

GIÁ TRỊ CỦA VIỆC GIẢI MÃ BỘ GENE NGƯỜI ĐỐI VỚI Y HỌC

Lê Văn Đông*

Phạm Mạnh Hùng**

MỞ ĐẦU

Dự án giải mã bộ gene người (The Human Genome Project) là một dự án hợp tác quốc tế được bắt đầu vào năm 1990 và chính thức tuyên bố hoàn thành vào ngày 14 tháng 4 năm 2003, thiếu một tháng là đủ tròn 50 năm sau khi Watson và Crick khám phá ra cấu trúc chuỗi xoắn kép của phân tử AND. ý tưởng giải mã toàn bộ bộ gene (Genome) của người được giới khoa học bắt đầu bàn thảo từ đầu những năm 1980, nhưng chỉ sau khi Hội đồng nghiên cứu quốc gia của Mỹ gợi ý tiến hành một "dự án đặc biệt" nhằm giải mã toàn bộ bộ gene của người và một số sinh vật khác trong một báo cáo đưa ra năm 1988 thì ý tưởng đó mới thành hiện thực. Theo báo cáo này, dự kiến dự án có thể hoàn thành trong khoảng 15 năm nhưng trên thực tế chỉ mất 12 năm rưỡi và tiêu tốn khoảng 2,7 tỉ Đô la Mỹ, thấp hơn rất nhiều so với mức chi phí dự kiến. Ngay từ những ngày đầu tiên, dự án này đã nhận được sự hợp tác đóng góp tích cực trên khắp thế giới với sự tham gia của 20 trung tâm giải mã gene ở 6 quốc gia. Tuy nhiên hầu hết trình tự các gene đều được giải mã ở Mỹ và Anh. Một khía cạnh rất đáng lưu ý đó là dự án này đã dành ra khoảng 5% kinh phí để thực hiện các nghiên cứu liên quan đến các khía cạnh đạo đức, pháp lý và xã hội học mà việc triển khai dự án có thể ảnh hưởng tới. Hiện nay thì

các nghiên cứu này đã khá phổ biến đối với nhiều dự án, nhưng vào thời điểm đó thì đây là một việc làm chưa từng có trong tiền lệ.

Nhờ có những đóng góp tích cực của các nhà khoa học trên toàn thế giới tham gia vào dự án này mà ngày nay chúng ta có thể tham khảo đầy đủ trình tự bộ gene của người ở rất nhiều địa chỉ internet khác nhau, ví dụ như: <http://www.ncbi.nih.gov/genome/guide/human/>. Bộ gene của một số loài sinh vật có cấu tạo từ các tế bào nhân thật (eukaryotic organisms) (còn được gọi là nhân điển hình) cũng đã được giải mã hoàn chỉnh, ví dụ như nấm, loài giun tròn *Caenorhabditis elegans*, ruồi dấm *Drosophila melanogaster*, và chuột nhắt *Mus musculus*. Người ta cũng đang tiến hành giải mã bộ gene của rất nhiều loài khác nhau như tinh tinh, chó, mèo, gà và ong mật. Việc so sánh trình tự các gene giữa các loài với nhau cũng đã được tiến hành và các kết quả thu được đã làm đảo lộn quan niệm cổ điển về mối tương quan về phương diện tiến hoá giữa các loài. Trên bình diện y học thì việc giải mã trình tự các gene trong bộ gene của trên 100 loài vi sinh vật tiến nhân (prokaryotes) (còn gọi là nhân giả hay nhân chưa điển hình), ký sinh trùng và virus cũng có ý nghĩa to lớn. Trong số các loài này có rất nhiều loài là tác nhân gây bệnh ở người như được liệt kê ở bảng 1. Ví dụ điển hình nhất thể hiện ý nghĩa to lớn của việc giải mã bộ gene của các sinh vật đối với sức khỏe con người đó là trường

* Bác sĩ. Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y.

** GS.TSKH., Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y.

hợp giải mã toàn bộ trình tự bộ gene của virus gây ra hội chứng viêm đường hô hấp cấp tính trầm trọng (severe acute respiratory syndrome-thường gọi tắt là bệnh SARS). Ngay sau khi bệnh nhân đầu tiên được xác định bị bệnh này thì chỉ

trong vòng hai tuần người ta đã giải mã được toàn bộ bộ gene của virus gây bệnh này vào tháng 4 năm 2003, góp phần đáng kể vào việc hiểu biết căn nguyên của bệnh cũng như phục vụ cho công tác chuẩn đoán chính xác bệnh này.

