

# Biểu hiện của protein TIF-1A và sự sinh tổng hợp RNA ribosome tăng cao ở khối u của bệnh nhân ung thư đại - trực tràng

Võ Nguyễn Thanh Thảo<sup>1</sup>, Hoàng Đình Hòa<sup>2</sup>, Huỳnh Vũ<sup>1</sup>, Hồ Hữu Đức<sup>3</sup>,  
Nguyễn Lê Xuân Trường<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đăng Quân<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Công nghệ Sinh học TP Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Trung tâm Y khoa City of Hope, Duarte, California, Hoa Kỳ

<sup>3</sup>Bệnh viện Thống Nhất TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 14/3/2019; ngày chuyển phản biện 15/3/2019; ngày nhận phản biện 19/4/2019; ngày chấp nhận đăng 6/5/2019

## **Tóm tắt:**

Ung thư đại - trực tràng là một trong năm loại ung thư phổ biến trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau ung thư phổi. Bệnh ung thư đại - trực tràng thường diễn tiến âm thầm và không có các triệu chứng rõ ràng. Biện pháp chủ yếu hiện nay được sử dụng để điều trị ung thư đại - trực tràng là phẫu thuật, cùng với đó là hoá trị, xạ trị và thuốc sinh học nhắm trúng đích. Tuy nhiên, tình trạng tái phát bệnh sau điều trị rất phổ biến. Do vậy, rất cần thực hiện các nghiên cứu để hiểu rõ hơn về cơ chế phân tử của bệnh, từ đó phát triển các liệu pháp điều trị hữu hiệu hơn. Trong nghiên cứu này, các tác giả phân tích mức độ tăng biểu hiện của protein TIF-1A ở mô ung thư đại - trực tràng so với mô bình thường lân cận, đồng thời đánh giá mối liên hệ giữa sự tăng biểu hiện của protein TIF-1A với mức độ sinh tổng hợp RNA ribosome bằng kỹ thuật PCR định lượng (qRT-PCR) và Western blot. Kết quả cho thấy, protein TIF-1A biểu hiện cao hơn rõ rệt trong mẫu mô ung thư đại - trực tràng so với mẫu mô bình thường lân cận, và lượng rRNA được tổng hợp cũng cao hơn tương ứng với mức độ biểu hiện TIF-1A. Các kết quả này cho thấy TIF-1A đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của các tế bào ung thư đại - trực tràng.

**Từ khóa:** ribosomal RNA, TIF-1A, ung thư đại - trực tràng.

**Chỉ số phân loại:** 3.5

## **Tổng quan**

Ung thư đại - trực tràng là một trong năm loại ung thư phổ biến trên thế giới, tính tới năm 2018 toàn thế giới có 881.000 người chết vì ung thư đại - trực tràng, là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau ung thư phổi. Trong đó, số ca mới mắc tăng lên 1,8 triệu, đứng thứ ba chỉ sau ung thư phổi, vú [1].

Ung thư đại - trực tràng khởi phát từ các tế bào bất thường ở niêm mạc đại - trực tràng hình thành các polyp. Đa số polyp là lành tính, tuy nhiên cũng có một số polyp có thể phát triển thành ung thư trong những điều kiện nhất định. Ung thư đại - trực tràng thường diễn tiến âm thầm và sự phát triển của nó có liên quan đến môi trường sống, lối sống và cả yếu tố di truyền. Phẫu thuật là phương pháp phổ biến để điều trị ung thư đại - trực tràng; bên cạnh đó các phương pháp hoá trị, xạ trị hoặc sử dụng các thuốc sinh học nhắm trúng đích cũng được áp dụng trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, nguy cơ tái phát bệnh cao và tiên lượng bệnh xấu vẫn khá cao, hơn 50% bệnh nhân tái phát sau điều trị và chết vì di căn [2]. Do vậy, rất cần thực hiện các nghiên cứu để hiểu rõ hơn về cơ chế phân tử của bệnh, từ đó phát triển các liệu

pháp điều trị hữu hiệu hơn.

