

Yếu tố di truyền trong bệnh lý động mạch vành - vai trò của các nghiên cứu liên quan đến sinh học phân tử

Trương Thanh Hương, Nguyễn Thị Mai Ngọc, Nguyễn Thị Duyên

Viện Tim mạch Việt Nam

TÓM TẮT

Bệnh tim mạch là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu thế giới. Ở Việt Nam, 1/4 số người tử vong mỗi năm do mắc các vấn đề về tim mạch, trong đó bệnh lý động mạch vành (ĐMV) là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất.

Về mặt lâm sàng, xơ vữa động mạch do hậu quả của sự lắng đọng cholesterol và quá trình viêm trong thành động mạch, cả hai đều được kích hoạt bởi các yếu tố nguy cơ truyền thống như tăng huyết áp, tăng lipid máu hoặc đái tháo đường. Một yếu tố nguy cơ khác là đột biến gen được xác định ở cá thể có tiền sử gia đình dương tính. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu sinh học phân tử đã xác định vai trò tác động mạch mẽ của các biến thể di truyền đến biểu hiện của xơ vữa ĐMV. Kết quả là đã có 164 locus (vị trí) trên nhiễm sắc thể (NST) được xác định bởi các nghiên cứu liên kết trên toàn bộ hệ gen (GWAS) tác động tới nguy cơ mắc bệnh ĐMV. Trên thực tế nghiên cứu, tất cả các đột biến gen nguy cơ được phát hiện bởi GWAS thường được tìm thấy trong quần thể dân số chung, như mỗi cá thể khu vực Tây Âu mang từ 130 đến 190 alen nguy cơ tại các locus đã được biết đến trong toàn bộ hệ gen (có 0, 1 hoặc 2 alen nguy cơ trên mỗi

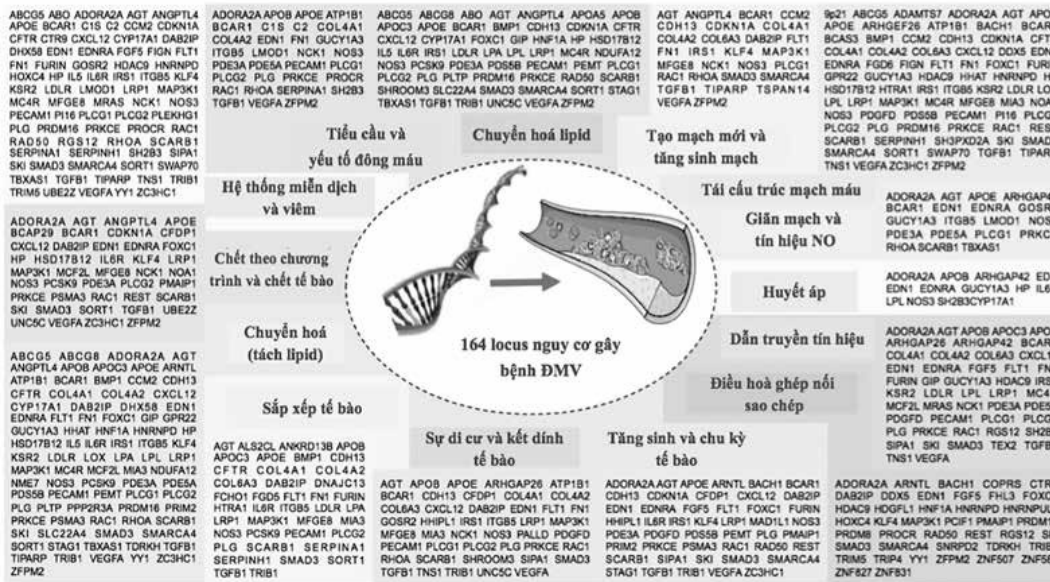
locus). Có thể giả định rằng, cách phân bố đa dạng này khiến cho con người dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố lối sống, làm tăng nguy cơ xơ vữa ĐMV. Cho đến nay, đã có nhiều đột biến gen liên quan đến nguy cơ bệnh ĐMV đã được phát hiện và các nhà khoa học đã cố gắng nhóm các đột biến gen này vào trong các nhóm chức năng để từ đó đưa ra các quan điểm phòng ngừa hoặc điều trị. Tại Việt Nam, từ năm 2013, sau khi phát hiện đột biến gen Fibrinogen beta (FGB) ở một bệnh nhân nhồi máu cơ tim (NMCT) có cơ địa dễ hình thành huyết khối, đã có nhiều nghiên cứu khác trong lĩnh vực này được tiến hành nhằm xác định các đột biến gen mới trong các bệnh lý tim mạch nói chung và bệnh lý ĐMV nói riêng. Điều này có ý nghĩa rất lớn trong việc ghi nhận đặc điểm đột biến gen tác động đến tỉ lệ mắc bệnh lý ĐMV nói riêng ở Việt Nam, góp phần thay đổi nhận thức của nhân viên y tế trong sàng lọc, chẩn đoán cũng như điều trị các yếu tố nguy cơ liên quan đến đột biến gen cũng như các tổn thương tim mạch liên quan.

