

VAI TRÒ CỦA ĐA HÌNH MICRORNA-146A TRONG TIÊN LƯỢNG NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Ngô Hoàng Toàn*, Trần Kim Sơn

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: nhotoan@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19/5/2024

Ngày phản biện: 10/7/2024

Ngày duyệt đăng: 25/7/2024

TÓM TẮT

Nhồi máu cơ tim cấp là một bệnh lý nguy hiểm với tỷ lệ tử vong cao, bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim vẫn phải chịu những hậu quả nặng nề từ các biến cố tim mạch. Do đó, việc tiên lượng sớm và chuẩn xác các đối tượng nguy cơ cao là việc làm hết sức quan trọng. Hiện nay, dựa trên việc cá thể hóa người bệnh đã hướng đến một cách tiếp cận mới trong tiên lượng dựa trên khảo sát các đặc điểm đa hình gen của từng bệnh nhân, qua đó cung cấp nhiều thông tin quan trọng trong tiên lượng bệnh. Gần đây, một đa hình của microRNA-146a là rs2910164 (G/C) được phát hiện có khả năng tiên lượng biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, qua đó mở ra hướng tiếp cận mới của các đa hình miRNA trong tiên lượng bệnh ngay từ cấp độ phân tử.

Từ khóa: Nhồi máu cơ tim cấp, microRNA-146a, đa hình gen, tiên lượng.

ABSTRACT

THE ROLE OF MICRORNA-146A POLYMORPHISM IN THE PROGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Ngo Hoang Toan*, Tran Kim Son

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Acute myocardial infarction is a dangerous disease with a high mortality rate. Patients who survive myocardial infarction still suffer severe consequences from cardiovascular events. Therefore, early and accurate prognosis of high-risk subjects is extremely important. Currently, based on the individualization of patients, there is a new approach to prognosis that involves examining the genetic polymorphism characteristics of each patient. This approach provides a lot of important information in disease prognosis. Recently, a polymorphism of microRNA-146a, rs2910164 (G/C), was found to have the ability to predict major cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction, thereby opening a new approach for miRNA polymorphism imaging in disease prognosis right from the molecular level.

Keywords: Acute myocardial infarction, microRNA-146a, gene polymorphism, prognosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

MicroRNA tuần hoàn là các miRNA được phát hiện trong dịch ngoại bào của cơ thể như huyết tương, huyết thanh, dịch hoạt khớp, nước tiểu hoặc nước bọt, sự điều hòa của các miRNA này là rất quan trọng trong việc kiểm soát biểu hiện gen sau phiên mã. Nhiều loại miRNA tuần hoàn đã được báo cáo là có liên quan đến bệnh lý mạch vành, trong số đó, microRNA-146a là một miRNA then chốt trong đáp ứng viêm và xơ hóa vì thế cũng được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất. Bệnh lý nhồi máu cơ tim cấp là một biến cố nguy hiểm của bệnh mạch vành, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng nhìn chung bệnh vẫn có tỷ lệ tử vong cao cả nội viện lẫn sau khi xuất viện, do đó, việc tiên lượng các

biến cố tim mạch bất lợi ở những bệnh nhân này là hết sức quan trọng. Các đa hình miRNA tuần hoàn đặc biệt là rs2910164 (G/C) của gen *miRNA-146a* qua các bằng chứng cho thấy có khả năng tiên lượng các biến cố tim mạch chính và tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, qua đó mở ra hướng tiếp cận mới trong tiên lượng dựa trên việc cá thể hóa bệnh nhân.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

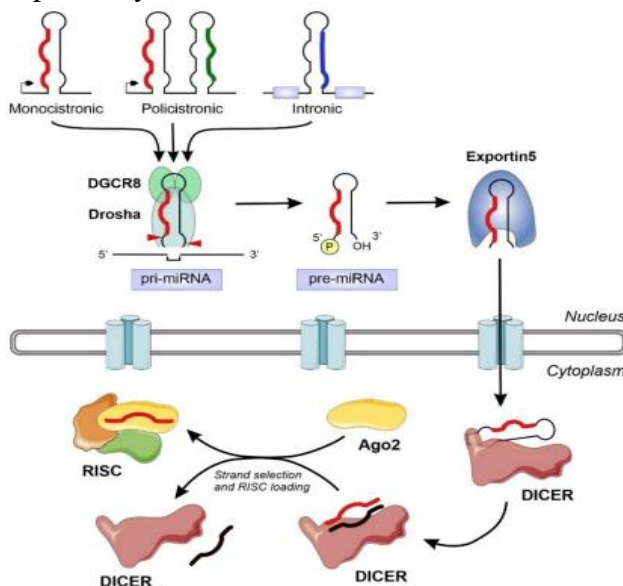
2.1. Tổng quan về các microRNA tuần hoàn

