

***Fusobacterium nucleatum* là một trong những nguy cơ có thể gây ung thư đại trực tràng**

***Fusobacterium nucleatum* is one of the risks that may induce colorectal cancer**

Nguyễn Duy Trường*, Ngô Tất Trung*,
Trần Thị Thanh Huyền, Đào Thanh Quyên*,
Đào Thị Huyền*, Phạm Quang Trung*,
Ngô Thị Hoài*, Ngô Thị Minh Hạnh*,
Nguyễn Quang Thi*, Trần Thị Như Quỳnh**,
Lê Hữu Song*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Đại học Y Thái Bình

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) với ung thư đại trực tràng (UTĐTT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 192 bệnh nhân được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT các giai đoạn, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2020. Tỷ lệ nhiễm và tải lượng tương đối của *F. nucleatum* được xác định tại mô đại tràng theo các giai đoạn bệnh bằng xét nghiệm realtime PCR. **Kết quả:** Trong 192 bệnh nhân polyp hoặc UTĐTT, tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (76,3%) cao hơn 2 lần so với nhóm polyp (37,7%), mô ung thư (69,8%) cao hơn mô lành cạnh ung thư (46%) ở nhóm ung thư giai đoạn II ($p < 0,05$). Tải lượng tương đối *F. nucleatum* ở nhóm ung thư giai đoạn III cao hơn giai đoạn I và giai đoạn II, và tải lượng tương đối *F. nucleatum* tại mô ung thư cao hơn mô lành ở nhóm ung thư giai đoạn II và III ($p < 0,05$). Bệnh nhân có xét nghiệm dương tính với *F. nucleatum* có nguy cơ ung thư đại trực tràng cao gấp 3,2 lần (CI 95%: 1,2-8,8, $p = 0,02$) so với nhóm có kết quả âm tính. **Kết luận:** *Fusobacterium nucleatum* có thể là một trong những tác nhân liên quan đến sự phát triển UTĐTT.

Từ khóa: *Fusobacterium nucleatum*, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To determine the association between *F. nucleatum* and colorectal cancer. **Subject and method:** 192 patients with polyp or colorectal cancer at different stages treated at 108 Military Central Hospital from May 2017 to December 2020 were recruited into the current cross-sectional study. The infection rate and relative load of *F. nucleatum* were determined in colon tissues according to stages of infection by realtime PCR. **Result:** The infection rate of *F. nucleatum* in cancer colon tissue (76.3%) was 2 times higher than that in the polyp group (37.7%); whereas *F. nucleatum* infection rate in malignant tissues (69.8%) was higher than that in adjacent benign tissues (46%) in stage II of cancer ($p < 0.05$). The relative load of *F. nucleatum* in stage III of cancer was higher than that in stages I and II of cancer, whereas the relative load of *F. nucleatum* in malignant tissues was higher than that in adjacent benign tissues in stages II and III of cancer ($p < 0.05$). Patients positive for *F. nucleatum* have a 3.2 times higher risk

Ngày nhận bài: 15/09/2023, ngày chấp nhận đăng: 28/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Duy Trường, Email: duytruong108mch@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

of progressing to colorectal cancer (CI 95%: 1.2-8.8, $p=0.02$). *Conclusion: F. nucleatum* may be one of the factors associated with the development of colorectal cancer.

Keywords: Fusobacterium nucleatum, colorectal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2020, UTĐTT đứng thứ 3 về tỷ lệ mới mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư. Ở Việt Nam, UTĐTT nằm trong số 5 bệnh ung thư thường gặp [1]. Quá trình sinh bệnh của UTĐTT trải qua nhiều giai đoạn, liên quan đến tổn thương nhiều gen sinh ung thư do tác động của các yếu tố gây ung thư. Trong những thập kỷ gần đây ngày càng có nhiều nghiên cứu về vai trò của vi sinh vật liên quan đến quá trình sinh ung thư ở người. Các vi sinh vật được nghi là liên quan tới khoảng 20% các loại ung thư, trong đó có ung thư đại trực tràng [2, 3]. Thực tế, đại tràng chứa khoảng 10^{14} vi khuẩn (chiếm 70% tổng số vi sinh vật của vật chủ [4]). Số lượng vi khuẩn trong đại tràng cao gấp khoảng một triệu lần so với số lượng vi khuẩn ở ruột non và tỷ lệ ung thư ở đại trực tràng cao gấp khoảng 12 lần ung thư ở ruột non, cho thấy vai trò tiềm ẩn của vi khuẩn đường ruột trong UTĐTT [5]. Ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh được mối liên quan giữa hệ vi sinh vật đường ruột với ung thư đại trực tràng. Vi khuẩn đường ruột là nguyên nhân chính gây viêm đại tràng và liên quan đến sự tiến triển của UTĐTT [6].