GIỚI THIỆU

Cho tới nay, yếu tố tiền sử gia đình dương tính gần như là công cụ duy nhất để đánh giá tác động của sự biến đổi di truyền lên sự phát triển của bệnh

xơ vữa ĐMV. Điều đó có nghĩa là, nếu trong một gia đình có người trẻ bị NMCT dưới 55 tuổi với nam và dưới 65 tuổi đối với nữ, thì người họ hàng bậc 1 của họ sẽ có nguy cơ bị NMCT [1]. Đặc biệt, ở những cặp song sinh có một cá thể trong cặp bị NMCT sớm trước 55 tuổi, thì nguy cơ đột tử do NMCT của người còn lại tăng gấp 8 lần [2]. Rủi ro di truyền

bệnh ĐMV đặc biệt rõ rệt trong các gia đình (hiếm) có nhiều thành viên bị bệnh [3]. Tuy nhiên, ngoại trừ gen thụ thể LDL, các phân tử gây ra nguy cơ tiềm ẩn như vậy vẫn chưa được phát hiện cho đến gần đây [3, 4]. Sự ra đời của GWAS đã phát hiện nhiều biến thể phổ biến ảnh hưởng đến nguy cơ bị bệnh ĐMV [5].

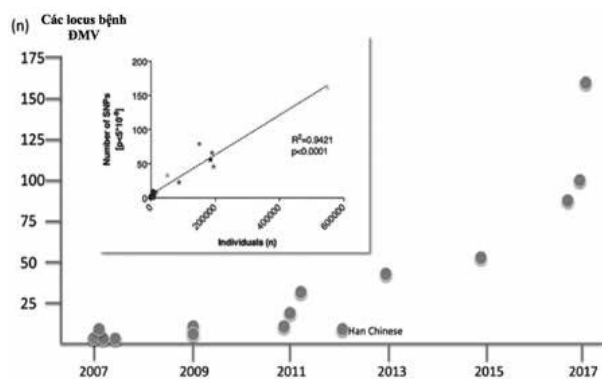


Hình 1. Bộ gen liên quan nguy cơ bệnh ĐMV trong các nghiên cứu GWAS hiện nay [10, 11]. Gen ở 164 locus được nhóm lại thành các lớp chức năng dựa trên bản thể học gen và các bản đồ đường dẫn truyền nhân quả như Consensus-PathDB (<http://cpdb.molgen.mpg.de>), bao gồm Bách khoa toàn thư về Gen và Bộ gen của Kyoto. Một số gen đã được gán cho các con đường khác nhau. Hình trên cho thấy hầu hết các cơ chế di truyền góp phần làm tăng nguy cơ bệnh ĐMV còn nghèo nàn và không được giải quyết bằng các phương pháp điều trị hiện tại

Các nghiên cứu này được bắt đầu từ năm 2007 với việc phát hiện đầu tiên locus nguy cơ 9p21 [6]. Sau đó, nghiên cứu GWAS tiếp tục phát triển và đã xác định được 164 locus trên NST cho tới gần toàn bộ hệ gen ($P < 5 \times 10^{-8}$) (Hình 1) [7-11], từ đó chứng minh mối quan hệ tuyến tính giữa cỡ mẫu nghiên cứu và số lượng các locus (Hình 2), tức là kích thước mẫu lớn càng lớn thì càng nhiều locus mới được khám phá. Tuy nhiên, độ mạnh thống kê để phát hiện mối liên hệ giữa các đột biến gen và biểu hiện gen rõ ràng không chỉ phụ thuộc vào kích

thước mẫu, mà còn phụ thuộc vào các yếu tố khác, chẳng hạn như kích thước ảnh hưởng và tần số allele ở những locus đó [12]. Ví dụ, khi xem xét các đột biến cực hiếm (với tần suất 1/100.000), cần giải trình tự toàn bộ hệ gen và cỡ mẫu trên một triệu để có thể xác định được các mối liên kết này nhưng chỉ khi kích thước của các đột biến rất lớn [12]. Do đó, không thể định danh hết các đột biến đơn gen liên quan đến bệnh ĐMV ít nhất là trong vòng 5 năm tới. Trên thực tế, hiện tại các nghiên cứu trên toàn thế giới mới chỉ bắt đầu xác định các đột biến hiếm