RNA (acid ribonucleic) là thành phần quan trọng trong cơ thể, tham gia vào quá trình phiên mã, dịch mã, điều hòa và biểu hiện gen. Cấu trúc của RNA là một chuỗi gồm các đơn phân nucleotide với adenine (A), guanine (G), cytosine (C) và uracil (U). Có ba loại RNA đóng vai trò quan trọng trong hoạt động di truyền là mRNA (RNA thông tin), tRNA (RNA vận chuyển) và rRNA (RNA ribosome) [1]. Nhờ sự phát triển của di truyền học, vào năm 1993, Victor Ambros và Gary Ruvkun đã mô tả một RNA nhỏ được phát hiện ở loài *caenorhabditis elegans* có khả năng điều hòa tại gen mục tiêu, cụ thể theo bằng chứng thực nghiệm thu được từ cả hai nhóm, tác giả đã phát hiện một RNA nhỏ được đặt tên là *lin-4* cho thấy đã tham gia vào quá trình điều hòa biểu hiện gen sau phiên mã tại gen mục tiêu là *lin-14*. Điều thú vị là các kết quả ban đầu cũng cho thấy tác động điều hòa của *lin-4* đối với mRNA của gen *lin-14* được thực hiện bằng cách liên kết trực tiếp của miRNA này với vùng 3' không dịch mã (3'UTR). Thuật ngữ "microRNA" được Tom Tuschl và David Bartel sử dụng nhiều năm sau đó để chỉ họ các chất điều hòa sau phiên mã có kích thước nhỏ này [2]. Gần 10 năm sau khi được phát hiện, miRNA đã được mô tả ở các sinh vật phức tạp hơn bao gồm động vật có vú và chúng cũng cho thấy có liên quan đến một số bệnh ở người [3], [4].

Phân tích cấu trúc phân tử cho thấy miRNA là các phân tử RNA kích thước nhỏ, mạch ngắn với chỉ từ 19-25 nucleotide, đây là một loại RNA thuộc loại RNA không mã hóa (non-coding RNA) đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh biểu hiện gen sau phiên mã [5]. Trong hầu hết các trường hợp, miRNA tham gia vào quá trình điều hòa ức chế sự biểu hiện gen bằng cách tương tác với vùng 3'UTR của mRNA mục tiêu để ngăn chặn biểu hiện gen và điều này làm cho mRNA bị phân hủy hoặc làm cho sự dịch mã xảy ra trên phân tử mRNA mục tiêu này bị khóa. Một vài nghiên cứu gần đây cho thấy miRNA còn có khả năng gắn lên vùng 5'UTR, chẳng hạn theo Larissa Nitschke phát hiện miRNA-760 là chất điều hòa âm liên kết với vị trí 5'UTR của gen *ATXN-1* (gen nhạy cảm với liều lượng liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh di truyền gây thất điều type 1 - SCA1) để gây ra sự suy thoái RNA và ức chế quá trình dịch mã của RNA mục tiêu [6]. Hơn nữa, miRNA đã được chứng minh là có khả năng kích hoạt biểu hiện gen trong những điều kiện nhất định, các miRNA được luân chuyển giữa các ngăn dưới tế bào để kiểm soát tốc độ dịch mã và thậm chí cả phiên mã [7].

Quá trình sinh tổng hợp miRNA trải qua nhiều giai đoạn từ khi được phiên mã trở thành miRNA sơ cấp cho đến miRNA trưởng thành, quá trình này bao gồm các sự kiện phân cắt xảy ra trong nhân và sau đó trong tế bào chất được thực hiện bởi hai phân tử Drosha và Dicer thuộc nhóm RNase III có bản chất endonuclease. Đầu tiên, miRNA được phiên mã bởi RNA polymerase II thành một miRNA sơ cấp (pri-miRNA) có kích thước lớn bao gồm trình tự cho nhiều miRNA. Bước thứ hai là phân tách miRNA sơ cấp vừa được tạo thành nhờ vào Drosha (endonuclease loại RNase-III đặc hiệu RNA) và đồng yếu tố DGCR8 của nó để tạo ra tiền miRNA bao gồm gần 70 nucleotide. Sau đó, tiền miRNA vừa được tạo thành sẽ được vận chuyển đến tế bào chất qua các lỗ của kênh protein exportin-5. Tại tế bào chất, tiền miRNA tiếp tục được phân cắt bởi Dicer (endonuclease RNase-III tế bào chất) tạo thành thể miRNA

nhị phân dạng mạch đôi (22 nucleotide) bao gồm một chuỗi có vai trò hướng dẫn sự trưởng thành về hoạt động và chức năng cho miRNA và một chuỗi không có vai trò chức năng. Tiếp theo, phân tử miRNA mạch đôi được tháo xoắn, một trong hai mạch sẽ bị phân hủy nhanh chóng, mạch còn lại chính là miRNA trưởng thành [7]. MiRNA trưởng thành cuối cùng được gắn kết với protein Ago (là nhân tố khởi đầu dịch mã 2C2 – eIF2C2 ở eukaryote) và phức hợp RISC (RNA-induced silencing complex) để tham gia vào quá trình điều hòa sự biểu hiện gen thông qua hai cách là phân hủy mRNA hoặc ức chế sự dịch mã [7].



