



CK.0000070968

BỘ Y TẾ

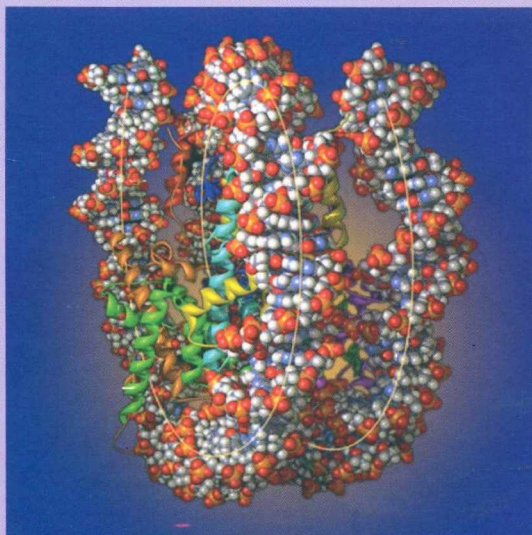
DI TRUYỀN Y HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA)

Chủ biên :

GS. TS. TRỊNH VĂN BẢO

PGS. TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

GUYÊN
LIỆU

BỘ Y TẾ

DI TRUYỀN Y HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA)

Mã số: Đ.01.X.10

(Tái bản lần thứ tư)

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Chỉ đạo biên soạn:

CỤC KHOA HỌC CÔNG NGHỆ VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

GS.TS. TRỊNH VĂN BẢO

PGS.TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG

Những người biên soạn:

GS.TS. TRỊNH VĂN BẢO

PGS.TS. PHAN THỊ HOAN

PGS.TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG

TS. HOÀNG THỊ NGỌC LAN

PGS.TS. TRẦN THỊ LIÊN

PGS.TS. TRẦN ĐỨC PHẤN

PGS.TS. PHẠM ĐỨC PHÙNG

TS. NGUYỄN VĂN RỰC

TS. NGUYỄN THỊ TRANG

Thư ký biên soạn:

PGS.TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THẨM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

Lời giới thiệu

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo **Bác sĩ đa khoa**. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách **DI TRUYỀN Y HỌC** được biên soạn dựa vào chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các tác giả **GS.TS. Trịnh Văn Bảo**, PGS.TS. Phan Thị Hoan, PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương, TS. Hoàng Thị Ngọc Lan, PGS.TS. Trần Thị Liên, PGS.TS. Trần Đức Phấn, PGS.TS. Phạm Đức Phùng, TS. Nguyễn Văn Rực, TS. Nguyễn Thị Trang biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách **DI TRUYỀN Y HỌC** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định năm 2007. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; Cảm ơn GS.TS. Trương Đình Kiệt, TS. Nguyễn Trần Chiến đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau sách được hoàn thiện hơn.

CỤC KHOA HỌC CÔNG NGHỆ VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Lời nói đầu

Để đáp ứng yêu cầu của Y học, bên cạnh cuốn Các nguyên lý sinh học, Bộ môn Y Sinh học – Di truyền Đại học Y Hà Nội đã soạn thảo cuốn sách Di truyền Y học. Nội dung cuốn sách Di truyền Y học biên soạn theo khung chương trình đào tạo của Bộ Giáo dục – Đào tạo và Bộ Y tế. Nội dung cuốn sách này nhằm cung cấp kiến thức cho các học viên theo chương trình đào tạo bác sĩ đa khoa.

Di truyền Y học trong các năm qua đã phát triển rất nhanh cả về chiều rộng lẫn chiều sâu; nội dung và kiến thức của Di truyền Y học đã thâm nhập vào hầu hết các chuyên ngành của Y học, vì vậy trong cuốn sách này chúng tôi chỉ đề cập đến những vấn đề có tính chất nguyên lý của Di truyền Y học, kèm theo một số ví dụ để minh họa.

Sách biên soạn gồm 12 chương, mỗi chương được trình bày theo các đề mục; mỗi chương tương ứng với 2 đến 4 tiết giảng; mỗi bài đều có mục tiêu và phân tự lượng giá để giúp cho học viên tập trung vào những nội dung cơ bản nhất cần học.

