

XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ CHO CÁC BỆNH LÝ ĐA GEN

CNSH. Nguyễn Duy Khang, ThS. Nguyễn Hữu Duy

IVF Vạn Hạnh

Xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (Preimplantation Genetic Testing – PGT) đã đạt được nhiều tiến bộ trong phát hiện các bệnh lý do bất thường nhiễm sắc thể và gen liên quan đến số lượng (PGT–A), cấu trúc nhiễm sắc thể (PGT–SR) và các rối loạn đơn gen (PGT–M). Bên cạnh đó, việc giải trình tự bộ gen người đã cho phép nghiên cứu cấu trúc di truyền của các bệnh thông thường: liên quan đến các rối loạn đa gen. Gần đây, xác định nguy cơ mắc bệnh đa gen đã được thực hiện trên phôi thông qua PGT. Tuy nhiên, phương pháp này làm gia tăng tranh cãi về đạo đức trong di truyền sinh sản.

ĐIỂM SỐ NGUY CƠ ĐA GEN

Di truyền đa gen

Di truyền đa gen là hình thức di truyền không tuân theo quy luật Mendel¹. Hầu hết các tính trạng ở người, bao gồm chiều cao, đặc điểm nhận thức và hành vi, cũng như các rối loạn và nguy cơ mắc bệnh không phải là kết quả của một biến thể hoặc gen đột biến mà là do sự tác động kết hợp của các biến thể di truyền khác nhau trong bộ gen¹¹.

Theo Tổ chức Y tế Thế Giới (2016), 4 trong số 5 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu là các bệnh không truyền nhiễm (bệnh tim, thiếu máu cục bộ, đột quỵ, tắc nghẽn phổi mãn tính, chứng sa sút trí tuệ). Hầu hết các bệnh mạn tính và rối loạn phức tạp này do

nhiều yếu tố, có liên quan đến di truyền đa gen và ảnh hưởng của môi trường^{1,5}. Thêm vào đó, nguy cơ mắc bệnh đa gen trên toàn thế giới cao hơn gấp mười lần so với bệnh đơn gen⁹.

Nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (Genome – Wide Association Studies – GWAS)

Đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphism – SNP) là sự thay thế của một cặp nucleotide tại một vị trí trong trình tự DNA nhất định (ví dụ: C nucleotide được thay thế bằng T) (Hình 1). Mỗi SNP có thể liên quan đến thay đổi nhỏ về nguy cơ mắc một hoặc nhiều bệnh phổ biến. Vì mỗi SNP chỉ tạo ra một biến dị nhỏ trong nguy cơ mắc bệnh, cần sự kết hợp của nhiều SNP để tạo mô hình đánh giá rủi ro cho từng cá nhân một cách có ý nghĩa¹¹.

Nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (Genome–Wide Association Studies – GWAS) là phương pháp nghiên cứu nhằm xác định mối tương quan về mặt thống kê của một locus với một tính trạng hoặc một bệnh nhất định (chẳng hạn như tim mạch, tiểu đường, huyết áp...). Để đánh giá nguy cơ mắc bệnh cho từng cá nhân, bộ dữ liệu GWAS được thu nhận, bao gồm các đặc điểm lâm sàng và hồ sơ SNP của quần thể nghiên cứu. Quần thể nghiên cứu được chia

thành hai nhóm, gồm những người mang bệnh (nhóm nghiên cứu) và không mang bệnh (nhóm đối chứng). Cả hai nhóm được xác định kiểu gen để tìm các biến thể xuất hiện thường xuyên hơn ở những người mắc bệnh hoặc mang một đặc điểm cụ thể cần khảo sát so với nhóm đối chứng. Sự khác biệt về SNP được kiểm tra để xác định SNP nào gây tăng hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh. GWAS đã làm sáng tỏ bản chất đa gen của các bệnh thông thường. Hàng trăm đến hàng nghìn locus bộ gen có mối liên hệ chặt chẽ với bất kỳ bệnh hoặc đặc điểm đã được xác định⁶. (Hình 1)