Hình 1. Con đường sinh học của miRNA từ khi được tổng hợp trong nhân, phân cắt cho đến liên kết với protein Ago để thực hiện hoạt động chức năng

“Nguồn: Ana Lúcia Leitão (2022) [2]”

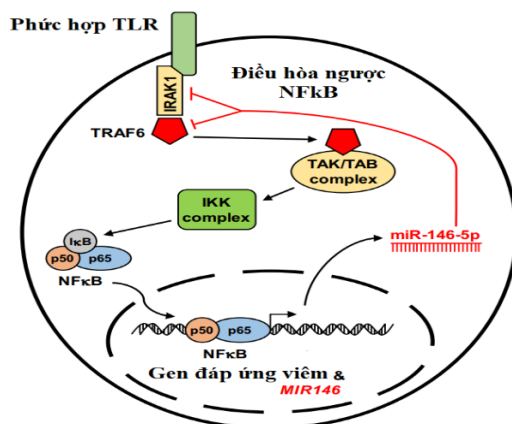
2.2. Đặc điểm cấu trúc và chức năng của microRNA-146a

Quá trình viêm đã được chứng minh là đóng vai trò then chốt trong sự phát triển của nhiều bệnh lý, đặc biệt là nhóm bệnh lý tim mạch. Trong những năm gần đây, nhiều miRNA đã được báo cáo là có liên quan đến sự phát triển xơ vữa động mạch thông qua điều hòa biểu hiện các gen tham gia vào quá trình đáp ứng viêm, trong số đó, miRNA-146a có vai trò quan trọng trong điều hòa hệ thống miễn dịch ở người, khiến nó trở thành một trong những miRNA được nghiên cứu nhiều nhất [8]. MiRNA-146a lần đầu tiên được phân lập ở mô tim của chuột trong một nghiên cứu được công bố bởi Lagos-Quintana và cộng sự, sau đó các thử nghiệm trên người và động vật liên tục được thực hiện đã chứng minh bản thân miRNA-146a cũng là một loại miRNA tuần hoàn quan trọng ở người. Gen *miRNA-146* có hai miền gen là *miRNA-146a* và *miRNA-146b*, trong đó gen *miRNA-146a* được tìm thấy tại vị trí không mã hóa ở nhiễm sắc thể 5q33.3, trong khi gen *miRNA-146b* lại được tìm thấy trong vùng xen kẽ của nhiễm sắc thể số 10 (10q24.32) [9].

MicroRNA-146a điều hòa quá trình viêm thông qua trục IL-1R/TLRs-NFκB

Con đường tín hiệu thúc đẩy phản ứng viêm thông qua trục IL-1R/TLRs-NFκB hoạt động chủ yếu bằng cách nhắm vào thụ thể interleukin IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) và yếu tố hoại tử khối u TRAF6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6-TRAF6), các nghiên cứu gần đây đã báo cáo rằng miRNA-146a có khả

năng làm giảm biểu hiện của IRAK1 và TRAF6, qua đó cho thấy, đây rất có thể là con đường chính chịu trách nhiệm giải thích cho tác động lên quá trình viêm và miễn dịch của miRNA-146a [10], [11]. Ban đầu, trong một nghiên cứu về tổn thương thận do thiếu máu cục bộ hoặc tái tưới máu thận, Li và cộng sự đã phát hiện ra miRNA-146a điều hòa làm giảm sự biểu hiện của IRAK1 thông qua liên kết với đầu 3'UTR của gen mục tiêu và cuối cùng làm bất hoạt con đường NF- κ B, ức chế sự xâm nhập của các tế bào viêm và bảo vệ chức năng thận [12]. Tương tự, một nghiên cứu khác của Wang và cộng sự cho thấy miRNA-146a nhắm mục tiêu 3'UTR của TRAF6 và gây ức chế con đường LPS-TLR4-NF κ B, làm giảm các chất trung gian gây viêm như IL6 và TNF- α [13]. Để giải thích cho mối liên quan này, Zhang và cộng sự trong một nghiên cứu về hoạt động chức năng của miRNA-146a sau đó đã phát hiện đầu 3'UTR của TRAF6 và IRAK1 có các miền ràng buộc cho miRNA-146a liên kết và thực hiện hoạt động chức năng điều hòa [14]. Quá trình giải phóng các cytokine gây viêm được ghi nhận có sự suy giảm bởi sự điều hòa của miRNA-146a làm giảm IL-1R1/TLR4, đồng thời, tăng điều hòa miRNA-146a lên gen mục tiêu cũng làm giảm nồng độ TNF- α [15]. Trong quá trình viêm, khi con đường NF- κ B hoạt động quá mức dẫn đến đáp ứng viêm xảy ra mạnh mẽ, cơ thể phản ứng lại bằng cách gia tăng hoạt động của miRNA-146a trong các tế bào miễn dịch, dẫn đến sự điều hòa giảm của IRAK1 và TRAF6, cuối cùng làm giảm biểu hiện của các yếu tố phiên mã NF- κ B, đặc biệt là các cytokine gây viêm [16]. Đặc biệt, các báo cáo gần đây cho thấy việc điều trị nhắm đích vào miRNA-146a trong mô hình thực nghiệm ở chuột cho thấy sự thay đổi đáng kể nồng độ các cytokine trong huyết tương, các cytokine tiền viêm bị ức chế, chẳng hạn như IL-1 β , IL-6 và IFN- γ , trong khi các cytokine chống viêm như IL-10 lại tăng lên [17]. Những phát hiện này cho thấy, có thể miRNA-146a làm giảm phản ứng viêm bằng cách nhắm vào IRAK1 và TRAF6 của NF- κ B, trung tâm của đường dẫn tín hiệu IL-1R/TLR.



