3,24e-20$ ), bạch cầu trung tính ( $p=1,13e-18$ ) và tế bào đuôi gai ( $p=4,19e-25$ ) (Hình 6).



**Hình 4:** Mối tương quan của biểu hiện *SET* với các biến được phân tích dựa trên cơ sở dữ liệu TCGA. A - Giới tính. B - Độ tuổi. C - chủng tộc. D - Giai đoạn ung thư. E - Mức độ biệt hóa khối u. \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ ; ns, khác biệt không có ý nghĩa.  $P < 0,05$  sự khác biệt có ý nghĩa.

## THẢO LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào gan là một trong mười loại ung thư phổ biến nhất thế giới, với tỷ lệ mắc mới đang tăng lên từng năm và có tỷ lệ tử vong rất cao<sup>1,30</sup>. Nguyên nhân gây ra UTBMTBG rất đa dạng, bị tác động bởi nhiều gen điều khiển khác nhau<sup>31</sup> và việc hình thành khối u UTBMTBG có liên quan đến tăng hoặc giảm hàm lượng các protein khác nhau khiến cho UTBMTBG rất phù hợp với nghiên cứu liên quan đến chỉ thị sinh học<sup>32</sup>. Hai phần ba bệnh nhân UTBMTBG được chẩn đoán ở giai đoạn muộn sau khi đã di căn dẫn đến tỷ lệ sống sau 5 năm <10,7%<sup>6</sup>. Chẩn đoán sớm và tiên lượng UTBMTBG đã góp phần làm tăng thời gian sống sót của bệnh nhân bằng cách cung

cấp các phương pháp điều trị hiệu quả<sup>33,34</sup>. Chỉ thị sinh học UTBMTBG lý tưởng là một chỉ thị cho phép bác sĩ chẩn đoán cho những bệnh nhân không có triệu chứng và có thể được sử dụng rộng rãi trong quá trình sàng lọc<sup>35</sup>. Mục tiêu của nghiên cứu này là chứng minh *SET* là một chỉ thị sinh học tiềm năng cho việc chẩn đoán sớm và tiên lượng UTBMTBG.

*SET* là một oncoprotein đa chức năng có liên quan đến nhiều quá trình trong tế bào<sup>17,20</sup>. Năm 1992, lần đầu tiên *SET* được xác định với tên là set-can, một gen sinh ung thư giả định liên quan đến sự hình thành bệnh bạch cầu dòng tủy<sup>36</sup>. Ở người, *SET* có 8 exon, nằm ở vị trí q34.11 trên nhiễm sắc thể số 9 và có 2 đồng dạng là *SET* -  $\alpha$  và *SET* -  $\beta$ <sup>37</sup>. Biểu hiện cao

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

Biến	Tổng	Biểu hiện cao	Biểu hiện thấp	( $\chi^2$ -test)
Số bệnh nhân (%)	242	121 (50,0)	121 (50,0)	
Tuổi	>50	117 (48,35)	60 (51,28)	0,79
	≤50	125 (51,65)	64 (51,20)	
Giới tính	Nam	211 (87,19)	104 (49,29)	0,70
	Nữ	31 (12,81)	17 (54,84)	
BCLC	0	20 (8,27)	10 (50,00)	0,12
	A	152 (62,81)	68 (44,74)	
	B	24 (9,92)	11 (45,83)	
	C	29 (11,98)	20 (68,97)	
	NA	17 (7,02)	12 (70,59)	
OS	Sống	146 (60,33)	61 (41,78)	2,00e-03
	Chết	96 (69,67)	60 (62,50)	
RFS	Không tái phát	106 (43,80)	45 (42,45)	4,99e-02
	Tái phát	136 (56,20)	76 (55,88)	

