

***ABCA1* có thể đích tiềm năng của miRNA-144 trong tế bào sụn**

***ABCA1* is a potential target of miRNA-144 in chondrocyte**

Mai Thị Cẩm Ngân¹, Lê Thị Trúc Linh^{2*}

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

²Trường Đại học Mở Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

*Tác giả liên hệ, Email: linh.ltt@ou.edu.vn

THÔNG TIN	TÓM TẮT
DOI:10.46223/HCMCOUJS.tech.vi.17.1.1883.2022	MiR-144-3p trước đây được chứng minh là có vai trò quan trọng trong sinh học sụn, với các tác động tiềm ẩn trong thoái hóa khớp (OA). Một cái nhìn sâu sắc về chức năng của miRNA này có thể có tầm quan trọng thực tế đối với liệu pháp điều trị dựa trên miRNA trong tương lai. Tuy nhiên, người ta còn biết rất ít về vai trò sinh học của miRNA này. Vì chức năng sinh lý của một miRNA riêng lẻ sẽ được quyết định thông qua các mục tiêu mRNA của nó và <i>ABCA1</i> được báo cáo là có liên quan đến sự biệt hóa, trưởng thành và duy trì kiểu hình của tế bào chondrocyte, nghiên cứu này nhằm chứng minh <i>ABCA1</i> là mục tiêu trực tiếp của miR-144-3p. Các phần mềm tin sinh học được sử dụng để dự đoán các con đường tín hiệu tương tác với miR-144-3p trong tế bào chondrocyte. Các vị trí liên kết của miR-144-3p trong <i>ABCA1</i> 3'UTR đã được xác định. Những dữ liệu này cho thấy <i>ABCA1</i> có thể là đích tiềm năng của miR-144-3p trong tế bào chondrocyte.
Ngày nhận: 19/05/2021	
Ngày nhận lại: 04/10/2021	
Duyệt đăng: 21/10/2021	
<i>Từ khóa:</i> <i>ABCA1</i>; chẩn đoán; microRNA; miR-144-3p; thoái hoá khớp	
<i>Keywords:</i> <i>ABCA1</i>; diagnostic; microRNA; miR-144-3p; osteoarthritis	ABSTRACT MiR-144-3p is known to play a key role in cartilage biology, with potential effects in osteoarthritis (OA). An insight into the function of miRNAs of practical importance for future miRNA-based therapy. However, the biological role of this miRNA has not been clearly defined. The physiological function of an individual miRNA will be determined through its mRNA targets, and <i>ABCA1</i> is reported to be involved in chondrocyte differentiation, maturation, and phenotype maintenance, this study proves that <i>ABCA1</i> is a direct target of miR-144-3p. The bioinformatics tool was performed to predict potential signaling pathways that interact with miR-144-3p in chondrocyte cells. The binding sites of miR-144-3p in <i>ABCA1</i> 3'UTR were identified. These data suggest that <i>ABCA1</i> could be a potential target for miR-144-3p in chondrocyte cells.

1. Giới thiệu

MicroRNA là một phân tử RNA nhỏ, khoảng từ 20 đến 25 nucleotide, có chức năng trong điều hòa sự biểu hiện gene bằng cách liên kết với mRNA đích (Bartel, 2004). MiRNA hoạt động bằng cách gắn lên vị trí gắn đặc hiệu trên vùng 3'UTR trên gene mục tiêu dẫn tới ức chế phiên mã hoặc dịch mã (Bartel, 2004). Sự nhận diện của miRNA với gene mục tiêu dựa vào sự liên kết bổ sung của base ở vùng “trung tâm” (seed) trên miRNA với mRNA. Vùng seed có kích thước từ 02 - 07 nucleotide, nằm ở đầu 5' của miRNA. Sự bắt cặp giữa miRNA với mRNA quyết định tính ổn định tương tác giữa miRNA với mRNA. Bốn vị trí vùng seed bao gồm một 6mer, hai 7mer và một 8mer, trong đó k-mers đề cập đến tất cả các chuỗi con có thể có độ dài k, từ một số đọc hoặc chuỗi. Các kiểu bắt cặp giảm dần hiệu quả như sau: 8mer >> 7mer-m8 > 7mer-A1 >> 6mer > không bắt cặp (Riffo-Campos, Riquelme, & Brebi-Mieville, 2016). Một miRNA có nhiều gene mục tiêu.

