

PHÂN TÍCH TIN SINH HỌC VỀ BIỂU HIỆN, TIỀN LƯỢNG VÀ Ý NGHĨA SINH HỌC CỦA FOS TRONG UNG THƯ VÚ

Nguyễn Thanh Thúy, Nguyễn Tú Anh

Nguyễn Hoàng Anh Duy và Quang Trọng Minh✉

Trường Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Nghiên cứu này nhằm phân tích đặc điểm biểu hiện, giá trị tiên lượng và ý nghĩa sinh học tiềm năng của FOS trong ung thư vú bằng cách khai thác các cơ sở dữ liệu công khai và các công cụ tin sinh học, bao gồm TCGA-BRCA, Kaplan-Meier Plotter, bc-GenExMiner, GeneMANIA, STRING, DAVID và miRmap. Kết quả cho thấy FOS biểu hiện giảm rõ rệt ở mức mRNA trong mô ung thư vú nguyên phát so với mô vú bình thường, đồng thời mức biểu hiện thay đổi theo giai đoạn bệnh và phân nhóm ung thư vú. Phân tích sống còn ghi nhận rằng biểu hiện FOS cao hơn liên quan đến kết cục sống còn thuận lợi hơn, bao gồm sống còn không tái phát và sống còn không di căn xa. Phân tích mạng lưới cho thấy FOS/c-Fos liên quan chặt chẽ với các thành viên của họ JUN/FOS và phức hợp AP-1. Phân tích làm giàu chức năng gợi ý rằng các gen/protein liên quan đến FOS/FOS được làm giàu trong các quá trình điều hòa phiên mã, tín hiệu estrogen, MAPK và đáp ứng stress. Ngoài ra, hsa-miR-221-3p và hsa-miR-222-3p được dự đoán có khả năng điều hòa hậu phiên mã FOS. Nhìn chung, FOS là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong ung thư vú; tuy nhiên, các kết quả hiện tại chủ yếu dựa trên dữ liệu mRNA và phân tích tin sinh học hồi cứu, do đó cần được xác nhận thêm bằng dữ liệu protein, mô hình lâm sàng đa biến và các nghiên cứu thực nghiệm.

Từ khóa: FOS, ung thư vú, biểu hiện gen, tiên lượng, AP-1, tin sinh học.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một trong những bệnh ung thư thường gặp nhất ở nữ giới và là nguyên nhân tử vong quan trọng liên quan đến ung thư trên toàn cầu, với khoảng 2,3 triệu ca mắc mới và 670.000 ca tử vong được ghi nhận năm 2022.¹ Mặc dù, các tiến bộ trong sàng lọc, chẩn đoán phân tử và điều trị cá thể hóa đã cải thiện tiên lượng, ung thư vú vẫn có tính không đồng nhất cao về mô học, phân nhóm phân tử, diễn tiến lâm sàng và đáp ứng điều trị.² Do đó, việc khảo sát các yếu tố phân tử liên quan đến sinh học khối u và tiên lượng ung thư vú vẫn có ý nghĩa

quan trọng.

Gen FOS là một gen đáp ứng sớm, mã hóa protein FOS/c-Fos, một thành phần của phức hợp protein hoạt hóa 1 (activator protein-1, AP-1), tham gia điều hòa nhiều quá trình sinh học như tăng sinh, biệt hóa, chết tế bào theo chương trình, đáp ứng stress, xâm lấn và tương tác với vi môi trường khối u.^{3,4} Tuy nhiên, vai trò của AP-1 và FOS/c-Fos trong ung thư phụ thuộc mạnh vào bối cảnh mô học, trạng thái tín hiệu, thành phần dimer và đặc điểm phân tử của khối u, dẫn đến sự khác biệt về kiểu hình sinh học giữa các loại ung thư và các phân nhóm bệnh.⁴ Một số nghiên cứu đã ghi nhận biểu hiện FOS có liên quan đến tình trạng thụ thể nội tiết, phân nhóm phân tử và đặc điểm bệnh học của ung thư vú.⁵ Tuy nhiên, các kết quả về ý nghĩa sinh học và giá trị tiên lượng của

Tác giả liên hệ: Quang Trọng Minh

Trường Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Email: qtminh@ump.edu.vn

Ngày nhận: 03/05/2026

Ngày được chấp nhận: 01/06/2026

FOS vẫn chưa được thống nhất, do khác biệt về quần thể mẫu, phương pháp phân tích, tiêu chí phân nhóm bệnh và kết cục lâm sàng được khảo sát. Do đó, việc khai thác các bộ dữ liệu hệ gen quy mô lớn cùng các công cụ phân tích tin sinh học là cần thiết để cung cấp thêm bằng chứng về vai trò tiềm năng của gen này trong ung thư vú.

Bộ dữ liệu ung thư vú xâm lấn TCGA-BRCA cho phép so sánh biểu hiện gen giữa mô ung thư vú và mô vú bình thường, đồng thời phân tích sự khác biệt theo giai đoạn bệnh và các phân nhóm phân tử.^{2,6} Các nền tảng như Kaplan-Meier Plotter và bc-GenExMiner hỗ trợ đánh giá mối liên hệ giữa biểu hiện gen và các kết cục sống còn trên nhiều bộ dữ liệu độc lập.⁷⁻⁹ Đồng thời, việc tích hợp các công cụ phân tích mạng lưới chức năng (STRING, GeneMANIA), phân tích làm giàu con đường sinh học (DAVID), cùng với dữ liệu protein và dự đoán microRNA, cho phép đặt *FOS* vào bối cảnh sinh học rộng hơn, từ đó cung cấp thêm bằng chứng gợi ý về chức năng và cơ chế điều hòa tiềm năng của gen này.¹⁰⁻¹⁵

Mặc dù một số nghiên cứu trước đây đã đề cập đến vai trò của *FOS* và các thành viên của phức hợp AP-1 trong ung thư vú, các kết quả hiện có vẫn chưa thống nhất hoàn toàn do sự khác biệt về quần thể mẫu, nền tảng phân tích, tiêu chí phân nhóm bệnh và các kết cục lâm sàng được khảo sát. Bên cạnh đó, phần lớn các nghiên cứu thường tập trung vào một khía cạnh riêng lẻ, chẳng hạn như biểu hiện gen, tình trạng thụ thể nội tiết hoặc một cơ chế tín hiệu cụ thể. Hiện còn thiếu các phân tích tích hợp đa nền tảng để đồng thời đánh giá đặc điểm biểu hiện, giá trị tiên lượng, mạng lưới chức năng và khả năng điều hòa hậu phiên mã của microRNA đối với *FOS* trong ung thư vú. Khoảng trống này hạn chế việc diễn giải vai trò của *FOS/FOS* trong bối cảnh sinh học tổng

thể của ung thư vú, đặc biệt khi AP-1 là một hệ thống điều hòa phiên mã có tính phụ thuộc bối cảnh cao. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được thực hiện với ba mục tiêu chính: (1) Khảo sát đặc điểm biểu hiện của *FOS* trong ung thư vú; (2) Đánh giá mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và tiên lượng người bệnh; và (3) Phân tích ý nghĩa sinh học tiềm năng của *FOS/FOS* thông qua mạng lưới chức năng, các con đường sinh học liên quan và dự đoán microRNA điều hòa. Các kết quả được diễn giải như bằng chứng thăm dò, làm cơ sở cho các nghiên cứu xác nhận thực nghiệm và lâm sàng tiếp theo.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là dữ liệu công khai của các mẫu ung thư vú xâm lấn thuộc dự án TCGA-BRCA trong cơ sở dữ liệu The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các mẫu được lựa chọn thuộc bộ dữ liệu TCGA-BRCA, có dữ liệu biểu hiện RNA của *FOS*, có định danh mẫu rõ ràng cho phép phân biệt mô ung thư vú nguyên phát và mô vú bình thường, và có thông tin phù hợp với từng phân tích cụ thể. Đối với các phân tích theo giai đoạn bệnh, phân nhóm ung thư vú hoặc sống còn, chỉ các mẫu có dữ liệu tương ứng mới được đưa vào phân tích.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các mẫu thiếu dữ liệu biểu hiện *FOS*, không xác định được loại mô, có định danh trùng lặp, thông tin mẫu không nhất quán hoặc thiếu dữ liệu cần thiết cho phân tích tương ứng. Do mức độ đầy đủ của dữ liệu lâm sàng khác nhau giữa các biến số, số lượng mẫu có thể thay đổi giữa các phân tích.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo dạng nghiên

cứu tin sinh học hồi cứu, sử dụng dữ liệu thứ cấp công khai từ các cơ sở dữ liệu ung thư và các nền tảng phân tích sinh học phân tử. Nghiên cứu không thu thập mẫu bệnh phẩm mới và không can thiệp lên người bệnh. Các kết quả được diễn giải như các mối liên hệ quan sát được từ dữ liệu công khai, nhằm tạo giả thuyết cho các nghiên cứu xác nhận tiếp theo.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được xác định theo phương pháp chọn mẫu toàn bộ, bao gồm tất cả các mẫu đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc các tiêu chuẩn loại trừ.