Bảng 1: Một số tác nhân gây bệnh ở người đã được giải mã gene

<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>SARS coronavirus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Human immunodeficiency virus</i>	<i>Tropheryma whipplei</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Yersinia pestis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Mặc dù việc giải mã thành công bộ gene của người và một số sinh vật khác là một thành tựu to lớn về phương diện khoa học cơ bản nhưng chưa thể có ngay được các lợi ích mà việc giải mã bộ gene người có thể đem lại cho y học. Tuy nhiên thực tế lại không đến mức như vậy và nhiều người lại chuyển sang cực đoan cho rằng giải mã bộ gene người chẳng đem lại lợi ích gì cho y học lâm sàng. Sự thực thì không đến nỗi cực đoan nhưng cũng không nên quá hoang tưởng. Bài viết này sẽ trình bày những bước đi tiếp theo của các nhà khoa học nhằm biến những kết quả thu được từ các nghiên cứu về các bộ gene thành những lợi ích thiết thực nhằm tăng cường sức khoẻ cho nhân loại.

Trong các năm 2001 và 2002, Viện nghiên cứu quốc gia về bộ gene người

(National Human Genome Research Institute) của Mỹ đã tổ chức hàng loạt các hội thảo khoa học, tập trung trên 600 nhà khoa học bàn về tương lai của các nghiên cứu trong lĩnh vực genomics (một chuyên ngành nghiên cứu về gene và bộ gene). Qua các cuộc hội thảo này, các nhà khoa học đã chỉ ra các giá trị của các nghiên cứu về bộ gene trên ba bình diện có phần trùng lặp với nhau đó là sinh học cơ bản, y học và xã hội học. Ba bình diện này được ví như một ngôi nhà ba tầng được xây dựng trên nền móng là các kết quả thu được từ chương trình nghiên cứu bộ gene người. Các lĩnh vực chung cho cả ba bình diện này được ví như những trụ cột nâng đỡ các tầng nhà đó là giáo dục và đào tạo, phát triển công nghệ, và các nghiên cứu về phương diện đạo đức, pháp lý và xã hội học. Tầng hai của ngôi

nhà này là các nghiên cứu về gene và bộ gene phục vụ cho y học có những mục tiêu cụ thể là:

- Phát hiện các gene và các con đường từ gene dẫn đến bệnh.

- Phát triển và ứng dụng các phương pháp xét nghiệm dựa vào bộ gene để chẩn đoán bệnh, phân loại bệnh, và tiên lượng khả năng mắc bệnh của người bệnh cũng như đáp ứng của người bệnh với thuốc.

- Xúc tác cho quá trình phát triển các phương pháp điều trị mới dựa vào các thông tin thu được từ các nghiên cứu về gene và bộ gene.

Sau đây chúng ta sẽ tìm hiểu chi tiết các mục tiêu này.

1. Phát hiện các gene và con đường từ gene dẫn đến bệnh

Lợi ích sớm nhất của việc giải mã trình tự các gene trong bộ gene đó là thúc đẩy việc tìm ra các gene có chức năng bất thường gây ra bệnh hoặc làm thay đổi các bệnh ở người. Trong hầu hết các bệnh thì chính bộ gene của người là nguồn cung cấp các gene gây bệnh đó, ngoại trừ một số trường hợp bệnh do nhiễm trùng. Trong trường hợp này (tức là các bệnh nhiễm trùng) thì bộ gene của các vi sinh vật gây bệnh sẽ là đối tượng nghiên cứu để tìm ra các gene có vai trò trong việc tồn tại, sinh bệnh học, độc lực và khả năng tương tác của vi sinh vật với cơ thể người nhiễm.

Có ít nhất ba phương pháp cơ bản để xác định các gene gây bệnh ở người và cả ba phương pháp này đều sẽ trở nên dễ dàng hơn một khi chúng ta hiểu rõ bộ gene của người. Phương pháp thông thường nhất là thông qua các nghiên cứu về sự liên kết hay phối hợp giữa các gene. Phương pháp này có thể xác định được các gene có liên quan một cách chắc chắn đến bệnh, nhưng phương pháp này lại rất khó và đôi khi lại có thể tìm ra các

gene có các chức năng hoặc cơ chế chưa biết. Một khi có được trình tự các gene của bộ gene sẽ cho phép các nhà nghiên cứu nhanh chóng chuyển nghiên cứu từ các vùng lớn trên nhiễm sắc thể sang nghiên cứu từng gene riêng biệt. Quá trình này trước đây phải tiến hành trong hàng tháng hoặc hàng năm thì nay có thể hoàn thành trong vài ngày. Ví dụ cụ thể là trường hợp nghiên cứu gần đây phát hiện ra gene lamin A là gene gây ra hội chứng lão hoá sớm hay lão hoá trẻ em (còn gọi là hội chứng lão hoá Hutchinson-Gilford) rất nhanh sau khi người ta xác định được vùng liên kết.