Hình 2. Cơ chế điều hòa quá trình viêm liên quan đến microRNA-146

“Nguồn: Paterson M. R (2017) [9]”

MicroRNA-146a điều hòa quá trình viêm thông qua trục Janus kinase (JAK)-STAT

Các thụ thể STAT được biết đến đóng vai trò trung gian trong phản ứng viêm thông qua việc kích thích sản xuất các cytokin chẳng hạn như IL-6. Tang và cộng sự đã xác định rằng việc tăng điều hòa miRNA-146a làm giảm sự biểu hiện của gen STAT1, qua đó kiểm soát đáp ứng viêm ở người thông qua con đường interferon (the interferon pathway-IFN). Tác giả này và cộng sự trong một phân tích sau đó cũng đã chứng minh rằng, sự gia tăng biểu hiện

của miRNA-146a lên mục tiêu STAT1 trong đại thực bào làm ức chế quá trình IFN- γ tạo ra các đại thực bào mới biệt hóa thành các đại thực bào M1, đây có thể là một cơ chế mới của miRNA-146a với khả năng ức chế viêm thông qua giảm biệt hóa đại thực bào M1 [11], [18]. Hơn nữa, miRNA-146a còn được báo cáo là có khả năng điều chỉnh bệnh lý miễn dịch tự phát qua trung gian tế bào Th1 phụ thuộc IFN- γ , quá trình này làm giảm sự biệt hóa tế bào Treg thành tế bào Th1 bằng cách kiểm soát sự hoạt hóa quá mức của STAT1 trong tế bào Treg [19]. Bên cạnh đó, STAT3 từ lâu đã được biết đến có liên quan đến tình trạng viêm nội mô võng mạc ở bệnh đái tháo đường típ 1 và căng thẳng lưới nội chất do glucose cao gây ra. Sự phosphoryl hóa STAT3 tăng cao dẫn đến tăng sản xuất các cytokine gây viêm từ đại thực bào [20], [21]. Tín hiệu JAK/STAT3 ở mắt được kích hoạt bởi IL-6, trong khi khả năng điều hòa biểu hiện gen của miRNA-146a trong các nghiên cứu trước đây đã cho thấy có khả năng ức chế sự sản xuất IL-6. Để hiểu rõ hơn về vấn đề này, Ye và Steinle trong một nghiên cứu sau đó đã báo cáo rằng miRNA-146a ức chế tình trạng viêm và chết tế bào theo chương trình bằng cách tham gia ức chế con đường JAK/STAT3 liên quan đến IL-6 [22]. Hơn nữa, miRNA-146a cũng được báo cáo là có tác dụng ức chế chức năng gây viêm của STAT3 bằng cách nhắm mục tiêu vào các protein kinase tương tác với miền nội địa 3 (homeodomain interacting protein kinases 3) [23]. Trong mô hình chuột được điều chỉnh giảm sự điều hòa của miRNA-146a đã cho thấy có sự gia tăng phosphoryl hóa protein STAT3, dẫn đến ở những con chuột này có sự hoạt hóa quá mức trục JAK/STAT3 thúc đẩy quá trình viêm xảy ra mạnh mẽ hơn so với những con chuột có nồng độ miRNA-146a bình thường [24], [25]. Qua các bằng chứng trên cho thấy, việc điều hòa giảm của miRNA-146a có thể làm gia tăng biểu hiện viêm thông qua con đường STAT, ngược lại, tăng điều hòa miRNA-146a lại làm ức chế con đường JAK/STAT qua đó cũng ức chế luôn quá trình viêm.