Nội dung nghiên cứu

So sánh biểu hiện *FOS* giữa mô ung thư vú nguyên phát và mô vú bình thường, phân tích biểu hiện *FOS* theo giai đoạn bệnh và phân nhóm ung thư vú, đánh giá mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và kết cục sống còn, khảo sát mạng lưới gen/protein liên quan đến *FOS*/*FOS*, phân tích làm giàu chức năng và dự đoán các microRNA có khả năng điều hòa hậu phiên mã *FOS*.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Đầu tiên, dữ liệu biểu hiện *FOS* và thông tin lâm sàng liên quan được truy xuất từ bộ dữ liệu TCGA-BRCA thông qua nền tảng UALCAN.¹⁶ Sau đó, mức biểu hiện *FOS* được so sánh giữa mô ung thư vú nguyên phát và mô vú bình thường, đồng thời được phân tích theo giai đoạn bệnh và phân nhóm ung thư vú. Các phân tích so sánh biểu hiện được thực hiện dựa trên dữ liệu và công cụ thống kê tích hợp sẵn trên các nền tảng phân tích công khai. So sánh giữa hai nhóm sử dụng kiểm định t hai mẫu độc lập khi phù hợp, so sánh nhiều nhóm sử dụng phân tích phương sai một yếu tố. Do dữ liệu được khai thác từ các nền tảng trực tuyến đã được tiền xử lý và chuẩn hóa, nghiên cứu không trực tiếp can thiệp vào quy trình chuẩn hóa dữ liệu gốc. Việc kiểm tra phân phối dữ liệu ở cấp mẫu

thô không được thực hiện độc lập trong nghiên cứu này. Đây được xem là một hạn chế phương pháp luận khi diễn giải kết quả.

Phân tích tiên lượng được thực hiện bằng Kaplan-Meier Plotter đối với sống còn không tái phát và bằng bc-GenExMiner đối với sống còn không di căn xa.^{7,8} Người bệnh được phân thành nhóm biểu hiện *FOS* thấp và cao theo giá trị trung vị, đường cong sống còn được so sánh bằng kiểm định log-rank, kèm ghi nhận tỷ số nguy cơ, khoảng tin cậy 95% và giá trị p. Giá trị trung vị biểu hiện *FOS* được sử dụng làm ngưỡng phân cắt nhằm tạo ra hai nhóm so sánh có kích thước tương đối cân bằng, hạn chế thiên lệch do lựa chọn ngưỡng tối ưu hậu nghiệm và phù hợp với mục tiêu phân tích thăm dò trên dữ liệu công khai. Nghiên cứu không sử dụng ngưỡng tối ưu, ngưỡng được lựa chọn hậu nghiệm theo giá trị p nhỏ nhất nhằm giảm nguy cơ phóng đại ý nghĩa thống kê.

Kaplan-Meier Plotter và bc-GenExMiner là hai nền tảng phân tích sống còn sử dụng các bộ dữ liệu ung thư vú độc lập hoặc không hoàn toàn trùng lặp, với sự khác biệt về nguồn mẫu, nền tảng đo lường biểu hiện gen, quy trình tiền xử lý dữ liệu và định nghĩa kết cục sống còn. Trong nghiên cứu này, Kaplan-Meier Plotter được sử dụng để đánh giá mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và sống còn không tái phát, trong khi bc-GenExMiner được sử dụng để đối chiếu kết quả với kết cục sống còn không di căn xa. Do sự khác biệt giữa hai nền tảng, các kết quả sống còn không được gộp định lượng bằng phân tích tổng hợp mà được diễn giải theo hướng đối chiếu tính nhất quán của xu hướng liên quan giữa biểu hiện *FOS* và tiên lượng ung thư vú. Các phân tích sống còn trong nghiên cứu này là phân tích Kaplan-Meier/log-rank đơn biến dựa trên dữ liệu công khai. Do nghiên cứu chưa thực hiện hồi quy Cox đa biến có hiệu chỉnh đồng thời các yếu tố tiên lượng như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng thụ

thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR), HER2, phân nhóm phân tử, tình trạng hạch và điều trị, kết quả không được diễn giải như bằng chứng chứng minh *FOS* là yếu tố tiên lượng độc lập.

GeneMANIA được sử dụng để xác định các gen liên quan về chức năng với *FOS*, trong khi STRING được sử dụng để phân tích mạng lưới tương tác protein-protein ở người.^{10,11} Đối với STRING, loài được phân tích là *Homo sapiens*. Các protein tương tác với *FOS/c-Fos* được lựa chọn dựa trên mức độ tin cậy của tương tác do STRING cung cấp, ưu tiên các tương tác có điểm số tin cậy từ mức trung bình trở lên và giới hạn số lượng nút mạng để tập trung vào các protein liên quan trực tiếp nhất. Đối với GeneMANIA, *FOS* được sử dụng làm gen truy vấn ban đầu, các gen liên quan được xác định dựa trên các loại bằng chứng tích hợp của nền tảng, bao gồm tương tác vật lý, đồng biểu hiện, đồng định vị, tương tác di truyền, cùng con đường sinh học, liên kết dự đoán và chia sẻ miền protein. Danh sách gen/protein liên quan được tổng hợp, ký hiệu gen được chuẩn hóa và các phần tử trùng lặp được loại bỏ trước khi phân tích làm giàu chức năng bằng DAVID.¹² Kết quả làm giàu chức năng được đánh giá dựa trên giá trị *p* và giá trị *p* hiệu chỉnh do công cụ cung cấp. Đối với các phân tích có nhiều phép kiểm định đồng thời, giá trị *p* hiệu chỉnh theo phương pháp Benjamini-Hochberg được ưu tiên sử dụng để hạn chế nguy cơ dương tính giả. Các thuật ngữ/con đường sinh học được diễn giải dựa trên cả ý nghĩa thống kê và tính phù hợp sinh học, với vai trò đã được biết đến của *FOS/AP-1* trong ung thư vú.

Ngoài ra, tương tác tiềm năng giữa microRNA và *FOS* được khảo sát bằng công cụ dự đoán đích miRmap, với trọng tâm là các microRNA có vị trí gắn dự đoán trên vùng 3'UTR của mRNA *FOS*.¹³ Do chỉ sử dụng một thuật toán dự đoán

đơn lẻ, kết quả có thể bị hạn chế về độ tin cậy và cần được đối chiếu thêm với các cơ sở dữ liệu khác như miRDB hoặc miRTarBase trong các nghiên cứu tiếp theo. Các kết quả dự đoán microRNA được xem là giả thuyết và cần được xác nhận bằng thực nghiệm.

Do một số phân tích phân nhóm có cỡ mẫu nhỏ, đặc biệt là nhóm HER2 dương tính (*n* = 37) và nhóm giai đoạn IV (*n* = 20), nghiên cứu có thể bị hạn chế về công suất thống kê khi so sánh giữa các nhóm. Vì vậy, các kết quả liên quan đến những phân nhóm này cần được diễn giải thận trọng như tín hiệu thăm dò và cần được xác nhận trên các bộ dữ liệu độc lập có cỡ mẫu lớn hơn.

Các công cụ tin sinh học được sử dụng theo phiên bản hoặc bản cập nhật hiện có tại thời điểm phân tích. Cụ thể, dữ liệu biểu hiện *FOS* và thông tin lâm sàng được khai thác từ TCGA-BRCA thông qua UALCAN, phân tích sống còn được thực hiện bằng Kaplan-Meier Plotter và bc-GenExMiner, mạng lưới chức năng được khảo sát bằng GeneMANIA và STRING, phân tích làm giàu chức năng được thực hiện bằng DAVID, và dự đoán tương tác microRNA-mRNA được thực hiện bằng miRmap. Các cơ sở dữ liệu và công cụ được truy cập lần cuối vào ngày 01/05/2026.

Các kết quả được diễn giải như các mối liên hệ quan sát được từ dữ liệu công khai, không được xem là bằng chứng xác lập mối quan hệ nhân quả.

