

Genomic and proteomic technologies in cardiology

Kim Ngoc Thanh¹, Truong Thanh Huong², Nguyen Lan Viet¹

¹ Hanoi Medical University

² Phenikaa University

► **Correspondence to**

Dr. Kim Ngoc Thanh
Department of Cardiology, Hanoi
Medical University
Email: kimngocthanh@hmu.edu.vn

► Received 10 January 2024

Accepted 14 January 2024

Published online 20 January 2024

To cite: Kim NT, Truong TH,
Nguyen LV. *J Vietnam Cardiol*
2024;**1075**(1):153-162

ABSTRACT

Genomic and proteomic technologies have become integral components of precision medicine, revolutionizing the field of cardiovascular disease management. These advanced technologies play a crucial role in enhancing screening accuracy, risk stratification, and the development of precise drugs and treatments for heart-related diseases. By leveraging gene and protein profile data, these technologies enable a more profound understanding of cardiovascular diseases, leading to more effective prevention and treatment strategies. Moreover, they facilitate the identification of individual genotype-phenotype differences, allowing for the creation of tailored cardiovascular prevention plans. Additionally, gene and protein technology holds promise in the development of novel drugs specifically designed to target complex, genetic cardiovascular diseases. However, it is important to exercise caution when applying gene and protein technology in cardiology, considering factors such as accuracy, cost, and accessibility. This article provides a comprehensive overview of the current and potential applications of gene and protein technology in managing and improving cardiovascular disease outcomes.

Keywords: genomics, proteomics, precision medicine, cardiovascular diseases.

Công nghệ gen và protein trong tim mạch

Kim Ngoc Thanh¹, Trương Thanh Hương², Nguyễn Lâm Việt¹

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trường Đại học Phenikaa

► **Tác giả liên hệ**

ThS.BS. Kim Ngoc Thanh
Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học
Y Hà Nội
Email: kimngocthanh@hmu.edu.vn

► Nhận ngày 10 tháng 01 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 01
năm 2024

Xuất bản online ngày 20 tháng 01
năm 2024

Mẫu trích dẫn: Kim NT, Truong
TH, Nguyen LV. *J Vietnam Cardiol*
2024;**1075**(1):153-162

TÓM TẮT

Công nghệ gen và protein đã trở thành thành phần không thể thiếu của y học chính xác, cho quản lý bệnh tim mạch. Những công nghệ tiên tiến này đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao độ chính xác của sàng lọc, phân tầng nguy cơ và phát triển các loại thuốc cũng như phương pháp điều trị chính xác cho các bệnh tim mạch. Dựa trên phân tích dữ liệu genomics và proteomics, chúng ta có thể hiểu biết sâu sắc hơn về cơ chế hình thành và tiến triển của bệnh tim mạch, tạo điều kiện xác định chính xác kiểu hình-kiểu gen của từng cá nhân, từ đó đưa ra các chiến lược dự phòng và điều trị hiệu quả. Ngoài ra, công nghệ gen và protein hứa hẹn sẽ phát triển các loại thuốc mới được thiết kế đặc biệt để nhắm đến các bệnh tim mạch di truyền, phức tạp. Mặc dù có các tiềm năng kể trên, chúng ta vẫn cần phải thận trọng khi áp dụng công nghệ gen và protein trong thực hành quản lý bệnh tim mạch, cần nhắc các yếu tố quan trọng như độ chính xác, chi phí và khả năng tiếp cận. Bài viết này cung cấp cái nhìn toàn diện về các ứng dụng hiện tại và tiềm năng của công nghệ gen và protein trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch.

Từ khóa: genomics, proteomics, y học chính xác, bệnh tim mạch.

GIỚI THIỆU

Tại Việt Nam, bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong hàng đầu, ước tính chiếm 31% số ca tử vong chung hàng năm, ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe của hàng triệu người dân, đòi hỏi cần chiến lược quản lý tích cực. Trong những năm qua, ngành y tế nước ta có nhiều tiến bộ và thực tế đã đạt được nhiều thành công trong quản lý bệnh tim mạch. Tuy nhiên, số ca mắc bệnh tim mạch trong cộng đồng vẫn có xu hướng gia tăng cả về số lượng mắc và mức độ nghiêm trọng, đòi hỏi cần áp dụng chiến lược chăm sóc mới. Trong đó, y học cá thể hóa dựa trên thành tựu về công nghệ mới trong sàng lọc, chẩn đoán và điều trị bệnh có thể là giải pháp lý tưởng¹. Bởi vì nền tảng của y học cá thể hóa chính dựa trên phân tích hồ sơ gen (genomics), hồ sơ protein (proteomics) và phân tích dữ liệu lớn có hỗ trợ bởi hệ thống học máy tiên tiến, cho phép định danh chính xác kiểu hình cho mỗi cá nhân. Công nghệ genomics và proteomics có thể hỗ trợ bác sĩ tim mạch lựa chọn chiến lược quản lý bệnh tối ưu dựa trên cơ sở dữ liệu cá nhân đầy đủ về việc chẩn đoán ngay từ giai đoạn sớm của bệnh, cải thiện việc phân tầng nguy cơ và phương pháp điều trị hiệu quả nhất mà ít tác dụng phụ nhất^{2,3}.