Xác định các mục tiêu miRNA là một bước thiết yếu để hiểu vai trò của chúng như là các phân tử điều hòa. Một số chương trình tin sinh học dự đoán mục tiêu miRNA đã được phát triển dựa trên xác định vị trí “seed” phù hợp trong 3'-UTR của mRNA. Những chương trình này bao gồm TargetScanS, PicTar, MicroT_CDS, miRanda, MirTarget2 và TargetMiner. Tuy nhiên, các gene đích mRNA được dự đoán bằng các chương trình tin sinh học có thể cho kết quả khác nhau. Vì mỗi công cụ dự đoán có độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau sẽ cho các kết quả khác biệt, cần có ít nhất hai trong các công cụ tin sinh học dự đoán cho kết quả giống nhau thì mới chọn gene đó là gene tiềm năng có liên đến bệnh thoái hóa khớp. Sau đó, gene mục tiêu của miRNA được dự đoán cần được xác định lại bằng thực nghiệm.

Các nghiên cứu cho thấy miR-144 tham gia vào các quá trình sinh học của tế bào bao gồm tăng sinh, apoptosis, xâm nhập, di cư, chu kỳ tế bào và hình thành mạch (Le & Ho, 2019; Zhou, Wu, Li, & Zha, 2020). Trong một nghiên cứu kiểm tra vai trò của miR-144-3p trong sự phát triển thoái hóa khớp ở chuột đã nhận thấy sự tăng biểu hiện của miR-144-3p ở giai đoạn đầu của thoái hóa khớp (Zhang, Lygrisse, & Wang, 2017). Tại Việt Nam, miR-144-3p được xác định có biểu hiện tăng trong thoái hóa khớp và đây là phân tử tiềm năng hỗ trợ trong chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh ở người trong tương lai (Le, Ho, & Clark, 2018). Trước khi ứng dụng quy trình chẩn đoán và điều trị trong tương lai bằng cách sử dụng microRNA này, việc xác định chức năng của miR-144-3p là rất cần thiết.

Thoái hóa khớp có xu hướng khởi phát ở người trung niên và cao tuổi. Bệnh lý đặc trưng bởi tình trạng thoái hóa loạn dưỡng ở khớp dẫn đến mô sụn bị xơ hóa, bào mòn, lâu dần sẽ xuất hiện các gai xương. Nếu không được phát hiện sớm và điều trị đúng cách có thể khiến sụn khớp biến đổi về cấu trúc, hình thái dẫn đến hình thành xương gai, nhuyễn hóa, bào mòn, nứt, ảnh hưởng đến vận động, nghiêm trọng hơn có thể gây tàn phế. Thoái hóa khớp thường có xu hướng khởi phát ở nữ giới cao hơn nam giới. Ở Việt Nam, các bệnh về khớp đang dần trở thành gánh nặng cho xã hội vì nó gây giảm sức lao động, tàn phế (Nguyen, 2014; Pham & ctg., 2014; Tran & ctg., 2003). Theo những số liệu về dân số năm 2017, số người cao tuổi chiếm khoảng 11.95% dân số, khoảng gần 02 triệu người trên 80 tuổi. Do vậy, việc điều trị các bệnh về xương khớp đang có rất nhiều khó khăn và thách thức.

Nghiên cứu này được thực hiện để xác định chức năng của miR-144-3p thông qua dự đoán đích tiềm năng bằng một số công cụ tin sinh học. Do số lượng gene đích của miRNA rất lớn, trong giới hạn nghiên cứu này, chúng tôi sàng lọc lại còn một gene đích có liên quan đến thoái hóa khớp. Kết quả dự đoán cho thấy *ABCA1* có thể là gene mục tiêu của miR-144-3p trong tế bào khớp.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Xác định vị trí di truyền của miR-144-3p bằng chương trình tin sinh học

Cơ sở dữ liệu Gene của NCBI (NCBI, n.d.) được sử dụng xác định vị trí của miR-144-3p. Cấu trúc của tiền miR-144 được xác định bằng miRBase (miRBase, n.d.) và Ensembl Genome browser (Ensembl Genome browser, n.d.).