Nghiên cứu tìm nguyên nhân của các rối loạn gây ra bởi một gene như hội chứng lão hoá Hutchinson-Gilford thuận lợi rất nhiều khi đã biết được trình tự các gene trong bộ gene. Tuy nhiên vẫn cần có những phương tiện hiệu quả hơn để có thể tìm ra các gene liên quan đến các bệnh thường gặp như đái tháo đường, trầm cảm, cao huyết áp là những bệnh gây ra do tác dụng phối hợp của nhiều gene cùng với các yếu tố môi trường. Trong số các kỹ thuật đang được phát triển có kỹ thuật lập bản đồ haplotype bộ gene người (haplotype map of the human genome). Các haplotype là các tập hợp các dấu ấn di truyền đại diện cho các block kế tiếp nhau trên AND của người. Về cơ bản thì mọi người đều có các block này, tuy nhiên các cá thể khác nhau có các block này với kiểu cách khác nhau cho phép ta có thể xác định được các mối tương quan giữa các block haplotype này với các bệnh trong các nhóm cá thể nhất định. Dự án quốc tế lập bản đồ haplotype (International Haplotype Map Project) đặt mục tiêu xác định cấu trúc haplotype của các quần thể người và các dấu ấn để xác định chúng một cách chính xác. Một khi có được loại bản đồ này (có tên gọi

quốc tế là HapMap-viết tắt của chữ Haplotype Map) sẽ đơn giản hoá rất nhiều các nghiên cứu liên quan đến di truyền bằng cách giảm số lượng các dấu ấn di truyền cần phải phân tích xuống ít nhất là sáu lần. (Chúng ta có thể tham khảo về sự án này ở địa chỉ internet <http://genome.gov/10001688> và <http://genome.gov/10005336>). Việc xây dựng bản đồ này đã được bắt đầu từ tháng 10 năm 2002 và dự kiến sẽ hoàn thành vào cuối năm 2004.

Hướng đi thứ hai nhằm đẩy mạnh khả năng xác định các gene gây bệnh đó là dự án có tên gọi là ENCODE hay Encyclopedia of DNA Elements. Dự án này được bắt đầu vào đầu năm 2003, đặt mục tiêu xác định một cách toàn diện tất cả các đặc điểm cấu trúc và chức năng của khoảng 1% các gene trong bộ gene của người. Các kỹ thuật thành công sẽ được ứng dụng ở qui mô lớn hơn cho 99% còn lại (thông tin chi tiết về dự án này có ở địa chỉ internet <http://genome.gov/10005107>). Bằng cách so sánh các gene đã biết trước đây với trình tự trong bộ gene của người vừa mới giải mã hoàn chỉnh ví so sánh bộ gene của người với bộ gene của các sinh vật khác như chuột nhắt, người ta ước tính tổng số gene trong bộ gene của người vào khoảng 30.000 gene (gene được qui định là các vùng mã hoá protein-coding regions). Tuy nhiên có vẻ như một số gene trong bộ gene của người còn chưa được biết đến vì các gene này không giống những gene đã được tìm ra và vì thế cũng không thể xác định được các gene này bằng các phương pháp phân tích so sánh tính tương đồng về trình tự của các gene. Ngược lại thì một số gene hiện nay đang được công nhận rồi sẽ bị phát hiện ra rằng đây chỉ là các sản phẩm tạo ra từ các thủ thuật phân tích

bằng các thuật toán trong sinh vực Sinh-Tin học (bioinformatics) hoặc là các gene giả (pseudogene) không có chức năng. Ngoài ra, hầu như chúng ta còn chưa biết được những vùng nào trên phân tử AND chịu trách nhiệm cho việc biểu lộ của gene được đúng lúc và đúng chỗ, trong khi điều này lại cực kỳ quan trọng đối với các bệnh lý ở người vì rất nhiều bệnh phần nào có nguyên nhân do biểu lộ không đúng của gene. Ví dụ điển hình là trường hợp biểu lộ quá mức của gene Her2/Neu mã hoá thụ thể dành cho yếu tố tăng trưởng trong một nhóm ung thư vú làm cho nhóm bệnh nhân này miễn cảm với một loại kháng thể đơn clone có tên là trastuzumab (biệt được Herceptin). Các gene mới và các nguyên tố điều hoà mới được tìm ra bằng phương pháp ENCODE ngay lập tức sẽ hữu ích cho việc xác định các gene mới gây bệnh ở người. Tuy nhiên điều quan trọng không kém đó là các phương pháp được phát triển trong dự án này cho phép các nhà khoa học xây dựng được một tập hợp hoàn chỉnh các nguyên tố chức năng của toàn bộ gene.

Hướng thứ ba để phát hiện các gene gây bệnh ở người là phương pháp không dựa vào việc phân tích trình tự của các gene mà đi phân tích mức độ biểu lộ của các gene trong các điều kiện bệnh lý. "Biểu lộ" (Tiếng Anh là "expression") trong trường hợp này chỉ mức độ sản xuất ra ARN thông tin hoặc protein từ gene mã hoá chúng; sự xuất hiện của ARN thông tin hoặc protein trong các mô bệnh lý mà không có trong các mô bình thường là bằng chứng cho thấy gene này có liên quan đến bệnh. Phương pháp này cho chúng ta biết mối tương quan về mức độ biểu lộ của gene giữa lành và bệnh chứ không cho ta biết đó có phải là gene gây bệnh hay không. Vì thế phương pháp