MicroRNA-146a điều hòa quá trình xơ hóa

Khoảng 45-50% số ca tử vong do bệnh tật ở các nước phát triển được phát hiện có sự tham gia của quá trình xơ hóa. Sản xuất ma trận ngoại bào (extracellular matrix-ECM) quá mức là một trong những đặc điểm quan trọng của tình trạng xơ hóa ở nhiều cơ quan khác nhau mà nguyên nhân chủ yếu được biết đến là do đáp ứng viêm mạn tính. Trong mô hình thực nghiệm, các tế bào biểu mô biệt hóa thành nguyên bào sợi được kích hoạt bởi đáp ứng viêm, sau đó, nguyên bào sợi liên kết với nhau và tạo thành ECM trong quá trình sửa chữa mô sinh lý, dẫn đến xơ hóa tổ chức mô. Sự lắng đọng của các thành phần mô liên kết dẫn đến tăng độ cứng ở mô bị ảnh hưởng, làm suy yếu sự khuếch tán oxy và chất dinh dưỡng, nếu tình trạng này kéo dài sẽ gây tổn thương tế bào [8]. MiRNA-146a là miRNA chống xơ hóa quan trọng trong cơ thể con người, nhiều bằng chứng gần đây cho thấy, việc can thiệp điều trị nhắm vào miRNA-146a làm cải thiện rõ rệt tình trạng xơ hóa ở nhiều cơ quan [26]. Trong mô hình chuột bị xơ gan, các tác giả đã quan sát thấy có hiện tượng giảm sự biểu hiện của miRNA-146a, ngược lại, khi gia tăng biểu hiện của miRNA-146a đã làm ức chế quá trình tạo mô sợi thông qua ức chế con đường tín hiệu tạo mô sợi của TNF- β [27]. Ngoài ra, một cơ chế quan trọng giúp miRNA-146a kiểm soát xơ hóa là thông qua ức chế tạo ECM. Khi đáp ứng viêm xảy ra quá mức làm thúc đẩy nguyên bào sợi tạo ECM, cơ thể phản ứng bằng cách thúc đẩy sự gia tăng biểu hiện của miRNA-146a dẫn đến giảm sản xuất α -SMA, axit hyaluronic và collagen-1 trong nguyên bào sợi qua đó làm giảm tạo ECM ở mô bị tổn thương [8].

MicroRNA-146a và bệnh mạch vành

Bệnh mạch vành do xơ vữa xảy ra khi có sự lắng đọng cholesterol vào lớp áo động mạch dẫn đến làm hẹp lòng mạch vành, gây thiếu máu cục bộ cơ tim. Quá trình viêm và xơ

hóa đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của bệnh mạch vành, trùng hợp là miRNA-146a lại là miRNA then chốt trong quá trình này. Emma Raitoharju và cộng sự qua khảo sát ở những bệnh nhân mắc bệnh lý xơ vữa động mạch đã phát hiện có sự gia tăng biểu hiện và mức độ lưu hành của miRNA-146a [28]. Tương tự, Takahashi và cộng sự cũng phát hiện mức độ lưu hành của miRNA-146a tăng cao ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành so với những người bình thường [29]. Cả hai nghiên cứu trên đều ghi nhận quá trình điều hòa phản ứng viêm thông qua trục IL-1R/TLRs-NFκB của miRNA-146a là cơ chế chịu trách nhiệm chính cho mối liên quan này [28], [29]. Đặc biệt, sự gia tăng nồng độ lưu hành của miRNA-146a trong tuần hoàn còn tương quan với mức độ nặng của tổn thương mạch vành, những bệnh nhân mắc hội chứng động mạch vành cấp có nồng độ chất này trong máu cao hơn so với bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, nồng độ miRNA-146a còn là yếu tố dự báo mạnh mẽ hội chứng động mạch vành cấp, độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác [30]. Trong một nghiên cứu gần đây, Xiao và cộng sự đã phát hiện nồng độ miRNA-146a tuần hoàn có thể đóng vai trò là một biomarker mới giúp tiên lượng hiệu quả các biến cố tim mạch chính (major adverse cardiovascular events-MACE) ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên [31].