Cuốn sách Di truyền Y học xuất bản lần này chủ yếu là dành cho đào tạo bác sĩ đa khoa và cũng là tài liệu tham khảo cho các đối tượng đào tạo cử nhân: điều dưỡng, kỹ thuật y học, y tế công cộng.... Sách cũng được dùng làm tài liệu ôn tập cho các đối tượng thi tuyển sau đại học: nghiên cứu sinh, cao học, bác sĩ chuyên khoa.

Các tác giả tham gia viết cuốn sách này là các giáo sư, phó giáo sư, các giảng viên lâu năm chuyên ngành Y Sinh học – Di truyền, đặc biệt là cố GS.TS. Trịnh Văn Bảo đã có công lớn về chủ biên và biên soạn cuốn sách này.

Trong khi biên soạn cuốn sách này, chúng tôi đã cập nhật và sử dụng những kiến thức mới, những thành tựu đã đạt được của Di truyền học nói chung và Di truyền Y học nói riêng. Tuy nhiên, cuốn sách chắc chắn còn chưa đáp ứng được yêu cầu nhiều mặt của bạn đọc, có thể có chỗ cần sửa, cần bổ sung, rất mong sự góp ý của bạn đọc và đồng nghiệp.

Thay mặt ban biên soạn

PGS.TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG
TRƯỞNG BỘ MÔN Y SINH HỌC – DI TRUYỀN
ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

MỤC LỤC

LỜI GIỚI THIỆU	3
LỜI NÓI ĐẦU	4
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	8

Chương 1

LƯỢC SỬ – NỘI DUNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI (GS.TS. Trịnh Văn Bảo, PGS.TS. Phan Thị Hoan)

1. Lược sử của di truyền y học	9
2. Nội dung của di truyền học người	11
3. Phương pháp nghiên cứu của di truyền y học	16
Tự lượng giá	23

Chương 2

NHIỄM SẮC THỂ VÀ BỆNH HỌC NHIỄM SẮC THỂ (GS.TS. Trịnh Văn Bảo, PGS.TS. Phan Thị Hoan, TS. Nguyễn Văn Rực)

NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI	24
1. Sơ lược lịch sử nghiên cứu Nhiễm sắc thể của người	24
2. Phương pháp xét nghiệm nhiễm sắc thể của người	25
3. Đặc điểm bộ nhiễm sắc thể của người	27
Tự lượng giá	34
BỆNH HỌC NHIỄM SẮC THỂ	34
1. Bệnh do rối loạn nhiễm sắc thể thường	34
2. Bệnh do rối loạn nhiễm sắc thể giới tính	45
Tự lượng giá	58

Chương 3

MỘT SỐ KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ ỨNG DỤNG TRONG Y HỌC (PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương, TS. Hoàng Thị Ngọc Lan)

1. Tách chiết và điện di ADN	59
2. Phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction: PCR)	61
3. Xác định trình tự nucleotid trong phân tử ADN (Sequencing)	62
4. Enzym giới hạn và chức năng của enzym giới hạn	65
5. Lai acid nucleic	67
6. Hiện tượng đa hình về chiều dài của các đoạn ADN do enzym giới hạn tạo nên (Restriction fragment length polymorphisms: RFLP)	72
7. Dấu ấn ADN (DNA Fingerprinting)	73
Tự lượng giá	74

Chương 4

BỘ GEN CỦA NGƯỜI

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo), PGS.TS. Phạm Đức Phùng, TS. Phan Thị Hoan)

1. Bộ gen là gì? Ý nghĩa của việc dựng bản đồ gen người	75
2. Đặc điểm bộ gen của người	76
3. Một số phương pháp xác định bản đồ di truyền và bản đồ hình thể	79
4. Cách ghi trong bản đồ gen	86
5. Xác định trình tự nucleotid của ADN trong lập bản đồ gen người	86
6. Dự án bộ gen người	87
Tự lượng giá	89

Chương 5

DI TRUYỀN PHÂN TỬ CỦA CÁC BỆNH Ở NGƯỜI

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo), TS. Nguyễn Thị Trang)