Sức mạnh của y học chính xác nằm ở việc tổng hợp và phân tích dữ liệu, nâng cấp dữ liệu truyền thống với các thăm khám lâm sàng, hình ảnh và xét nghiệm tiêu chuẩn kèm thêm việc thăm dò hệ gen, hệ protein nhờ tiến bộ về công nghệ giải trình tự thế hệ mới, cũng như nghiên cứu proteomics⁴. Trong thực tế, đã nhiều thành viên của proteomics đã chính thức được các bác sĩ tim mạch sử dụng như là xét nghiệm nền tảng để quản lý bệnh tim mạch như NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide) hoặc BNP (B-type natriuretic peptide) trong suy tim hay hs-Troponin trong nhồi máu cơ tim. Hiện ngày càng nhiều dấu ấn sinh học thuộc nghiên cứu proteomics được nghiên cứu và gợi ý khả năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng tim mạch. Thí dụ như trong bệnh động mạch vành, các dấu ấn sinh học mới như bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), và miRNA (micro Ribonucleic Acid) có tiềm năng lớn trong việc phát hiện quá trình bệnh với độ chính xác

cao và ở giai đoạn sớm hơn. Hầu các chất chuyển hóa (acylcarnitines, 3-hydroxybutyrate, acetone, succinate 2-oxoglutarate, pseudouridine alanine, creatinine, proline, isoleucine và leucine...) cũng có triển vọng ứng dụng để tăng khả năng dự đoán tử vong và/hoặc biến cố tim mạch. Các nghiên cứu genomics cũng đạt được nhiều thành tựu về triển vọng ứng dụng trong thực hành tim mạch cho việc cải thiện khả năng dự đoán tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị. Công nghệ giải trình tự gen và phân tích dữ liệu tin-sinh bắt đầu được sử dụng trong quản lý các bệnh tim mạch phổ biến thông qua các hệ thống điểm nguy cơ đa gen (polygenic risk scores, PRS) trong bệnh lý tim mạch⁵. Đặc biệt, công nghệ gen và protein đã góp phần vào thành công sáng chế các thuốc tim mạch mới có hiệu quả vượt trội, điển hình như thuốc ức chế PCSK9 (proprotein Convertase subtilisin/kexin type 9) theo cơ chế kháng thể đơn dòng (monoclonal Antibodies, mAbs) hoặc tác động ARN can thiệp nhỏ (small interfering Ribonucleic Acid, siRNA) trong điều trị hạ LDL-C (Low density lipoprotein-cholesterol). Trong bài báo này, chúng tôi sẽ phân tích ứng dụng tiềm năng của công nghệ gen và protein trong y học chính xác dự phòng và điều trị bệnh tim mạch.

NỘI DUNG

Công nghệ gen và protein có thể được ứng dụng trong quản lý bệnh tim mạch, giúp phát hiện sớm bệnh ở giai đoạn sớm của bệnh, và tham gia vào việc phát triển các thuốc đặc hiệu, cũng như chiến lược điều trị hợp lý.

Ứng dụng công nghệ gen và protein sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch

Nhiều người dân chỉ được quản lý phòng ngừa bệnh tim mạch khi đã xảy ra biến cố tim mạch. Do đó, xác định những người “biểu hiện khỏe mạnh” có nguy cơ mắc bệnh tim mạch là bước khởi đầu và là yếu tố cốt lõi cho thành công của việc dự phòng bệnh tim mạch. Khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu năm 2021 đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phân tầng nguy cơ cá nhân hóa trong chương trình dự phòng bệnh tim mạch⁶. Theo đó, các thuật toán nguy cơ lâm sàng hiện tại dựa trên các yếu tố rủi ro truyền

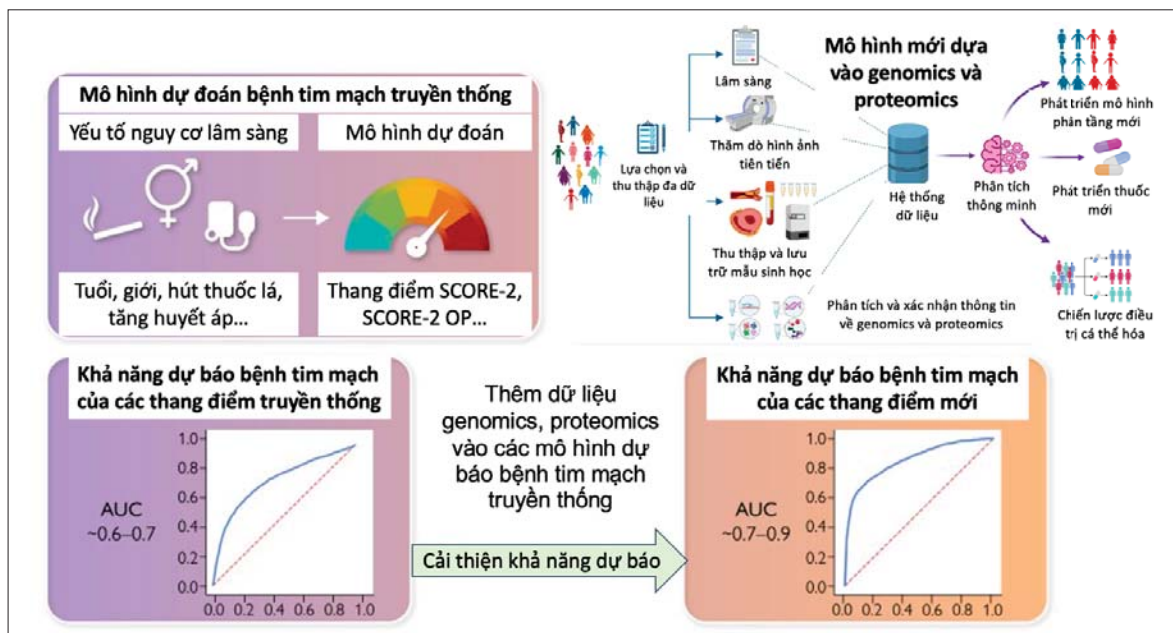
thống cho bệnh tim mạch như thang điểm nguy cơ Framingham, hệ thống đánh giá rủi ro Coronary Systematic 2 (SCORE-2) đã được xây dựng và đưa vào khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu, Hội Tim mạch Hoa Kỳ^{6,7}. Tuy nhiên, độ chính xác của các thang điểm nguy cơ này còn chưa cao. Điều này có thể là do các thông tin truyền thống để phân tầng nguy cơ như hút thuốc, tăng huyết áp, đái đường và tăng cholesterol chưa bao quát được hết quá trình sinh lý hình thành và tiến triển của bệnh tim mạch cho từng cá nhân. Do đó, có nhu cầu cấp thiết là phát triển các công cụ đáng tin cậy hơn có thể xác định khả năng bệnh tim mạch dựa trên tổng hợp các nguy cơ truyền thống với thông tin genomics và proteomics cho mỗi cá nhân. Đây là cơ sở để nghiên cứu PRS, cho phép xác định sự tồn tại của yếu tố di truyền đối với nguy cơ mắc bệnh tim mạch và một phần độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống của bệnh tim mạch. Ngoài các dấu hiệu di truyền, nhiều nỗ lực khác đã tập trung vào việc tăng giá trị dự báo của dấu ấn sinh học máu như một 'sinh thiết lỏng' như là biểu hiện của giai đoạn sớm và tiến triển của bệnh tim mạch. Hiện tại, một số dấu ấn sinh học đã được sử dụng trong dự đoán nguy cơ bệnh xơ vữa động mạch như hs-CRP (high sensitivity C-Reactive Protein), NT-proBNP và hs-Troponin để cải thiện khả năng dự báo nguy cơ bệnh tim mạch khi cộng gộp với các yếu tố rủi ro truyền thống. Gần đây, độ chính xác của các thang điểm phân tầng nguy cơ tim mạch đang được hoàn thiện hơn với sự chú ý ứng dụng 'omics', đặc biệt là genomics và proteomics (**Hình 1**). Nếu các thang điểm dạng này được triển khai và có thể tiếp cận nhanh chóng, chi phí thấp và đáng tin cậy, thì chắc chắn sẽ cải thiện đáng kể việc dự đoán nguy cơ bị bệnh tim mạch, và trở thành trụ cột trong thực hành lâm sàng tương lai theo hướng y học cá nhân đa chiều⁸.