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

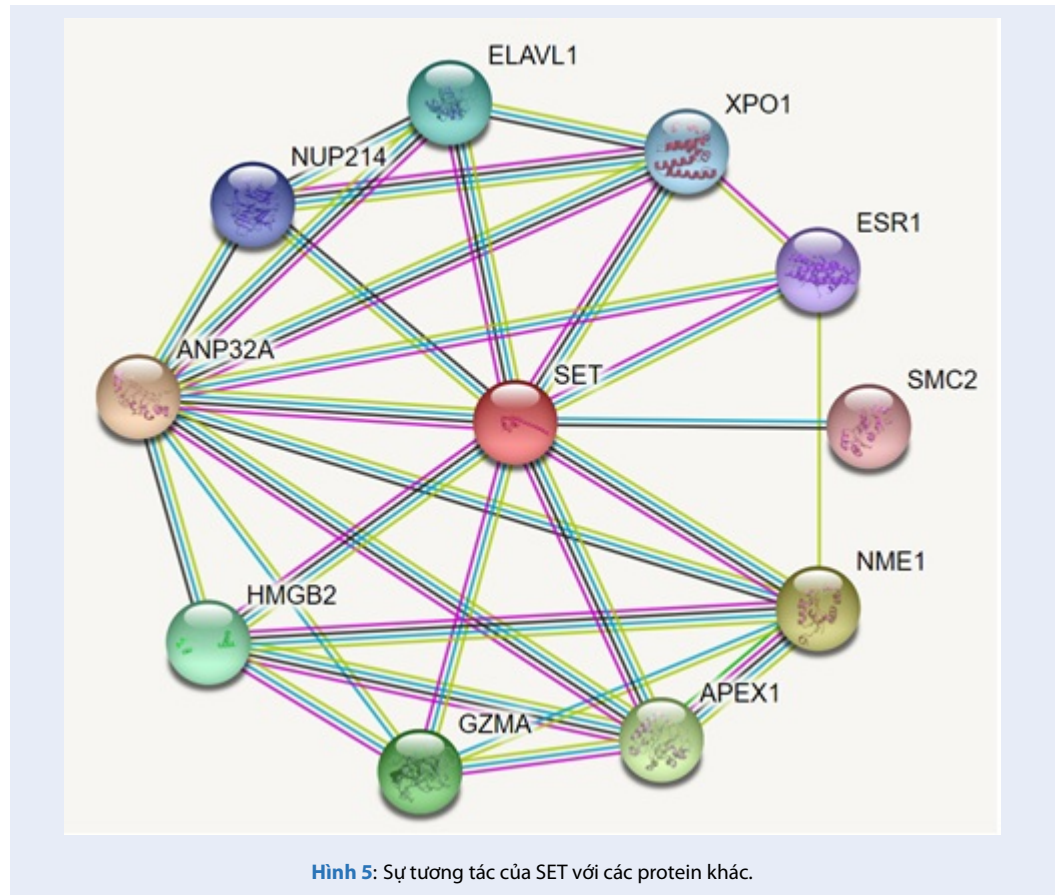
**Bảng 2: Phân tích dữ liệu lâm sàng của hồ sơ GSE14520 thông qua phương pháp hồi quy đơn biến với mô hình nguy cơ tỷ lệ Cox đơn biến và đa biến.**

Biến	Đơn biến	Đa biến		
		HR	95% CI	p-value
OS	Tuổi	0,96	0,79 - 1,20	0,69
	Giới tính	1,90	0,90 - 3,80	0,09
	Biểu hiện	0,49	0,33 - 0,75	8,50e-04
RFS	Tuổi	1,00	0,88 - 1,02	0,66
	Giới tính	2,40	1,20 - 5,50	9,00e-03
	Biểu hiện	0,65	0,47 - 0,92	0,01

Chú thích: OS, sự sống còn; RFS, sự sống còn không tái phát; HR, tỷ lệ rủi ro; CI: khoảng tin cậy p-value <0,05 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

của gen *SET* được chứng minh có liên quan đến sự tiên lượng xấu cho nhiều loại ung thư về cả sự sống còn, sự sống còn khi khối u chưa di căn, sự sống còn không tái phát và sự sống còn không bệnh. Thông qua cơ sở dữ liệu Human Protein Atlas, chúng tôi xác định được sự biểu hiện của *SET* trong mẫu mô UTBMTBG cao hơn rất nhiều so với mẫu mô không ung thư và sự phát hiện của *SET* trên mẫu UTBMTBG là 100% (phát hiện 6/6 mẫu mô UTBMTBG được thực hiện hóa mô miễn dịch). Sự biểu hiện của gen *SET* ở bệnh nhân UTBMTBG cao hơn bệnh nhân không ung thư (1,5-2 lần). Trong phân tích đơn biến, đa biến thông tin lâm sàng của hồ sơ GSE14520 và mối tương quan của