Quá trình tế bào chuyển dạng từ bình thường sang ác tính xảy ra song hành với sự gia tăng hoạt động của tế bào như biến dưỡng, sinh tổng hợp các thành phần của tế bào để phân bào. Trong đó, quá trình sinh tổng hợp protein là nền tảng quan trọng. Quá trình tổng hợp protein phụ thuộc vào sự tổng hợp ribosome và quá trình phiên mã của RNA ribosome (rRNA) xảy ra trong hạch nhân tế bào và được điều khiển bởi RNA Polymerase I (Pol I) [3-5]. Ngoài ra, một số yếu tố gây ung thư bao gồm sự biểu hiện vượt mức protein, sự đột biến, sự chuyển vị của protein làm thay đổi các con đường tín hiệu của tế bào và tác động trực tiếp trên các protein quan trọng đối với sự phiên mã rRNA. Do đó, sự tổng hợp rRNA là yếu tố rất quan trọng đối với sự phát triển của tế bào ung thư [6].

Yếu tố khởi đầu phiên mã I (TIF-1A) là một yếu tố điều hòa quan trọng của quá trình tổng hợp rRNA thông qua việc thúc đẩy sự gắn kết của phân tử RNA Polymerase I (Pol I) với promoter của ribosome DNA [7]. TIF-1A được chứng minh là biểu hiện cao trong nhiều dòng tế bào ung thư và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sinh tổng hợp

\*Tác giả liên hệ: Email: ndquan.snn@tphcm.gov.vn

# Expression of TIF-IA protein and biosynthesis of ribosomal RNA highly increase in colorectal cancer patients' tumors

Nguyen Thanh Thao Vo<sup>1</sup>, Dinh Hoa Hoang<sup>2</sup>,  
Vu Huynh<sup>1</sup>, Huu Duc Ho<sup>3</sup>,  
Le Xuan Truong Nguyen<sup>1,2</sup>, Dang Quan Nguyen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Biotechnology Center of Ho Chi Minh city

<sup>2</sup>City of Hope Medical Center, Duarte, California, USA

<sup>3</sup>Thong Nhat Hospital - Ho Chi Minh city

Received 14 March 2019; accepted 6 May 2019

## Abstract:

Colorectal cancer is amongst the five most common cancers worldwide, and has the second highest fatality rate behind lung cancer. The signs and symptoms of this disease are often difficult to detect in early stages. The current treatment methods generally are surgery, chemotherapy, radiation therapy, and targeted bio-drugs. However, many patients suffer the relapse after treatment. A better understanding of the cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer is required for developing more effective therapies. In this study, the authors investigated the expression of TIF-IA protein in colorectal cancer tissues in comparison with adjacent non-neoplastic tissues and also evaluated its effect in regulation of rRNA biosynthesis by real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and Western-blotting analysis. Results showed that the expression of TIF-IA in colorectal cancer tissue samples was significantly higher than in the adjacent non-neoplastic samples. Moreover, the expression levels of TIF-IA was highly correlated to the amount of rRNA synthesized. These results suggest that TIF-IA plays an important role in the activities of colorectal cancer cells.

**Keywords:** colorectal cancer, ribosomal RNA, TIF-IA.

**Classification number:** 3.5

rRNA cũng như sự tăng sinh tế bào. Mặc dù vậy, cho đến nay chưa có bằng chứng trực tiếp về sự tăng sinh tổng hợp rRNA và TIF-IA ở mô ung thư đại - trực tràng của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá mức độ biểu hiện của protein TIF-IA ở mẫu mô ung thư đại - trực tràng của bệnh nhân người Việt Nam và xác định mối liên hệ giữa mức độ biểu hiện của protein TIF-IA với mức độ tổng hợp rRNA trong các mẫu ung thư thu nhận được.

## Vật liệu, phương pháp nghiên cứu

### Thu thập khối u sơ cấp đại - trực tràng và mô đại - trực tràng bình thường từ bệnh nhân

Khối u sơ cấp và mô bình thường lân cận của 30 bệnh nhân ung thư đại - trực tràng người Việt Nam được thu nhận sau khi bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật loại bỏ khối u theo chỉ định điều trị tại Bệnh viện Thống Nhất TP Hồ Chí Minh. Bệnh nhân ung thư đại - trực tràng được chẩn đoán và phân loại theo quy trình được thực hiện thường quy tại bệnh viện. Sau phẫu thuật, một phần khối u và mô bình thường sẽ được lưu trữ ngay lập tức vào một ống ly tâm vô trùng 15 ml có chứa dung dịch PBS lạnh cùng kháng sinh và vận chuyển đến Trung tâm Công nghệ Sinh học TP Hồ Chí Minh, mô được lưu trữ ở nhiệt độ -80°C.