Hiện nay, *F. nucleatum* đang được nghiên cứu trên thế giới là có liên quan nhiều đến UTĐTT. *F. nucleatum* là một vi khuẩn Gram âm kỵ khí gây bệnh, gần đây chúng đã nổi lên như là một ứng cử viên tiềm năng gây bệnh UTĐTT. Các nghiên cứu cũng nhận thấy rằng tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* ở bệnh nhân (BN) UTĐTT là cao hơn so với những người khỏe mạnh. Sự gia tăng số lượng *F. nucleatum* tại vị trí u tuyến so với tại vị trí niêm mạc bình thường gần khối u đại tràng cũng đã được báo cáo. Những dữ liệu này cho thấy không chỉ đơn thuần là *F. nucleatum* liên quan tới UTĐTT mà chúng có thể hoạt động ở giai đoạn sớm để thúc đẩy ung thư đại trực tràng [7]. Đo tải lượng của *F. nucleatum* có thể có giá trị trong tiên lượng và theo dõi điều trị ở bệnh nhân UTĐTT [8]. Hiện tại chưa có nghiên cứu

nào về mối liên quan giữa *F. nucleatum* và UTĐTT ở người Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với 2 mục tiêu: 1) *Xác định tỷ lệ nhiễm F. nucleatum ở bệnh nhân UTĐTT*; 2) *Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm và tải lượng tương đối của F. nucleatum với các giai đoạn tiến triển ở bệnh nhân UTĐTT*.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 192 BN, được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT các giai đoạn, điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 05/2017 đến tháng 12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán polyp hoặc UTĐTT xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học. BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có kèm theo ung thư khác. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp lấy mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu: Tuổi, giới, bệnh lý nền, tiền sử gia đình, vị trí khối u, giai đoạn bệnh, tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* theo giai đoạn bệnh, tải lượng tương đối của *F. nucleatum* theo giai đoạn bệnh.

Xét nghiệm xác định tỷ lệ nhiễm và đo tải lượng tương đối của F. nucleatum trong mẫu mô tươi đại trực tràng

Nguyên vật liệu: Hoá chất LightCycler® 480 Probes Master Mix - Roche. Hệ thống máy đọc tín hiệu huỳnh quang AriaMx Real-Time PCR; Máy đo quang (NanoPhotometer® P 300, Implen, Germany).

Bệnh phẩm: Là các mẫu mô tươi được lấy tại thời điểm soi đại tràng trước phẫu thuật hoặc được lấy sau khi phẫu thuật.

Mẫu chứng: Chứng dương *F. nucleatum*: DNA tách chiết từ mẫu bệnh phẩm, được giải trình tự và đối chiếu trên genebank NCBI Blast: Nucleotide Sequence (nih.gov). Mẫu DNA chứng âm được tách chiết từ chủng vi khuẩn *E. coli* (*DH5a*).