trong các khu vực đã mã hóa góp phần thêm vào nguy cơ bệnh ĐMV [13]. Hơn nữa, những khám phá liên quan đến đột biến đơn gen cho đến nay vẫn còn hạn chế đối với các gen gây rối loạn lipid máu có tính chất gia đình và các rối loạn trong con đường truyền tín hiệu NO-cGMP [3, 4, 16]. Tuy nhiên, hiện nay điều này được kỳ vọng thay đổi khi cộng đồng khoa học ngày càng chuyển sang giải trình tự toàn bộ bộ gen, do đó tăng số lượng các biến thể nguy cơ bệnh ĐMV có thể được nhận diện và thậm chí có thể tạo ra một cuộc cách mạng trong việc phát hiện và chẩn đoán rối loạn đơn gen [17].



Hình 2. Số lượng các cá thể được nghiên cứu (trục X) và số lượng các locus bệnh ĐMV trong bộ gen (trục Y) kể từ nghiên cứu GWAS về ĐMV đầu tiên năm 2007 cho tới 2018)

Tại Việt Nam, nghiên cứu về các đột biến gen liên quan đến các bệnh lý tim mạch được bắt đầu từ năm 2013, sau khi phát hiện đột biến C148T gen Fibrinogen beta (FGB) ở một bệnh nhân nhồi máu cơ tim có cơ địa dễ hình thành huyết khối [18], đã mở ra một hướng nghiên cứu trên một quần thể rộng hơn những đối tượng bị NMCT có tính chất gia đình với mục đích làm sáng tỏ mối liên hệ giữa tính đa hình về kiểu gen quy định tổng hợp fibrinogen, sự đáp ứng của nồng độ fibrinogen huyết thanh, và nguy cơ bị NMCT. Đến năm 2014, trong một nghiên cứu trên bệnh cơ tim phì đại, Trương Thanh Hương và

cs cũng đã phát hiện đột biến Arg403Glu tại exon 13 của gen MYH7 ở bệnh nhân phì đại cơ tim giúp làm sáng tỏ thêm về cơ chế bệnh sinh của nhóm bệnh này tại Việt nam, mở thêm hướng chẩn đoán với nhóm bệnh lý này cũng như giúp người thầy thuốc tầm soát bệnh tốt hơn [19]. Tiếp tục phát triển các nghiên cứu liên quan giữa gen và thực hành lâm sàng, năm 2016, trong một nghiên cứu đa quốc gia (Việt Nam là 1 trong 10 thành viên tham gia) về nhận thức của nhân viên y tế tuyến cơ sở trong phát hiện và quản lý bệnh rối loạn lipid máu có tính chất gia đình, tác giả Trương Thanh Hương và cs cho thấy chỉ có 34 % có nhận thức đúng về bệnh rối loạn lipid máu có tính chất gia đình trong 1078 người được hỏi ở khu vực nghiên cứu [20]. Điều này cho thấy, Việt nam cần thúc đẩy các nghiên cứu sâu hơn về lĩnh vực này để giúp cải thiện quan điểm toàn diện trong điều trị. Và năm 2018, tổng kết nghiên cứu của Kim Ngọc Thanh và cs trên 677 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành sớm áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh rối loạn lipid máu có tính chất gia đình của Dutch (sửa đổi theo 95% bách phân vị LDL-C máu của người Việt Nam) phát hiện 2.7% bệnh nhân có rối loạn lipid có tính chất gia đình [21], ghi dấu ấn của Việt nam trên bản đồ gen thế giới về rối loạn lipid máu có tính chất gia đình - một nhóm bệnh lý di truyền dị hợp tử, đột biến ở một số gen làm suy yếu sự dị hoá các hạt lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) có nguy cơ lớn gây bệnh lý ĐMV. Đồng thời với các nghiên cứu liên quan đến rối loạn lipid máu, năm 2017, tác giả Nguyễn Thị Mai Ngọc và cs hay Nguyễn Thị Thuý Mậu và cs [22] cũng đã tiến hành các nghiên cứu mối liên quan của của các biến thể di truyền với các thuốc chống đông trong điều trị bệnh ĐMV. Kết quả cho thấy các kiểu gen CYP2C19 khác nhau sẽ có những tác động khác nhau đến vào quá trình hoạt động của thuốc chống ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân NMCT cấp. Đây là kết quả bước đầu hết sức quan trọng cho các nghiên

cứu tiếp theo về mối liên hệ cụ thể giữa đa hình gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân NMCT cấp tại Việt Nam. Như vậy, trong vòng 5 năm, Việt Nam cũng đã tiến hành nghiên cứu và phát hiện nhiều yếu tố biến thể di truyền có liên quan đến nguy cơ mắc cũng như ảnh hưởng đến tác động của thuốc trong điều trị bệnh ĐMV. Và cũng như kỳ vọng của các nhà khoa học trên thế giới, việc giải trình tự toàn bộ gen cũng là một hướng đi quan trọng giúp trong việc phát hiện nhiều hơn nữa các biến thể nguy cơ bệnh ĐMV nói riêng và bệnh tim mạch nói chung ở Việt Nam.