Điểm số nguy cơ đa gen

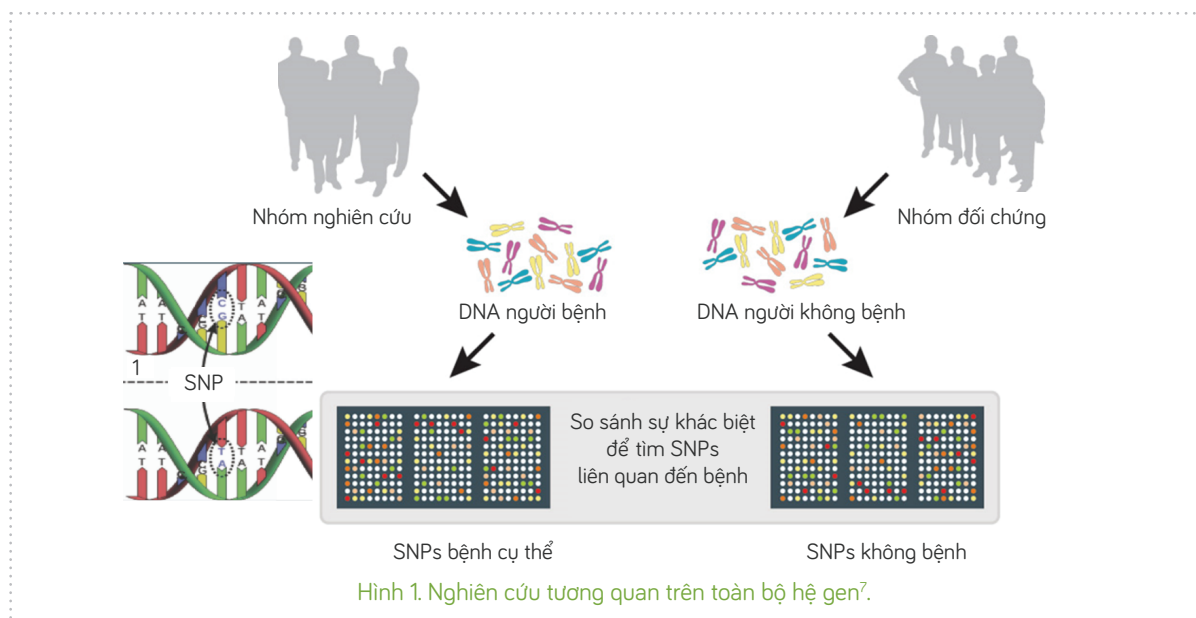
Điểm số nguy cơ đa gen (Polygenic risk score – PRS) ước tính tác động tích lũy của nhiều biến thể di truyền có khả năng phát triển thành một tình trạng đa gen nhất định. Qua đó, giúp đánh giá mức độ nhạy cảm của cá nhân đối với các bệnh lý phức tạp, chẳng hạn như tăng huyết áp hoặc đái tháo đường. PRS phân tích bộ gen để đánh giá khả năng mắc phải hoặc phát triển một tính trạng cụ thể của từng người bằng cách phân tầng mỗi cá nhân vào nhóm có nguy cơ thấp hoặc

cao¹¹. Quá trình này đòi hỏi phải biết gen nào liên quan đến tính trạng quan tâm và biến thể nào của những gen này làm tăng hoặc giảm sự biểu hiện bệnh. Do đó, tính toán PRS được lấy từ dữ liệu của GWAS⁵.

Sự phát triển của PRS đòi hỏi phải nghiên cứu di truyền học và đặc điểm hàng triệu người. Hầu hết các nghiên cứu đánh giá PRS để phát hiện nguy cơ mắc bệnh đều sử dụng giá trị AUC (area under the curve). Chỉ số AUC dùng để so sánh độ chính xác của phương pháp. Phương pháp có chỉ số AUC (từ 0,5 – 1,0) cao hơn thì độ chính xác cao hơn. Điểm số trên 0,9 được coi là “xuất sắc” và 0,7 – 0,8 là “chấp nhận được”. Ví dụ, nếu một xét nghiệm cụ thể có AUC là 72%, thì có 72% khả năng xác định chính xác đối tượng mắc bệnh⁵. Các thuật toán PRS cho nhiều tính trạng lâm sàng đã được phát triển, xác nhận và công bố (Bảng 1). Qua đó, thúc đẩy các biện pháp can thiệp và phòng ngừa sớm¹.

XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ CHO CÁC RỐI LOẠN ĐA GEN

PGT đã trở thành một phương pháp phổ biến nhằm lựa chọn phôi nguyên bội



Bảng 1. Thống kê chỉ số AUC hiện tại đối với một số bệnh phức tạp (Nathan, 2019).

Bệnh	AUC
Đái tháo đường loại 1	0,85 – 0,92
Đái tháo đường loại 2	0,72
Bệnh động mạch vành	0,81
Bệnh rung nhĩ	0,77
Đau tim	0,56 – 0,6
Ung thư vú	0,63
Ung thư tế bào hắc tố	0,58
Ung thư tuyến tiền liệt	0,646
Ung thư tinh hoàn	0,65
Ung thư biểu mô tế bào đáy	0,631

để chuyển, đồng thời, tránh những phôi bị khiếm khuyết đơn gen và cấu trúc nhiễm sắc thể.

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy nguy cơ mắc bệnh mãn tính như ung thư và tim mạch cao hơn ở bệnh nhân vô sinh². Tổ chức Y tế Thế giới ước tính rằng khoảng 1% trẻ sơ sinh mắc chứng rối loạn đơn gen, trong khi 15 – 25% dân số sẽ tử vong sớm do các bệnh không lây nhiễm, chủ yếu bắt nguồn từ các rối loạn đa gen¹⁰. Tình trạng đa gen xuất hiện với tỷ lệ cao hơn nhiều so với bệnh đơn gen. Hầu hết các rối loạn đa gen biểu hiện ở tuổi trưởng thành ngoại trừ các bệnh khởi phát sớm như đái tháo đường loại 1⁸. Do đó, PGT cho các bệnh lý đa gen (Preimplantation Testing for Polygenic Disease – PGT-P) đã được nghiên cứu và phát triển trong thụ tinh ống nghiệm.

PGT-P được sử dụng như một công cụ sàng lọc đồng thời nhiều bệnh đa gen phổ biến, mục đích nhằm xác định nguy cơ trẻ sinh ra có mắc một bệnh lý cụ thể nào hay không. Trong PGT-P, phôi được phân tích di truyền bằng các công nghệ như microarrays hoặc giải trình tự SNP. Hàng trăm ngàn SNP

của mẫu sinh thiết phôi được thống kê để tạo chỉ số PRS cho từng phôi đối với bệnh hoặc đặc điểm quan tâm. Mỗi công cụ dự đoán PGT-P được đào tạo trên một hệ thống dữ liệu lớn¹².

Bên cạnh đó, nguy cơ mắc bệnh được điều chỉnh theo giới tính của phôi và tiền sử bệnh của gia đình. Đối với hầu hết các tình trạng đa gen, nguy cơ mắc bệnh còn bị ảnh hưởng bởi môi trường và các yếu tố không di truyền khác. PGT-P không giải quyết yếu tố này như là một phần của phân tích. Tuy nhiên, hiện nay, có thể dự đoán chính xác một số bệnh phổ biến bằng cách sử dụng thông tin di truyền. Gần đây, các nghiên cứu đã chứng minh khả năng đạt được độ chính xác trong việc xác định kiểu gen từ bộ gen của phôi tiền làm tổ như đã đạt được khi xét nghiệm DNA từ người trưởng thành. Do đó, việc dự đoán bệnh đa gen ở người trưởng thành giờ đây có thể đạt được trên phôi tiền làm tổ⁸.