2.3. Vai trò của đa hình *microRNA-146a* trong tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp

Khoảng 99,9% bộ gen của các cá thể đều giống nhau, chỉ có 0,1% trong số đó khác nhau về đặc điểm nhiễm sắc thể. Sự khác biệt này là nguyên nhân dẫn đến sự đa dạng về kiểu hình và khả năng chịu ảnh hưởng với các tác động của môi trường. Biến thể di truyền là một khía cạnh quan trọng trong di truyền, thuật ngữ đột biến thường được sử dụng để chỉ các biến thể về trật tự gen xảy ra ở ít hơn 1% dân số, ngược lại thì các biến thể phổ biến hơn được gọi là đa hình. Các đa hình đơn nucleotid là biến thể di truyền phổ biến nhất ở người và được định nghĩa là một kiểu đa hình liên quan đến sự biến đổi của một cặp base. Chẳng hạn, các nucleotide cơ bản bao gồm A, T, C hoặc G với một đột biến làm thay đổi vị trí nucleotid cytosine (C) bằng nucleotid thymine (T) trong một đoạn DNA nhất định gọi là đa hình đơn nucleotid. Thông thường, SNP xuất hiện trong toàn bộ hệ gen người với tần suất 1/300, nghĩa là cứ 300 bp sẽ có một SNP và trong 3 tỷ nucleotide của DNA người sẽ có khoảng 10 triệu SNP [32]. MiRNA-146a là một miRNA quan trọng trong quá trình điều hòa đáp ứng viêm và xơ hóa, do đó, sự thay đổi cấu trúc phân tử của miRNA-146a có thể dẫn đến khiếm khuyết về mặt chức năng và thúc đẩy sự phát triển của nhiều bệnh lý, đặc biệt là bệnh lý tim mạch liên quan đến xơ vữa. Các đa hình của miRNA-146a đã được báo cáo là có liên quan đến bệnh mạch vành, một phân tích tổng hợp của các tác giả tại Trung Quốc đã báo cáo một SNP của *miRNA-146a* là rs2910164 với kiểu gen GG, GG+GC và alen G có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh mạch vành [33].

Nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành, các đa hình của *miRNA-146a* bên cạnh khả năng chẩn đoán thì gần đây đã được báo cáo còn có vai trò trong tiên lượng các biến cố bất lợi ở bệnh nhân NMCT. Chẳng hạn, một nghiên cứu của tác giả Xiang Rui Qiao và cộng sự đã phát hiện đa hình rs2910164 (G/C) có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh và tiên lượng các biến cố bất lợi ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp. *MiRNA-146a* rs2910164 trong mô hình trội làm tăng nguy cơ mắc MACE ở bệnh nhân sau PCI (CG + GG so với CC, HR = 1,405, p=0,038). Kết quả xét nghiệm sinh hóa cho thấy các yếu tố viêm trong huyết thanh tăng cao hơn ở những bệnh nhân có *miRNA-146a* rs2910164 alen là G so với những người mang alen C, đồng thời alen G của *miRNA-146a* rs2910164 cũng đã được quan sát thấy là có xu hướng bị oxy hóa ở nhóm bệnh nhân hội chứng vành cấp. Việc kết hợp sai Oxi-miR-146a (alen G) với 3'UTR của IKBA dẫn

đến giảm biểu hiện protein I κ B α và kích hoạt con đường viêm NF- κ B, đồng thời biểu hiện P65 cũng cao hơn ở các mảng xơ vữa động mạch trên những bệnh nhân mang alen *miRNA-146a* rs2910164 G, đây có thể là cơ chế chịu trách nhiệm cho mối liên quan kể trên [34]. Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy mức độ biểu hiện cao đáng kể của rs2910164 và *miRNA-146a* trong huyết tương có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học để chẩn đoán sớm NMCT cấp có ST chênh lên và mức độ biểu hiện của nó tương quan với tiên lượng của bệnh [35]. Theo nghiên cứu của tác giả Liu Qiaozhi và Xue Tongneng với mục tiêu khảo sát đặc điểm phân bố của *miRNA-146a* và SNP của nó là rs2910164 trong huyết tương và biểu hiện của *miRNA-146a* ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm là nhóm NMCT (n=92) và nhóm chứng (n=100). Tính đa hình và biểu hiện của *miRNA-146a* rs2910164 ghi nhận ngay sau khi nhập viện, tiêu chí chính được theo dõi là sự xuất hiện biến cố MACE trong thời gian nằm viện và trong vòng 28 tháng sau khi xuất viện. Kết quả cho thấy kiểu gen CC+GC có tỷ lệ cao ở những bệnh nhân xuất hiện NMCT so với nhóm chứng, người mang kiểu gen CC+GC có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố bất lợi gấp 3,189 lần (p=0,004) so với bình thường. Mức độ biểu hiện của *miRNA-146a* ở nhóm NMCT cấp cũng cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (p=0,0001). Sử dụng mức độ biểu hiện của *miRNA-146a* huyết tương để chẩn đoán NMCT cấp ngay sau khi nhập viện có hiệu quả rất tốt với diện tích dưới đường cong là 0,742. Phân tích sâu hơn, tác giả này cũng ghi nhận tỷ lệ mắc biến cố MACE ở những bệnh nhân có biểu hiện *miRNA-146a* thuộc nhóm cao cho thấy cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân có biểu hiện *miRNA-146a* ở mức thấp (p=0,001). Cuối cùng, mức độ biểu hiện *miRNA-146a* là yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố MACE ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên (với HR=2,712, p=0,002) [35]. Các nghiên cứu sau đó cũng ghi nhận mức độ biểu hiện quá mức của *miRNA-146a* trong huyết tương ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định có tương quan với mức độ nghiêm trọng của tổn thương mạch vành, đồng thời những bệnh nhân có mức độ biểu hiện *miRNA-146a* càng cao thì càng có tiên lượng lâm sàng kém [36]. Tuy nhiên, theo Suli Huang lại cho kết quả trái ngược với rs2910164 C>G có liên quan đến việc giảm nguy cơ mắc hội chứng mạch vành cấp ở người Trung Quốc, điều này đòi hỏi phải xét lại tính nhất quán biểu hiện của đa hình này trên một dân số lớn hơn [37].