Kiến trúc gen của bệnh ĐMV

Các locus trên NST liên quan đến nguy cơ xơ vữa ĐMV được xác định bởi các phân tích GWAS là đáng chú ý vì nhiều lý do:

1. Chỉ có vài đột biến liên quan làm thay đổi cấu trúc protein. Thay vào đó, hầu hết các alen nguy cơ xuất hiện tác động đến gen điều hoà.

2. Chỉ có 30% các locus trên NST gây nguy cơ bệnh ĐMV thông qua điều chỉnh các yếu tố nguy cơ truyền thống như LDL cholesterol và huyết áp (Hình 1). Do đó, các cơ chế làm tăng nguy cơ xơ vữa ĐMV của phần lớn các locus trên NST còn chưa rõ ràng [14].

3. Hiện nay, hầu như gần toàn bộ các alen nguy cơ đã được xác định - một phần do các kết quả phân tích từ GWAS - là tương đối thường gặp. Ví dụ, ở châu Âu, xác suất mang một hoặc hai alen nguy cơ tại locus nguy cơ hay gây xơ vữa ĐMV nhất ở NST 9p21.3, là 50% và 25% [6]. Như vậy, chỉ có 25% dân số không có yếu tố nguy cơ di truyền đặc hiệu này đối với NMCT - nhưng có ít nhất 160 locus nguy cơ hơn trong hệ gen! Cho rằng chúng ta có hai alen ở mỗi locus, hầu hết người châu Âu mang tổng thể giữa 130 và 190 alen nguy cơ hiện đang được biết đến.

4. Mỗi alen nguy cơ làm tăng xác suất xơ vữa ĐMV chỉ bằng một số dư nhỏ, tức là gần 5–25% cho

mỗi alen. Nói cách khác, những người đồng hợp tử với alen nguy cơ trên NST 9p21.3 mang 50% nguy cơ tương đối bị NMCT (vì chúng mang alen nguy cơ này hai lần) so với 25% dân số không mang alen này. Tuy nhiên, ngay cả khi một cá thể nào đó không mang một trong số các alen nguy cơ 9p21.3 thì cũng có thể có thể mang nhiều alen nguy cơ khác ở các locus khác.

5. *Càng nhiều các locus mang alen nguy cơ, tần suất xuất hiện của các alen này càng lớn và thậm chí sự lây lan của các alen nguy cơ trong bộ gen của các cá thể của một quần thể đã cho thấy sự liên quan của các yếu tố di truyền đã được xác định gần đây là đáng kể trong quần thể, thậm chí mỗi alen nguy cơ riêng biệt chỉ có thể gây ra ảnh hưởng ở mức độ trung bình.*

6. *Rủi ro di truyền gây ra do các biến thể nguy cơ chung mới được phát hiện phần lớn là độc lập với nguy cơ nguy cơ gia đình dương tính [15]. Ngược lại, với các gia đình bị ảnh hưởng nặng nề bởi tăng cholesterol máu cũng nên được bắt đầu điều trị dự phòng sớm [16].*

7. *Tuy nhiên, cần lưu ý rằng mỗi cá nhân cũng sẽ mang theo một số các alen có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh ĐMV, hay còn gọi là “alen bảo vệ” (ví dụ, APOC3 [23] và ANGPTL4 [13]). Bên cạnh đó còn có các alen khác có thể làm trung hòa hoặc làm giảm tác động của các nguy cơ đến từ môi trường hoặc nội sinh.*

8. *Cuối cùng, kiến trúc toàn bộ hệ gen cần phải được xem xét, vì các biến thể di truyền liên quan đến tăng nguy cơ mắc các bệnh phức tạp như ĐMV cũng có thể được tìm thấy trong bộ gen của những người sống lâu, và dường như không ảnh hưởng đến tuổi thọ của họ [24].*

Ứng dụng lâm sàng từ các kết quả của GWAS

Từ góc nhìn của một bác sĩ lâm sàng, vấn đề đặt ra là làm thế nào để những phát hiện này có thể giúp cải thiện việc phòng và điều trị bệnh ĐMV?. Bước đầu tiên là tiến hành các nghiên cứu ngẫu nhiên