này chỉ có ý nghĩa chỉ điểm cho ta biết những gene dự tuyển để đi sâu nghiên cứu tìm ra gene gây bệnh. Tuy nhiên với mục đích chẩn đoán thì biết được tương quan về mức độ biểu lộ của gene giữa lành và bệnh cũng đủ phục vụ cho chẩn đoán và do vậy phương pháp này đang được ứng dụng ngày càng nhiều để phát hiện các dấu ấn nhằm tăng khả năng chẩn đoán. Công nghệ DNA microarray (đôi khi còn được gọi là DNA chip hoặc gene chip) cho phép xác định đồng thời cùng một lúc hàng chục nghìn gene trong một mô bệnh phẩm nhất định và cho phép so sánh kiểu biểu lộ gene (gene pattern) ở mô bệnh với mô lành. Bằng phương pháp này người ta đã xác định được nhiều gene mới liên quan đến các bệnh như ung thư, đái đường, tâm thần phân liệt, và rất nhiều bệnh khác. Hiểu biết đầy đủ về trình tự trong bộ gene người cho phép người ta có thể tạo ra ngày càng nhiều microarray hoàn thiện hơn. Một số công ty đã đưa ra thị trường những microarray có chứa tất cả các gene đã biết ở người. Những microarray có số lượng gene đầy đủ như vậy sẽ tạo thuận lợi hơn nữa cho việc xác định các gene nghi ngờ gây bệnh bằng cách cho ta biết các gene có mức độ biểu lộ bị thay đổi trong các mô bệnh ở người và trong các mô hình động vật thí nghiệm mô phỏng các bệnh của người.

Một phương pháp khác để phát hiện gene gây bệnh đó là việc giải mã trình tự các gene của bộ gene người, phương pháp này tạo thuận lợi cho việc tìm ra các gene mới trong họ các gene đã biết là có chức năng gắn với một bệnh nào đó. Ví dụ điển hình của phương pháp này đó là nghiên cứu phát hiện ra một gene mới trong họ các gene mã hoá apolipoprotein, chất đóng vai trò là các yếu tố điều hoà vận chuyển và chuyển hoá cholesterol,

bằng cách so sánh các vùng bảo tồn trong bộ gene của người với bộ gene của chuột nhắt. Gene này có ký hiệu là ApoA5 có vai trò ảnh hưởng đến nồng độ các triglyceride và khi gene này bị đột biến sẽ dẫn đến tình trạng tăng nồng độ các triglyceride trong máu (hypertriglyceridemia). Bằng phương pháp phân tích họ các gene liên quan, người ta tìm trong các cơ sở dữ liệu về bộ gene của các loài khác nhau các gene mới mã hoá cho các thụ thể gắn với protein G (G-protein-coupled receptors) và người ta đã tìm ra gene mã hoá thụ thể dành cho urotensin II (urotensin II receptor). Urotensin II là một chất gây co mạch rất mạnh ở động vật có vú và chất này có thể có vai trò thiết yếu trong cao huyết áp.

Việc phát hiện ra các gene gây bệnh hứa hẹn sẽ soi sáng quá trình sinh bệnh của nhiều loại bệnh ở người. Về lâu về dài những hiểu biết về các gene gây bệnh sẽ có lợi cho bệnh nhân và thầy thuốc nhưng có lẽ lợi ích sớm nhất sẽ là lợi ích trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

2. Chẩn đoán dựa vào bộ gene

Đối với một bệnh do các yếu tố di truyền gây ra thì việc chẩn đoán những bệnh này sẽ tốt hơn một khi chúng ta xác định được trình tự của gene hoặc những thay đổi về mức độ biểu lộ của gene liên quan đến bệnh đó. Tỷ lệ phần trăm nguy cơ mắc bệnh liên quan đến các yếu tố di truyền giao động rất lớn từ mức chỉ khoảng dưới 5% đối với những tổn thương do chấn thương đến mức 100% đối với các rối loạn di truyền của một gene theo qui luật của Mendel như bệnh xơ hoá nang (cystic fibrosis) hay bệnh Huntington. Người ta đã xác định được trên 1.500 gene gây bệnh theo qui luật di truyền của Mendel trong tổng số khoảng 3.000 hội chứng bệnh lý ở người có liên quan đến các đột biến của một gene nào

đó. Hiện nay mỗi tuần người ta phát hiện ra thêm khoảng 5 loại bệnh có liên quan đến một gene nào đó. Một khi người ta phát hiện ra một gene nào đó liên quan đến bệnh thì gene đó nhanh chóng trở thành một test chẩn đoán. Việc có thêm những loại test như vậy cho phép chẩn đoán chính xác hơn đối với các bệnh hoặc rối loạn hiếm gặp.