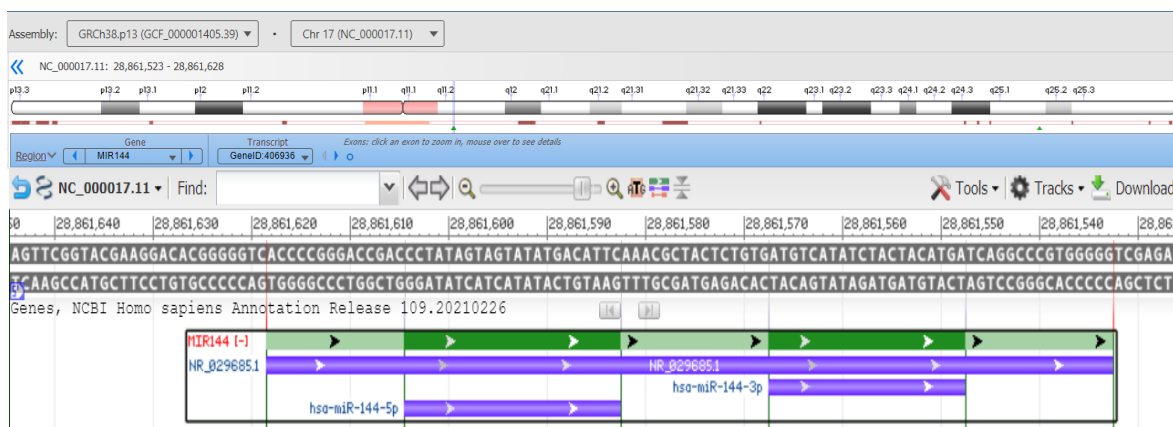
2.2. Dự đoán các đích trực tiếp của miR-144-3p

Trình tự 3'UTR mRNA được tải về từ dữ liệu Ensembl Genome browser (Ensembl Genome browser, n.d.). Các mRNA có vị trí liên kết của miR-144-3p được xác định bằng một số phần mềm như: TargetScanHuman (TargetScanHuman, n.d.) , MicroRNA Target Prediction Database - miRDB (miRDB, n.d.).

3. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

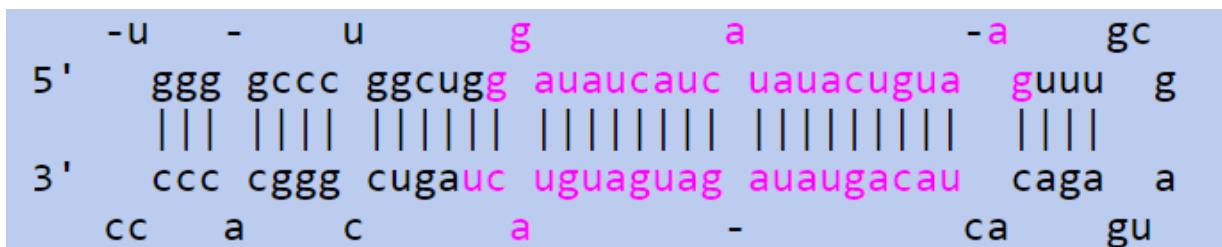
3.1. Vị trí di truyền của miR-144-3p

Thông qua những công bố khoa học, miR-144-3p được thu thập những thông tin về vị trí, quá trình tổng hợp và cơ chế hoạt động của miR-144-3p để từ đó hiểu rõ chức năng và dự đoán gene đích tiềm năng. Xác định vị trí của miR-144 trên bộ gene người (has-miR-144) bằng cơ sở dữ liệu NCBI. MiR-144 nằm trên nhiễm sắc thể số 17 được thể hiện ở Hình 1. Theo mô tả của cơ sở dữ liệu NCBI, phân tử miR-144 trưởng thành có chứa hai đoạn trình tự miR-144-3p và miR-144-5p.