Phương pháp: DNA được tách chiết từ mẫu mô tươi theo phương pháp NaOH/SDS [9]. Nồng độ và độ sạch DNA được đánh giá bằng máy đo quang phổ (Nanophotometer-P300-Implen, Germany). Tỷ lệ OD 260/280 của DNA được cho là đạt chất lượng ở khoảng 1,8-2,0. Phản ứng khuếch đại realtime PCR (qPCR) cho *F. nucleatum* của mẫu bệnh và mẫu chứng được thực hiện trên máy AriaMx Real-Time PCR, tổng thể tích 20μL chứa 1X LightCycler® 480

Probes Master Mix(cat no. 04707494001), 0,25μM mỗi, 0,25μM probe và 5μL mẫu DNA. Chu trình nhiệt 95°C-10 phút, (95°C-15 giây, 60°C-60 giây) × 45 chu kỳ, đọc tín hiệu huỳnh quang tại 60°C.

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu sử dụng cặp mồi và đoạn đầu dò đặc hiệu với gen mã hoá tiểu phần nhỏ của ribosome (16S) bởi chúng có đặc tính bảo tồn cao giữa các chủng vi khuẩn. Qua đó, nồng độ *F. nucleatum* cần định lượng dựa trên mối tương quan với tổng nồng độ vi khuẩn Gram dương và Gram âm trong mẫu bệnh phẩm. Trình tự mồi và đầu dò chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu được mô tả ở Bảng 1.

Bảng 1. Trình tự mồi và mẫu đầu dò sử dụng trong nghiên cứu

Tên tác nhân	Gene đích	Primer/ Probe	Trình tự 5'-3'	Nguồn trích dẫn
<i>F. nucleatum</i>	<i>nusG</i>	FusoF	CAACCATTACTTTAACTCTACCATGTTCA	[10]
		FusoR	GTTGACTTTACWGARGGAGATTATGTAAAAATC	
		Fuso Probe	FAM-TTAATTTTCAGCAACTTGTCCTTCTTGATCTTTAAATGAACC-BHQ-1	Nghiên cứu này
Universal	16 S ribosomal RNA	Tr-P967F	CAACGCGAAGAACCTTACC	[11]
		Tr-P1194R	ACGTCATCCCCACCTTCC	[12]
		Tr-Yi-Gram-Pos-probe	FAM-ACGACAACCATGCACCACCTG-BHQ1	[13]
		Tr-Yi-Gram-Neg-probe	FAM-ACGACAGCCATGCAGCACCT-BHQ1	

Phân tích kết quả định lượng nồng độ vi khuẩn

Mỗi mẫu bệnh phẩm được thực hiện đồng thời 2 xét nghiệm realtime PCR lần lượt bao gồm:

Realtime PCR phát hiện vi khuẩn Gram âm, Gram dương (Tr-P967F primer; Tr-P1194R primer; Tr-Yi-Gram-Pos-probe; Tr-Yi-Gram-Neg-probe).

Realtime PCR phát hiện vi khuẩn *F. nucleatum* (Fuso F/R primer; Fuso probe).

Kết quả ΔCt được ghi nhận sau khi phản ứng kết thúc. Giá trị ΔCt được tính theo công thức: ΔCt = Ct *F. nucleatum* - Ct 16S.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý, phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

Các thống kê mô tả thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, min, max cho các biến định lượng; tần số và tỷ lệ cho các biến định tính.

Thống kê suy luận:

Kiểm định sự khác biệt với các biến định lượng: Mann Whitney test, Kruskal-Wallis test, Wilcoxon signed Ranks test.

Kiểm định sự khác biệt với các biến định tính: Fisher's Exact test hoặc Chi-Square tests, McNemar test.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định mối liên quan của một số yếu tố với nguy cơ tiến triển ung thư.

Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$ được áp dụng.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 2. Đặc điểm tuổi, giới (n = 192)

Đặc điểm tuổi, giới		Số BN (n)	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	< 40	6	3,1
	$40 \leq \text{tuổi} < 60$	56	29,2
	≥ 60	130	67,7
	Tổng	192	100
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$, thấp nhất, cao nhất)		$61,6 \pm 10,3$ (28-89)	
Giới	Nam	117	60,9
	Nữ	75	39,1
	Tổng	192	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN là $61,6 \pm 10,3$ tuổi; BN ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (67,7%). BN có tuổi trẻ nhất là 28 tuổi, BN có tuổi cao nhất là 89 tuổi. Nam giới chiếm đa số (60,9%).