Mendelian, nhằm mục đích dự đoán hiệu quả của các thuốc điều trị [25]. Nguyên tắc này dựa trên thực tế là bất kỳ một đột biến gen nào đều có các tác động đặc hiệu tới một dấu ấn sinh học (ví dụ như phân tử lipid hoặc viêm), chỉ có thể liên quan đến kết quả (ví dụ ĐMV) nếu dấu ấn sinh học này là nguyên nhân dẫn đến tình trạng đó [25]. Về khía cạnh này, GWAS đã cung cấp bằng chứng thuyết phục rằng các biện pháp can thiệp được lý làm tăng HDL cholesterol có thể không làm giảm nguy cơ bệnh ĐMV, vì ít có bằng chứng cho rằng sự biến đổi di truyền làm tăng mức cholesterol HDL làm giảm nguy cơ bệnh ĐMV [26]. Ngược lại, các loại thuốc làm giảm LDL cholesterol hoặc triglyceride có thể là lựa chọn tốt vì nhiều biến thể di truyền làm giảm mức LDL cholesterol hoặc triglyceride cũng làm giảm nguy cơ mắc bệnh ĐMV [13, 27].

Ngày nay, các công ty dược phẩm ngày càng chú ý đến giá trị dự đoán từ các kết quả của GWAS như vậy khi ra quyết định trong việc lựa chọn các tác nhân mới để đánh giá lâm sàng. Thậm chí, các đột biến gen có thể bắt chước các hiệu quả của thuốc và do đó cho phép dự đoán kết quả của các nghiên cứu lâm sàng [13, 28]. Hơn nữa, ngày càng rõ ràng rằng các biến thể di truyền có thể ảnh hưởng thực sự các phản ứng thuốc ở các cá thể riêng biệt, bao gồm cả tính nhạy cảm với tác dụng phụ của thuốc.

Cuối cùng, dự đoán nguy cơ xơ vữa ĐMV sớm có thể được cải thiện bằng cách xem xét một điểm nguy cơ di truyền xây dựng trên hàng trăm nếu không phải hàng ngàn biến thể di truyền mà tất cả đều điều chỉnh nguy cơ bệnh tương ứng [29]. Hơn nữa, ngoài 164 locus nguy cơ gây bệnh ĐMV, GWAS đã xác định một số lượng lớn các biến thể di truyền liên quan đến các yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV truyền thống như tăng huyết áp [30], đái tháo đường tít 2 [31] và tăng cholesterol máu [32]. Thật vậy, điểm số nguy cơ di truyền dựa trên các yếu tố nguy cơ SNP, ví dụ: tăng huyết áp, có liên quan tương tự đến bệnh

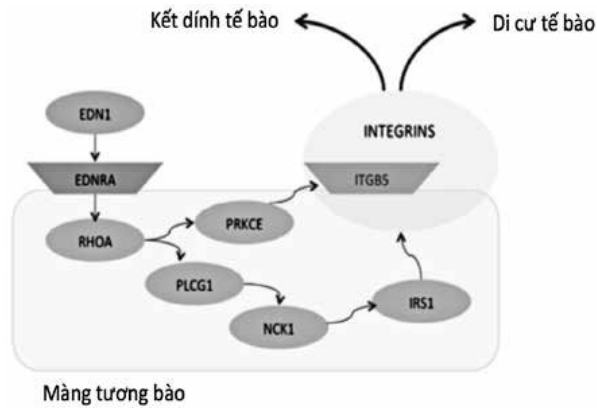
ĐMV [30]. Do đó, các biến thể di truyền bổ sung này có thể được xem xét khi xây dựng điểm nguy cơ di truyền, vì thông tin này có thể dẫn đến nguy cơ chính xác hơn đối với bệnh ĐMV và, trong một số trường hợp cũng cụ thể hoá các khuyến cáo về thay đổi lối sống.

Kiến tạo kiểu gen cũng có thể cung cấp thông tin như vậy nhưng với chi phí thấp (ví dụ: 40 đô la để khởi động một nghiên cứu) và gán cho mỗi cá nhân một giới hạn tỷ lệ phần trăm của điểm nguy cơ di truyền trong một quần thể nhất định. Xếp hạng càng cao, nguy cơ phát triển bệnh ĐMV càng cao, đặc biệt nếu điểm nguy cơ di truyền vượt quá tỷ lệ phần trăm thứ 80 hoặc 90 [29]. Ưu điểm của thử nghiệm này là có thể thu được giá trị dự đoán rủi ro bệnh ĐMV từ khi còn nhỏ, trước khi xuất hiện bất kỳ tổn thương xơ vữa động mạch nào. Tuy nhiên, các nghiên cứu trong tương lai cần phải xác định tiện ích lâm sàng của thông tin đó trước khi xét nghiệm di truyền có thể được khuyến cáo như một công cụ chẩn đoán. Cuối cùng, cùng với thời gian và chi phí giải trình tự toàn bộ hệ gen giảm xuống có thể mở ra một kỷ nguyên mới trong chẩn đoán sớm nguy cơ mắc bệnh ĐMV cho thế hệ tiếp theo.