### Tách chiết RNA và protein tổng

RNA tổng được tách chiết bằng bộ kit RNAeasy Plus kit (Qiagen) theo quy trình của nhà sản xuất. Đối với tách chiết protein tổng, 300 mg mô được cắt nhuyễn bằng kéo, ủ với dung dịch ly giải (RIPA buffer, Thermo Fisher) có chứa 1 mM phenylmethanesulfonyl fluoride và 10 mM hỗn hợp chất ức chế protease, ủ ở 25°C trong 5 phút, thu dịch nổi sau ly tâm 16.000 g trong 3 phút, nhiệt độ phòng.

### Phân tích mức độ tổng hợp rRNA

1 µg RNA tổng thu nhận từ các mẫu mô được chuyển thành cDNA sử dụng Superscript III first strand cDNA reverse transcription kit (Invitrogen). Phản ứng PCR định lượng (qRT-PCR) rRNA trong mẫu cDNA được thực hiện với cặp mồi chuyên biệt cho vùng 5'ETS (external transcribed spacer) của phân tử tiền-rRNA: 5'ETS pre-RNA-F 5'-gaacgggtgtgtctgttc-3', 5'ETS pre-RNA-R 5'-gcgtctcgtctcgtctcact-3'. Phản ứng qRT-PCR định lượng gene giữ nhà Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA trong mẫu cũng được thực hiện để làm đối chứng nội với cặp mồi GAPDH-F 5'-ccccttcattgacctcaactacat-3', GAPDH-R 5'-cgctcctggaagatggtga-3'. Mức độ biểu hiện tương đối của rRNA trong mẫu mô ung thư và mô bình thường lân cận so với mRNA của chứng nội GAPDH có trong cùng 1 mẫu được xác định bằng giá trị  $2^{-(Ct\ rRNA - Ct\ GAPDH)}$ . Mỗi mẫu được thực hiện qRT-PCR 3 lần, giá trị biểu hiện tương đối của

rRNA/mRNA GAPDH là giá trị trung bình của 3 lần lặp lại.

### **Phân tích sự biểu hiện của protein TIF-1A bằng Western blot**

50 µg protein dịch ly giải tế bào được phân tách bằng gel polyacrylamide 10%. Sau đó, protein từ gel sẽ được chuyển lên màng PVDF (GE) bằng phương pháp bán ẩm, màng PVDF lần lượt được khóa trong dung dịch TBST 5% sữa gầy, ủ với kháng thể kháng TIF-1A và với kháng thể kháng IgG có gắn HRP (Thermo Fisher Scientific), đọc tín hiệu với hóa chất ECL (Thermo Fisher Scientific). β-actin được sử dụng như chứng nội.

### **Phương pháp phân tích số liệu**

Thí nghiệm được lặp lại 3 lần và số liệu được phân tích thống kê bằng phần mềm Graphpad Prism. Hệ số tương quan R được tính bằng phần mềm Excel.