Mặc dù các rối loạn liên quan đến một gene có vai trò rất lớn đối với những gia đình bị các rối loạn này nhưng lại ít ý nghĩa trên thực hành lâm sàng, vì thực tế trên lâm sàng thì các loại rối loạn này khá hiếm gặp. Tuy nhiên, với các rối loạn thường gặp như các bệnh tim mạch, ung thư và bệnh Alzhêimr là các rối loạn cũng có chút thành phần di truyền thì việc lượng giá các yếu tố nguy cơ di truyền của các bệnh này có ý nghĩa ngày càng tăng trên y học lâm sàng. Hiện nay ở các nước phát triển người ta đang sử dụng thường qui các xét nghiệm di truyền như xét nghiệm tìm các đột biến liên quan đến yếu tố V Leiden (Factor V Leiden) vì coi đây như là một yếu tố nguy cơ của bệnh nghẽn mạch do cục máu đông (thromboembolism) (có tài liệu gọi là tắc mạch do huyết khối); xét nghiệm tìm đột biến của gene *HFE* liên quan đến bệnh nhiễm sắc tố sắt ở mô có tính di truyền (hereditary hemochromatosis) và coi đây như là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch; xét nghiệm gene *BRCA1* đối với các bệnh nhân ung thư vú và các thành viên trong gia đình họ; hoặc xét nghiệm sàng lọc trong cộng đồng tìm các đột biến gene liên quan đến bệnh xơ hoá nang. Tuy nhiên người ta vẫn còn đang tranh cãi về mục đích sử dụng các xét nghiệm di truyền kể trên có thực sự chính xác không. Trong hầu hết các rối loạn thường gặp thì nguy cơ mắc bệnh liên quan đến

các yếu tố di truyền chỉ chiếm khoảng 5%, 50% còn lại là do các yếu tố môi trường như hút thuốc, chế độ ăn uống và tập luyện thể dục thể thao. Tuy nhiên nguy cơ mắc bệnh do di truyền là do tác động bổ sung của rất nhiều gene, mỗi gene chỉ chiếm một phần nhỏ (chỉ khoảng dưới 5%) tạo nên nguy cơ mắc bệnh cho mỗi người bệnh cụ thể.

Cần phân biệt rạch ròi giữa các biến đổi di truyền hiếm gặp gây ra bởi các rối loạn ở một gene duy nhất và phân bố theo luật di truyền của Mendel với các rối loạn thường gặp và có liên quan đến nhiều gene cùng một lúc. Các biến đổi di truyền liên quan đến một gene có xu hướng là những biến đổi trình tự của gene, thêm đoạn hoặc mất đoạn gene và những biến đổi này phá vỡ nghiêm trọng cấu trúc của gene cũng như sản phẩm protein mà gene đó mã hoá. Những biến đổi này thường gây bệnh mà gene này có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến bệnh đó. Ngược lại, những biến đổi di truyền trong các rối loạn thường gặp và có liên quan đến nhiều gene lại có xu hướng phức tạp hơn nhiều. Ví dụ như thay đổi mức độ biểu lộ của gene hoặc hoạt tính của sản phẩm mà gene đó mã hoá đôi khi lại chỉ diễn ra trong các điều kiện môi trường nhất định. Vì thế những biến đổi di truyền liên quan đến những bệnh thường gặp chỉ làm tăng hoặc giảm tính nhạy cảm để mắc những bệnh đó chứ chưa phải là gây ra bệnh đó. Sự khác biệt này có hai ý nghĩa to lớn trong thực hành lâm sàng.

Thứ nhất là, hầu như tất cả các bệnh mà các thầy thuốc đang tiếp xúc đều có vẻ như có đôi chút thành phần di truyền và vì thế tất cả các thầy thuốc cần phải có các kiến thức về di truyền và hiểu được các xét nghiệm di truyền để có thể chẩn đoán, điều trị và tư vấn một cách

chính xác cho bệnh nhân. Di truyền y học trước kia là lãnh địa của các nhà chuyên khoa thì nay đang nhanh chóng trở thành lĩnh vực của những thầy thuốc làm công tác chăm sóc sức khoẻ ban đầu. Vì lẽ đó ở Mỹ người ta đang tiến hành các chương trình đào tạo lồng ghép di truyền học với chăm sóc sức khoẻ ban đầu cho các thầy thuốc gia đình.

Thứ hai là do các bệnh thường gặp có liên quan đến các biến đổi của nhiều gene, mỗi gene liên quan có một nguy cơ gây bệnh không lớn nhưng nếu có sự di truyền của nhiều gene cùng một lúc và/hoặc phối hợp với các yếu tố nguy cơ từ môi trường thì sẽ gây ra bệnh. Vì thế các xét nghiệm di truyền học cần phải được phân tích cùng với các yếu tố nguy cơ khác để đánh giá tổng thể nguy cơ mắc bệnh. Các thầy thuốc thường gặp trường hợp này khi lý giải các tác dụng phối hợp của các yếu tố môi trường như hút thuốc và lối sống ngồi nhiều ít đi lại đối với nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Các xét nghiệm di truyền sẽ bổ sung cho các xét nghiệm truyền thống như xét nghiệm phân tích máu hay các dịch của cơ thể, giúp cho các thầy thuốc xác định được chính xác hơn từng nguy cơ của các bệnh thường gặp.