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo vị trí khối u nguyên phát (n = 192)

Vị trí khối u nguyên phát	n	Tỷ lệ %
Đại tràng phải	60	31,3
Đại tràng trái	72	37,4
Trực tràng	60	31,3
Tổng	192	100

Nhận xét: Ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất (37,4%), ung thư đại tràng phải và ung thư trực tràng chiếm tỷ lệ bằng nhau (31,3%).

Bảng 4. Đặc điểm giai đoạn bệnh (n = 192)

Giai đoạn	n	Tỷ lệ %
Polyp ĐTT	53	27,7
Ung thư giai đoạn I	17	8,9
Ung thư giai đoạn II	63	32,8
Ung thư giai đoạn III	59	30,6
Tổng	192	100

Nhận xét: UTĐTT giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao nhất (32,8% và 30,6%), UTĐTT giai đoạn I và polyp đại tràng chiếm tỷ lệ tương đương nhau (8,9% và 9,4%).

Bảng 5. Nồng độ CEA huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán (n = 143)

Nồng độ CEA (ng/ml)	Nhóm		Tổng n (%)
	Polyp ĐTT (n = 43) (n, %)	UTĐTT (n = 120) (n, %)	
≤ 5	39 (90,7%)	75 (62,5%)	114 (69,9%)
> 5	4 (9,3%)	45 (37,5%)	49 (30,1%)
p	p=0,001*		

*Chi-Square tests.

Nhận xét: Trong số 213 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 163 bệnh nhân có định lượng nồng độ CEA, kết quả cho thấy trong cả 2 nhóm polyp và UTĐTT đa số bệnh nhân có nồng độ CEA < 5ng/ml (chiếm tỷ lệ tương ứng là 90,7% và 62,5%). Nhóm BN UTĐTT có 37,5% bệnh nhân có nồng độ CEA > 5ng/ml, cao hơn ở nhóm polyp ĐTT (9,3%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,001).

3.2. Tỷ lệ phát hiện *F. nucleatum* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh**Bảng 6. Tỷ lệ phát hiện *F. nucleatum* tại mẫu mô đại trực tràng theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn <i>F. nucleatum</i>	Polyp ĐTT (n=53)		UTĐTT giai đoạn I-III (n=139)	
	n	%	n	%
Dương tính	20	37,7	106	76,3
Âm tính	33	62,3	33	23,7
Tổng	53	100	139	100
p	p=0,000*			

*Chi-Square tests

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng ở nhóm ung thư (76,3%) cao hơn 2 lần so với nhóm polyp (37,7%) (p=0,000*).

Bảng 7. Tỷ lệ phát hiện *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng và mô lành cạnh ung thư

Giai đoạn <i>F. nucleatum</i>	UTĐTT giai đoạn I (n = 17)				UTĐTT giai đoạn II (n = 63)				UTĐTT giai đoạn III (n = 59)			
	Mô lành		Mô ung thư		Mô lành		Mô ung thư		Mô lành		Mô ung thư	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dương tính	10	58,8	12	70,6	29	46	44	69,8	41	69,5	50	84,7
Âm tính	7	41,2	5	29,4	34	54	19	30,2	18	30,5	9	15,3
Tổng	17	100	17	100	63	100	63	100	59	100	59	100
<i>p</i>	<i>p</i> =0,69*				<i>p</i> =0,007*				<i>p</i> =0,06*			
	<i>p</i> =0,13*											

*Chi-Square tests, **McNemar test.

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng (69,8%) cao hơn tại mô lành cạnh ung thư (46%) ở nhóm ung thư giai đoạn II (p<0,05). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mô UTĐTT giữa UTĐTT giai đoạn I và UTĐTT giai đoạn III (p=0,13).