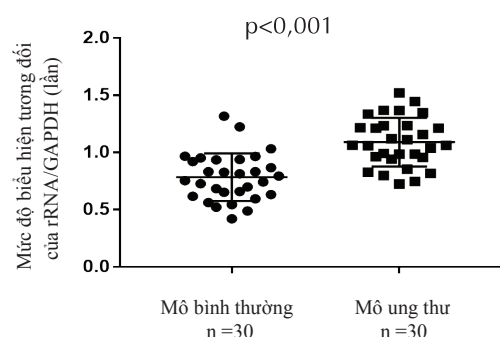
### **Kết quả và thảo luận**

#### **So sánh mức độ tổng hợp rRNA giữa mẫu mô ung thư đại - trực tràng và mẫu mô bình thường lân cận**

Quá trình sinh tổng hợp protein đóng vai trò nền tảng cho hoạt động sống và phát triển của tế bào. Tế bào ung thư có đặc tính hoạt động và phân bào rất mạnh, điều này dẫn đến giả thiết là hoạt động sinh tổng hợp protein của chúng sẽ cao hơn các tế bào bình thường. Do đó, sinh tổng hợp protein ở tế bào ung thư là cơ chế quan trọng mà những hiểu biết cận kề về nó có thể giúp phát triển các liệu pháp tiêu diệt tế bào ung thư hữu hiệu nhưng ít tác động đến tế bào bình thường. Quá trình sinh tổng hợp protein cao đòi hỏi nhiều ribosome hình thành trong tế bào. Trong phức hợp ribosome, ribosomal RNA đóng vai trò thiết yếu. Vì vậy, ở các tế bào ung thư đang phân chia mạnh, mức độ tổng hợp rRNA có thể tăng cao hơn so với tế bào bình thường. Để chứng minh nhận định trên, chúng tôi đánh giá so sánh mức độ biểu hiện của rRNA trong 30 cặp mẫu khối u ung thư đại - trực tràng và mô bình thường lân cận. Lượng rRNA hiện diện trong mẫu mô ung thư và mô bình thường được xác định trực tiếp qua số lượng phân tử tiền-rRNA bằng phản ứng qRT-PCR sử dụng cặp primer khuếch đại đặc hiệu vùng 5'ETS của tiền-rRNA. Trong thí nghiệm này, chúng tôi sử dụng mRNA của gene giữ nhà GAPDH làm chứng nội, mức độ biểu hiện tương đối của rRNA trong một mẫu mô được đánh giá dựa trên chứng nội này.

Kết quả trình bày ở hình 1 cho thấy, các mẫu mô ung thư đại - trực tràng có mức độ biểu hiện rRNA cao hơn so với các mẫu mô bình thường lân cận. Ở 30 mẫu mô ung thư, trung bình lượng rRNA (so sánh với chứng nội là mRNA gene giữ nhà GAPDH) biểu hiện là 1,1 lần trong khi trung bình lượng rRNA ở mẫu mô bình thường lân cận là 0,75 lần. Như vậy có thể thấy, trung bình các tế bào trong mô

ung thư đại - trực tràng biểu hiện lượng rRNA cao gấp 1,47 lần tế bào trong mô bình thường lân cận. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ở mức  $p < 0,001$ . Kết quả này phù hợp với các nhận định rằng, ở tế bào ung thư quá trình sinh tổng hợp rRNA tăng cao hơn ở tế bào bình thường và từ đó có thể thúc đẩy sự sinh tổng hợp protein của tế bào ung thư. Kết quả của chúng tôi là bằng chứng đầu tiên và trực tiếp chứng minh có sự tăng tổng hợp của rRNA ở khối u ung thư đại - trực tràng của bệnh nhân Việt Nam so với mô bình thường.



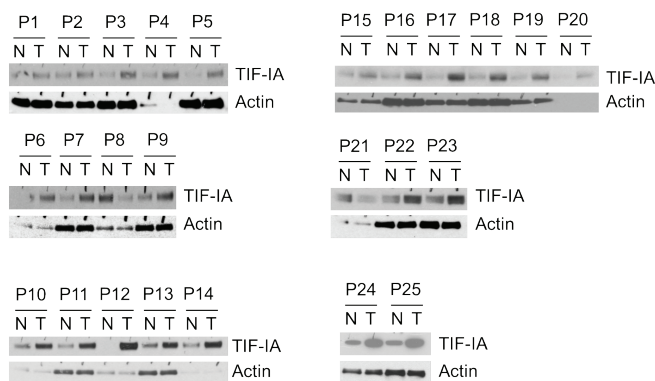
**Hình 1. So sánh mức độ tổng hợp rRNA giữa các mẫu ung thư đại - trực tràng và mẫu mô bình thường.** 30 cặp mẫu mô ung thư đại - trực tràng và mô bình thường lân cận được tách chiết RNA tổng và thực hiện phản ứng qRT-PCR với mỗi đặc hiệu cho vùng 5'ETS pre-rRNA và GAPDH. Mức độ biểu hiện tương đối của rRNA so với GAPDH trong từng mẫu được xác định và thể hiện trên đồ thị. Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn mức độ biểu hiện tương đối rRNA/GAPDH của 30 mẫu được xác định và so sánh ý nghĩa thống kê giữa nhóm mô ung thư và nhóm mô bình thường lân cận.