Hình 1. Vị trí của MiR-144 trên NCBI

Cấu trúc kẹp tóc của tiền miR-144 có kích thước 86 nucleotide với trình tự trưởng thành của miR-144-5p và miR-144-3p nằm trên vùng thân của cấu trúc kẹp tóc.



Hình 2. Trình tự Nucleotide của Tiền miR-144 trên bộ gene người. Các ký tự màu đỏ trong nhánh 3' tương ứng với các chuỗi của hsa-miR-144-3p. Các ký tự màu đỏ trong nhánh 5' tương ứng với các chuỗi của hsa-miR-144-5p. Gạch ngang đen là vị trí không có nucleotide.

Trình tự miR-144-3p này dài 20 nucleotide và được tìm thấy trong 16 loài, trong đó có ở người và được chú thích bởi 08 cơ sở dữ liệu (IntAct, TarBase, MalaCards, miRBase, RefSeq, GeneCards, LncBase, ENA).

3.2. Xác định các mục tiêu tiềm năng của miR-144-3p

Trình tự Hsa-miR-144-3p tương tác với các gene mã hóa protein, có 238 proteins đích được thống kê trong RNA central (miRNA Entry for MI0000460 (mirbase.org)) gồm 182-FIP, 82-FIP, A1, ABBP1, ABCA5, ABT1, ACDCR2, AD-005, ADIPOR2, AFGF.

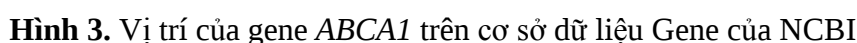
Kết quả từ các chương trình tin sinh học xác định mục tiêu tiềm năng của hsa-miR-144-3p cho thấy có sự khác biệt về số lượng gene đích dự đoán bằng các phần mềm khác nhau. Có 1,254 mục tiêu được dự đoán cho hsa-miR-144-3p trong miRDB (miRDB Search Result), 1,048 gene mục tiêu được dự đoán trong TargetScanHuman (TargetScanHuman 7.2: predicted miRNA targets of miR-144-3p), 1,161 gene mục tiêu được dự đoán trong thuật toán Diana (DIANA TOOLS), 2,904 gene mục tiêu được dự đoán trong thuật toán RNA22v2.0 (microRNASeq (jefferson.edu)), 1,471 gene mục tiêu được dự đoán trong thuật toán microT-CDS (miRCarta - targets (uni-saarland.de)). Sử dụng thuật toán tin sinh học Pictar để xác định các mục tiêu tiềm năng của hsa-miR-144 cho thấy có 562 gene mục tiêu được dự đoán cho hsa-miR-144 (PicTar (mdc-berlin.de)). Có thể thấy, kết quả dự đoán gene đích bằng các chương trình có sự khác nhau về số lượng.

Với mục tiêu xác định chức năng của miR-144-3p thông qua xác định gene đích bằng chương trình tin sinh học và sau đó kiểm chứng bằng thực nghiệm, chúng tôi tiến hành sàng lọc trong nhiều gene đích được dự đoán bằng các chương trình tin sinh học ở trên để tìm ra một gene đích tiềm năng nhất. Vì số lượng gene đích của mỗi microRNA là rất lớn nên nghiên cứu này chỉ lựa chọn chứng minh một gene đích cụ thể có chức năng liên quan đến bệnh thoái hóa khớp. Mỗi công cụ dự đoán có độ đặc hiệu và độ nhạy khác nhau nên để chọn ra gene đích tiềm năng của miR-144-3p thì cần có ít nhất hai trong các chương trình tin sinh học dự đoán cho kết quả giống nhau thì mới chọn gene đó là gene tiềm năng có liên đến bệnh thoái hóa khớp.