Chuỗi phát triển của các con đường gây bệnh

Từ quan điểm lâm sàng, có thể hữu ích khi nhóm các locus (và gen) vào một số các nhóm chức năng có thể quản lý được và các con đường có thể can chú ý điều trị [5]. Hình 1 đưa ra một nhóm các gen. Tất cả các gen được liệt kê là gần toàn bộ hệ gen có liên quan đến nguy cơ bệnh ĐMV [11]. Việc điều phối của các gen tác động đến hạ lưu có thể được tạo ra bởi bản thể học gen và các bản đồ đường dẫn kinh điển, được trình bày trong *Bách khoa toàn thư về các gen và Bộ gen của Kyoto*. Cho rằng một gen có thể đóng một vai trò trong nhiều quá trình sinh học, một số gen được tìm thấy nhiều lần trong Hình sao cho tổng số mục nhập lớn hơn nhiều so với 164 các locus có chứa các gen tương ứng. Như vậy, chỉ

có một vài nhóm chức năng và con đường (hoặc gen) hiện đã được giải quyết bằng các điều trị can thiệp. Do đó, chỉ có các biến thể di truyền có chứa cholesterol LDL, triglycerid, chức năng tiểu cầu, huyết áp hay viêm có thể được giải quyết bằng các biện pháp điều trị dược lý hoặc lối sống để có thể trung hòa một vị trí bất lợi.



Hình 3. Mạng lưới thứ cấp giả định nguy cơ bệnh ĐMV. Tất cả các gen trong hình đều thuộc hệ gen có liên quan đến bệnh ĐMV trong các nghiên cứu GWAS [10, 11]. Đáng chú ý tất cả các lần truy cập GWAS – bệnh ĐMV này đều liên quan đến cụm từ di cư và độ bám dính tế bào trong các chú thích chức năng được lấy từ cơ sở dữ liệu trong Bản thể học gen (<http://www.geneontology.org/>) và Consensus-PathDB (<http://cpdb.molgen.mpg.de>). Cơ sở dữ liệu thứ hai tích hợp từ 32 nguồn công bố, bao gồm dữ liệu đường sinh hóa và tương tác protein-protein (PPI). Nó minh họa giả thuyết endothelin-1 (EDN1) thông qua receptor A (EDNRA) và hoạt hóa của protein tín hiệu phụ receptor insulin (IRS1) có khả năng có thể tạo ra những sản phẩm này. EDN1: endothelin-1, EDNRA: Endothelin thụ thể loại A, RHOA: Thành viên gia đình có đồng hợp tử gen Ras A, PRKCE: Protein kinase loại C epsilon, ITGB5: integrin tiểu đơn vị beta 5, PLCG1 phospholipase C gamma 1, NCK1 NCK adapter protein 1, IRS1 Insulin thụ thể chất nền 1

Hình 3 minh họa một mạng lưới thứ cấp giả định từ một nhóm chức năng như vậy: sự di cư và bám dính tế bào. Tất cả các gen được minh họa trong mạng lưới thứ cấp là gần toàn bộ hệ gen liên quan đến bệnh ĐMV [11]. Endothelin-1, receptor loại A của nó và các gen hạ lưu khác trong Hình có khả năng đóng vai trò trong sự phát triển của xơ vữa ĐMV bằng cách điều chỉnh sự di cư và độ bám dính tế bào, hầu hết thông qua tác động của chúng lên sự kích hoạt các thụ thể [36]. Cơ sở dữ liệu về tương tác protein-protein được giám tuyển từ các tài liệu khoa học cho thấy rằng các sản phẩm gen tương ứng có thể tương tác, vì các gen này cũng được chú thích đến các danh mục tương ứng trong cơ sở dữ liệu hoặc tìm thấy hướng dẫn sử dụng (ví dụ, EDNRA) cho sự di cư và tính di động của tế bào. Do đó, có thể là các biến thể di truyền này, đã được xác định cho gần toàn bộ hệ gen liên quan đến bệnh ĐMV, làm rối loạn chức năng tế bào này (ví dụ, trong bạch cầu đơn nhân hoặc tế bào nội mô) và do đó làm tăng nguy cơ NMCT. Các nghiên cứu trong tương lai cần phải kết hợp các dự đoán lý thuyết với kết quả thực nghiệm để mở rộng hiểu biết của chúng ta về các cơ chế dẫn đến bệnh ĐMV [33].