3. Đạo đức nghiên cứu

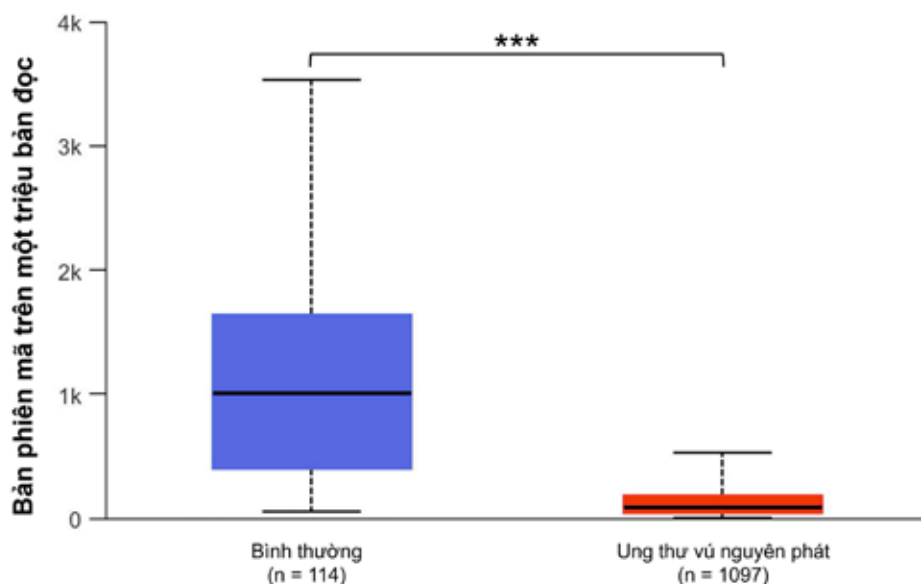
Nghiên cứu sử dụng dữ liệu thứ cấp, công khai và đã được ẩn danh hóa từ các cơ sở dữ liệu quốc tế. Do đó, nghiên cứu không yêu cầu phê duyệt của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học như các nghiên cứu can thiệp hoặc nghiên cứu thu thập dữ liệu trực tiếp từ người bệnh.

III. KẾT QUẢ

1. Biểu hiện *FOS* giảm trong mô ung thư vú so với mô vú bình thường

Biểu hiện phiên mã của *FOS* được khảo sát trong bộ dữ liệu TCGA-BRCA. Như trình bày trong Biểu đồ 1, mức biểu hiện *FOS* ở cấp độ mRNA trong mô ung thư vú nguyên phát thấp

hơn rõ rệt so với mô vú bình thường. Phân tích bao gồm 114 mẫu mô vú bình thường và 1.097 mẫu mô ung thư vú nguyên phát. So sánh bằng kiểm định t hai mẫu không ghép cặp cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê cao ($p < 1 \times 10^{-12}$). Kết quả này cho thấy *FOS* bị giảm biểu hiện ở mức mRNA trong mô ung thư vú nguyên phát so với mô vú bình thường.



Biểu đồ 1. Biểu hiện *FOS* giữa mô vú bình thường và mô ung thư vú nguyên phát

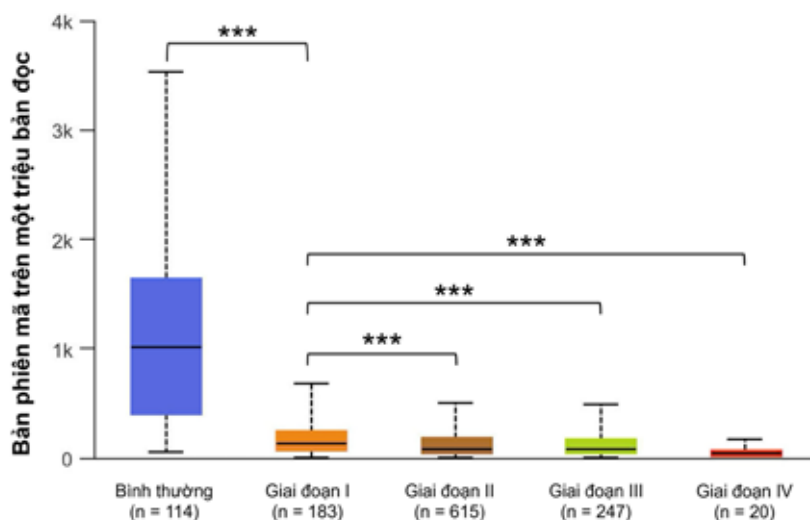
2. Biểu hiện *FOS* thay đổi theo giai đoạn bệnh

Biểu hiện *FOS* được phân tích theo từng giai đoạn của ung thư vú. Như thể hiện trong Biểu đồ 2, *FOS* có mức biểu hiện thấp hơn ở tất cả các giai đoạn ung thư so với mô vú bình thường. Phân tích bao gồm 114 mẫu mô vú bình thường, 183 mẫu giai đoạn I, 615 mẫu giai đoạn II, 247 mẫu giai đoạn III và 20 mẫu giai đoạn IV.

So sánh từng cặp cho thấy mô vú bình thường có biểu hiện *FOS* cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn I, II, III và IV, với giá trị p lần lượt là $2,44 \times 10^{-15}$, $< 1 \times 10^{-12}$, $1,62 \times 10^{-12}$ và $1,62 \times 10^{-12}$. Trong các nhóm ung thư,

biểu hiện *FOS* ở giai đoạn I cao hơn so với giai đoạn II, III và IV. Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn II và III ($p = 0,837$), trong khi giai đoạn IV có biểu hiện *FOS* thấp hơn so với giai đoạn II và III (Biểu đồ 2).

Do số lượng mẫu giai đoạn IV còn hạn chế ($n = 20$), kết quả so sánh liên quan đến nhóm này cần được diễn giải thận trọng và chủ yếu chỉ có giá trị gợi ý. Cỡ mẫu nhỏ có thể làm hạn chế công suất thống kê, làm tăng độ nhạy của kết quả đối với các giá trị ngoại lai và ảnh hưởng đến khả năng khái quát hóa. Do đó, các khác biệt quan sát được ở giai đoạn IV cần được xác nhận thêm trên các đoàn hệ độc lập có cỡ mẫu lớn hơn và thông tin lâm sàng đầy đủ hơn.

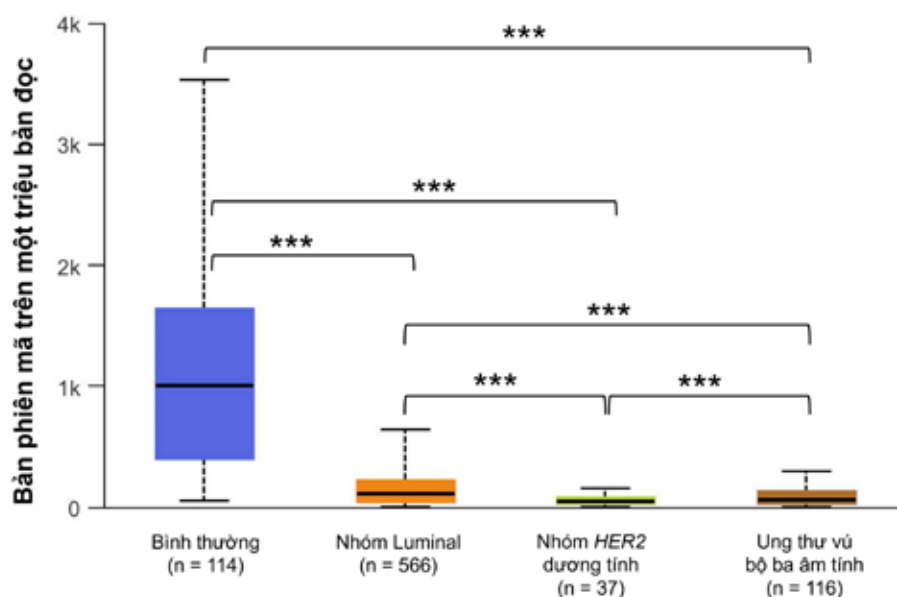


Biểu đồ 2. Biểu hiện FOS theo giai đoạn bệnh trong ung thư vú

3. Biểu hiện FOS khác biệt giữa các phân nhóm ung thư vú

Biểu hiện FOS được khảo sát theo các phân nhóm ung thư vú gồm Luminal, HER2 dương tính và ung thư vú bộ ba âm tính. Như trình bày trong Biểu đồ 3, cả ba phân nhóm ung thư đều có biểu hiện FOS thấp hơn so với mô vú bình thường. Phân tích bao gồm 114 mẫu mô vú bình thường, 566 mẫu Luminal, 37 mẫu HER2 dương tính và 116 mẫu ung thư vú bộ ba âm tính.