Vì thế, kết quả PGT-P dựa trên PRS của từng đặc điểm bệnh cụ thể. Việc sử dụng phương pháp này cho phép so sánh rủi ro bệnh tật tổng thể giữa các phôi. Qua đó, bệnh nhân có thể lựa chọn ưu tiên chuyển phôi có chỉ số nguy cơ thấp nhất⁵. Do đó, nếu PGT-P được ứng dụng rộng rãi thì có thể giảm bớt gánh nặng cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe, vì trẻ sinh ra có PRS thấp hơn (ví dụ: bệnh nhân mắc bệnh tim hoặc ung thư). Hơn nữa, bằng cách cải thiện sức khỏe của trẻ, gánh nặng chăm sóc về tinh thần và tài chính của cha mẹ cũng được giảm bớt⁶.

Tuy nhiên, PGT-P là một công cụ sàng lọc, được thiết kế để ước tính rủi ro, không phải là một xét nghiệm chẩn đoán. PRS không đảm bảo việc trẻ sinh ra có hay không có mắc bệnh. Mặt khác, PGT-P không có khả năng phát hiện các nguyên nhân gây bệnh đơn gen, vi mất đoạn nhiễm sắc thể và lệch bội¹⁰.

ỨNG DỤNG VÀ HẠN CHẾ CỦA KỸ THUẬT PGT-P

Ứng dụng

Ứng dụng lâm sàng đầu tiên của PGT với các bệnh đa gen được công bố vào năm 2019¹⁰. Việc phát triển kỹ thuật này đòi hỏi một số phát triển chính: đầu tiên, sự sẵn có của dữ liệu toàn bộ hệ gen ở cấp độ dân số với kiểu hình lâm sàng tương ứng. Thứ hai, khả năng thực hiện của dự án dự đoán chính xác hệ gen của những tình trạng phức tạp ở người. Thứ ba, khả năng thu nhận và đánh giá bộ gen của phôi có độ chính xác tương đương khi thực hiện ở người trưởng thành. Thứ tư, khả năng giảm đáng kể PRS cho trẻ sau sàng lọc di truyền⁹.

Tại Hoa Kỳ, nhiều trung tâm đã thực hiện sàng lọc phôi với mục đích “xác định phôi khỏe nhất” bằng PGT-P. Phôi được thực hiện PGT-P để tránh các rối loạn di truyền (ví dụ bệnh Tay-Sachs hoặc xơ nang) và tránh mắc các đặc điểm khiếm khuyết như cha, mẹ (điếc, loạn sản sụn). Ngoài ra, PGT-P dùng để sàng lọc hơn 25 bệnh lý phổ biến như đái tháo đường loại 1 và 2, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt và tinh hoàn, bệnh động mạch vành, tăng cholesterol máu, tăng huyết áp và tâm thần phân liệt, thiếu năng trí tuệ, Alzheimer (Hình 2)¹¹. Các nghiên cứu ứng dụng lâm sàng PGT-P cho thấy độ chính xác của chẩn đoán đái tháo đường loại 1 là 94% và giúp giảm nguy cơ mắc bệnh từ 45 – 72%

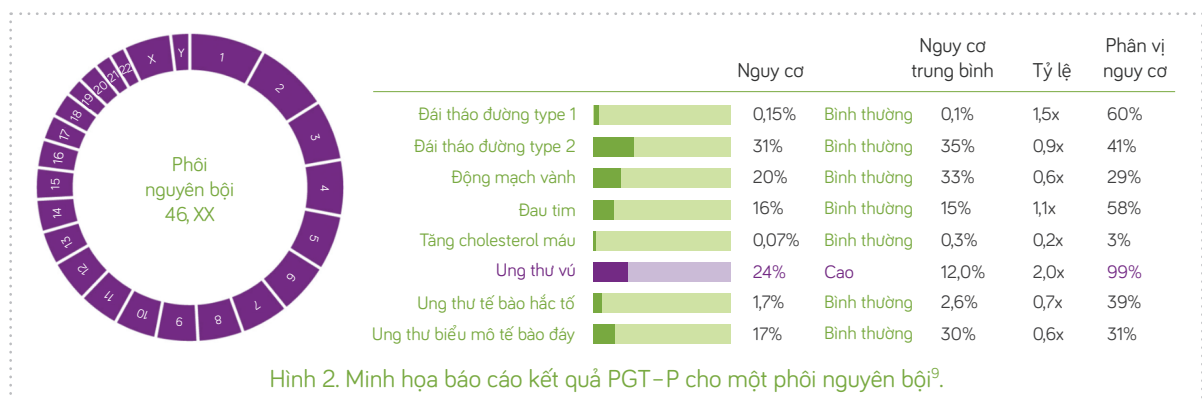
trong các gia đình có người bị bệnh¹⁰.