Cách tiếp cận nghiên cứu ứng dụng công nghệ gen và protein trong sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch

Để tối đa hóa tính hữu ích của thang điểm đa thông tin trong sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch, chúng ta cần tích hợp một lượng lớn dữ liệu từ genomics, proteomics, lối sống, và thông tin lâm sàng. Điều này đòi hỏi cần có hiểu biết sâu sắc về ưu điểm

và nhược điểm của các công nghệ 'omics', cùng với cách thiết kế và kế hoạch nghiên cứu phù hợp để đảm bảo xác định độ chính xác và đáng tin cậy của kết quả dự báo. Các yếu tố như kích thước mẫu, nguồn và loại mẫu, lựa chọn các nền tảng 'omics' phải được xem xét cẩn thận khi thiết kế nghiên cứu. Ở đây, có rất nhiều kỹ thuật xét nghiệm di truyền được sử dụng để xây dựng genomics liên quan đến bệnh tim mạch như giải trình tự toàn bộ exon, giải trình tự toàn bộ RNA. Quá trình xác định các ứng cử viên dấu ấn sinh học có giá trị tiên lượng cho biến cố tim mạch cũng là phần quan trọng của thang điểm đa thông tin. Bước đầu, các ứng viên của họ proteomics được tìm kiếm dựa trên phương pháp không có mục tiêu, sàng lọc hàng loạt các loại protein huyết thanh. Cách tiếp cận này có thể xác định các protein mới "có liên quan" đến nguy cơ nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Sau khi xác định thành công các ứng cử viên dấu ấn sinh học "có liên quan" đến bệnh tim mạch, phương pháp nhắm mục tiêu có thể được sử dụng để định lượng mức độ ảnh hưởng của các protein này đến bệnh tim mạch, để đánh giá khả năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Bước tiếp theo và rất quan trọng để đưa các khám phá về gen và protein vào thực hành lâm sàng là vai trò tích hợp với trí tuệ nhân tạo và học máy, từ đó tạo ra mô hình dự đoán bệnh tim mạch có độ chính xác tốt hơn so với mô hình truyền thống (**Hình 1**).

Tuy nhiên, để các thang điểm dự đoán nguy cơ bệnh tim mạch dựa trên genomics, proteomics và trí tuệ nhân tạo/học máy chính xác và khả thi thì các nhà khoa học cần phải giải quyết một số thách thức. Đầu tiên cần thực hiện các nghiên cứu quy mô lớn thu thập các loại dữ liệu khác nhau từ cùng một bệnh nhân để phân loại và dự đoán nguy cơ của bệnh nhân một cách chính xác. Cần có sự hợp tác giữa nhiều tổ chức và nhà cung cấp dịch vụ y tế để thu thập bộ dữ liệu toàn diện. Một lưu ý đảm bảo khả năng độ chính xác của mô hình dự đoán tích hợp dữ liệu genomics và proteomics có trợ giúp của trí tuệ nhân tạo/ công nghệ học máy là chất lượng dữ liệu. Nếu như các dữ liệu genomics đáng tin cậy và nhất quán thì nhiều các loại dữ liệu khác của mô hình (như proteomics, hình ảnh và biểu hiện lâm sàng) có sự biến động đáng kể,



Hình 1. Mô hình dự đoán bệnh tim mạch mới tích hợp công nghệ gen và protein

ảnh hưởng đến độ chính xác và tính cơ động của mô hình trí tuệ nhân tạo/học máy, đòi hỏi cần kiểm soát sự khác biệt trong chất lượng dữ liệu. Đây cũng thực sự là thách thức chung của việc áp dụng trí tuệ nhân tạo vào y khoa. Việc tích hợp trí tuệ nhân tạo/học máy với dữ liệu lâm sàng có gặp rào cản do sự khác biệt trong định dạng, cấu trúc và mô tả dữ liệu, cũng như sự phức tạp liên quan đến xử lý dữ liệu 'omics'. Ngoài ra, dữ liệu lâm sàng không đầy đủ, không nhất quán có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Bên cạnh đó, cần cẩn trọng xem xét các sai lệch liên quan đến chủng tộc, giới tính và tình trạng kinh tế xã hội để tránh dự đoán của mô hình trí tuệ nhân tạo/học máy bị phóng đại và thiếu chính xác.