#### **Protein TIF-1A biểu hiện cao ở mẫu mô ung thư đại - trực tràng**

Sau khi xác định có sự gia tăng tổng hợp rRNA ở mô ung thư đại - trực tràng, chúng tôi tiến hành tìm hiểu nguyên nhân của hiện tượng này. Yếu tố đầu tiên chúng tôi chọn để khảo sát là yếu tố khởi đầu phiên mã I (TIF-1A). TIF-1A là yếu tố trung gian quan trọng lôi kéo phức hợp Pol I đến vùng promoter của rDNA và khởi đầu quá trình phiên mã tạo ra rRNA [7]. Sự tăng tổng hợp rRNA có thể có liên quan đến sự tăng biểu hiện và/hoặc tăng hoạt động của protein TIF-1A. Các kết quả nghiên cứu trước đây của chúng tôi cho thấy TIF-1A biểu hiện cao và đóng vai trò quan trọng trong việc tăng mức độ tổng hợp rRNA trong các tế bào lympho T [8]. Do đó, chúng tôi so sánh mức độ biểu hiện của protein TIF-1A ở các mẫu mô ung thư đại - trực tràng và mô bình thường lân cận.

Kết quả phân tích Western blot từ 25 mẫu khối u và mô bình thường lân cận thu nhận từ bệnh nhân ung thư đại - trực tràng cho thấy, protein TIF-1A biểu hiện cao hơn rõ rệt ở khối u so với mô bình thường trong hầu hết mẫu khảo

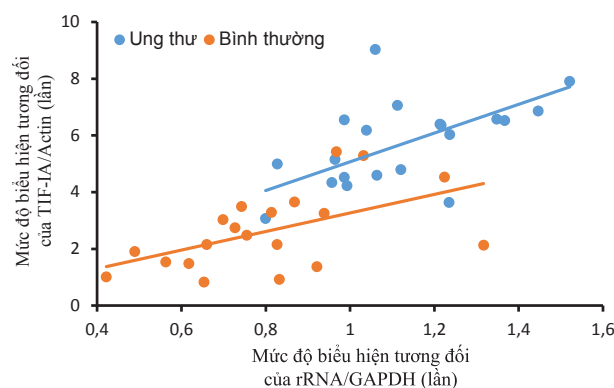
sát (hình 2). Trong 25 cặp mẫu khảo sát, có 2 cặp mẫu cho kết quả TIF-IA biểu hiện ở mô ung thư thấp hơn ở mô bình thường lân cận (mẫu 8 và 21). Chúng tôi chưa giải thích được lý do của 2 trường hợp ngoại lệ này. Mức độ biểu hiện TIF-IA trong các mẫu mô ung thư này cũng khá đa dạng, thể hiện qua cường độ tín hiệu khác nhau trên màng lai. Kết quả cho thấy, protein TIF-IA được biểu hiện mạnh trong các mô ung thư đại - trực tràng và protein này có thể giữ vai trò quan trọng trong hoạt động của các tế bào ung thư.



**Hình 2. Phân tích sự biểu hiện của TIF-IA ở các cặp mẫu mô ung thư và mô bình thường lân cận.** 50  $\mu$ g protein tổng của dịch ly giải từ 25 cặp mô ung thư (T) và mô bình thường lân cận (N) được phân tích SDS-PAGE và Western blotting với các kháng thể kháng TIF-IA và Actin (chứng nội).