*SET* với thông tin lâm sàng từ cơ sở dữ liệu TCGA, cho thấy *SET* là một chỉ thị sinh học độc lập cho bệnh UTBMTBG với các biến như tuổi, giới tính và chủng tộc. Đặc biệt, biểu hiện của *SET* ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn 1 (khối u <2 cm, theo hệ thống phân loại ung thư Hoa Kỳ) và mức độ biệt hóa khối u ở độ 1 có sự khác biệt rất có ý nghĩa với nhóm bệnh nhân không ung thư. Sự khác biệt này rất quan trọng trong việc chẩn đoán sớm bệnh UTBMTBG. Mức độ biểu hiện *SET* không chỉ tương quan với khả năng sống còn mà còn cả sống còn không tái phát. Bệnh nhân UTBMTBG có biểu hiện *SET* cao có tỷ lệ sống còn và sống còn không tái phát thấp hơn có ý nghĩa



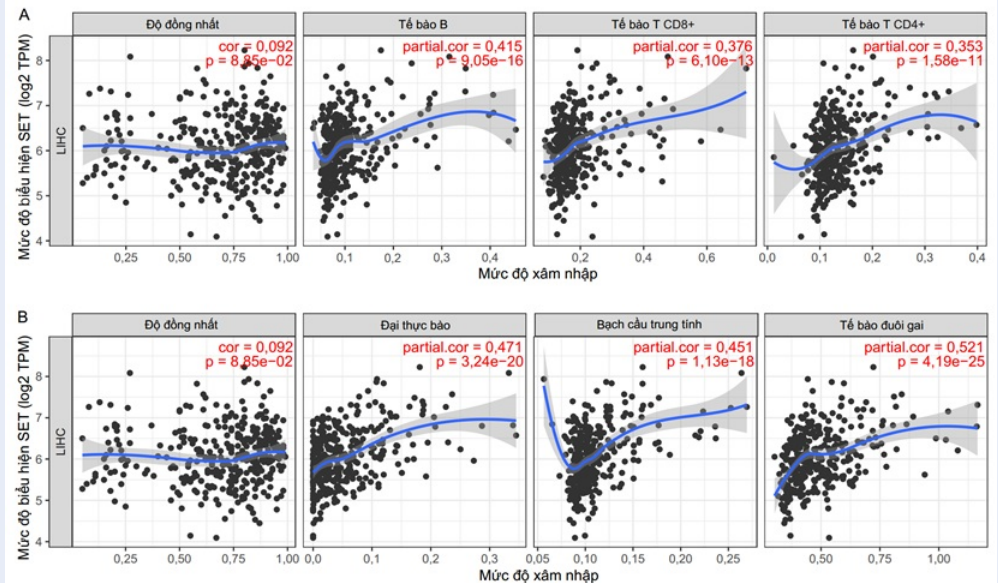
Hình 5: Sự tương tác của SET với các protein khác.

so với bệnh nhân UTBMTBG có biểu hiện *SET* thấp. Sự biểu hiện cao của *SET* dẫn đến sự tiên lượng xấu cho bệnh nhân UTBMTBG. Những phát hiện này gợi ý rằng sự biểu hiện của *SET* có thể đóng vai trò như một yếu tố tiên lượng thuận lợi và là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn để dự đoán sự tái phát trong ung thư biểu mô tế bào gan ở giai đoạn sớm.

Trong phân tích mối quan hệ protein-protein chúng tôi thấy rằng protein của gen *SET* có mối liên hệ với protein của các gen như *XPO1*, *APEX1*, *ANP32A*, *HMGB2* và *NME1*. *SET* tương tác trực tiếp với miền aa 25-119 của *PP2Ac*, từ đó *SET* đã loại bỏ các chức năng ức chế khối u của *PP2A* và kích hoạt các tín hiệu ung thư như *Akt*, *Erk*, *c-Jun*, *c-Myc*, và  $\beta$ -catenine làm thúc đẩy sự tiến triển của các tế bào ung thư<sup>38-41</sup>. Protein *XPO1* (exportin 1, còn được gọi là *CRM1*) là một trong bảy loại exportins và là exportin duy nhất làm trung gian vận chuyển cho nhiều protein ức chế khối u từ nhân ra tế bào chất, trong đó có *PP2A*<sup>42</sup>. Biểu hiện quá mức *XPO1* dẫn đến việc nhầm vị trí (miss-localization) của các chất ức chế khối u và các chất điều hòa chu kỳ tế bào, từ đó dẫn đến sự bất hoạt hoặc kích hoạt sai lệch của chúng<sup>43</sup>. Sự biểu hiện quá