Nghiên cứu nổi bật công nghệ gen và protein sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch

Genomics - Ứng dụng công nghệ gen trong sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch

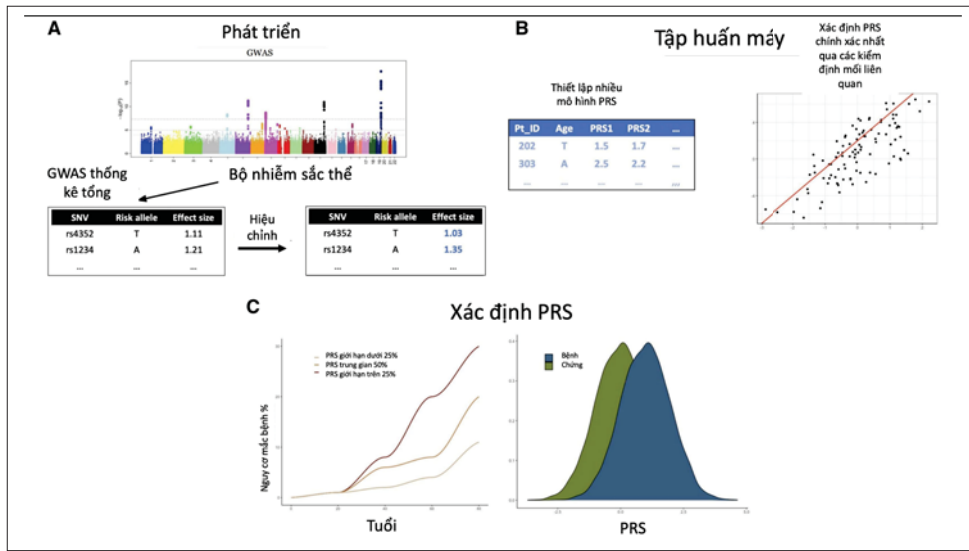
Với bệnh lý đơn gen về tim mạch chuyển hóa (như tăng cholesterol máu gia đình), bệnh lý động mạch chủ (như hội chứng Marfan), rối loạn nhịp tim di truyền (như hội chứng QT dài, hội chứng Brugada), bệnh cơ tim (như bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại), xét nghiệm gen cung cấp thông tin quan trọng

góp phần đưa ra chẩn đoán và/hoặc phân tầng nguy cơ, từ đó định hướng điều trị và theo dõi thích hợp⁹. Đối với các họ hàng của người mắc bệnh tim mạch di truyền đơn gen, xét nghiệm gen được chỉ định dựa theo chiến lược sàng lọc phả hệ (cascade screening), giúp phát hiện sớm các thành viên trong gia đình mang đột biến mà chưa/ít có biểu hiện lâm sàng, thậm chí là chưa/ít biểu hiện trên các thăm dò cận lâm sàng thông thường.

Các bệnh tim mạch phổ biến thường liên quan đến đa gen và đa yếu tố. Do đó, xét nghiệm gen bằng các hệ thống PRS lại là cách tiếp cận phù hợp nhằm cải thiện khả năng dự báo nguy cơ mắc bệnh tim mạch khi kết hợp với các dữ liệu truyền thống. Mục tiêu bao quát của ứng dụng PRS là hỗ trợ phòng ngừa bệnh tim mạch bằng cách xác định những người có nguy cơ cao, từ đó để ra kế hoạch theo dõi và điều trị kịp thời. Trong 20 năm qua, nhờ sự tiến bộ của công nghệ di truyền và tin-sinh, các nghiên cứu kết hợp trên toàn bộ hệ gen (genome-wide association studies, GWAS) được triển khai với quy mô ngày càng lớn hơn đã thiết lập được cơ sở dữ liệu đa gen với nhiều biến thể nucleotide đơn (single nucleotide variant, SNV) nằm rải rác trong bộ gen người có liên quan đến nhiều

bệnh chuyển hóa tim mạch. Mỗi biến thể này chỉ gây ra rủi ro rất nhỏ, nhưng khi cùng xuất hiện và cộng gộp lại thì làm gia tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Các nghiên cứu GWAS là cơ sở để xây dựng các hệ thống PRS là tổng có trọng số của các SNV được xác nhận có liên quan đến bệnh tim mạch. Điểm tổng

hợp ảnh hưởng của các SNV trong PRS phản ánh nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch của cá nhân (Hình 2). Hiện nay, PRS được đề xuất như một công cụ để cải thiện việc dự đoán các bệnh tim mạch phổ biến, như bệnh động mạch vành, tăng huyết áp, rung nhĩ, huyết khối tĩnh mạch, tăng cholesterol máu⁵.



Ba bước xây dựng PRS: (A) Phát triển PRS khởi đầu bằng xác định các SNV liên quan bệnh tim mạch dựa trên nghiên cứu GWAS; (B) Tập huấn các mô hình PRS; (C) Xác định PRS tối ưu.