3.3. Tải lượng tương đối của *F. nucleatum* tại mẫu mô ĐTT theo giai đoạn bệnh**Bảng 8. Tải lượng tương đối của *F. nucleatum* tại mẫu mô ĐTT theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn Tải lượng tương đối <i>F. nucleatum</i>	Polyp ĐTT (n=53)	UTĐTT giai đoạn I-III (n = 139)
$\bar{X} \pm SD$ (min-max)	0,02 $\pm$ 0,06 (5,41e ⁻⁸ -0,37)	0,03 $\pm$ 0,11 (4,28e ⁻⁹ -0,88)
p	P=0,96*	

*Mann-Whitney test

Nhận xét: Trung bình tải lượng tương đối *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ung thư với nhóm polyp (p=0,96).

Bảng 9. Tải lượng tương đối của *F. nucleatum* tại mẫu mô ung thư đại trực tràng và mô lành cạnh ung thư (n = 139)

Giai đoạn Tải lượng tương đối <i>F. nucleatum</i>	UTĐTT giai đoạn I (n = 17)		UTĐTT giai đoạn II (n = 63)		UTĐTT giai đoạn III (n = 59)	
	Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư	Mô lành	Mô ung thư
$\bar{X} \pm SD$ (min - max)	0,001± 0,002 (3,3 e ⁻⁹ -0,009)	0,004± 0,013 (1,3 e ⁻⁸ -0,054)	0,004 ± 0,021 (2,9e ⁻¹⁰ -0,165)	0,023± 0,069 (4,3e ⁻⁹ -0,457)	0,002 ± 0,005 (3,9e ⁻⁸ -0,033)	0,047±0,144 (5,4 e ⁻⁸ -0,883)
p	p=0,8**		p=0,000**		p=0,000**	
	p=0,04*					

*Kruskal-wallis test, **Wilcoxon signed Ranks.

Nhận xét: Tải lượng tương đối *F. nucleatum* tại mô UTĐTT ở nhóm ung thư giai đoạn III cao hơn giai đoạn I và II, tại mô ung thư cao hơn mô lành cạnh ung thư ở nhóm ung thư giai đoạn II và III (p<0,05).

3.4. Mối liên quan giữa tuổi, giới, tình trạng nhiễm *F. nucleatum*, và vị trí u với nguy cơ tiến triển ung thư**Bảng 10. Yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng bằng phân tích hồi quy logistic**

Đặc điểm		OR	KTC 95%	p
Giới	Nữ	1		
	Nam	1,13	(0,60 - 2,14)	0,71
Tuổi (năm)		0,98	(0,96 - 1,01)	0,19
Vị trí khối u	Trực tràng	1		
	Đại tràng trái	0,37	(0,16-0,84)	0,2
	Đại tràng phải	0,62	(0,30-1,27)	0,19
Nhiễm <i>F. nucleatum</i>		3,2	(1,2-8,8)	0,02

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy bệnh nhân dương tính với *F. nucleatum* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 3,2 lần (KTC 95%: 1,2-8,8, $p=0,02$) so với nhóm không nhiễm *B. fragilis* và *F. nucleatum*. Không có mối liên quan giữa giới tính và vị trí khối u với nguy cơ UTĐTT. Kết quả phân tích đa biến với các yếu tố như tuổi, giới và vị trí u, cho thấy nhiễm *F. nucleatum* là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư đại tràng.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của BN là $61,6 \pm 10,3$ tuổi; BN ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (67,7%). BN có tuổi trẻ nhất là 28 tuổi, BN có tuổi cao nhất là 89 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (60,9%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của L. Flanagan (2013), tuổi trung bình 61 ± 11 tuổi [14]. Ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất (37,4%), ung thư đại tràng phải và ung thư trực tràng chiếm tỷ lệ bằng nhau (31,3%). Nghiên cứu của Miki Ito (2015), ung thư đại tràng chiếm tỷ lệ 33%, ung thư trực tràng chiếm 67% [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTĐTT giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao nhất (32,8% và 30,6%), UTĐTT giai đoạn I và polyp đại tràng chiếm tỷ lệ tương đương nhau (8,9% và 9,4%). Nghiên cứu của Flanagan L (2013), UTĐTT giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao nhất (87,5%), UTĐTT giai đoạn I chiếm tỷ lệ 12,5% [14]. Nghiên cứu của Miki Ito (2015), UTĐTT giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao nhất (31% và 46%), UTĐTT giai đoạn I và IV chiếm tỷ lệ tương đương nhau (11% và 12%) [15]. Không có sự khác biệt về nồng độ CEA ở nhóm bệnh nhân polyp lành tính và polyp ung thư cũng như ở các nhóm BN UTĐTT. Nồng độ CEA ở nhóm bệnh nhân polyp đại trực tràng thấp hơn so với nhóm UTĐTT, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