Biểu hiện FOS ở mô vú bình thường cao hơn có ý nghĩa thống kê so với cả ba phân nhóm ung thư, với giá trị p đều ở mức $1,62 \times 10^{-12}$. Khi so sánh giữa các phân nhóm ung thư, nhóm Luminal có biểu hiện FOS cao hơn so với nhóm HER2 dương tính và nhóm ung thư vú bộ ba âm tính. Ngoài ra, biểu hiện FOS giữa nhóm HER2 dương tính và ung thư vú bộ ba âm tính cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 2,19 \times 10^{-2}$). Kết quả này cho thấy biểu hiện FOS không đồng nhất giữa các phân nhóm ung thư vú.



Biểu đồ 3. Biểu hiện FOS theo phân nhóm ung thư vú

Cần lưu ý rằng nhóm HER2 dương tính có cỡ mẫu tương đối nhỏ ($n = 37$), so với nhóm Luminal và nhóm ung thư vú ba âm tính. Vì vậy, kết quả so sánh biểu hiện *FOS* liên quan đến phân nhóm HER2 dương tính cần được xem là kết quả thăm dò. Cỡ mẫu nhỏ có thể hạn chế công suất thống kê và không nên diễn giải các kết quả này như bằng chứng khẳng định sự khác biệt sinh học giữa các phân nhóm.

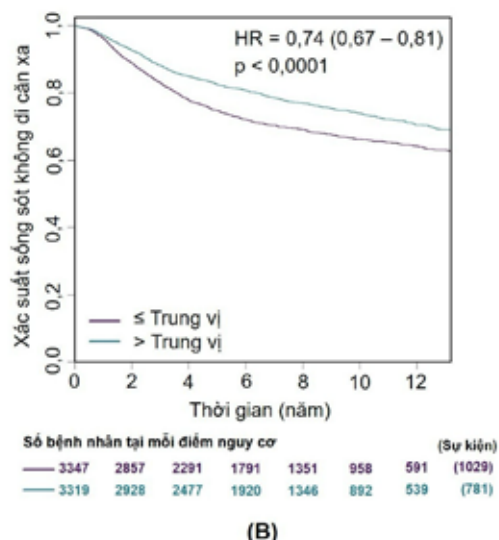
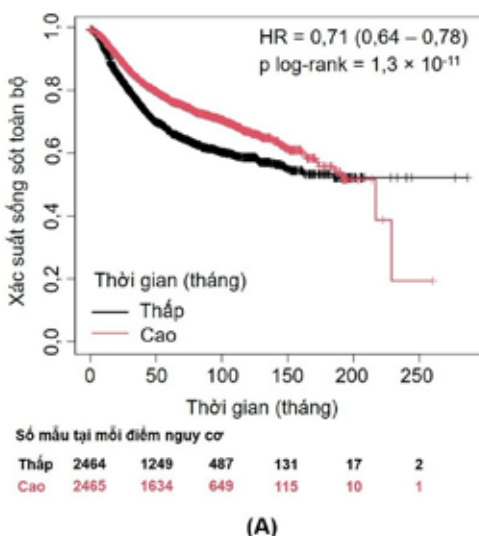
4. Biểu hiện *FOS* cao liên quan đến kết cục sống còn thuận lợi hơn

Mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và tiên lượng được đánh giá bằng hai nền tảng phân tích sống còn. Trên Kaplan-Meier Plotter, như trình bày ở Biểu đồ 4A, nhóm có biểu hiện *FOS* cao có thời gian sống còn không tái phát tốt hơn so với nhóm có biểu hiện *FOS* thấp. Phân tích bao gồm 4.929 bệnh nhân, được chia theo giá trị trung vị thành nhóm *FOS* thấp ($n = 2.464$) và nhóm *FOS* cao ($n = 2.465$). Biểu hiện *FOS* cao liên quan đến giảm nguy cơ tái phát, với $HR = 0,71$, khoảng tin cậy 95%: 0,64-0,78, và $p \text{ log-rank} = 1,3 \times 10^{-11}$.

Kết quả này được đối chiếu bằng bc-GenExMiner trên dữ liệu vi mảng DNA đối với

kết cục sống còn không di căn xa. Như thể hiện ở Biểu đồ 4B, nhóm biểu hiện *FOS* cao hơn trung vị có tiên lượng thuận lợi hơn so với nhóm biểu hiện *FOS* thấp hơn hoặc bằng trung vị, với $HR = 0,74$, khoảng tin cậy 95%: 0,67-0,81, và $p < 0,0001$. Hai phân tích cho thấy kết quả nhất quán, gợi ý rằng biểu hiện *FOS* cao hơn trong khối u liên quan đến tiên lượng tốt hơn ở bệnh nhân ung thư vú.

Tuy nhiên, do Kaplan-Meier Plotter và bc-GenExMiner sử dụng các bộ dữ liệu, nền tảng đo lường và định nghĩa kết cục sống còn khác nhau, các kết quả này không được gộp định lượng mà chỉ được sử dụng để đối chiếu xu hướng liên quan giữa biểu hiện *FOS* và tiên lượng. Ngoài ra, đây là các phân tích sống còn đơn biến dựa trên Kaplan-Meier/log-rank và chưa hiệu chỉnh đồng thời cho các yếu tố tiên lượng lâm sàng-phân tử quan trọng như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng ER, PR, HER2, phân nhóm phân tử, tình trạng hạch và điều trị. Vì vậy, kết quả chỉ cho thấy mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và khả năng sống còn, chưa đủ cơ sở để kết luận *FOS* là một yếu tố tiên lượng độc lập.



Biểu đồ 4. Mối liên hệ giữa biểu hiện *FOS* và tiên lượng ung thư vú

A. Phân tích Kaplan-Meier Plotter cho sự sống còn không tái phát

B. Phân tích bc-GenExMiner cho thấy sống còn không di căn xa

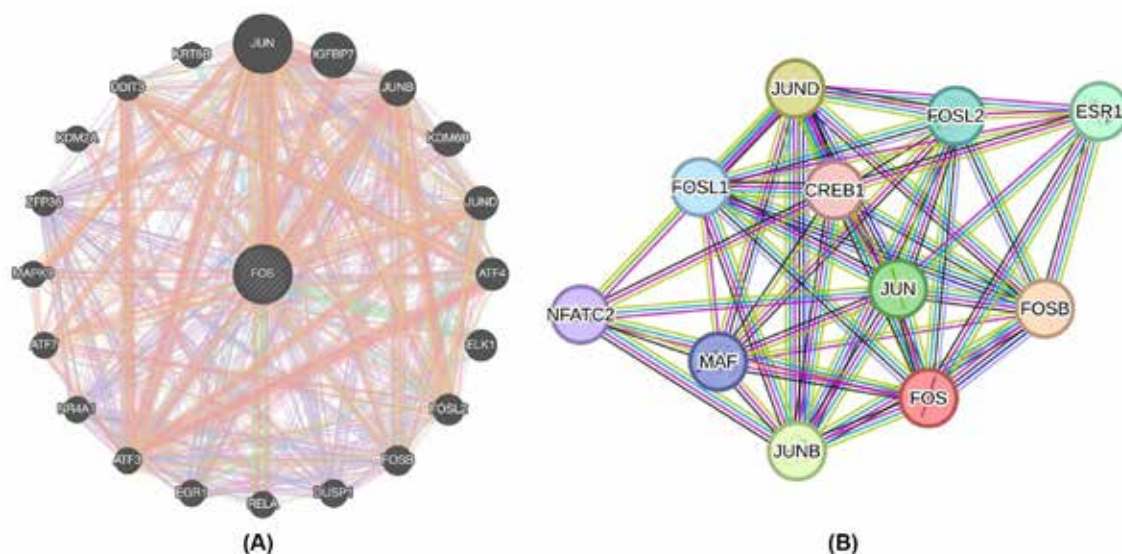
5. FOS/c-Fos liên quan với mạng lưới điều hòa phiên mã và phức hợp AP-1

Như trình bày ở Hình 1A, GeneMANIA cho thấy *FOS* nằm trong mạng lưới gồm nhiều gen liên quan đến điều hòa phiên mã và đáp ứng tín hiệu tế bào, bao gồm *JUN*, *JUNB*, *JUND*, *FOSB*, *FOSL2*, *ATF3*, *ATF4*, *ATF7*, *EGR1*, *ELK1*, *DUSP1*, *RELA*, *NR4A1*, *MAPK9*, *DDIT3*, *KDM2A*, *KDM6B*, *IGFBP7*, *KRT6B* và *ZFP36*. Các liên kết trong mạng GeneMANIA chủ yếu được hỗ trợ bởi tương tác vật lý (77,64%), tiếp theo là đồng biểu hiện (8,01%), liên kết dự đoán (5,37%), đồng định vị (3,63%), tương tác di truyền (2,87%), cùng con đường sinh học (1,88%) và chia sẻ miền protein (0,60%).