Phát hiện thành công nhiều alen nguy cơ của GWAS cho phép giải thích một tỷ lệ ngày càng tăng của tính di truyền bệnh ĐMV (hiện tại khoảng 25%) [11]. Tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ đáng kể bị bỏ sót. Nhất là ở những cá thể có tiền sử gia đình dương tính, gợi ý khía cạnh tương tác gen-gen đặc biệt (lấn át gen) hoặc hiếm (cá thể), có ảnh hưởng lớn ở những gia đình như vậy hoặc những cá nhân có nguy cơ khác không giải thích được. Cuối cùng, đối với hầu hết các bệnh lý đa nhân tố phức tạp, có sự tương tác giữa yếu tố di truyền, cũng như lối sống và môi trường làm thay đổi nguy cơ phát triển bệnh lý ĐMV ở từng cá thể, do đó cần nỗ lực hơn nữa trong việc ghi nhận và tích hợp sau này.

Bên cạnh đó, có một nhu cầu thực tế để giải thích

cả cơ chế bệnh lý ở mức độ NST cũng như ở cấp độ cụ thể của các nhóm chức năng và các con đường bị ảnh hưởng sau đó. Hiện nay, một nỗ lực lớn đã chỉ ra rằng một hệ thống sinh học bị ảnh hưởng bởi gần toàn bộ hệ gen các alen nguy cơ [33].

Bước đầu tiên trong việc làm sáng tỏ con đường sinh lý bệnh là xác định biến thể ngẫu nhiên ở mỗi locus, tiếp theo là thách thức xác định gen mục tiêu chịu tác động bởi biến thể tương ứng với kết quả cuối cùng được xác định bởi GWAS [34]. Tiếp theo, các cơ chế xuôi dòng được giải thích bởi những thay đổi của gen nguyên nhân cần được xác định [33]. Trong hầu hết các trường hợp, điều này xảy ra thông qua sự thay đổi biểu hiện gen và sự phong phú protein được quy định bởi gen đó [35]. Tuy nhiên, mặc dù giả thuyết hợp lý liên quan đến nhiều gen và con đường, các cơ chế chính xác nằm bên trong các locus được xác định vẫn còn chưa sáng tỏ. Ngay cả việc gán các locus cho gen chủ yếu vẫn dựa trên tính gán gũ.

KẾT LUẬN

Thập niên cuối cùng của nghiên cứu di truyền

đã xác định được 164 locus di truyền phổ biến, mỗi locus đều có nguy cơ nhất định đối với bệnh ĐMV và NMCT [10, 11]. Có thể thấy rằng nhiều biến thể sẽ được xác định khi tăng kích thước mẫu của GWAS. Bên cạnh đó, các nghiên cứu về hệ gen và giải trình tự toàn bộ hệ gen đã xác định được các đột biến nguy cơ hiếm gặp trong các gia đình và các nhóm bệnh có tỉ lệ bệnh suất cao. Đặc biệt, GWAS đã mở rộng sự hiểu biết về nguyên nhân bệnh di truyền cung cấp cho chúng ta có một bức tranh đầy đủ hơn về sinh học cơ bản. Hiện nay, các nghiên cứu chức năng đánh giá mối cơ chế liên kết giữa đột biến gen và khởi phát bệnh, nhằm xác định các mục tiêu điều trị mới. Đặc biệt là những thành quả to lớn trong việc xác định mối liên kết các gen GUCY1A3, PCSK9, ANGPTL4 và ANGPTL3 với bệnh lý ĐMV và khả năng sử dụng các thuốc tiềm năng. Thật vậy, đây là điểm khởi đầu tuyệt vời cho các chiến lược điều trị cá thể hoá trong tương lai. Mặc dù với những tiến bộ này, chỉ có một phần của nguy cơ di truyền bệnh lý ĐMV mới được giải thích cho đến nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB (1990) Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 120:963–969.
2. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U (1994) Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 330:1041–1046.
3. Erdmann J, Stark K, Esslinger UB et al (2013) Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature* 504:432–436.
4. Goldstein JL, Brown MS (2009) “History of discovery: the LDL receptor”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:431–438
5. Kessler T, Vilne B, Schunkert H (2016) The impact of genome-wide association studies on the pathophysiology and therapy of cardiovascular disease. *EMBO Mol Med* 8:688–701
6. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C et al (2007) WTCCC, Cardiogenics. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 357:443–453