F. nucleatum là một vi khuẩn Gram âm kỵ khí gây bệnh, gần đây chúng đã nổi lên như là một ứng cử viên tiềm năng gây bệnh UTĐTT. *F. nucleatum* có 1 yếu tố kết dính là FadA, chúng gắn với E-cadherin ở vùng amino acid 11. Nồng độ của FadA trong tổ chức đại tràng ở những bệnh nhân u tuyến và ung thư biểu mô tuyến cao hơn 10-100 lần so với người khỏe mạnh. Tăng biểu hiện của FadA trong ung thư đại trực tràng tương quan với sự tăng biểu hiện của

các gen gây viêm và sinh ung thư [16]. Ngoài ra, *F. nucleatum* mang yếu tố Fap2 có thể nhận ra Gal-GalNAc của tế bào vật chủ và nó giúp cho vi khuẩn này tập trung với số lượng lớn tại các tế bào biểu mô của ung thư đại tràng. Gal-GalNAc được biểu hiện quá mức ở bệnh nhân UTĐTT và nó được nhận ra bởi *F. nucleatum* mang Fap2. Người ta nhận thấy rằng các chủng fusobacteria thiếu yếu tố Fap2 hoặc bị bất hoạt Fap2 bằng đột biến cho thấy giảm gắn với Gal-GalNAc và giảm hình thành UTĐTT trên mô hình chuột [17]. Điều thú vị là, *F. nucleatum* có nhiều trong các mô ung thư đại trực tràng ở những bệnh nhân tái phát sau hóa trị. Hơn nữa, *F. nucleatum* thúc đẩy sự đề kháng với ung thư đại trực tràng với hóa trị liệu. Về mặt cơ chế, *F. nucleatum* gắn với Toll-like receptor 4 (TLR4), MYD88 theo con đường tín hiệu miễn dịch bẩm sinh và các microRNA đặc hiệu để kích hoạt con đường tự thực bào (autophagy pathway) và thay đổi đáp ứng với hóa trị liệu ở bệnh nhân UTĐTT. Như vậy, *F. nucleatum* tham gia vào kiểm soát sự kháng hóa trị ở bệnh nhân UTĐTT thông qua các TLR4 và các microRNAs. Đo tải lượng của *F. nucleatum* có thể có hữu ích trong tiên lượng và theo dõi điều trị ở bệnh nhân UTĐTT [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 192 bệnh nhân polyp hoặc UTĐTT, tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng ở nhóm ung thư (76,3%) cao hơn 2 lần so với nhóm polyp (37,7%), mô ung thư (69,8%) cao hơn mô lành (46%) ở nhóm ung thư giai đoạn II ($p<0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* giữa các nhóm Polyp với nhau, các nhóm ung thư với nhau, và giữa mô lành và mô ung thư của các giai đoạn ung thư I, III. Nghiên cứu của Miki Ito (2015), tỷ lệ nhiễm *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng cao nhất ở nhóm ung thư giai đoạn III (86%), cao hơn ở nhóm ung thư giai đoạn I và II (23,1% và 68%) [15].

Tải lượng tương đối *F. nucleatum* ở nhóm ung thư giai đoạn III cao hơn giai đoạn I và giai đoạn II, và tải lượng tương đối *F. nucleatum* tại mô ung thư cao hơn mô lành ở nhóm ung thư giai đoạn II và III ($p<0,05$). Tải lượng tương đối *F. nucleatum* tại mẫu mô đại tràng giữa các nhóm Polyp với nhau, giữa nhóm ung thư với nhóm polyp, giữa mô lành và mô ung thư giai đoạn I là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nghiên cứu của L. Flanagan

(2013), tải lượng tương đối của *F. nucleatum* tại mô đại tràng ở nhóm ung thư cao hơn nhóm polyp, và tại mô ung thư cao hơn mô lành cạnh ung thư, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê [14].