Kết quả từ STRING cũng cho thấy FOS/c-Fos có liên kết chức năng với các protein thuộc họ JUN/FOS và các yếu tố phiên mã liên quan, gồm *JUN*, *JUNB*, *JUND*, *FOSB*, *FOSL1*,

FOSL2, *CREB1*, *ESR1*, *MAF* và *NFATC2* (Hình 1B). Một số thành phần như *JUN*, *JUNB*, *JUND*, *FOSB* và *FOSL2* xuất hiện đồng thời trong cả hai phân tích, qua đó củng cố vai trò của FOS/c-Fos trong trực tiếp điều hòa phiên mã AP-1.

Đáng chú ý, sự hiện diện của *ESR1*, *CREB1*, *RELA* và *MAPK9* trong mạng lưới liên quan đến FOS/c-Fos gợi ý rằng FOS/c-Fos có thể liên quan đến điểm giao giữa tín hiệu estrogen, tín hiệu viêm, đáp ứng stress và tín hiệu MAPK trong ung thư vú. Tuy nhiên, các kết quả từ GeneMANIA và STRING chủ yếu phản ánh các mối liên hệ chức năng hoặc tương tác được tổng hợp, dự đoán từ nhiều nguồn dữ liệu và chưa chứng minh rằng các tương tác này xảy ra trực tiếp trong mô ung thư vú của bộ dữ liệu nghiên cứu. Do đó, các phát hiện này nên được xem là bằng chứng suy luận sinh học và cần được xác nhận bằng các nghiên cứu chức năng.



Hình 1. Mạng lưới gen/protein liên quan đến chức năng của FOS/FOS

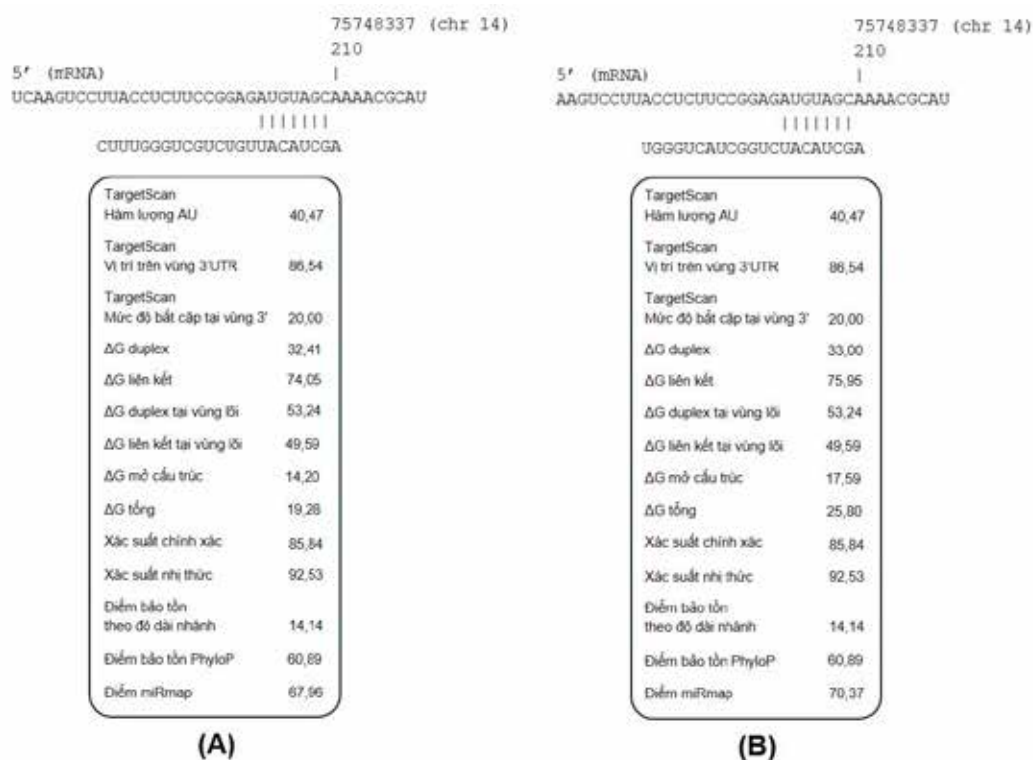
A. Mạng lưới gen liên quan chức năng với FOS theo GeneMANIA

B. Mạng lưới tương tác protein-protein của FOS/c-Fos theo dữ liệu từ STRING

7. Dự đoán miRNA điều hòa *FOS*

Để khảo sát khả năng điều hòa hậu phiên mã của *FOS*, nghiên cứu thực hiện phân tích dự đoán tương tác giữa microRNA và mRNA. Như trình bày ở Hình 2A-B, hsa-miR-221-3p và hsa-miR-222-3p đều có vị trí gắn dự đoán trên vùng 3'UTR của mRNA *FOS*. hsa-miR-221-3p có điểm miRmap 67,96, trong khi hsa-miR-222-3p có điểm miRmap 70,37. Kết quả này gợi ý rằng *FOS* có thể chịu điều

hòa hậu phiên mã bởi trực miR-221/222. Tuy nhiên, đây là kết quả dự đoán tin sinh học dựa trên một thuật toán đơn lẻ. Hiện chưa có đủ bằng chứng trực tiếp trong ung thư vú để chứng minh miR-221/222 điều hòa *FOS*. Do đó, giả thuyết này cần được xác nhận bằng các nghiên cứu thực nghiệm, bao gồm phân tích tương quan miRNA-mRNA trên cùng một bộ mẫu, qPCR, Western blot và luciferase reporter assay.



Hình 2. Dự đoán tương tác giữa microRNA và *FOS*

A. Vị trí dự đoán gắn của hsa-miR-221-3p trên vùng 3'UTR của mRNA *FOS*

B. Vị trí dự đoán gắn của hsa-miR-222-3p trên vùng 3'UTR của mRNA *FOS*

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy *FOS* biểu hiện ở mức mRNA giảm trong mô ung thư vú so với mô vú bình thường. Kết quả này gợi ý rằng sự thay đổi của các gen đáp ứng sớm trong quá trình tái lập trình phiên mã đóng vai trò trong

quá trình hình thành và tiến triển của ung thư vú. Gen *FOS* mã hóa protein FOS/c-FOS, một thành phần của AP-1, tham gia điều hòa nhiều quá trình sinh học liên quan đến ung thư, bao gồm tăng sinh, biệt hóa, chết tế bào theo chương trình, đáp ứng stress, di chuyển và

xâm lấn tế bào.^{3,4} Tuy nhiên, vai trò của AP-1 và các thành viên của nó không mang tính đơn hướng. Cùng một thành phần phiên mã có thể liên quan đến kiểu hình thúc đẩy hoặc ức chế ung thư tùy thuộc vào loại mô, trạng thái tín hiệu, hiện tượng dimer hóa và bối cảnh vi môi trường khối u.⁴ Vì vậy, sự giảm biểu hiện *FOS* trong ung thư vú nên được diễn giải như một dấu hiệu của sự thay đổi trong điều hòa phiên mã, hơn là bằng chứng trực tiếp cho một chức năng sinh học cụ thể.

Biểu hiện *FOS* thay đổi theo giai đoạn bệnh và phân nhóm ung thư vú, cho thấy sự phụ thuộc vào bối cảnh lâm sàng - phân tử của khối u. Việc *FOS* có xu hướng biểu hiện cao hơn ở nhóm Luminal so với các phân nhóm khác có thể liên quan đến trạng thái biệt hóa hoặc tín hiệu nội tiết của khối u. Nhận định này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy các thành viên AP-1 biểu hiện khác nhau trong ung thư vú và có thể liên quan đến tình trạng ER, PR, HER2 và các đặc điểm bệnh học.⁵ Khi diễn giải các khác biệt biểu hiện *FOS* theo giai đoạn bệnh và phân nhóm ung thư vú, cần lưu ý sự mất cân bằng cỡ mẫu giữa các nhóm. Trong bộ dữ liệu được phân tích, số lượng mẫu giai đoạn IV và nhóm HER2 dương tính tương đối nhỏ, lần lượt là 20 và 37 mẫu. Điều này có thể làm giảm độ ổn định của ước lượng thống kê, làm tăng độ nhạy của kết quả đối với các giá trị ngoại lai và hạn chế khả năng khái quát hóa. Do đó, các kết quả liên quan đến hai nhóm này nên được xem là tín hiệu gợi ý, cần được kiểm chứng trên các bộ dữ liệu độc lập có cỡ mẫu lớn hơn, đặc biệt là các đoàn hệ có chú giải đầy đủ về tình trạng thụ thể, điều trị và kết cục lâm sàng.