Trên đây là phần trình bày về các xét nghiệm khảo sát biến đổi trình tự của AND có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh và hiện nay thì những biến đổi về hình thức biểu lộ của gene cũng bắt đầu được đưa vào thực hành lâm sàng. Phương tiện phổ biến nhất để phân tích mức độ biểu hiện của gene đó là công nghệ DNA microarray. Công nghệ này cho phép đồng thời phân tích mức độ biểu hiện của hàng nghìn gene ở trong một mẫu mô hoặc máu. Bằng phương pháp này người ta đã xác định được các kiểu biểu lộ gene ở trong các nhóm lymphoma và ung thư

vú. Trong những trường hợp này người ta thấy về phương diện mô học thì không phân biệt được dưới nhóm ung thư ấy với nhau, nhưng giữa các nhóm đó lại đáp ứng khác nhau với hoá trị liệu và có tiên lượng khác hẳn nhau. Hiện nay phương pháp này đang được ứng dụng với nhiều loại ung thư khác như ung thư não, buồng trứng, phổi, đại tràng, thận, tiền liệt tuyến, dạ dày và các loại bệnh bạch cầu. Công nghệ này cũng đã được áp dụng cho các trường hợp không phải ung thư như trường hợp ghép thận khác gene cùng loài. Người ta cho rằng sử dụng DNA microarray sẽ cho phép chẩn đoán chính xác hơn và giúp điều trị thích hợp hơn với từng bệnh nhân cụ thể và xét nghiệm này sẽ sớm được sử dụng rộng rãi hơn trên lâm sàng.

3. Các biện pháp điều trị dựa vào các phát hiện mới trong bộ gene

Quá trình từ khi phát hiện ra một gene gây bệnh đến phát triển một thuốc mới là một quá trình kéo dài, tốn kém và ẩn chứa nhiều nguy cơ thất bại. Trong một nghiên cứu được tiến hành gần đây ở Trung tâm nghiên cứu phát triển thuốc thuộc Đại học tổng hợp Tufts (Tufts Center for the Study of Drug Development), ước tính để phát triển một thuốc từ khi xác định được đích tác dụng của thuốc đến khi được Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Mỹ (US Food and Drug Administration, thường gọi tắt là FDA) cho phép lưu hành sẽ mất khoảng từ 12 đến 15 năm và tiêu tốn khoảng 403 triệu đô la Mỹ. Vào giữa những năm 1990, tức là thời kỳ giữa của dự án giải mã bộ gene người, thì một số người lạc quan cho rằng một khi có được thông tin chi tiết và đầy đủ về trình tự của các gene trong bộ gene của người thì việc phát triển thuốc sẽ dễ dàng và ít tốn kém hơn. Tuy nhiên thực tế thì ngược

lại. Việc phát triển thuốc lại tốn nhiều thời gian và tiền của hơn và tốc độ một thuốc mới được cho phép lưu hành lại chậm hơn. Trong vô số nguyên nhân ảnh hưởng đến điều này thì chính đặc điểm nổi bật nhất làm cho các đích nghiên cứu của chuyên ngành genomics trở nên hấp dẫn, đó là tính chất mới của các gene mới được tìm ra, lại chính là cản trở làm cho việc phát triển thuốc diễn ra chậm hơn. Vì đó là các gene mới nên khi phát triển các thuốc hướng vào gene đó dễ bị thất bại do người ta còn chưa biết nhiều về chức năng của các gene đó trong các hệ thống sinh học phức tạp. Ngoài ra, có được các thông tin về trình tự của các gene trong bộ gene không có nghĩa là đã có thể giải quyết ngay được các nguyên nhân thất bại của quá trình phát triển thuốc mà lâu nay người ta vẫn gặp phải đó là các vấn đề dược động học và độc học cũng như thiếu hiệu quả khi thử nghiệm trên người. Minh chứng rõ ràng cho thực tế này đó là số phận của các công ty hoạt động trong lĩnh vực công nghệ sinh học có các nghiên cứu về gene và bộ gene. Vào thời điểm năm 2000 thì các công ty này đã chiếm được sự quan tâm và đầu tư rất lớn từ xã hội. Rất nhiều công ty trong số này đã mơ tưởng đến việc làm những cuộc cách mạng về phương thức phát triển thuốc, thì nay chính những công ty này đã bị biến thành hoặc phải tự cải tổ thành các tổ chức phát triển thuốc theo con đường kinh điển.