3.3. ABCA1 là đích tiềm năng của miR-144 trong thoái hoá khớp

Từ dữ liệu từ các chương trình tin sinh học để xác định các mục tiêu tiềm năng của hsa-miR-144 trong thoái hóa khớp, ABCA1 đã được dự đoán là mục tiêu tiềm năng miR-144-3p bởi cả 06 thuật toán. ABCA1 (ATP-binding Cassette, Sub-family A, Member 1), là một thành viên của họ các chất vận chuyển cassette liên kết ATP (ABC). Vị trí của ABCA1 và trình tự gene được xác định bằng cơ sở dữ liệu NCBI (NCBI (nih.gov), Homo sapiens mRNA for ATP-binding cassette transporter-1 (ABC-1) NCBI (nih.gov)).

Ở người, ABCA1 nằm trên chromosome 9 (9q31.1): 104,781,005-104,928,231, gồm 58 exon, có kích thước 147,227 bases mã hóa cho 2,261 amino acids.



3.4. Vị trí liên kết “seed site” của miR-144-3p

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type
Position 116-123 of ABCA1 3' UTR hsa-miR-144-3p	5' ...GAAGAAGUAAACUGGAUACUGUA... 3' UCAUGUAGUAGAU AUGACAU	8mer
Position 2687-2693 of ABCA1 3' UTR hsa-miR-144-3p	5' ...AACCAAACCUCACACUACUGUAU... 3' UCAUGUAGUAGAU AUGACAU	7mer-A1
Position 1773-1779 of ABCA1 3' UTR hsa-miR-144-3p	5' ...UAAACAUUUGUAAAAUACUGUU... 3' UCAUGUAGUAGA---UAUGACAU	7mer-m8
Position 2381-2387 of ABCA1 3' UTR hsa-miR-144-3p	5' ...UAUACAUCUUCAUUAUACUGUG... 3' UCAUGUAGUAGA---UAUGACAU	7mer-m8
Position 2922-2929 of ABCA1 3' UTR hsa-miR-144-3p	5' ...ACUAGUAAUAAUGUAAUACUGUA... 3' UCAUGUAGUAGAU AUGACAU	8mer

Hình 4. Vị trí liên kết cho miR- 144 trong mRNA *ABCA1* đã được dự đoán bằng cách sử dụng TargetScan 7.2

Kết quả dự đoán cũng tương tự với phần mềm miRBD (miRDB Search Result Details) thể hiện ở Hình 5.

MicroRNA and Target Gene Description:

miRNA Name	<u>hsa-miR-144-3p</u>	miRNA Sequence	UACAGUAUAGAUGAUGUACU
Previous Name	hsa-miR-144		
Target Score	98	Seed Location	116, 1773, 2381, 2687, 2922
NCBI Gene ID	<u>19</u>	GenBank Accession	<u>NM_005502</u>
Gene Symbol	ABCA1	3' UTR Length	3325
Gene Description	ATP binding cassette subfamily A member 1		

```

1681 aaaatataaa aacaacaaat acttccatat ggagcatttt tcagagtttt ctaaccagtg
1741 cttatttttc tagtcagtaa acatttgtaa aaatactgtt tcactaatac ttactgttaa
1801 ctgtcttgag agaaaagaaa aatatgagag aactattgtt tggggaagtt caagtgatct
1861 ttcaatatca ttactaactt cttccacttt ttccagaatt tgaatattaa cgctaaaggt
1921 gtaagacttc agatttcaaa ttaatctttc tatatTTTTT aaatttacag aatattatat
1981 aaccactgct tgaaaaagaa aaaaatgatt gttttagaag ttaaagtcaa tattgatttt
2041 aaatataagt aatgaaggca tatttccaat aactagtgat atggcatcgt tgcattttac
2101 agtatcttca aaaatacaga atttatagaa taatttctcc tcatttaata tttttcaaaa
2161 tcaaagttat ggtttctcct ttttactaaa atcgtattct aattcttcat tatagtaaag
2221 ctatgagcaa ctcttacttt cggttcctct gatttcaagg ccatatttta aaaaatcaaa
2281 aggcactgtg aactattttg aagaaaacac aacattttta tacagattga aaggacctct
2341 tctgaagcta gaaacaatct atagttatac atcttcatta atactgtgtt accttttaaa
2401 atagtaattt tttacatttt cctgtgtaaa cctaattgtg gtagaaattt ttaccaactc
2461 tatactcaat caagcaaaat ttctgtatat tccctgtgga atgtacctat gtgagtttca
2521 gaaattctca aaatacgtgt tcaaaaattt ctgcttttgc atctttggga cacctcagaa
2581 aacttattaa caactgtgaa tatgagaaat acagaagaaa ataataagcc ctctatacat
2641 aaatgccag cacaattcat tgttaaaaaa caaccaaac tcacactact gtatttcatt
2701 atctgtactg aaagcaaag ctttgtgact attaaatgtt gcacatcatt cattcactgt
2761 atagtaatca ttgactaaag ccatttgtct gtgttttctt cttgtgggtg tatatatcag
2821 gtaaaatatt ttccaaagag ccatgtgtca tgtaatactg aaccactttg atattgagac
2881 attaatttgt acccttggtt ttatctacta gtaataatgt ataactgtag aaatattgct
2941 ctaattcttt tcaaaaattgt tgcattcccc ttagaatgtt tctattttca taaggattta
3001 ggtatgctat tatcccttct tataccctaa gatgaagctg tttttgtgct cttgtttcat