III. KẾT LUẬN

Nhồi máu cơ tim là bệnh lý nặng, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên bệnh vẫn có tỷ lệ tử vong và khởi phát các biến cố tim mạch bất lợi rất cao. Các đa hình *miRNA-146a* cung cấp nhiều thông tin quan trọng trong sự điều hòa gen và qua nhiều bằng chứng cho thấy có khả năng tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp. Cần thêm nhiều nghiên cứu để cung cấp thêm dữ liệu cho hướng tiếp cận dựa trên cá nhân hóa này trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Lời cảm ơn: Ngô Hoàng Toàn được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF. 2023.TS.132.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Minchin S, Lodge J. Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. *Essays Biochem.* 2019. 63(4), 433-456, doi: 10.1042/EBC20180038.
2. Leitão AL, Enguita FJ. A Structural View of miRNA Biogenesis and Function. *Noncoding RNA.* 2022. 8(1), 1-10, doi: 10.3390/ncrna8010010.
3. Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med Journal.* 2020. 37(2), 60-71, doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.

4. Yang Z, Liu Z. The emerging role of microRNAs in breast cancer. *Journal of Oncology*. 2020. (1), doi: 10.1155.2020.9160905.
5. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2018. 141(4), 1202-1207, doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
6. Nitschke L, Tewari A, Coffin SL, Xhako E, Pang K et al. miR760 regulates ATXN1 levels via interaction with its 5' untranslated region. *Genes & Development*. 2020. 34(17-18), 1147-1160, doi: 10.1101/gad.339317.120.
7. O'Brien J. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*. 2018. 9(1), 402, doi: 10.3389/fendo.2018.00402.
8. Liao Z, Zheng R, Shao G. Mechanisms and application strategies of miRNA-146a regulating inflammation and fibrosis at molecular and cellular levels. *International journal of molecular medicine*. 2023. 51(1), 1-16, doi: 10.3892/ijmm.2022.5210.
9. Paterson MR, Kriegel AJ. MiR-146a/b: a family with shared seeds and different roots. *Physiol Genomics*. 2017. 49(4), 243-252, doi: 10.1152/physiolgenomics.00133.2016.
10. He L, Wang Z, Zhou R, Xiong W, Yang Y et al. Dexmedetomidine exerts cardioprotective effect through miR-146a-3p targeting IRAK1 and TRAF6 via inhibition of the NF-κB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. 133(1), 110993, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110993.
11. Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum*. 2009. 60(4), 1065-1075, doi: 10.1002/art.24436.
12. Li X, Liao J, Su X, Li W, Bi Z et al. Human urine-derived stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury in a rat model via exosomal miR-146a-5p which targets IRAK1. *Theranostics*. 2020. 10(21), 9561, doi: 10.7150/thno.42153.
13. Wang XP, Luoreng ZM, Zan LS, Li F, Li N. Bovine miR-146a regulates inflammatory cytokines of bovine mammary epithelial cells via targeting the TRAF6 gene. *Journal of Dairy Science*. 2017. 100(9), 7648-7658, doi: 10.3168/jds.2017-12630.
14. Zhang X, Guo Y, Xu X, Tang T, Sun L et al. miR-146a promotes Borna disease virus 1 replication through IRAK1/TRAF6/NF-κB signaling pathway. *Virus research*. 2019. 271(1), 197671, doi: 10.1016/j.virusres.2019.197671.
15. Quinn EM, Wang JH. MicroRNA-146a is upregulated by and negatively regulates TLR2 signaling. *PLoS One*. 2013. 8(4), e62232, doi: 10.1371/journal.pone.0062232..
16. Yang L, Boldin MP, Yu Y, Liu CS, Ea CK et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice. *J Exp Med*. 2012. 209(9),1655-70, doi: 10.1084/jem.20112218.
17. Hsu YR, Chang SW, Lin YC, Yang CH. MicroRNA-146a Alleviates Experimental Autoimmune Anterior Uveitis in the Eyes of Lewis Rats. *Mediators Inflamm*. 2017, 9601349, doi: 10.1155/2017/9601349.
18. He X, Tang R. MicroR-146 blocks the activation of M1 macrophage by targeting signal transducer and activator of transcription 1 in hepatic schistosomiasis. *EBioMedicine*. 2016. 13(1), 339-47, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.024.
19. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell*. 2010. 142(6), 914-29, doi: 10.1016/j.cell.2010.08.012.
20. Chen Y, Wang JJ, Li J, Hosoya KI, Ratan R et al. Activating transcription factor 4 mediates hyperglycaemia-induced endothelial inflammation and retinal vascular leakage through activation of STAT3 in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012. 55(9), 2533-45, doi: 10.1007/s00125-012-2594-1.
21. Shirai T, Nazarewicz RR. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease. *Journal of Experimental Medicine*. 2016. 213(3), 337-54, doi: 10.1084/jem.20150900.