Đáng chú ý, mặc dù *FOS* biểu hiện giảm trong mô ung thư vú so với mô vú bình thường, nhưng trong quần thể bệnh nhân ung thư vú, mức biểu hiện *FOS* cao hơn lại liên quan đến kết cục sống còn thuận lợi hơn. Hai kết quả này

không nhất thiết mâu thuẫn nhau, vì chúng phản ánh hai mức so sánh khác nhau. So sánh giữa mô ung thư và mô bình thường có thể phản ánh các biến đổi về phiên mã liên quan đến quá trình chuyển ác tính. Ngược lại, so sánh trong nội bộ các khối u có thể phản ánh sự khác biệt về trạng thái biệt hóa, phân nhóm phân tử, hoạt hóa tín hiệu nội tiết hoặc mức độ xâm lấn sinh học. Do đó, *FOS* có thể không đơn thuần là một gen ức chế hoặc thúc đẩy ung thư, mà có thể đóng vai trò như một chỉ dấu phản ánh bối cảnh điều hòa phiên mã của khối u.^{3,4} Kết quả của nghiên cứu này phù hợp một phần với các báo cáo trước đây cho thấy các thành viên của họ AP-1 có biểu hiện không đồng nhất trong ung thư vú và có thể liên quan đến tình trạng thụ thể nội tiết, HER2, hạch lympho, giai đoạn và độ mô học. Razavirad và cộng sự ghi nhận biểu hiện các thành viên AP-1, bao gồm gen *FOS*, *FOS/c-Fos* và các thành viên họ JUN/*FOS* khác, có liên quan với các đặc điểm bệnh học trong ung thư vú, củng cố nhận định rằng *FOS* cần được diễn giải trong bối cảnh phân nhóm phân tử và trạng thái tín hiệu của khối u.⁵ Ở mức thực nghiệm, các nghiên cứu về tương tác giữa tín hiệu estrogen và AP-1 cho thấy *FOS/c-Fos* có thể tham gia vào mạng lưới điều hòa phiên mã phụ thuộc estrogen trong tế bào ung thư vú ER dương tính.^{4,17} Điều này phù hợp với kết quả của nghiên cứu hiện tại, khi *FOS* có biểu hiện cao hơn ở nhóm Luminal so với các phân nhóm khác, và các phân tích làm giàu chức năng ghi nhận sự liên quan đến tín hiệu estrogen. Tuy nhiên, khác với các nghiên cứu thực nghiệm có khả năng can thiệp trực tiếp vào biểu hiện hoặc hoạt tính của gen, nghiên cứu hiện tại dựa trên dữ liệu hồi cứu công khai nên chỉ có thể xác định các mối liên hệ quan sát được, chưa chứng minh vai trò nhân quả của *FOS/c-Fos* trong sinh học ung thư vú.

Ngoài các nghiên cứu nền tảng, một số bằng chứng gần đây tiếp tục cho thấy vai trò

của FOS/AP-1 trong ung thư vú phụ thuộc vào bối cảnh. Các nghiên cứu về trục GATA3, FRA1 và c-FOS cho thấy sự thay đổi cân bằng giữa các thành viên của họ FOS có thể liên quan đến kiểu hình Luminal hoặc basal-like, chuyển dạng biểu mô-trung mô và tiến triển khối u.¹⁸ Bên cạnh đó, tín hiệu TGF β và EGF có thể phối hợp với AP-1 trong việc điều hòa các chương trình phiên mã liên quan đến sự xâm lấn của ung thư vú.¹⁹ Những dữ liệu này củng cố nhận định rằng FOS/AP-1 không nên được diễn giải như một yếu tố đơn lẻ, mà cần được đặt trong bối cảnh phân nhóm phân tử, trạng thái thụ thể nội tiết, tín hiệu yếu tố tăng trưởng và chương trình xâm lấn của khối u.

Các phân tích mạng lưới chức năng cho thấy FOS/c-Fos liên quan chặt chẽ với các thành viên của họ JUN/FOS và nhiều yếu tố phiên mã khác. Sự xuất hiện nhất quán của JUN, JUNB, JUND, FOSB, FOSL1 và FOSL2 củng cố vai trò trung tâm của FOS/c-Fos trong phức hợp AP-1. Ngoài ra, sự hiện diện của các thành phần như ESR1, CREB1, RELA và MAPK9 gợi ý rằng FOS có thể nằm tại điểm giao giữa tín hiệu estrogen, tín hiệu viêm, đáp ứng stress và điều hòa phiên mã. Trong ung thư vú, sự tương tác giữa tín hiệu estrogen và AP-1 đã được ghi nhận là một cơ chế quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen và đáp ứng với điều trị nội tiết.¹⁷ Vì vậy, mối liên hệ giữa FOS/c-Fos với ESR1 và các con đường phụ thuộc vào estrogen là một hướng diễn giải hợp lý, đặc biệt khi FOS có biểu hiện khác biệt giữa các phân nhóm ung thư vú.

Về mặt sinh học, kết quả từ GeneMANIA và STRING cho thấy FOS/FOS không nên được xem như một yếu tố đơn lẻ, mà là một thành phần của mạng lưới điều hòa phiên mã AP-1. Hoạt tính của AP-1 phụ thuộc đáng kể vào thành phần dimer được hình thành giữa các protein thuộc họ JUN và FOS. Các dimer khác nhau có thể nhận diện các vùng điều hòa gen

khác nhau, tuyển mộ các đồng hoạt hóa hoặc đồng ức chế khác nhau và dẫn đến các hệ quả sinh học khác nhau, bao gồm tăng sinh, biệt hóa, đáp ứng stress, xâm lấn hoặc chết tế bào theo chương trình.^{3,4} Do đó, việc FOS/c-Fos liên kết chặt chẽ với các thành viên AP-1 khác giúp giải thích vì sao vai trò của FOS/AP-1 trong ung thư vú có thể thay đổi theo phân nhóm phân tử, trạng thái thụ thể nội tiết và bối cảnh tín hiệu nội bào. Đáng chú ý, sự xuất hiện của ESR1, CREB1, RELA và MAPK9 trong mạng lưới liên quan đến FOS/c-Fos gợi ý rằng FOS/c-Fos có thể nằm ở điểm giao giữa tín hiệu estrogen, tín hiệu viêm, tín hiệu stress và tín hiệu MAPK. Trong ung thư vú ER dương tính, sự giao thoa giữa ER α và AP-1 có thể tham gia điều hòa các chương trình phiên mã liên quan đến tăng sinh, biệt hóa và đáp ứng với điều trị nội tiết.¹⁷ Điều này cung cấp cơ sở sinh học để giải thích vì sao biểu hiện FOS cao hơn có thể liên quan đến nhóm Luminal và tiên lượng sống còn thuận lợi hơn trong các phân tích sống còn. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng mạng lưới GeneMANIA và STRING dựa trên dữ liệu tích hợp từ nhiều nguồn, không phản ánh trực tiếp trạng thái tương tác protein hoặc hoạt tính AP-1 trong từng mẫu mô ung thư vú cụ thể.^{10,11}

Một khía cạnh khác cần được xem xét là mối liên hệ tiềm năng giữa AP-1, vi môi trường miễn dịch khối u và đáp ứng điều trị. Vi môi trường miễn dịch ung thư vú bao gồm nhiều thành phần như tế bào miễn dịch xâm nhập vào khối u, đại thực bào liên quan đến khối u, nguyên bào sợi liên quan đến ung thư và các tín hiệu viêm. Các thành phần này có thể ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh cũng như đáp ứng với điều trị toàn thân.²⁰ Trong bối cảnh này, AP-1 là một hệ thống điều hòa phiên mã đáp ứng với nhiều kích thích ngoại bào, bao gồm stress, cytokine, tín hiệu yếu tố tăng trưởng và viêm.^{3,4} Do đó, mối liên hệ giữa FOS/c-FOS với các thành phần như RELA và MAPK9 trong

mạng lưới chức năng có thể gợi ý khả năng FOS/AP-1 tham gia vào sự giao thoa giữa tín hiệu ung thư và vi môi trường của khối u. Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại chưa phân tích trực tiếp thành phần miễn dịch, mức xâm nhập của tế bào miễn dịch hoặc các dấu ấn miễn dịch trong mô ung thư, nên nhận định này chỉ nên được xem là giả thuyết sinh học cho các nghiên cứu tiếp theo.