Chính vì lẽ đó người ta đã bắt đầu nghi ngờ liệu giải mã bộ gene có giúp được gì cho việc phát triển các thuốc mới hay không? Tuy nhiên dù sao thì các biện pháp điều trị mới vẫn sẽ phụ thuộc vào những qui tắc và trình tự kinh điển của qui trình phát triển thuốc. Có các dấu hiệu cho thấy hiểu biết về bộ gene sẽ có ý nghĩa thiết thực và làm cho việc tạo

ra được các thuốc tốt một cách nhanh chóng hơn. Thứ nhất là, người ta cho rằng các biện pháp điều trị dựa vào các hiểu biết ở mức phân tử của bệnh có thể sẽ hiệu quả hơn là điều trị dựa vào các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh. Điều này đã được chứng minh trong các trường hợp điều trị một số ung thư. Thứ hai là, các công nghệ microarray được dùng trong chẩn đoán bệnh như đã trình bày ở trên cũng có thể dùng để khảo sát độ đặc hiệu và cơ chế tác động của các thuốc mới, cho phép đánh giá chính xác hơn ở mức phân tử các tác dụng của thuốc so với các thử nghiệm truyền thống trên động vật.

Việc chẩn đoán bệnh chính xác hơn ở mức phân tử, dù là bằng phương pháp khảo sát sự biểu lộ của gene hay bằng phương pháp khảo sát trình tự của gene, đều có triển vọng giúp tạo ra thuốc có hiệu quả cao hơn vì nhờ có chẩn đoán ở mức phân tử như vậy mà có thể chỉ định được đúng thuốc cho những bệnh nhân phù hợp với thuốc hơn. Ví dụ tiêu biểu là trường hợp sử dụng Herceptin cho các dưới nhóm ung thư vú như đã trình bày ở trên. Gần đây khi thử nghiệm chất ức chế enzyme phiên mã ngược (reverse transcriptase) nhằm mục đích điều trị bệnh nhân HIV/AIDS, người ta đã sử dụng các dữ liệu về trình tự các gene ở các đối tượng dự tuyển để loại những người có xu hướng dẫn đến các phản ứng quá mẫn với thuốc ra khỏi nhóm đối tượng nghiên cứu. Hiện nay hãng Roche Diagnostics vừa cho ra sản phẩm DNA microarray có chứa các đoạn AND dùng làm xét nghiệm di truyền được lý khảo sát hai enzyme chuyển hoá thuốc đa kiểu hình có ký hiệu là CYP2D6 và CYP2C19. Những thay đổi trong trình tự của hai gene này phản ánh những thay đổi về đáp ứng của bệnh nhân đối với nhiều loại

thuốc thông thường được dùng trên lâm sàng.

Một xu hướng cuối cùng hấp dẫn việc chuyển các thông tin về bộ gene thành các tiến bộ quan trọng trong y học đó là việc ứng dụng các phân tử nhỏ có tiềm năng dùng làm thuốc vào các nghiên cứu sinh học cơ bản, đặc biệt là vào các nghiên cứu ở giai đoạn sớm của quá trình phát triển thuốc. Mặc dù bộ gene của người có khoảng 30.000 gene mã hoá cho khoảng 100.000 protein (nhiều gene mã hoá hơn một protein) nhưng chỉ có khoảng dưới 500 protein là đối tượng tác dụng của các thuốc có cấu trúc là các phân tử nhỏ, và trong số này chỉ có khoảng 120 protein là đối tượng tác dụng của các thuốc đang có trên thị trường. Như vậy là có tới trên 90% các sản phẩm của các gene được nhận diện bởi các hợp chất có kích thước lớn chứ không phải là hợp chất có kích thước nhỏ. Nhưng vì các hợp chất có kích thước nhỏ mới có giá trị cao để làm thuốc (có tác dụng lên đích tác động của thuốc, tạo ra được hiệu quả điều trị đồng thời lại không có tác dụng bất lợi) nên khi có nhiều hợp chất nhỏ hơn sẽ thúc đẩy được việc phát triển được thuốc mới, nhất là thuốc cho các bệnh hiếm gặp (các thuốc giành cho các bệnh hiếm gặp này do ít được sử dụng nên không hấp dẫn các công ty tư nhân tham gia phát triển).

Trước kia hầu hết việc tìm đích tác động của thuốc trong cơ thể và việc phát hiện và sàng lọc các hợp chất có tiềm năng dùng làm thuốc đều được tiến hành bởi các công ty dược phẩm tư nhân. Trong thập kỷ qua một số hoạt động này đã được tiến hành ở các trường đại học hay các viện nghiên cứu công lập. Sở dĩ những đơn vị này có thể làm được việc đó là vì dự án giải mã bộ gene người đã cung cấp cho họ các thông tin để xác định

đâu có thể là các đích tác động của thuốc. Thứ hai là nhờ có hoá tổ hợp (combinatorial chemistry) cùng với các công ty chuyên trách bán các hoá chất có chất lượng cao và do vậy các đơn vị nghiên cứu này cũng có thể mua được các hoá chất cần thiết cho nghiên cứu với số lượng lớn. Thứ ba là các tiến bộ về trang thiết bị tự động hoá, tin học hoá cần có để có thể phát hiện và sàng lọc hàng trăm thậm chí hàng nghìn hợp chất cũng đã được phát triển. Đầu tiên các thiết bị công nghệ này được phát triển để phục vụ cho việc giải mã bộ gene người sau đó thì các thiết bị công nghệ đó có thể tiếp tục được ứng dụng vào việc phát triển thuốc. Số lượng đông đảo các đơn vị tham gia vào những công đoạn đầu của việc phát triển thuốc (phát hiện đích tác động của thuốc, phát hiện hợp chất mới, sàng lọc các hợp chất dự tuyển) đã đẩy nhanh quá trình trước kia chỉ tiến hành ở các công ty dược phẩm.