BỆNH HEMOGLOBIN VÀ RỐI LOẠN CÁC YẾU TỐ ĐỒNG MÁU	90
1. Mô hình cấu trúc và điều chỉnh biểu hiện gen của một gen tiêu biểu ở người	90
2. Bệnh của hemoglobin	93
3. Đột biến gen gây rối loạn các yếu tố đồng máu	104
Tự lượng giá	109
BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH	110
1. Hậu quả chung do thiếu hụt enzym	110
2. Một số bệnh rối loạn chuyển hoá	112
Tự lượng giá	133

Chương 6

DI TRUYỀN ĐƠN GEN

(PGS.TS. Trần Thị Liên, PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương)

1. Phân loại các nhóm bệnh do rối loạn vật chất di truyền gây nên	134
2. Các tính trạng và các rối loạn di truyền kiểu Mendel	135
Tự lượng giá	163

Chương 7

DI TRUYỀN NHÓM MÁU – CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA HỆ THỐNG

KHÁNG NGUYÊN BẠCH CẦU NGƯỜI

(PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương, PGS.TS. Trần Thị Liên)

1. Di truyền nhóm máu	165
2. Cơ sở di truyền của Hệ thống kháng nguyên bạch cầu người – HLA	175
Tự lượng giá	178

Chương 8

DI TRUYỀN ĐA GEN VÀ DI TRUYỀN ĐA NHÂN TỐ Ở NGƯỜI

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo), PGS.TS. Trần Đức Phấn, PGS.TS. Trần Thị Liên)

1. Khái niệm và định nghĩa	179
----------------------------------	-----

2. Đặc điểm của di truyền đa nhân tố	184
3. Một số bệnh, tính trạng di truyền đa gen ở người	186
4. Một số tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố	188
5. Bằng chứng về vai trò di truyền và vai trò môi trường trong di truyền đa nhân tố	196
6. Dự báo nguy cơ tái hiện bệnh ở thế hệ sau	199
Tự lượng giá	200

Chương 9

BẤT THƯỜNG BẨM SINH

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo, PGS.TS. Phan Thị Hoan, PGS.TS. Trần Đức Phấn)

1. Khái niệm về bất thường bẩm sinh	201
2. Phân loại bất thường bẩm sinh	203
3. Nguyên nhân phát sinh Bất thường bẩm sinh	205
4. Cơ chế bất thường bẩm sinh	208
5. Các giai đoạn phát sinh Bất thường bẩm sinh	210
Tự lượng giá	211

Chương 10

DI TRUYỀN UNG THƯ

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo, PGS.TS. Trần Thị Liên, TS. Hoàng Thị Ngọc Lan)

1. Ung thư: Nhóm bệnh rối loạn vật chất di truyền	212
2. Nguyên nhân phát sinh ung thư	215
3. Các cơ chế phát sinh ung thư	217
Tự lượng giá	227

Chương 11

DI TRUYỀN HỌC QUẦN THỂ NGƯỜI

(PGS.TS. Phạm Đức Phùng, TS. Hoàng Thị Ngọc Lan)

1. Sự đa hình của các quần thể	228
2. Các nhân tố ảnh hưởng lên tần số các alen	232
Tự lượng giá	235

Chương 12

TƯ VẤN DI TRUYỀN

(GS.TS. Trịnh Văn Bảo, PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương)

1. Sàng lọc bệnh, tật di truyền (genetic screening)	236
2. Chẩn đoán trước sinh	239
3. Tư vấn di truyền (genetic counseling)	241
4. Phòng bệnh, tật di truyền	248
5. Điều trị bệnh, tật di truyền	249
Tự lượng giá	256

TÀI LIỆU THAM KHẢO	257
--------------------------	-----

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

NST	Nhiễm sắc thể
ADN	Acid deoxyribonucleic
ARN	Acid ribonucleic
Hb	Hemoglobin
PCR	(Polymerase chain reaction): phản ứng chuỗi polymerase
FISH	(Fluorescence in situ hybridization): lai tại chỗ huỳnh quang
PHA	Phytohemagglutinin
IQ	(Intelligence quotient): chỉ số trí tuệ
TDF	(Testis determining factor) yếu tố biệt hóa tinh hoàn (gen biệt hóa tinh hoàn)
HLA	(Human leukocyte antigen) kháng nguyên bạch cầu người
Nu	Nucleotid
BTBS	Bất thường bẩm sinh
CPTTT	Chậm phát triển tâm thần