Đối với ung thư vú ER dương tính, AP-1 cũng được quan tâm trong bối cảnh đáp ứng và kháng thuốc khi điều trị nội tiết. Các dữ liệu trước đây cho thấy tương tác giữa ER α và AP-1 có thể ảnh hưởng đến chương trình phiên mã phụ thuộc vào estrogen và liên quan đến khả năng thích nghi của tế bào ung thư vú dưới áp lực của điều trị nội tiết.¹⁷ Do đó, việc các gen/protein liên quan đến FOS/FOS được làm giàu trong các thuật ngữ liên quan đến tín hiệu estrogen có thể gợi ý một hướng nghiên cứu tiềm năng về vai trò của FOS/AP-1 trong ung thư vú Luminal và trong đáp ứng điều trị nội tiết. Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại không có dữ liệu điều trị chi tiết và không đánh giá trực tiếp đáp ứng với tamoxifen, chất ức chế aromatase hoặc các thuốc nhắm trúng đích khác. Vì vậy, không thể kết luận về vai trò của FOS/AP-1 trong điều trị nội tiết.

Phân tích làm giàu chức năng ghi nhận các thuật ngữ liên quan đến phiên mã bởi RNA polymerase II, gắn DNA, gắn chromatin và hoạt tính của các yếu tố phiên mã, phù hợp với bản chất sinh học của FOS/c-Fos như một yếu tố điều hòa biểu hiện gen. Đồng thời, sự làm giàu của các con đường liên quan đến tín hiệu thụ thể tyrosine kinase, estrogen, MAPK và hoạt hóa AP-1 cung cấp một khung cơ chế phù hợp để giải thích mối liên hệ giữa FOS/FOS và các đặc điểm phân tử cũng như tiên lượng trong ung thư vú. MAPK là một trục dẫn truyền tín hiệu quan trọng từ kích thích ngoại bào đến hoạt hóa AP-1, trong khi tín hiệu estrogen giữ

vai trò trung tâm trong sinh học của các ung thư vú Luminal.^{2,17} Tuy nhiên, kết quả chỉ phản ánh sự chú giải sinh học của danh sách gen/protein đầu vào, không chứng minh trực tiếp rằng các con đường này được hoạt hóa trong mô ung thư. Phân tích làm giàu chức năng cũng giúp làm rõ hơn ý nghĩa của các kết quả trong mạng lưới. FOS là một gen đáp ứng sớm, có khả năng chuyển đổi các tín hiệu ngoại bào thành sự thay đổi trong quá trình phiên mã ở nhân. Do đó, sự làm giàu đồng thời của các thuật ngữ liên quan đến đáp ứng stress, tín hiệu thụ thể tyrosine kinase, tín hiệu estrogen, MAPK và AP-1 cho thấy FOS có thể phản ánh trạng thái giao thoa giữa tín hiệu nội tiết và tín hiệu tăng trưởng trong ung thư vú. Một cách diễn giải hợp lý là biểu hiện FOS cao hơn trong khối u có thể liên quan đến trạng thái phiên mã còn phụ thuộc vào chương trình biệt hóa nội tiết, đặc biệt ở các khối u Luminal, thay vì đại diện đơn thuần cho hoạt hóa tăng sinh ác tính. Điều này có thể góp phần giải thích vì sao FOS giảm trong mô ung thư so với mô vú bình thường, nhưng trong nội bộ các mẫu ung thư, biểu hiện FOS cao hơn lại liên quan đến kết cục sống còn thuận lợi hơn. Tuy nhiên, cần thận trọng khi diễn giải các kết quả về làm giàu chức năng. Các phân tích bằng DAVID và Reactome chỉ cho thấy các quá trình sinh học và con đường tín hiệu được làm giàu trong danh sách gen/protein liên quan đến FOS/FOS, nhưng không chứng minh trực tiếp rằng các con đường estrogen, MAPK hoặc AP-1 đang được hoạt hóa trong từng mẫu mô ung thư.¹² Vì vậy, các giả thuyết về vai trò của FOS/FOS trong các trục tín hiệu này cần được kiểm chứng thêm bằng các phân tích ở mức protein, phospho-protein, hoạt tính gắn DNA, ChIP-seq hoặc mô hình tế bào đại diện cho từng phân nhóm ung thư vú.

Phân tích dự đoán microRNA gợi ý rằng FOS có thể chịu điều hòa hậu phiên mã bởi hsa-miR-221-3p và hsa-miR-222-3p. Kết quả này cần

được diễn giải thận trọng vì đây là dự đoán tin sinh học dựa trên trình tự vùng 3'UTR của *FOS*, chưa phải là bằng chứng thực nghiệm trong ung thư vú. Các nghiên cứu trước cho thấy miR-221/222 có vai trò chức năng trong ung thư vú, đặc biệt liên quan đến kiểu hình basal-like, tăng di chuyển, xâm lấn, điều hòa chu kỳ tế bào và chuyển dạng biểu mô-trung mô.^{18,21} Ngoài ra, một nghiên cứu ngoài bối cảnh ung thư vú đã ghi nhận sự tham gia của trục miR-221-3p/c-Fos trong mô hình độc tính fluoride liên quan đến rối loạn phát triển thần kinh, gợi ý rằng mối liên hệ miR-221-3p/c-Fos có thể tồn tại trong một số bối cảnh sinh học nhất định.²² Tuy nhiên, hiện chưa có đủ bằng chứng trực tiếp để xác nhận sự hiện diện của trục miR-221/222-*FOS* trong mô hoặc tế bào ung thư vú. Do đó, giả thuyết này cần được kiểm chứng bằng phân tích tương quan miRNA-mRNA trên cùng bộ mẫu, qPCR, Western blot và luciferase reporter assay trên các dòng tế bào ung thư vú tương ứng.^{23,24}

Nghiên cứu có ưu điểm là sử dụng cách tiếp cận toàn diện, tích hợp nhiều tầng dữ liệu, cho phép đặt *FOS/FOS* trong một bối cảnh sinh học rộng hơn thay vì chỉ dừng lại ở so sánh biểu hiện đơn lẻ. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng có một số hạn chế. Thứ nhất, phân tích hồi cứu dựa trên dữ liệu công khai nên chịu ảnh hưởng bởi sự khác biệt trong phương pháp phân tích biểu hiện gen và mức độ đầy đủ của thông tin lâm sàng. Thứ hai, kết quả được thực hiện ở cấp độ RNA. Nghiên cứu chưa xác nhận biểu hiện *FOS* ở mức protein, bao gồm cả dữ liệu từ Human Protein Atlas hoặc CPTAC. Vì vậy, sự khác biệt biểu hiện *FOS* cần được xác nhận thêm ở mức protein bằng các nguồn dữ liệu proteomic, hóa mô miễn dịch hoặc Western blot trong các nghiên cứu tiếp theo. Thứ ba, các phân tích sống còn chưa được hiệu chỉnh bằng mô hình Cox đa biến cho các yếu tố tiên lượng quan trọng. Vì vậy, mối liên hệ giữa biểu hiện

FOS và sống còn chỉ nên được xem là kết quả của phân tích đơn biến, chưa chứng minh *FOS* là một yếu tố tiên lượng độc lập. Ngoài ra, một số phân tích phân nhóm có cỡ mẫu nhỏ, đặc biệt là nhóm giai đoạn IV và nhóm HER2 dương tính, nên kết quả ở các nhóm này có thể chưa ổn định và cần được diễn giải thận trọng. Các phân tích GeneMANIA, STRING, DAVID và dự đoán microRNA chủ yếu mang tính suy luận sinh học. GeneMANIA và STRING giúp xác định các gen/protein có liên quan đến chức năng hoặc tương tác dự đoán với *FOS/FOS*, nhưng không chứng minh các tương tác này xảy ra trực tiếp trong mô ung thư vú của bộ dữ liệu nghiên cứu. DAVID và Reactome cho phép nhận diện các thuật ngữ chức năng và con đường được làm giàu, nhưng không phản ánh trực tiếp trạng thái hoạt hóa của các con đường tín hiệu trong từng mẫu bệnh phẩm. Tương tự, kết quả dự đoán microRNA chỉ cho thấy khả năng gắn kết tiềm năng trên vùng 3'UTR của mRNA *FOS*, nhưng chưa chứng minh được sự điều hòa hậu phiên mã trong tế bào ung thư vú. Vì vậy, các kết quả này nên được xem là giả thuyết định hướng và cần được kiểm chứng bằng thực nghiệm chức năng. Các kết quả cho thấy *FOS* là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong sinh học ung thư vú, liên quan đến điều hòa phiên mã và các trục tín hiệu estrogen, MAPK và AP-1. Các nghiên cứu tiếp theo cần xác nhận biểu hiện ở mức protein, đánh giá giá trị tiên lượng bằng mô hình đa biến và khảo sát chức năng trên các dòng tế bào đại diện cho các phân nhóm ung thư vú. Đồng thời, giả thuyết điều hòa qua trục miR-221/222-*FOS* cần được kiểm chứng thực nghiệm để làm rõ vai trò nhân quả hay chỉ là chỉ dấu phản ánh trạng thái phiên mã.