### **Tương quan giữa mức độ tổng hợp rRNA và biểu hiện TIF-IA ở mô ung thư đại - trực tràng**

Như đã đề cập, quá trình sinh tổng hợp rRNA phụ thuộc vào hiệu quả của sự hình thành phức hợp khởi đầu phiên mã Pol I mà yếu tố khởi đầu phiên mã TIF-IA là thành phần quan trọng. Khi phân tích mối liên hệ giữa sự biểu hiện TIF-IA và mức độ tổng hợp rRNA trong 20 mẫu mô ung thư đại - trực tràng, chúng tôi nhận thấy về cơ bản 2 yếu tố này có tương quan tỷ lệ thuận với nhau với hệ số tương quan R là 0,54. Những mẫu mô ung thư có protein TIF-IA biểu hiện càng mạnh thì lượng rRNA được tổng hợp càng cao (hình 3). Mối tương quan thuận giữa sự tăng biểu hiện TIF-IA và tăng tổng hợp rRNA cũng quan sát được ở các mẫu mô lành lân cận với hệ số tương quan R là 0,53 (hình 3). Điều này cho thấy, tương quan giữa TIF-IA và rRNA xảy ra ở cả mô ung thư cũng như mô bình thường. Đáng lưu ý là ở các mẫu mô ung thư đại - trực tràng, sự tăng biểu hiện tương ứng của TIF-IA và rRNA cao hơn rõ rệt so với ở các mẫu mô bình thường lân cận. Kết quả này cho thấy khả năng TIF-IA có thể giữ vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy mạnh sự sinh tổng hợp rRNA trong tế bào ung thư đại - trực tràng. Đây có thể là một đặc điểm khác biệt quan trọng trong hoạt động của tế bào ung thư so với tế bào bình thường.



**Hình 3. Mối tương quan giữa sự biểu hiện TIF-IA và mức độ tổng hợp rRNA ở mẫu mô ung thư và mô bình thường lân cận.** Mức độ biểu hiện tương đối của rRNA so với GAPDH được xác định bằng kỹ thuật qRT-PCR. Mức độ biểu hiện tương đối của TIF-IA so với Actin được đo bằng giá trị cường độ tín hiệu vạch protein trên màng lai Western blot bằng phần mềm GeneSys (Syngene, United Kingdom). Mối tương quan giữa mức độ biểu hiện tương đối TIF-IA và mức độ biểu hiện tương đối rRNA ở 20 cặp mẫu mô ung thư và mô lành lân cận được so sánh. 20 cặp mẫu mô được chọn phân tích là những mẫu có kết quả Western blot đủ chất lượng để phân tích tín hiệu bằng phần mềm.

Quá trình sinh tổng hợp ribosomal RNA (rRNA) là quá trình thiết yếu cho việc tăng sinh của tế bào. Yếu tố khởi đầu phiên mã protein TIF-IA hoạt động như một yếu tố trung gian để lôi kéo phức hợp Pol I đến promoter của rDNA và khởi đầu quá trình phiên mã. Số lượng và độ phức tạp của các tương tác protein-protein liên quan đến sự khởi đầu và kéo dài của quá trình phiên mã rRNA là rất quan trọng đối với việc điều hòa tăng sinh tế bào ở cả tế bào bình thường và tế bào ung thư. TIF-IA được xem như một protein quan trọng trong nhiều loại tế bào ung thư. Chúng tôi đã chứng minh rằng, việc kích hoạt protein Akt làm gia tăng sự tổng hợp rRNA và tăng sinh của tế bào ung thư máu thông qua quá trình điều hòa biểu hiện protein TIF-IA và kích hoạt TIF-IA [9]. Gần đây, chúng tôi cũng chứng minh TIF-IA đóng vai trò như một yếu tố hỗ trợ cho một protein gắn kết với thụ thể ErbB3 (Ebp1) trong việc điều khiển sự tăng sinh của tế bào T thông qua kiểm soát sự biểu hiện protein p53 và protein kháng nguyên tăng sinh trong nhân tế bào (PCNA) [10]. Các kết quả trên cho thấy, TIF-IA đóng vai trò thiết yếu trong việc điều hòa sự tăng sinh tế bào ở cả tế bào bình thường và tế bào ung thư. Chúng tôi đã phát hiện ra TIF-IA đồng tồn tại với dạng đồng phân TIF-90 và hiện diện cùng vị trí với Pol I ở vị trí tổng hợp rRNA. Biểu hiện vượt mức TIF-90 cũng làm gia tăng sự gắn kết của Pol I vào rDNA thông qua thử nghiệm kết tủa miễn dịch nhiễm sắc thể (ChIP assay). Kết quả này phù hợp với việc gia tăng sự tổng hợp của tiền-rRNA khi biểu hiện vượt mức TIF-90. Ngược lại, khi sự biểu hiện của TIF-90 bị kim hãm thì sẽ dẫn đến sự giảm mạnh của quá trình tổng hợp tiền-rRNA cũng như sự