Hình 2. Lược đồ giải thích cách xây dựng PRS cho bệnh tim mạch

Mặc dù có nhiều hứa hẹn ứng dụng, nhưng các thang điểm PRS có một số hạn chế cần được khắc phục. Các mô hình PRS hiện nay mới chỉ bao gồm các biến thể phổ biến trong khi rất ít/ chưa tích đến các biến thể hiếm. Đó là vì số lượng nghiên cứu về các biến thể hiếm bị hạn chế do thiếu năng lực. Đối với bệnh tim mạch, chỉ có một số nghiên cứu đã xác định được các biến thể hiếm gặp. Để có thể nắm bắt thông tin qua tần số alen và phổ kích thước hiệu ứng, các mô hình PRS được xây dựng từ các biến thể phổ biến có thể được cải thiện bằng cách tính thêm đóng góp của các biến thể hiếm. Điều này có thể đạt được khi áp dụng công nghệ giải trình tự toàn bộ hệ gen. Các nghiên cứu trong tương lai nên ưu tiên dữ liệu từ trình tự toàn bộ hệ gen để tạo điều kiện thuận lợi cho các mô hình PRS kết hợp các biến thể phổ biến và biến thể hiếm. Một lựa chọn mới trong tương lai nếu công

nghệ gen trở lên dễ dàng và thường quy kèm theo tiến bộ của chuyên ngành tin-sinh là thực hiện giải trình tự toàn bộ hệ gen có phạm vi bao phủ cao, mảng giải trình tự toàn bộ exome và kiểu gen, và giải trình tự có phạm vi bao phủ cao của từng gen riêng lẻ và giải trình tự có phạm vi bao phủ thấp trên toàn bộ hệ gen. Sự phát triển công nghệ giúp cải thiện chi phí và hiệu quả sẽ cải thiện khả năng tiếp cận cho loại xét nghiệm này trong thực hành lâm sàng dự đoán nguy cơ tim mạch. Proteomics - Ứng dụng công nghệ protein sàng lọc phân tầng nguy cơ tim mạch

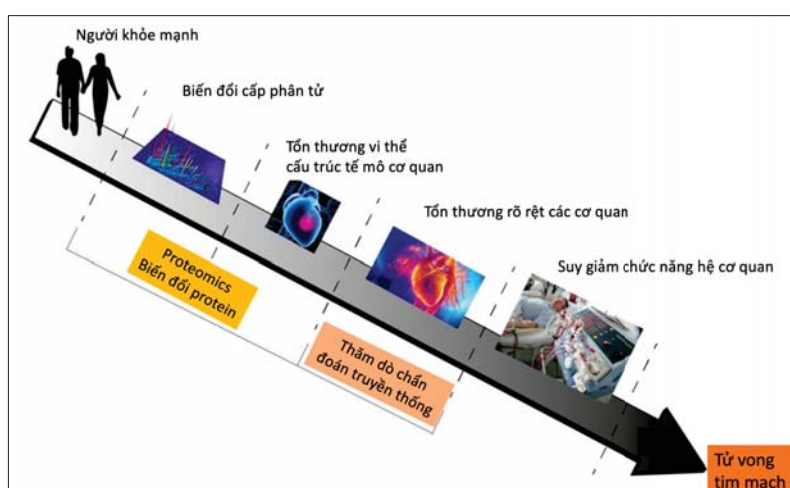
Proteomics là nghiên cứu về "hệ protein" có trong tế bào và huyết tương tại một thời điểm nhất định, bao gồm không chỉ những protein được dịch mã trực tiếp từ vật liệu di truyền mà còn cả nhiều loại protein biến đổi phát sinh từ sự ghép nối hoặc biến đổi của các sản phẩm phiên mã, từ quá trình xử lý sau dịch mã

▲ Tổng quan: Các vấn đề cập nhật trong tim mạch

mở rộng, hoặc từ sự kết hợp nào đó của cả các hoạt động trên, dẫn đến những sửa đổi có khả năng làm thay đổi cấu trúc và/hoặc chức năng của protein. Vì protein tham gia vào hầu hết mọi chức năng của tế bào, kiểm soát mọi cơ chế điều hòa và bị biến đổi khi bị bệnh (với tư cách là nguyên nhân hoặc hậu quả), nên proteomics quyết định kiểu hình của tế bào, mô hoặc cơ quan. Nghiên cứu proteomics nhằm mục đích xác định và mô tả những thay đổi protein này, từ đó phát hiện tình trạng sức khỏe sớm nhất, trước khi biểu hiện lâm sàng và trên các thăm dò cận lâm sàng truyền thống (Hình 3)^{3,10}.

Trong tim mạch, các nghiên cứu proteomics bắt đầu được nghiên cứu, và mới tập trung vào hệ protein huyết tương. Các nghiên cứu được thiết lập xác định sự có mặt và nồng độ các hàng trăm, hàng ngàn loại protein huyết tương để dự đoán bệnh tim mạch, như xơ vữa động mạch vành, đột quỵ¹¹. Cho đến nay một số mô hình protein được phát triển cho thấy tiềm năng dự đoán nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa. Như trong nghiên cứu của Ganz và cộng sự, nồng độ của 1130 protein được xác định bằng kỹ thuật aptamer được lựa chọn bằng phương pháp LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) đã được sử dụng để thiết lập mô hình hồi quy Cox, từ đó lựa chọn được 9 loại protein cho mô hình dự đoán nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa với độ chính xác tốt hơn mô hình Framingham truyền thống¹². Nghiên cứu gần