KẾT LUẬN

Có thể nói năm 2003 là năm kỷ nguyên của khoa học được đánh dấu bởi việc giải mã hoàn toàn trình tự các AND trong bộ gene của người và biến những thông tin này thành sở hữu chung của nhân loại. Tuy nhiên điều này lại diễn ra trong bối cảnh tốc độ phát triển thuốc đang giảm xuống và cũng bộc lộ một điều là rất nhiều thầy thuốc còn thiếu những kiến thức và kỹ năng cơ bản về di truyền học để có thể tận dụng được triệt để các phương tiện chẩn đoán và điều trị mới dựa trên các thông tin từ bộ gene người. Một thực tế đang diễn ra là khi có những hiểu biết về sinh bệnh học sâu hơn ở mức phân tử thì trong một vài trường hợp sẽ có sự phân loại bệnh khác đi (tuy chúng là các bệnh giống nhau) một khi người ta sử dụng các thuật ngữ phân tử. Người ta

đang hy vọng chỉ trong vòng hai đến ba năm nữa là có thể sẽ có được các test chẩn đoán dựa trên đặc điểm biểu lộ gene của các bệnh thông thường như ung thư, đồng thời có thể sử dụng các test khảo sát trình tự của các gene để điều chỉnh liều thuốc cho từng bệnh nhân riêng biệt cũng như đánh giá nguy cơ của các bệnh thông thường đối với những bệnh nhân đó. Điều này có nghĩa là các thầy thuốc cần phải học để có thể phân tích được chính xác kết quả từ các test này. Người ta đang hy vọng sau ít nhất là năm năm nữa có thể đưa ra được các biện pháp điều trị mới, hiệu quả hơn và được chỉ định riêng cho từng bệnh nhân tùy theo các đặc điểm trong bộ gene của họ. Tất cả những bước tiến đó chính là việc thực hiện những mục tiêu cuối cùng của dự án giải mã bộ gene người trong lĩnh vực y học.

Tài liệu tham khảo

1. Alizadeh A.A and CS (2001). *Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns*. J. Pathol. 1995: 41-52.
2. Ames RS & CS (1999). *Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14*. Nature 401: 282-86.
3. Austin CP (2004). *The impact of the completed human genome sequence on the development of novel therapeutics for human disease*. Annu Rev Med. 55: 1-13.
4. Behm DJ & CS (2003). *Deletion of the UT receptor gene results in the selective loss of urotensin-II contractile activity in aortae isolated from UT receptor knockout mice*. Br.J. Pharmacol. 139: 464-72.
5. Burke W & CS (2002). *Genetics education for primary-care providers*. Nat. Rev. Genet. 3: 561-66.
6. Chang J.C & CS (2003). *Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer*. Lancet 362: 362-69.
7. Chung CH & CS (2003). *Molecular portrait and the family tree of cancer*. Nat. Genet. 32 (Suppl.): 533-40.
8. Collins FS & CS (2003). *A vision for the future of genomics research*. Nature 422: 835-47.
9. Collins FS & CS (2003). *The Human Genome Project: lessons from large-scale biology*. Science 300: 286-90.
10. Erikson M & CS (2003). *Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome*. Nature 423: 293-98.
11. Gabriel SB & CS (2002). *The structure of haplotype blocks in the human genome*. Science 296: 2225-29.
12. Gerhold DL & CS (2002). *Better therapeutics through microarrays*. Nat. Genet. 32 (Suppl.): 547-51.
13. Holtzman NA & CS (2000). *Will genetics revolutionize medicine?* N. Engl. J. Med. 343: 141-44.
14. Huang E & CS (2003). *Gene expression predictors of breast cancer outcomes*. Lancet 361: 1590-96.
15. Kubinyi H (2003). *Drug research: myths, hype and reality*. Nat. Rev. Drug Discov. 2: 665-68.
16. Noble D (2003). *Will genomics revolutionise pharmaceutical R&D?* Trends Biotechnol. 21: 333-37.
17. Pennacchio LA & CS (2001). *An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing*. Science 294: 169-73.
18. Rosenwald A & CS (2002). *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma*. N.Engl.J.Med. 346: 1937-47.
19. Sevilla C & CS (2003). *Impact of gene patents on the cost-effective delivery of care: the case of BRCA1 genetic testing*. Int.J.Techno.Assess.Health Care 19: 287-300.
20. Thomas JW & CS (2003). *Comparative analyses of multi-species sequences from targeted genomic regions*. Nature 424: 788-93.