7. **Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS et al (2009)** New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nat Genet* 41:280–282.
8. **Schunkert H, König IR, Kathiresan S et al (2011)**. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 43:333–338.
9. **Nelson CP, Goel A, Butterworth AS et al (2017)** Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 49:1385–1391.
10. **Van der Harst P, Verweij N (2018)** The identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res* 122:433–443.
11. **Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H (2018)**. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy084>.
12. **Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, Yang J (2017)** 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 101(1):5–22.
13. **Stitzel NO, Stirrups KE, Masca NG et al (2016)** Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med* 374:1134–1144.
14. **Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE et al (2017)** Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 69:823–836
15. **Schunkert H (2016)** Family or SNPs: what counts for hereditary risk of coronary artery disease? *Eur Heart J* 37:568–571
16. **Braenne I, Kleinecke M, Reiz B et al (2016)** Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 24:191–197
17. **Stranneheim H, Wedell A (2016)** Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *J Intern Med* 279(1):3–15
18. **Trương Thanh Hương và cs.** Phát hiện đột biến gen Fibrinogen beta (FGB) ở một bệnh nhân nhồi máu cơ tim có cơ địa dễ hình thành huyết khối, *Y học Việt Nam*, 1/2013, tr. 58.
19. **Trương Thanh Hương, Dương Đức Hùng, Nguyễn Thị Mai Ngọc, Lương Thị Lan Anh, Nguyễn Thị Trang.** Phát hiện đột biến gen tổng hợp chuỗi nặng beta-myosin (YH7) trong bệnh cơ tim phì đại. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 65/2014
20. **Gerald F Watts, Phillip YA Ding, Thanh Huong Truong et al.** Translational Research for Improving the Care of Familial Hypercholesterolemia: The “Ten Countries Study” and Beyond. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 891-900. doi: 10.5551/jat.35949.
21. **Kim Ngọc Thanh, Trần Trung Thành, Trần Đức Huy, Lê Hồng An, Trương Thanh Hương.** Nghiên cứu bước đầu về tình trạng bệnh tăng Cholesterol máu có tính chất gia đình ở các trường hợp mắc bệnh ĐMV. *Tạp chí tim mạch học Việt Nam* – số 81.2018
22. **Nguyễn Thị Thúy Mậu, Vũ Ngọc Trung, Nguyễn Hữu Hiếu, Nguyễn Thanh Thúy, Vũ Thị Thơm, Đinh Đoàn Long, Trịnh Hoàng Hà.** Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và độ ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại một số bệnh viện ở Hà Nội. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, Tập 33, Số 2 (2017) 68-74
23. **Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al (2017)** Association of rare and common variation in the

lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA* 7(9):937–946 317.

24. Ukraintseva S, Yashin A, Arbeev K, Kulminski A, Akushevich I, Wu D, Joshi G, Land KC, Stallard E (2016) Puzzling role of genetic risk factors in human longevity: “risk alleles” as pro-longevity variants. *Biogerontology* 17(1):109–127

25. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H (2014) Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J* 35:1917–1924

26. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al (2008) Schunkert H Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease a Mendelian Randomisation study. *PLoS One* 3:e2986

27. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, et al (2008) Schunkert H Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease a Mendelian Randomisation study. *PLoS One* 3:e2986

28. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, Floratos A, Sham PC, Li MJ, Wang J, Cardon LR, Whittaker JC, Sanson P (2015) The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 47:856–860

29. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, Tikkanen E, Perola M, Schunkert H, Sijbrands EJ, Palotie A, Samani NJ, Salomaa V, Ripatti S, Inouye M (2016) Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* 37:3267–3278

30. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478(7367):103–109

31. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981–990

32. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al (2018) Network analysis of coronary artery disease risk genes elucidates disease mechanisms and druggable targets. *Sci Rep* 8:3434

33. Lempiäinen H, Brønne I, Michoel T, et al (2018) Network analysis of coronary artery disease risk genes elucidates disease mechanisms and druggable targets. *Sci Rep* 8:3434

34. Brønne I, Civelek M, Vilne B, et al (2015). Prediction of causal candidate genes in coronary artery disease loci. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:2207–2217

35. Kessler T, Wobst J, Wolf B, et al (2017). Functional characterization of the GUCY1A3 coronary artery disease risk locus. *Circulation* 136:476–489

36. Chen CC1, Chen LL, Hsu YT, Liu KJ, Fan CS, Huang TS (2014) The endothelin-integrin axis is involved in macrophage-induced breast cancer cell chemotactic interactions with endothelial cells. *J Biol Chem* 289:10029–10044.