đây nhất và lớn nhất về proteomics ứng dụng trong bệnh tim mạch do xơ vữa được thực hiện bởi Williams và cộng sự với thăm dò 5000 protein bằng kỹ thuật aptamer biến tính, đã xây dựng được một mô hình có 27 protein có khả năng dự báo bệnh tim mạch do xơ vữa tương đối tốt với diện tích dưới đường cong là 0,73¹³. Mặc dù về mặt lý thuyết công nghệ proteomics có thể phát hiện sớm các biến đổi cấp phân tử, tổn thương vi mô ở giai đoạn sớm của bệnh, nhưng cho đến nay, việc ứng dụng proteomics còn nhiều bước cần hoàn thiện thì mới có thể áp dụng vào lâm sàng dự báo nguy cơ bệnh tim mạch. Trước hết là về tính đa dạng và phức tạp của dữ liệu, proteomics liên quan đến nghiên cứu và phân tích các protein trong cơ thể. Dữ liệu proteomics rất đa dạng và phức tạp, gồm hàng ngàn loại protein với nhiều biến thể và mức độ biểu hiện khác nhau. Xử lý và phân tích dữ liệu proteomics đòi hỏi kỹ thuật cao và sự hiểu biết sâu về các phản ứng hóa học và sinh học của protein. Điều quan trọng nữa chính là quy mô và khả năng tiếp cận. Công nghệ proteomics thường yêu cầu sử dụng các thiết bị và phương pháp phức tạp, đòi hỏi sự chuyên môn cao và có chi phí đáng kể. Hơn nữa, mặc dù proteomics cung cấp thông tin quan trọng về hệ thống protein trong cơ thể, hiểu biết về các mối liên hệ giữa các protein và cơ chế bệnh tim mạch vẫn còn hạn chế, đòi hỏi cần thêm nghiên cứu và nỗ lực để hiểu rõ hơn về vai trò và tương tác của các protein trong bệnh tim mạch.



Hình 3. Ứng dụng proteomics trong phát hiện sớm tổn thương tim mạch

Công nghệ gen và protein ứng dụng điều trị đích trong bệnh tim mạch

Điều trị đích là một trong các hướng tiếp cận của y học chính xác, hướng đến sử dụng các loại thuốc tác động trực tiếp cơ chế bệnh sinh chính của từng cá nhân, và/hoặc tác động vào cơ chế các phân tử gây bệnh (một protein hoặc một gen) hoặc tế bào. Thuốc tác động chọn lọc với các phân tử hoặc tế bào gây bệnh mà không ảnh hưởng mô bình thường, từ đó tạo điều kiện cho việc điều trị cá nhân và chính xác. Ban đầu, các loại thuốc điều trị đích là các kháng thể và phân tử nhỏ (ví dụ: thuốc acid nucleic). Với sự tiến bộ của công nghệ sinh học và điều trị miễn dịch, kỹ thuật chỉnh sửa gen và tế bào được sử dụng để điều trị bệnh. Cho đến nay, một số phương pháp điều trị đích kiểu thuốc protein, công nghệ chỉnh sửa gen, thuốc acid nucleic và liệu pháp tế bào đã được phát triển và bắt đầu áp dụng để điều trị bệnh tim mạch. Sự thành công của dự án gen người và sự phát triển nhanh chóng của ngành công nghệ sinh học đã phát hiện các thay đổi gen, transcriptome và proteome liên quan đến cơ chế bệnh sinh. Bằng cách sử dụng những phương pháp này, các nhà nghiên cứu đã khám phá cơ chế đằng sau sự tiến triển của các bệnh và từ đó có các ý tưởng thiết kế thuốc mới nhằm mục tiêu các phân tử gây bệnh, được gọi là điều trị hướng mục tiêu. Bằng cách nhắm mục tiêu các gen hoặc protein bất thường, liệu pháp này cho phép điều trị cá thể hóa một cách hiệu quả. Trong những năm qua, những đột phá nổi bật trong kỹ thuật chỉnh sửa gen và điều trị tế bào đã đưa điều trị hướng mục tiêu vào giai đoạn phát triển mạnh mẽ, bắt đầu được ứng dụng trong điều trị các bệnh tim mạch như thuốc đích mavacamten điều trị bệnh cơ tim phì đại¹⁴, thuốc mAbs ức chế PCSK9 là evolocumab điều trị tăng cholesterol máu gia đình và các liệu pháp sửa chữa gen dựa trên công nghệ Clustered regularly interspaced palindromic repeats (CRISPR)/Cas9 trong các bệnh tim mạch di truyền phức tạp.

Ứng dụng công nghệ Protein điều trị bệnh tim mạch Kháng thể đơn dòng

Hiện nay, công nghệ bào chế mAbs đã được nghiên cứu và bắt đầu ứng dụng trong điều trị bệnh