mức của *XPO1* có liên quan đến tiên lượng xấu trong ung thư và đề kháng với hóa trị liệu<sup>44</sup>. Các protein *APEX1*, *ANP32A*, *HMGB2* và *NME1* trong phức hợp *SET* được ghi nhận là có sự điều chỉnh tăng trong các mô UTBMTBG, chúng là những nhân tố chính trong con đường *Gzma* (granzyme A-mediated apoptosis). Đặc biệt, sự tăng điều hòa và tích lũy trong nhân tế bào của *APEX1* không chỉ liên quan đến bệnh lý ác tính UTBMTBG mà còn với sự biệt hóa của UTBMTBG<sup>45</sup>. Từ đó cho thấy, các mối liên hệ protein – protein của *SET* đều liên quan đến sự hình thành các khối u dẫn đến thúc đẩy sự hình thành ung thư. Bên cạnh đó chúng tôi muốn cung cấp thêm một mối tương quan của *SET* với các tế bào miễn dịch trong UTBMTBG. Độ đồng nhất của mỗi khối u không liên quan đến mức độ biểu hiện *SET*, cho thấy rằng *SET* không được biểu hiện cao bởi các tế bào miễn dịch trong vi môi trường khối u, nhưng có nhiều khả năng sẽ biểu hiện quá mức ở các tế bào ung thư. Nghiên cứu đã chứng minh rằng, biểu hiện của của *SET* tỷ lệ thuận với sự biểu hiện của tế bào B, tế bào T CD8+, T CD4+, đại thực bào, bạch cầu trung tính và đặc biệt là tế bào đuôi gai có sự tương quan mạnh nhất trong tất cả các tế bào miễn dịch được phân tích.





**Hình 6:** Mối liên quan giữa biểu hiện SET và sự thâm nhập miễn dịch trong UTBMTBG. A - Mối quan hệ giữa sự biểu hiện SET với độ đồng nhất của ung biểu mô tế bào gan và sự xâm nhập của tế bào B, tế bào CD8+ và tế bào CD4+. B - Mối quan hệ giữa sự biểu hiện SET và sự xâm nhập của các đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào đuôi gai.  $p < 0,05$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mỗi tương quan cor: 0,00 - 0,19, rất yếu; 0,20 - 0,39, yếu; 0,40 - 0,59, trung bình; 0,60 - 0,79, mạnh và 0,80 - 1,00, rất mạnh.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã cung cấp một cái nhìn tổng quát hơn về mối tương quan giữa biểu hiện của SET và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Biểu hiện mRNA của SET trên mẫu mô ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn so với trên mẫu mô không ung thư. SET 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 SET cao sẽ có thời gian sống còn và sống còn không tái phát ngắn hơn nhóm bệnh nhân có mức độ biểu hiện SET thấp, từ đó cho thấy biểu hiện cao của SET dẫn đến tiên lượng xấu cho bệnh ung thư biểu mô tế bào gan cả về sự sống còn và sống còn không tái phát.

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

CT (Computed Tomography): chụp cắt lớp vi tính.  
 DFS (disease free survival): Sự sống còn không bệnh.  
 DMFS (Distant Metastasis-Free Survival): Sự sống sót khi khối u chưa di căn.  
 HR: tỷ lệ rủi ro.  
 ID (Patient id): Mã số bệnh nhân trong phân tích hóa mô miễn dịch trên cơ sở dữ liệu TCGA.  
 UTBMTBG (Liver hepatocellular carcinoma): ung thư biểu mô tế bào gan.

MRI (Magnetic resonance imaging): Chụp cộng hưởng từ.

OS (Overall Survival): sự sống còn.

RFS (recurrence-free survival): khả năng sống còn không tái phát.

SET (SET nuclear proto-oncogene): gen SET nuclear proto-oncogene.

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

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

## ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Tất cả tác giả có đóng góp vào việc thiết kế nội dung nghiên cứu, giải thích kết quả nghiên cứu, viết bài báo, chỉnh sửa bài báo, xem xét cẩn thận và đồng ý nộp bài báo hoàn chỉnh này.

## ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH

Nghiên cứu không can thiệp quá trình điều trị và không sử dụng mẫu từ bệnh nhân.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số C2021-44-02.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;68:394–424. PMID: 30207593. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060; Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/).
- Amit G. Singal, Division of Digestive and Liver Diseases University of Texas Southwestern Medical Center Dallas. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2140–2151. PMID: 26284591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.014>.
- Tsuchiya N, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10573–10583. PMID: 26457017. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10573>.
- Fu J, Wang H. Precision diagnosis and treatment of liver cancer in China. *Cancer Lett*. 2018;412:283–288. PMID: 29050983. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.008>.
- Zeng H, et al. Cancer survival in China, 2003–2005: A population-based study. *Int J Cancer*. 2015;136:1921–1930. PMID: 25242378. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.29227>.
- Takayama T, et al. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):972–978. PMID: 18236118. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9685-0>.
- Sengupta S, et al. Biomarker development for hepatocellular carcinoma early detection: current and future perspectives. *Hepatic Oncology*. 2017;4(4):111–122. PMID: 30191058. Available from: <https://doi.org/10.2217/hep-2017-0019>.
- Kumagi T, Hiasa Y, Hirschfeld GM. Hepatocellular carcinoma for the non-specialist. *Clinical Review*. 2009;339:1366–1370. PMID: 19965932. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5039>.
- Li J, et al. Clinical applications of liquid biopsy as prognostic and predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(213):1–13. PMID: 30176913. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0893-1>.
- Reichl P, Mikulits W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: An update for clinicians. *Oncology Reports*. 2016;36:613–625. PMID: 27278244. Available from: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4842>.
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–1022. PMID: 21374666. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.24199>.
- Jing JS, et al. The value of GPC3 and GP73 in clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Lab*. 2017;63(11):1903–1909. Available from: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170712>.
- Wongjarupong N, Negron-Ocasio GM, et al. Model combining pre-transplant tumor biomarkers and tumor size shows more utility in predicting hepatocellular carcinoma recurrence and survival than the BALAD models. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1321–1331. PMID: 29599607. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i12.1321>.
- Ono K, et al. Risk factors of delay in restoration of hepatic reserve capacity and local recurrence after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatol Res*. 2005;31(3):172–177. PMID: 15792641. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.01.006>.
- Dai XN, et al. Expression of the SET protein in testes of mice at different developmental stages. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16:689–693. PMID: 24923460. Available from: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.129937>.
- Entrez Gene: SET SET translocation (myeloid leukemia-associated); Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=6418>.
- ; Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SET&keywords=SET>.
- Adachi Y, et al. Identification and characterization of SET, a nuclear phosphoprotein encoded by the translocation breakpoint in acute undifferentiated leukemia. 1994;269(3):2258–2262. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)42162-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)42162-4).
- Umata K, et al. Distribution of SET/I2PP2A protein in gastrointestinal tissues. *Plos One*. 2019;14(9):1–14. PMID: 31557212. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222845>.
- Li M, et al. The myeloid leukemia associated protein SET is a potent inhibitor of protein phosphatase 2A. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(19):11059–11062. PMID: 8626647. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.19.11059>.
- Eichhorn PJA, et al. Protein phosphatase 2A regulatory subunits and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008;1795(1):1–15. PMID: 18588945. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.05.005>.
- Christensen DJ, et al. SET oncoprotein overexpression in B-cell chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a predictor of aggressive disease and a new treatment target. *Blood*. 2016;118(15):4150–4158. PMID: 21844565. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351072>.
- Hoffmann R, et al. A gene network for navigating the literature. *Nature Genetics*. 2004;36(7):664. PMID: 15226743. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng0704-664>.
- Menyhárt O, et al. Determining consistent prognostic biomarkers of overall survival and vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Royal Society Open Science*. 2018;5(12):1–15. PMID: 30662724. Available from: <https://doi.org/10.1098/rsos.181006>.
- Chandrashekar DS, et al. UALCAN: A Portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses. *Neoplasia*. 2017;19(8):649–658. PMID: 28732212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>.
- Chen X, Cheung ST, et al. Gene Expression Patterns in Human Liver Cancers. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13:1929–1939. PMID: 12058060. Available from: <https://doi.org/10.1091/mbc.02-02-0023>.
- Uhlén M, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):12604191–12604199. PMID: 25613900. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1260419>.
- Li T, et al. TIMER: A web server for comprehensive analysis of tumor infiltrating immune cells. *Cancer Res*. 2017;77(21):e108–e110. PMID: 29092952. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0307>.
- de Oliveira S, et al. Metformin modulates innate immune inflammation and early progression of NAFLD-associated hepatocellular carcinoma in zebrafish. *J Hepatol*. 2019;70(4):710–721. PMID: 30572006. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.034>.
- Duan J, et al. Genetic biomarkers for hepatocellular carcinoma In the era of precision medicine. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2019;6:151–166. PMID: 31696097. Available from: <https://doi.org/10.2147/JHC.S224849>.
- Behne T, et al. Biomarkers for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hepatology*. 2012;2012. PMID: 22655201. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/859076>.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–422. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>.
- Chaiterakij R, et al. Combinations of biomarkers and milan criteria for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015;21(5):599–606. PMID: 25789635. Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.24117>.