V. KẾT LUẬN

FOS giảm biểu hiện ở mức mRNA trong mô ung thư vú so với mô vú bình thường và có sự khác biệt theo giai đoạn bệnh cũng như theo

phân nhóm phân tử. Mức biểu hiện *FOS* cao hơn trong khối u liên quan đến tiên lượng thuận lợi hơn trong các phân tích sống còn đơn biến, gợi ý rằng *FOS* có thể phản ánh trạng thái điều hòa phiên mã ít ác tính hơn trong ung thư vú. Các phân tích chức năng gợi ý rằng *FOS/c-Fos* có thể liên quan đến mạng lưới AP-1 và các con đường sinh học được làm giàu như tín hiệu estrogen, MAPK và đáp ứng stress. Tuy nhiên, các kết quả này chưa chứng minh được việc hoạt hóa trực tiếp các con đường tín hiệu trong mô ung thư. Ngoài ra, *FOS* có thể chịu điều hòa hậu phiên mã bởi hsa-miR-221-3p và hsa-miR-222-3p theo dự đoán tin sinh học. Nhìn chung, *FOS* là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong ung thư vú, nhưng cần được xác nhận thêm bằng dữ liệu protein, mô hình Cox đa biến và các nghiên cứu thực nghiệm trước khi đề xuất giá trị ứng dụng lâm sàng.

Các nghiên cứu tiếp theo nên xác nhận biểu hiện *FOS* ở mức protein bằng Human Protein Atlas, CPTAC, hóa mô miễn dịch, Western blot hoặc các bộ dữ liệu proteomic độc lập. Đồng thời, cần đánh giá giá trị tiên lượng của *FOS* bằng mô hình Cox đa biến có hiệu chỉnh các yếu tố quan trọng như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng ER/PR/HER2, phân nhóm phân tử, tình trạng hạch và điều trị. Về thực nghiệm, nên khảo sát chức năng của *FOS/c-Fos* trên các dòng tế bào đại diện cho các phân nhóm ung thư vú, kết hợp với các thí nghiệm tăng/giảm biểu hiện gen, đánh giá tăng sinh, chết tế bào, di chuyển, xâm lấn và đáp ứng với điều trị. Ngoài ra, trục miR-221/222-*FOS* cần được kiểm chứng bằng qPCR, Western blot, luciferase reporter assay và các thí nghiệm can thiệp miRNA. Các mô hình *in vivo* như xenograft hoặc mô hình di căn thực nghiệm có thể được cân nhắc trong các nghiên cứu tiếp theo.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại

học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 91/2026/HĐ-ĐHYD, ngày 21/04/2026.

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nội dung và kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. doi:10.1038/nature11412
3. Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1072(2-3):129-157. doi:10.1016/0304-419x(91)90011-9
4. Eferl R, Wagner EF. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(11):859-868. doi:10.1038/nrc1209
5. Razavirad A, Gao H, Ghiasvand R, Zhao C, Zendejdel K, Dahlman-Wright K. Expression of activator protein-1 (AP-1) family members in breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:441. doi:10.1186/1471-2407-13-441
6. Grossman RL, Heath AP, Ferretti V, et al. Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(12):1109-1112. doi:10.1056/NEJMp1607591
7. Györfy B, Lanczky A, Eklund AC, et al. An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):725-731. doi:10.1007/s10549-009-0674-9

8. Jézéquel P, Campone M, Gouraud W, et al. bc-GenExMiner: an easy-to-use online platform for gene prognostic analyses in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):765-775. doi:10.1007/s10549-011-1457-7
9. Jézéquel P, Frénel JS, Campion L, et al. bc-GenExMiner 3.0: new mining module computes breast cancer gene expression correlation analyses. *Database (Oxford).* 2013;2013:bas060. doi:10.1093/database/bas060
10. Szklarczyk D, Nastou K, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2025: protein networks with directionality of regulation. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D730-D737. doi:10.1093/nar/gkae1113
11. Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(Web Server issue):W214-W220. doi:10.1093/nar/gkq537
12. Dennis G, Sherman BT, Hosack DA, et al. DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol.* 2003;4(9):R60.
13. Vejnar CE, Zdobnov EM. miRmap: Comprehensive prediction of microRNA target repression strength. *Nucleic Acids Research.* 2012;40(22):11673-11683. doi:10.1093/nar/gks901
14. Nguyen MT, Quang MT. Integrated Bioinformatics Analysis of hsa-miR-4783-3p Target Genes and Functions in Prostate Cancer. *Pharm Sci As.* 2024;51(3):233-240. doi:10.29090/psa.2024.03.24.AP0911
15. Lao T, Quang M, Le T. The Role of hsa-miR-21 and Its Target Genes Involved in Nasopharyngeal Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(12):4075-4083. doi:10.31557/APJCP.2021.22.12.4075
16. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia.* 2017;19(8):649-658. doi:10.1016/j.neo.2017.05.002
17. He H, Sinha I, Fan R, et al. c-Jun/AP-1 overexpression reprograms ER α signaling related to tamoxifen response in ER α -positive breast cancer. *Oncogene.* 2018;37(19):2586-2600. doi:10.1038/s41388-018-0165-8
18. Liu X, Bai F, Wang Y, et al. Loss of function of GATA3 regulates FRA1 and c-FOS to activate EMT and promote mammary tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis.* 2023;14(6):370. doi:10.1038/s41419-023-05888-9
19. Sundqvist A, Vasilaki E, Voytyuk O, et al. TGF β and EGF signaling orchestrates the AP-1- and p63 transcriptional regulation of breast cancer invasiveness. *Oncogene.* 2020;39(22):4436-4449. doi:10.1038/s41388-020-1299-z
20. Harris MA, Savas P, Virassamy B, et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2024;24(8):554-577. doi:10.1038/s41568-024-00714-6
21. Stinson S, Lackner MR, Adai AT, et al. miR-221/222 targeting of trichorhinophalangeal 1 (TRPS1) promotes epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Sci Signal.* 2011;4(186):pt5. doi:10.1126/scisignal.2002258
22. Li D, Zhao Q, Xie L, et al. Fluoride impairs mitochondrial translation by targeting miR-221-3p/c-Fos/RMND1 axis contributing to neurodevelopment defects. *Sci Total Environ.* 2023;869:161738. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.161738
23. Kuhn DE, Martin MM, Feldman DS, Terry AV, Nuovo GJ, Elton TS. Experimental validation of miRNA targets. *Methods.* 2008;44(1):47-54.

doi:10.1016/j.ymeth.2007.09.005

24. Panwalkar P, Khire A, Shirsat N.
Validation of microRNA Target Genes UsingLuciferase Reporter assay and Western Blot
Analysis. *Methods Mol Biol.* 2022;2423:27-38.
doi:10.1007/978-1-0716-1952-0_3

Summary

BIOINFORMATICS ANALYSIS OF *FOS* EXPRESSION, PROGNOSTIC VALUE, AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE IN BREAST CANCER

This study aimed to investigate the expression profile, prognostic relevance, and potential biological significance of *FOS* in breast cancer using publicly available datasets and bioinformatics tools, including TCGA-BRCA, Kaplan-Meier Plotter, bc-GenExMiner, GeneMANIA, STRING, DAVID, and miRmap. *FOS* expression was markedly lower at the mRNA level in primary breast cancer tissues compared with normal breast tissues, and its expression varied according to disease stage and breast cancer subtype. Survival analyses showed that higher *FOS* expression was associated with better clinical outcomes, including relapse-free and distant metastasis-free survival. Network analyses indicated that *FOS*/c-Fos was closely connected with members of the JUN/*FOS* family and the AP-1 transcription factor complex. Functional enrichment analyses indicated that *FOS*/*FOS*-related genes/proteins were enriched in transcriptional regulation, estrogen-related signaling, MAPK signaling pathways, and stress responses. In addition, hsa-miR-221-3p and hsa-miR-222-3p were predicted to potentially regulate *FOS* post-transcriptionally. Overall, *FOS* may represent a potential biomarker candidate in breast cancer. However, the current findings are mainly based on mRNA-level data and retrospective bioinformatics analyses, and therefore require further validation using protein-level data, multivariable clinical models, and experimental studies.

Keywords: *FOS*, breast cancer, gene expression, prognosis, AP-1, bioinformatics.