```

Hình 5. Kết quả dự đoán bằng miRBD

Từ kết quả kiểm tra sự bắt cặp của vùng 3'UTR của *ABCA1* với vùng trung tâm “seed site” của miR-144-3p của các công cụ Tin sinh học cho thấy miR-144-3p có khả năng bắt cặp lên vùng 3'UTR *ABCA1*. Các vị trí seed sites liên kết của miR-144-3p và mRNA *ABCA1* là: “TACTGTGA” (7 mer-A1) tại vị trí 116-123, “ATACTGTA” (8mer) tại vị trí 2687-2693, “ATACTGT” (7mer-m8) tại vị trí 1773-1779 và 2381-2387, “ATACTGTA” (8mer) tại vị trí 2922-2929 đã được tìm thấy trong *ABCA1* 3'UTR. Kết quả cho thấy có 05 vị trí liên kết của miR-144-3p trong *ABCA1* 3'UTR. Sự kết cặp giữa trình tự hsa-miR-144-3p và trình tự bổ sung tương ứng của chúng trong *ABCA1* 3'UTR được thể hiện. Những dữ liệu này gợi ý rằng tương tác giữa miR-144-3p / *ABCA1* có thể là có thực.

3.5. Thảo luận

MiR-144 đã được chứng minh thay đổi biểu hiện trong nhiều bệnh người và trong bệnh Thoái Hóa Khớp (THK). Tuy nhiên, chức năng của nó vẫn chưa được làm rõ. Việc nghiên cứu xác định chức năng của miR-144-3p trong THK Việt Nam giúp phát triển phương pháp phát hiện bệnh khi ở giai đoạn đầu, chưa có biến chứng nặng. Trong nghiên cứu này, kết hợp các chương trình tin sinh học, miR-144-3p có thể tác động trực tiếp lên tế bào chondrocyte và cuối cùng có thể dẫn đến thoái hóa khớp thông qua gene mục tiêu *ABCA1*. MiRNA ức chế sự biểu hiện gene phụ thuộc nhiều vào số lượng vị trí seed sites trong mRNA. Trong vùng 3'UTR của *ABCA1*, có 05 vị trí seed site của miR-144-3p. Do đó, có khả năng tương tác miR-144 / *ABCA1* là xác thực. Khả năng xác minh thực nghiệm tương tác miRNA / mRNA trực tiếp trong bối cảnh sinh lý là điều cần thiết để một mRNA nhất định được xác nhận là mục tiêu trực tiếp của miRNA.