tim mạch, mà điển hình và thành công nhất chính là các kháng thể đơn dòng PCSK9 hạ LDL-C máu chỉ định cho bệnh tim mạch do xơ vữa¹⁵. Về cơ bản, các thuốc dạng mAbs phát huy hiệu quả điều trị thông qua bốn cơ chế sau: 1) Kích hoạt phản ứng miễn dịch đối với các mô bất thường: Sau khi liên kết với "epitope" đích, mAbs làm trung gian gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, gây độc tế bào qua trung gian bổ thể hoặc ức chế trực tiếp các tín hiệu bất thường của tế bào đích; 2) Ức chế sự sống sót của các mô gây bệnh: mAbs liên kết với các yếu tố tăng trưởng và ngăn chặn sự hình thành mạch tại các mô bị tổn thương; 3) Ngăn chặn tín hiệu ức chế của tế bào tác động: Sự tương tác giữa thụ thể protein chết tế bào theo chương trình loại 1 (programmed cell death protein, PD-1) và phối tử của nó (PD-L1) dẫn đến rối loạn chức năng tế bào T, điều này có thể được khắc phục bằng một số mAbs nhất định thông qua việc chặn tín hiệu PD-1/PD-L1; 4) Kết hợp với các thuốc điều trị: mAbs gắn phóng xạ hoặc thuốc hóa trị liệu có thể giúp phân phối và giải phóng thuốc sau khi liên kết với các phân tử mục tiêu. Các đột biến tăng chức năng của gen PCSK9 được phát hiện là nguyên nhân gây chứng bệnh tăng cholesterol máu gia đình do làm giảm biểu hiện thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan, dẫn đến tăng LDL-C và bệnh tim mạch do xơ vữa. Alirocumab là mAbs ức chế PCSK9 đầu tiên được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration, FDA) phê duyệt dựa vào kết quả của thử nghiệm ODYSSEY OUTCOMES về hiệu quả giảm LDL-C và cải thiện kết cục lâm sàng tim mạch¹⁶. Ngoài ra, evolocumab là mAbs ức chế PCSK9 tiếp theo được chấp thuận sử dụng trên lâm sàng dựa trên hiệu quả giảm LDL-C và cải thiện kết cục lâm sàng thông qua thử nghiệm FOURIER¹⁷. Thuốc mAbs có tiềm năng lớn trong việc điều trị bệnh tim mạch, mAbs có tiềm năng trong điều trị bệnh tim mạch, nhưng cần lưu ý đến độ chính xác và hiệu quả, chi phí, nguy cơ phản ứng dị ứng và thời gian phát triển. Thực tế, thuốc mAbs thường có chi phí cao, làm cho chúng trở thành lựa chọn không phải lúc nào cũng khả thi cho mọi bệnh nhân. Điều quan trọng là các lo ngại liên quan đến nguy cơ phản ứng dị ứng. Mặc

dù alirocumab, evolocumab có dữ liệu an toàn ngắn hạn và trung hạn, nhưng vẫn cần thận trọng, chỉ định thận trọng và theo dõi cẩn thận trước khi có thêm các dữ liệu an toàn lâu dài, nhất là dữ liệu về phản ứng dị ứng- tương tác miễn dịch.

Peptide

Hiện nay, các peptide cũng có cho triển vọng ứng dụng lâm sàng điều trị bệnh tim mạch. ATRQ β -001, một loại vaccine peptide được làm từ thụ thể I của angiotensin II (AngII) người và các hạt virus giống phage Q β , ức chế con đường truyền tải AngII, có triển vọng điều trị tăng huyết áp và phình giãn động mạch chủ¹⁸. ATR12181, bản chất là phần ngoại bào của thụ thể angiotensin 1A (AT1A) cũng ghi nhận khả năng giảm huyết áp, làm giảm tổn thương ở tim và thận. Các thuốc hạ áp động mạch phổi dạng vaccin peptide có cơ chế ức chế thụ thể endothelin 1 như ETRQ β -002 cũng đang được nghiên cứu¹⁹. Điều đáng nói là mặc dù các thí nghiệm trên động vật đã cho thấy tác dụng tích cực nhưng cần thử nghiệm lâm sàng để kiểm tra tính an toàn và hiệu quả của các loại thuốc này.

Cytokine

Bên cạnh việc sử dụng mAbs đối kháng các cytokine gây viêm, các nhà nghiên cứu còn sử dụng một số cytokine có chức năng điều hòa miễn dịch để điều trị bệnh tim mạch. Tế bào T điều hòa có thể duy trì cân bằng nội môi miễn dịch và đóng một vai trò quan trọng trong việc sửa chữa cơ tim và xơ vữa động mạch. Interleukin-2 (IL-2) được tế bào T tiết ra để kích thích sự phát triển và biệt hóa của tế bào T. Các nghiên cứu trên mô hình chuột tiền lâm sàng chỉ ra rằng phức hợp IL-2/JES6-1 có thể làm tăng số lượng tế bào T điều hòa và cải thiện phân suất tống máu thất trái. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/IIa ngẫu nhiên, mù đôi, tăng liều, đối chứng giả dược, giai đoạn I/IIa đang được tiến hành cho thấy tiềm năng của IL-2 cho điều trị bệnh tim thiếu máu cục bộ và hội chứng vành cấp thông qua điều hòa cơ chế viêm và miễn dịch²⁰.

Ứng dụng công nghệ gen điều trị bệnh tim mạch

siRNA

siRNA là RNA dạng kép. Khi siRNA đi vào tế bào sẽ

liên kết bổ sung với RNA thông tin đích, từ đó RNA thông tin bị phân hủy, không thể tạo ra protein đích. Gần đây, inclisiran là thuốc siRNA được FDA chấp nhận sử dụng để giảm mức cholesterol thông qua phá hủy RNA thông tin của PCSK9, từ đó tăng khả năng gan loại bỏ LDL-C khỏi máu [21].

Antisense oligonucleotide (ASO)

ASO kết hợp với mRNA đích và ức chế biểu hiện gen (sản phẩm protein) thông qua hai cách sau: 1) Cách độc lập với RNaseH: Sau khi kết hợp với mRNA bổ sung, ASO ức chế dịch mã thông qua hiệu ứng chặn không gian. 2) Cách phụ thuộc RNaseH: Sau khi kết hợp với mRNA bổ sung, ASO tuyển dụng RNaseH để phân hủy mRNA. Gần đây, mipomersen là một ASO đã được sử dụng trong lâm sàng, có tác dụng giảm nồng độ mRNA của apo B100 (thành phần apolipoprotein của LDL và VLDL[very low-density lipoprotein]) thông qua cách phụ thuộc RNaseH, do đó giúp giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, và non-HDL-C (high-density lipoprotein-cholesterol) ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình²².