Em bé đầu tiên ra đời từ kỹ thuật PGT-P được báo cáo vào năm 2021, một bé gái tên Aurea. Trong chu kỳ điều trị thụ tinh ống nghiệm này, 33 phôi tiền làm tổ được sinh thiết và bệnh nhân được chuyển phôi có kết quả di truyền tốt nhất nhằm tránh các bệnh như ung thư vú, đái tháo đường, bệnh tim và tâm thần phân liệt⁴.

Hạn chế trong ứng dụng lâm sàng PGT-P

Việc ứng dụng PGT-P có thể gặp khó khăn hơn so với các phương pháp PGT đang được triển khai như PGT-A, PGT-M và PGT-SR vì những lo ngại về mặt đạo đức và kỹ thuật^{1,3,11}.

- Kết quả PRS không đưa ra chẩn đoán, thay vào đó là đưa ra dự đoán thống kê về gia tăng nguy cơ lâm sàng mắc bệnh. Chỉ số PRS cao cũng có thể không bao giờ phát triển bệnh. Tương tự, những người có PRS thấp vẫn có thể phát triển bệnh.
- PRS được tính toán dựa vào GWAS của một quần thể dân số xác định. Hầu hết các nghiên cứu về di truyền học của người được tiến hành ở châu Âu. Do đó, khi áp dụng cho người không có nguồn gốc từ châu Âu thì khả năng dự đoán không hiệu quả.
- Các tình trạng phức tạp được xác định bởi sự tương tác giữa kiểu gen và các yếu tố môi trường. Môi trường của những người



tham gia nghiên cứu GWAS không giống với bối cảnh môi trường của bệnh nhân lựa chọn thực hiện PGT-P. Do đó, lợi ích từ xét nghiệm này có thể khác biệt.

– Tính đa hiệu của gen (pleiotropy) là một biến thể di truyền có thể ảnh hưởng đến nhiều tính trạng. Phần lớn mối quan hệ giữa các biến thể di truyền và các tính trạng vẫn chưa được làm rõ. Phôi được lựa chọn nhằm tránh một bệnh cụ thể, có thể kéo theo sự lựa chọn không chủ ý cho một đặc điểm không mong muốn.

– Trong một chu kỳ IVF, số lượng phôi hữu dụng có khả năng thực hiện PGT còn hạn chế. Nếu tất cả các phôi đều gia tăng nguy cơ mắc một tình trạng nào đó (ví dụ: một phôi có 30% nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường loại 2 nhưng rủi ro tối thiểu đối với Alzheimer, trong khi một phôi khác chỉ có 3% nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường loại 2 nhưng 20% nguy cơ mắc bệnh Alzheimer ở tuổi 75) dẫn đến khó khăn khi đưa ra quyết định phôi ưu tiên chuyển và gây lo lắng cho bệnh nhân. Do đó, có thể gây ra lãng phí các phôi hữu dụng.

– Việc lựa chọn phôi theo khía cạnh tính trạng làm nảy sinh vấn đề không bình đẳng, có thể gây trầm trọng thêm sự phân biệt chủng tộc có ưu thế sinh học, tạo ra “những đứa trẻ được thiết kế”.