35. Farrell SA. Targeting Inhibitors of the Tumor Suppressor PP2A for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Mol Cancer Res*. 2014;12(6):924–939. PMID: 24667985. Available from: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0542>.
36. Lindern MV, Baal SV, Wiegant J, et al. Can, a putative oncogene associated with myeloid leukemogenesis, may be activated by fusion of its 3' half to different genes: characterization of the set gene. *Molecular And Cellular Biology*. 1992;12(8):3346–3355. PMID: 1630450. Available from: <https://doi.org/10.1128/MCB.12.8.3346>.
37. Adachi Y, et al. Identification and characterization of SET, a nuclear phosphoprotein encoded by the translocation break point in acute undifferentiated leukemia. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(3):2258–2262. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)42162-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)42162-4).
38. Bayarkhangai B, et al. A comprehensive and perspective view of oncoprotein SET in cancer. *Cancer Medicine*. 2018;7:3084–3094. PMID: 29749127. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1526>.
39. Janghorbana M, et al. Targeting c-MYC by antagonizing PP2A inhibitors in breast cancer. 2014;111(25):9157–9162. PMID: 24927563. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1317630111>.
40. Zhao B, et al. PP2A regulates upstream members of the c-jun N-terminal kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Shock*;29(2):181–188. PMID: 17693927. Available from: <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318070c840>.
41. Götz J, et al. Distinct role of protein phosphatase 2A subunit  $\alpha$  in the regulation of E-cadherin and  $\beta$ -catenin during development. *Mechanisms of Development*. 2000;93(1-2):83–93. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(00\)00267-7](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00267-7).
42. Yoshimura M, et al. Induction of p53-mediated transcription and apoptosis by exportin-1 (XPO1) inhibition in mantle cell lymphoma. *Cancer Science*. 2014;105:795–801. PMID: 24766216. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.12430>.
43. Zheng Y, et al. KPT-330 inhibitor of XPO1-mediated nuclear export has antiproliferative activity in hepatocellular carcinoma. 2014;74(3):487–495. PMID: 25030088. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2495-8>.
44. Noske A, et al. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. 2008;112(8):1733–1743. PMID: 18306389. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.23354>.
45. Li C, et al. Quantitative proteomics reveal up-regulated protein expression of the SET complex associated with hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res*. 2012;11(2):871–885. PMID: 22082227. Available from: <https://doi.org/10.1021/pr2006999>.

# Up-regulation of SET nuclear proto-oncogene is associated with early recurrence and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma

Nguyen Van Gio<sup>1</sup>, Tran Cong Manh<sup>1</sup>, Nguyen Van Lam<sup>1</sup>, Tran Quynh Hoa<sup>1</sup>, Nguyen Minh Nam<sup>2,\*</sup>



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

## ABSTRACT

**Overview:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a complex disease and has a high mortality rate. Identifying biomarkers that can use to diagnose early and prognosis of HCC is essential to reduce the burden of HCC on patients, families, and society. **Methods:** The bioinformatics methods were used to study the expression of the SET nuclear proto-oncogene gene (*SET*) in normal and tumor tissues, and the correlation of SET with hepatocellular carcinoma. The data from the open databases were used in this study include, Kaplan-Meier Plotter, STRING, TIMER, UALCAN, The Cancer Genome Atlas database, and Gene Expression Omnibus. **Results:** The mRNA and protein expression levels of SET in hepatocellular carcinoma tissue were higher than that in non-cancer tissue for both males and females. The SET gene was an independent factor for the diagnosis and prognosis of HCC. Patients with high SET expression had a shorter survival and recurrence-free survival times than patients with low SET expression. The SET expression had a significant correlation with B cells, CD8+ T cells, CD4+ T cells, macrophages, neutrophils, and especially dendritic cells in hepatocellular carcinoma. **Conclusion:** High expression level of SET was related to a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. This study demonstrates that the SET is a potential biomarker for early diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma.

**Key words:** SET, biomarker, early diagnosis, prognosis, cancer, HCC, hepatocellular carcinoma, liver cancer

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

<sup>2</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: 25-10-2020
- Accepted: 22-3-2021
- Published: 15-4-2021

DOI : 10.32508/stdjhs.v2i1.451



## Copyright

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



**Cite this article :** Gio N V, Manh T C, Lam N V, Hoa T Q, Nam N M. **Up-regulation of SET nuclear proto-oncogene is associated with early recurrence and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):110-121.