Chương 1

LƯỢC SỬ – NỘI DUNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI

MỤC TIÊU

- 1. Nêu được lược sử phát triển của di truyền học người.*
- 2. Nêu được các nội dung của di truyền học người.*
- 3. Trình bày được các phương pháp nghiên cứu di truyền học người.*

1. LƯỢC SỬ CỦA DI TRUYỀN Y HỌC

1.1. Giai đoạn mở đầu

Năm 1839, Schleiden và Schwann đề xuất học thuyết tế bào với một nội dung quan trọng: "Mọi sinh vật đều được cấu tạo bởi tế bào", đó chính là nền tảng chung cho di truyền học nói chung, và cho di truyền học người nói riêng.

Năm 1865, Mendel khi báo cáo về các quy luật di truyền cơ bản dựa trên các thực nghiệm của mình đã đề cập đến nhân tố di truyền. Các quy luật di truyền của Mendel đã trở thành quy luật di truyền chung của mọi sinh vật, và các tính trạng được di truyền theo các quy luật đó được gọi là di truyền theo Mendel (Mendelian Inheritance).

Năm 1910, Morgan và các đồng nghiệp đã xác định: nhân tố di truyền mà Mendel đã đề cập chính là các gen xếp dọc thành hàng trên nhiễm sắc thể (NST) và tạo thành các nhóm liên kết, các gen chi phối sự hình thành tính trạng theo các quy luật khác nhau.

1.2. Lược sử của di truyền tế bào

Năm 1882, Walther Flemming, nhà di truyền học tế bào người Úc đã đưa ra hình ảnh minh họa đầu tiên về NST của người và đưa ra khái niệm phân bào nguyên nhiễm.

Năm 1888, Waldelayer là người đầu tiên đưa ra khái niệm NST.

Năm 1912, Winiwarter kết luận nam có 47 NST và nữ có 48 NST.

Năm 1923, Painter phân tích NST từ tinh hoàn của người đã có kết luận rằng: người có 48 NST, ông cũng đề xuất cơ chế NST giới X và Y ở người.

Năm 1924, Levitsky đã đề xuất công thức karyotyp để xếp bộ NST người.

Năm 1956, Tjio và Levan đã nuôi cấy tế bào thai người và xác định chính xác số lượng NST của người là $2n = 46$.

1.3. Lược sử phát triển của di truyền phân tử

Năm 1885, Naegeli đã đề cập đến yếu tố di truyền qua tế bào chất.

Năm 1902, Garrod trình bày về bệnh alcapton niệu, một bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, sau đó cùng với Bateson, Garrod xác định bệnh này di truyền lặn theo kiểu Mendel. Đó là bệnh đầu tiên được xác định di truyền đơn gen.

Hệ nhóm máu ABO của người được Landsteiner phát hiện năm 1900. Năm 1908, Ottenburg và Epstein xác định hệ nhóm máu này di truyền đơn gen theo quy luật Mendel.

Năm 1911, Wilson xác định gen gây tật mù màu trên NST X, đây là gen đầu tiên của người được xác định vị trí.

Năm 1944, Avery đã chứng minh được chính ADN (acid deoxyribonucleic) là vật liệu mang thông tin di truyền trong hiện tượng chuyển thể của vi khuẩn.

Năm 1948, Gibson phát hiện enzym bất thường đầu tiên di truyền lặn NST thường: đó là enzym reductase trong bệnh methemoglobin (MetHb). Cho đến nay đã biết hơn 200 enzym bất thường.

Năm 1949, Pauling cho rằng bệnh hồng cầu hình liềm liên quan với một protein bất thường. Đề xuất của Pauling được Ingram minh chứng vào năm 1956 khi tác giả tìm ra cấu tạo bất thường của chuỗi polypeptid tạo nên Hb. Đây là dẫn chứng đầu tiên về đột biến gen cấu trúc dẫn đến sự thay đổi trình tự của acid amin trong phân tử protein. Đến năm 1959 chỉ mới biết có hai Hb bất thường, cho đến nay hơn 400 dạng Hb bất thường được biết.