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy bệnh nhân dương tính với *F. nucleatum* có nguy cơ UTĐTT cao gấp 3,2 lần (KTC 95%: 1,2-8,8, $p=0,02$) so với nhóm không nhiễm *B. fragilis* và *F. nucleatum*. Không có mối liên quan giữa giới tính và vị trí khối u với nguy cơ UTĐTT. Kết quả phân tích đa biến với các yếu tố như tuổi, giới và vị trí u, cho thấy nhiễm *F. nucleatum* là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư đại tràng.

5. Kết luận

F. nucleatum có thể là một trong những tác nhân liên quan đến sự phát triển UTĐTT. Để chứng minh mối liên quan này chúng ta cần có thêm nghiên cứu với thiết kế chặt chẽ, theo dõi dọc và cỡ mẫu lớn hơn.

Tài liệu tham khảo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249.
- Collins D, Hogan AM, and Winter DC (2011) *Microbial and viral pathogens in colorectal cancer*. Lancet Oncol 12(5): 504-512.
- Zur Hausen H (2009) *The search for infectious causes of human cancers: Where and why*. Virology 392(1): 1-10.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB (2010) *Gut microbiota in health and disease*. Physiol Rev 90(3): 859-904.
- Proctor LM (2011) *The human microbiome project in 2011 and beyond*. Cell Host Microbe 10(4): 287-291.
- Elinav E, Nowarski R, Thaïss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA (2013) *Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms*. Nat Rev Cancer 13(11): 759-771.
- Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS (2013) *Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment*. Cell Host Microbe 14(2): 207-215.
- Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, Fang JY (2017) *Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy*. Cell 170(3): 548-563.
- Frederick M, Ausubel RB, Robert E Kingston, David D Moore, Seidman JG, John A Smith, and K.S. (eds.) (2003) *Current Protocols in Molecular Biology*. 66. John Wiley & Sons Inc.
- Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, Kim SA, Masuda A, Nowak JA, Nosho K, Kostic AD, Giannakis M, Watanabe H, Bullman S, Milner DA, Harris CC, Giovannucci E, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Chan AT, Garrett WS, Huttenhower C, Fuchs CS, Ogino S (2015) *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. JAMA Oncol 1(5): 653-661.
- Sogin ML, Morrison HG, Huber JA, Mark Welch D, Huse SM, Neal PR, Arrieta JM, Herndl GJ (2006) *Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere"*. Proc Natl Acad Sci U S A 103(32): 12115-12120.
- Bodenhausen N, Horton MW, and Bergelson J (2013) *Bacterial communities associated with the leaves and the roots of Arabidopsis thaliana*. PLoS One 8(2): 56329.
- Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SQ, Lou JT, Du LZ, Zhao ZY (2008) *Gram stain-specific-probe-based real-time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis*. J Clin Microbiol 46(8): 2613-2619.
- Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, Bruha J, Neary P, Dezeuw N, Tommasino M, Jenab M, Prehn JH, Hughes DJ (2014) *Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 33(8): 1381-1390.
- Ito M, Kanno S, Nosho K, Sukawa Y, Mitsuhashi K, Kurihara H, Igarashi H, Takahashi T, Tachibana M, Takahashi H, Yoshii S, Takenouchi

- T, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y (2015) *Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway*. Int J Cancer 137(6): 1258-1268.
16. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW (2013) *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin*. Cell Host Microbe 14(2): 195-206.
17. Abed J, Emgård JE, Zamir G, Faroja M, Almogy G, Grenov A, Sol A, Naor R, Pikarsky E, Atlan KA, Mellul A, Chaushu S, Manson AL, Earl AM, Ou N, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G (2016) *Fap2 Mediates Fusobacterium nucleatum Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc*. Cell Host Microbe 20(2): 215-225.