22. Ye EA, Steinle JJ. miR-146a suppresses STAT3/VEGF pathways and reduces apoptosis through IL-6 signaling in primary human retinal microvascular endothelial cells in high glucose conditions. *Vision Res.* 2017. 139(1),15-22, doi: 10.1016/j.visres.2017.03.009.
 23. Guo H, Zhang Y, Liao Z, Zhan W, Wang Y et al. MiR-146a upregulates FOXP3 and suppresses inflammation by targeting HIPK3/STAT3 in allergic conjunctivitis. *Ann Transl Med.* 2022. 10(6), 344, doi: 10.21037/atm-22-982.
 24. Ferrer-Marín F. miR-146a rs2431697 identifies myeloproliferative neoplasm patients with higher secondary myelofibrosis progression risk. *Leukemia.* 2020. 34(10), 2648-2659, doi: 10.1038/s41375-020-0767-3.
 25. Li T, Li M. miR-146a regulates the function of Th17 cell differentiation to modulate cervical cancer cell growth and apoptosis through NF- κ B signaling by targeting TRAF6. *Oncol Rep.* 2019. 41(5), 2897-2908. doi: 10.3892/or.2019.7046.
 26. Morishita Y, Imai T, Yoshizawa H, Watanabe M, Ishibashi K et al. Delivery of microRNA-146a with polyethylenimine nanoparticles inhibits renal fibrosis in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2015. 10(1), 3475-88, doi: 10.2147/IJN.S82587.
 27. Zou Y, Cai Y, Lu D, Zhou Y, Yao Q et al. MicroRNA-146a-5p attenuates liver fibrosis by suppressing profibrogenic effects of TGF β 1 and lipopolysaccharide. *Cell Signal.* 2017. 39(1), 1-8, doi: 10.1016/j.cellsig.2017.07.016.
 28. Raitoharju E. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis.* 2011. 219(1), 211-7, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
 29. Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, Tabuchi T, Itoh T et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clin Sci.* 2010. 119(9), 395-405, doi: 10.1042/CS20100003.
 30. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med.* 2012. 4(11), 1176-85, doi: 10.1002/emmm.201201749.
 31. Xiao S, Xue T, Pan Q, Hu Y, Wu Q et al. MicroRNA-146a Serves as a Biomarker for Adverse Prognosis of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc Ther.* 2021, 2923441, doi: 10.1155/2021/2923441.
 32. Al-Koofee DA, Mubarak SM. Genetic polymorphisms. *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms.* 2019, doi: 10.5772/intechopen.88063.
 33. Bao MH, Xiao Y, Zhang QS, Luo HQ, Luo J et al. Meta-Analysis of miR-146a Polymorphisms Association with Coronary Artery Diseases and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2015. 16(7), 14305-17, doi: 10.3390/ijms160714305.
 34. Qiao XR, Zheng T, Xie Y, Yao X, Yuan Z et al. MiR-146a rs2910164 (G/C) polymorphism is associated with the development and prognosis of acute coronary syndromes: an observational study including case control and validation cohort. *J Transl Med.* 2023. 21(1), 325, doi: 10.1186/s12967-023-04140-4.
 35. Tongneng X. Correlation of miRNA-146a SNP and its expression with the diagnosis and prognosis of patients with acute STEMI. *J Clin Cardiol.* 2021. 37(11), 1002-1007, doi: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.11.007.
 36. Shi B, Wang X, Xue T, Liu J, Wu W et al. Expression level of miR-146a correlates with the coronary lesion severity and clinical prognosis in UA patients. *Research square.* 2023, doi: 10.21203/rs.3.rs-3140515/v1.
 37. Huang S. A Genetic Variant in Pre-miR-146a (rs2910164 C>G) Is Associated with the Decreased Risk of Acute Coronary Syndrome in a Chinese Population. *Tohoku J Exp Med.* 2015. 237(3), 227-33, doi: 10.1620/tjem.237.227.
-