Công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR/Cas9

Công nghệ CRISPR/Cas9 sử dụng RNA dẫn hướng nhỏ nhân tạo để hướng dẫn Cas9 protease phá vỡ DNA, sau đó việc sửa chữa gen thông qua hoạt động loại bỏ đoạn gen bệnh lý và cấy ghép đoạn gen đích tùy mục đích sửa đổi DNA. Công nghệ này đang được nghiên cứu ứng dụng trong các bệnh cơ tim, rối loạn nhịp tim di truyền và tăng cholesterol máu gia đình²³. Trong bệnh cơ tim phì đại, công nghệ CRISPR/Cas9 được sử dụng để sửa chữa gen tại vị trí mục tiêu. Các tế bào somatic sửa chữa thông qua cơ chế NHEJ (non-homologous end joining), gây ra hiện tượng không nhắm mục tiêu. Với bệnh cơ tim giãn, phospholamban (PLN) tham gia vào quá trình cân bằng nội môi Ca⁺⁺. Chức năng PLN tăng cường sẽ làm giảm chức năng tim. Khi gen PLN được loại bỏ thông qua CRISPR/Cas9, chức năng tim có thể được cải thiện. CRISPR/Cas9 cũng có thể mang lại lợi ích trong điều trị tăng cholesterol máu gia đình thông qua sửa chữa gen mục tiêu PCSK9 bằng cách làm mất chức năng gen PCSK9, từ đó giảm nồng độ PCSK9 trong huyết tương, tăng biểu hiện LDLR trên

bề mặt gan, cuối cùng giúp giảm lượng cholesterol trong huyết tương. Trong bệnh amyloidosis có đột biến TTR, công nghệ CRISPR/Cas9 sẽ sửa chữa gen TTR có thể làm giảm nồng độ TTR trong huyết tương. Nói chung công nghệ CRISPR/Cas9 có triển vọng điều trị triệt để các bệnh lý tim mạch di truyền, mặc dù hiện nay mới là các bước nghiên cứu đầu tiên trên mô hình động vật. Tuy nhiên, cũng có một số lo ngại về khả năng gây đột biến không mong muốn của CRISPR/Cas9 có thể gây ra các đột biến không mong muốn. Hơn nữa, do công nghệ này vẫn đang trong giai đoạn hoàn thiện, quá trình sử dụng CRISPR/Cas9 để chỉnh sửa gen có thể xảy ra hiện tượng mất cân bằng gen, trong đó gen được sửa đổi có thể được sao chép nhiều hơn hoặc ít hơn so với những phiên bản khác. Điều này có thể gây ra hiệu ứng không mong muốn hoặc có thể tạo ra một loại tế bào mới có khả năng gây bệnh. Do đó, chúng ta sẽ cần chờ đợi thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng và kiểm tra an toàn để đảm bảo rằng việc sử dụng công nghệ này chính xác, mà không gây hại cho sức khỏe của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Ứng dụng công nghệ gen và protein trong lĩnh vực tim mạch không chỉ mang lại những cơ hội mới cho y học cá thể hóa bao gồm sàng lọc, phân loại nguy cơ và điều trị chính xác. Sự kết hợp giữa hồ sơ genomics và proteomics, cùng với sự phát triển của các thuốc và/hoặc liệu pháp mới không chỉ giúp chúng ta hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh bệnh tim mạch, mà còn mở ra cơ hội xây dựng chiến lược phòng ngừa và điều trị tối ưu cải thiện sức khỏe tim mạch trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2016.101
2. Li C, Pan Y, Zhang R, et al. Genomic Innovation in Early Life Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Circ Res.* 2023;132(12):1628-1647. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321999
3. Mokou M, Lygirou V, Vlahou A, Mischak H. Proteomics in cardiovascular disease: recent progress and clinical implication and implementation. *Expert Rev Proteomics.* 2017;14(2):117-136. doi:10.1080/14789450.2017.1274653
4. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;122(9):1302-1315. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310782
5. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146(8):e93-e118. doi:10.1161/CIR.0000000000001077
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J.* 2022;43(42):4468]. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2019;140(11):e649-e650] [published correction appears in *Circulation.* 2020;141(4):e60] [published correction appears in *Circulation.* 2020;141(16):e774]. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
8. Sopic M, Vilne B, Gerdt E, et al. Multiomics tools for improved atherosclerotic cardiovascular disease management. *Trends Mol Med.* 2023;29(12):983-995. doi:10.1016/j.molmed.2023.09.004
9. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(4):e000067. doi:10.1161/HCG.0000000000000067
10. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. *Eur Heart J.* 2023;44(18):1594-1607. doi:10.1093/eurheartj/ehad161

11. Haslam DE, Li J, Dillon ST, et al. Stability and reproducibility of proteomic profiles in epidemiological studies: comparing the Olink and SOMAscan platforms. *Proteomics*. 2022;22(13-14):e2100170. doi:10.1002/pmic.202100170
12. Ganz P, Heidecker B, Hveem K, et al. Development and Validation of a Protein-Based Risk Score for Cardiovascular Outcomes Among Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2016;315(23):2532-2541. doi:10.1001/jama.2016.5951
13. Williams SA, Ostroff R, Hinterberg MA, et al. A proteomic surrogate for cardiovascular outcomes that is sensitive to multiple mechanisms of change in risk. *Sci Transl Med*. 2022;14(639):eabj9625. doi:10.1126/scitranslmed.abj9625
14. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020;396(10253):758]. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X
15. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD011748. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub3
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
18. Zhang H, Liao M, Cao M, et al. ATRQ β -001 Vaccine Prevents Experimental Abdominal Aortic Aneurysms. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012341. doi:10.1161/JAHA.119.012341
19. Dai Y, Chen X, Song X, et al. Immunotherapy of Endothelin-1 Receptor Type A for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2567-2580. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.067
20. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):539-551. doi:10.1016/j.apsb.2018.03.001
21. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387
22. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):998-1006. doi:10.1016/S0140-6736(10)60284-X
23. Liu N, Olson EN. CRISPR Modeling and Correction of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2022;130(12):1827-1850. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.320496