Ngày nay, hàm lượng chất béo trong cơ thể có vai trò quan trọng trong bảo vệ sức khỏe. Hàm lượng chất béo cao dẫn đến huyết áp tăng, béo phì, đường huyết tăng, cholesterol máu cao bất thường có thể gây ra hội chứng chuyển hóa, có khả năng dẫn đến bệnh mạch vành, bệnh tim mạch hoặc bệnh tiểu đường loại 2. Cholesterol cao là một yếu tố nguy cơ đối với các rối loạn tim mạch, nó cũng đóng vai trò trong các bệnh cơ xương khớp, đặc biệt là thoái hóa khớp. Nghiên cứu của Gierman đã cho thấy rằng tăng cholesterol có thể gây ra sự phát triển bệnh thoái hóa khớp. Sự tích tụ cholesterol bất thường xảy ra khi lượng cholesterol đi vào mô (từ các lipoprotein chứa apolipoprotein B [APOB]) cao hơn lượng cholesterol được giải phóng. Quá trình vận chuyển cholesterol có liên quan đến *ABCA1*, một protein xuyên màng làm trung gian chuyển lipid từ tế bào đến APO. Trong bệnh thoái hóa khớp, *ABCA1* được phát hiện làm giảm đáng kể các sụn khớp so với nhóm bình thường (Farnaghi, Crawford, Xiao, & Prasad, 2017). Việc miR-144-3p tác động lên *ABCA1* làm ức chế sự biểu hiện của *ABCA1* trong bệnh thoái hóa khớp do có thể thúc đẩy quá trình hình thành sụn. Tuy nhiên, cần tiến hành các thực nghiệm để chứng minh giả thuyết này.

4. Kết luận và gợi ý

MiR-144-3p có thể ảnh hưởng trực tiếp lên tế bào khớp và cuối cùng dẫn đến THK thông qua gene mục tiêu *ABCA1*. Tuy nhiên, điều đó có chính xác hay không trong bối cảnh tế bào cần phải được thực nghiệm kiểm chứng.

LỜI CẢM ƠN

Công trình nghiên cứu được thực hiện với kinh phí từ đề tài cấp Bộ. Mã số: B2019-MBS-562-10.

Tài liệu tham khảo

- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281-297.
- Ensembl Genome browser. (n.d.). Truy cập ngày 10/04/2021 tại <https://m.ensembl.org/index.html>
- Farnaghi, S., Crawford, R., Xiao, Y., & Prasad, I. (2017). Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(2), 131-140.

- Le, L. T. T., & Ho, P. T. B. (2019). MICRORNA 144 maturity depends on DICER. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 55, 24-28.
- Le, L. T. T., Ho, P. T. B., & Clark, I. (2018). The role of microRNA 144 in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26, Article S161.
- miRBase. (n.d.). *The microRNA database*. Truy cập ngày 10/03/2021 tại <https://www.mirbase.org/>
- MiRDB. (n.d.). Truy cập ngày 15/03/2021 tại <http://mirdb.org/>
- NCBI. (n.d.). *Gene*. Truy cập ngày 10/03/2021 tại <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
- Nguyen, V. T. (2014). Osteoarthritis in southeast Asia. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 9(5), 405-408.
- Papanagnou, P., Stivarou, T., & Tsironi, M. (2016). The role of miRNAs in common inflammatory arthropathies: Osteoarthritis and gouty arthritis. *Biomolecules*, 6(4), Article 44.
- Pham, T. H. L., Lai, Q. T., Mai, D. L., Doan, C. M., Pham, N. H., & Nguyen, V. T. (2014). Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PloS One*, 9(4), Article e94563.
- Riffo-Campos, Á. L., Riquelme, I., & Brebi-Mieville, P. (2016). Tools for sequence-based miRNA target prediction: What to choose? *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), Article 1987.
- TargetScanHuman. (n.d.). Truy cập ngày 10/04/2021 tại http://www.targetscan.org/vert_72/
- Tran, H. T. M., Darmawan, J., Le Chen, S., Nguyen, H. V., Cao, N. T., Tran, A. N., . . . Le, S. C. (2003). Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: A Who-Illar copcord study. *The Journal of Rheumatology*, 30(10), 2252-2256.
- Zhang, M., Lygrisse, K., & Wang, J. (2017). Role of MicroRNA in osteoarthritis. *Journal of Arthritis*, 6(2), Article 239.
- Zhou, M., Wu, Y., Li, H., & Zha, X. (2020). MicroRNA-144: A novel biological marker and potential therapeutic target in human solid cancers. *Journal of Cancer*, 11(22), Article 6716.