Do đó, theo Hiệp hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (2022), lợi ích lâm sàng của PRS vẫn ở mức rất thấp và không được ủng hộ trong thực hành lâm sàng do những thay đổi về môi trường và chưa chứng minh liệu có cải thiện kết quả lâm sàng hay không. Bên cạnh đó, nhiều vấn đề đạo đức và ý nghĩa xã hội chưa được giải quyết khi sinh thiết phôi với mục đích duy nhất là lựa chọn phôi theo PRS^[6]. Mặc dù công nghệ này có thể hữu ích cho nhiều bệnh nhân nhưng cần được xác nhận tính hợp lệ và cân nhắc quan trọng về

mặt đạo đức. Bên cạnh đó, do sự phức tạp của xét nghiệm PRS, Hiệp hội Di truyền Y học Hoa Kỳ (2023) nhận định PGT-P không phù hợp sử dụng trong lâm sàng tại thời điểm hiện tại¹.

KẾT LUẬN

Vô sinh là một mối lo ngại sức khỏe cộng đồng, đang ngày càng gia tăng, cũng như tỷ lệ tử vong sớm do bệnh đa gen trên toàn cầu. Ứng dụng ban đầu của PGT-P có thể rất phù hợp cho bệnh nhân vô sinh do có nguy cơ mắc bệnh tim mạch, ung thư, tiểu đường cao hơn. Bằng cách kết hợp sức mạnh của trí tuệ nhân tạo, ngân hàng sinh học (biobank), công nghệ di truyền phân tử tiên tiến nhất, việc ứng dụng PGT-P có thể là một phương pháp giúp giảm tỷ lệ bệnh tật ở người². PGT-P có thể được sử dụng để chọn phôi ưu tiên chuyển nhằm giảm nguy cơ sinh bé với kiểu hình lâm sàng nghiêm trọng. Vì vậy, cần xác định rõ bệnh hoặc đặc điểm nào và ai sẽ đưa ra quyết định chọn phôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abu – El – Hajja, Aya, et al. (2023), "The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)", *Genetics in Medicine*. 25(5), p. 100803.
2. Cedars, Marcelle I, et al. (2017), "The sixth vital sign: what reproduction tells us about overall health. Proceedings from a NICHD/CDC workshop". 2017(2), p. hox008.
3. Forzano, Francesca, et al. (2022), "The use of polygenic risk scores in pre – implantation genetic testing: an unproven, unethical practice", *European Journal of Human Genetics*. 30(5), pp. 493 – 495.
4. Kamenova, Kalina and Haidar, Hajar %J Voices in Bioethics (2022), "The first baby born after polygenic embryo screening: Key issues through the lens of experts and science reporters". 8.
5. Munday, Sarah and Savulescu, Julian (2021), "Three models for the regulation of polygenic scores in reproduction", *Journal of Medical Ethics*. 47(12), pp. e91 – e91.
6. Polyakov, Alex, et al. (2022), "Polygenic risk score for embryo selection—not ready for prime time", *Human Reproduction*. 37(10), pp. 2229 – 2236.
7. Sukhumsirichart, Wasana (2018), "Polymorphisms", *Genetic diversity and disease susceptibility*, IntechOpen.
8. Treff, Nathan R, et al. (2020), "Preimplantation genetic testing for polygenic disease relative risk reduction: evaluation of genomic index performance in 11883 adult sibling pairs", *Genes*. 11(6), p. 648.
9. Treff, Nathan R, et al. (2020), "Preimplantation genetic testing: preimplantation genetic testing for polygenic disease risk", *Reproduction*. 160(5), pp. A13 – A17.
10. Treff, Nathan R, et al. (2019), "Validation of concurrent preimplantation genetic testing for polygenic and monogenic disorders, structural rearrangements, and whole and segmental chromosome aneuploidy with a single universal platform". 62(8), p. 103647.
11. Turley, Patrick, et al. (2021), "Problems with using polygenic scores to select embryos", *New England Journal of Medicine*. 385(1), pp. 78 – 86.
12. Wang, Louise, et al. (2022), "Performance of polygenic risk scores for cancer prediction in a racially diverse academic biobank". 24(3), pp. 601 – 609.