bám dính của Pol I vào rDNA. TIF-90 phối hợp với Akt để thúc đẩy quá trình tổng hợp rRNA cùng với sự tăng sinh tế bào bằng cách bám trực tiếp vào sản phẩm phân cắt của Filamin A và ức chế tác động của sản phẩm phân cắt này lên quá trình tổng hợp rRNA trên tế bào ung thư bạch cầu cấp [8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng, protein TIF-IA biểu hiện cao hơn rõ rệt trong mẫu mô ung thư đại - trực tràng so với mẫu mô bình thường lân cận, và lượng rRNA được tổng hợp cũng cao hơn tương ứng với mức độ biểu hiện TIF-IA. Các kết quả này cho thấy khả năng TIF-IA đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của tế bào ung thư đại - trực tràng.

### Kết luận và khuyến nghị

Đây là dữ liệu trực tiếp và đầu tiên cho thấy có sự gia tăng biểu hiện của yếu tố khởi đầu phiên mã TIF-IA và sự sinh tổng hợp ribosomal RNA ở mô ung thư đại - trực tràng của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu này góp phần củng cố nhận định rằng TIF-IA giữ vai trò quan trọng trong ung thư đại - trực tràng và nhiều dạng ung thư khác. Cần phải thực hiện thêm nhiều nghiên cứu để hiểu rõ cơ chế phân tử của TIF-IA trong thúc đẩy hoạt động của tế bào ung thư đại - trực tràng phân lập trực tiếp từ khối u của bệnh nhân. Đây có thể là nền tảng quan trọng để phát triển các liệu pháp mới và hiệu quả cho việc điều trị bệnh ung thư đại - trực tràng tại Việt Nam.

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) thông qua đề tài mã số 106-YS.02-2015.60. Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: A Cancer J. Clin.*, **68**, pp.394-424.
- [2] P. Bastos, H. Cardoso, F. Ferreira, P. Pimentel-Nunes, C. Bartosch, C. Souto-Moura, A. Ribeiro, and G. Macedo (2010), "Adenocarcinoma of the colon associated with hyperplastic polyposis", *Gastroenterol. Hepatol.*, **33**, pp.470-471.
- [3] L. Comai (2004), "Mechanism of RNA polymerase I transcription", *Adv. Protein Chem.*, **67**, pp.123-155.
- [4] J.R. Haag and C.S. Pikaard (2007), "RNA polymerase I: a multifunctional molecular machine", *Cell*, **131**, pp.1224-1225.
- [5] J. Russell and J.C. Zomerdijsk (2006), "The RNA polymerase I transcription machinery", *Biochem. Soc. Symp.*, **73**, pp.203-216.
- [6] R.J. White (2005), "RNA polymerases I and III, growth control and cancer", *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.*, **6**, pp.69-78.
- [7] X.T. Nguyen Le, A. Raval, J.S. Garcia, and B.S. Mitchell (2015), "Regulation of ribosomal gene expression in cancer", *J. Cell Physiol.*, **230**, pp.1181-1188.
- [8] X.T. Nguyen Le, S.M. Chan, T.D. Ngo, A. Raval, K.K. Kim, R. Majeti, and B.S. Mitchell (2014), "Interaction of TIF-90 and filamin A in the regulation of rRNA synthesis in leukemic cells", *Blood*, **124**, pp.579-589.
- [9] X.T. Nguyen Le and B.S. Mitchell (2013), "Akt activation enhances ribosomal RNA synthesis through casein kinase II and TIF-IA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, pp.20681-20686.
- [10] X.T. Nguyen Le, Y. Lee, L. Urbani, P.J. Utz, A.W. Hamburger, J.B. Sunwoo, and B.S. Mitchell (2015), "Regulation of ribosomal RNA synthesis in T cells: requirement for GTP and Ebp1", *Blood*, **125**, pp.2519-2529.