Năm 1953, Watson và Crick đề xuất mô hình chuỗi xoắn kép của phân tử ADN.

Năm 1957, Kornberg phát hiện ADN polymerase.

Năm 1961, Marmure và Doty phát hiện hiện tượng hồi tính (renaturation) của ADN.

Năm 1962, Arber lần đầu tiên cung cấp những dẫn chứng về sự có mặt của enzym cắt (Restriction Enzyme).

Năm 1967, Gellert phát hiện enzym nối ADN (DNA ligase).

Năm 1972–1973, kỹ thuật tạo gen đơn dòng (DNA cloning) được phát hiện trong các phòng thí nghiệm của Boyer, Cohen, Berg...

Năm 1975, Sounthern thực hiện kỹ thuật lai chuyển gel (gel transfer hybridization) để dò tìm đoạn ADN đặc hiệu.

Năm 1975–1977, Sanger, Maxam và Gilberg phát hiện các phương pháp để xác định trình tự nucleotid (DNA sequencing).

Năm 1981, Palmiter và Brinster thực hiện chuyển gen ở chuột; Spradling và Rubin thực hiện chuyển gen ở ruồi giấm.

Năm 1985, Mullis và cộng sự đề xuất kỹ thuật nhân đoạn ADN invitro (Polymerase chain reaction).

Con người với 46 NST, có số lượng gen rất lớn. Sự sắp xếp của các gen trên 46 NST đã được thông báo ở các hội nghị quốc tế về dựng bản đồ gen của người viết tắt là HGM (Human Gene Mapping).

Ngày 12 – 2 – 2001, hầu như toàn bộ trình tự bộ gen của người đã được xác định.

2. NỘI DUNG CỦA DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI

Cũng như ở các sinh vật khác, di truyền học người quan sát nghiên cứu ở hai mức độ: tế bào, phân tử.

2.1. Di truyền tế bào

Các thành tựu của di truyền tế bào đã đóng góp phần quan trọng cho sự hình thành di truyền học.

Chọn mẫu tế bào để nuôi cấy nhằm phát hiện NST là việc làm cần thiết. Năm 1960, Moorhead và cộng sự đã đề xuất phương pháp nuôi cấy bạch cầu lympho máu ngoại vi với sự kích thích phân bào của PHA (phytohemagglutinin) là protein được chiết tách từ đậu tây (*Phaseolus vulgaris*). Phương pháp nuôi cấy bạch cầu lympho máu ngoại vi từ đó đến nay đã trở thành phương pháp thường quy để nghiên cứu NST người. Có thể áp dụng các phương pháp: nuôi cấy máu toàn phần, nuôi cấy bạch cầu lympho sau khi đã tách hồng cầu, theo phương pháp nuôi cấy dài hạn.

Ngoài nuôi cấy lympho bào, trong một số trường hợp tế bào tủy xương được chỉ định để nghiên cứu NST. Do tế bào tủy là những tế bào đang phân chia nên có thể dùng phương pháp trực tiếp, nuôi cấy ngắn hạn, nuôi cấy dài hạn.

Nuôi cấy tế bào từ các mô khác nhau của cơ thể như mô da, thận, phổi, gan cũng được chỉ định trong một số trường hợp. Một số mô cơ thể như mảnh mô bào thai, tế bào tua rau gồm nhiều tế bào đang phân chia, do vậy có thể dùng phương pháp trực tiếp, nuôi cấy ngắn hạn, nuôi cấy dài hạn. Để phục vụ cho chẩn đoán trước sinh, người ta thường nghiên cứu NST từ tế bào ối nuôi cấy.

Sau khi đã có những phương pháp để có NST người, người ta quan tâm đến xác định chính xác vị trí của NST trong karyotyp.

Qua phân tích NST, người ta thấy bằng phương pháp nhuộm thông thường chỉ cho phép xác định vị trí của của một vài NST, còn nhiều NST không xác định được, do đó người ta áp dụng kỹ thuật băng: băng G, băng Q, băng R, băng C, băng T... Cho đến nay, kỹ thuật băng là quy trình không thể thiếu trong nghiên cứu NST.

Các hội nghị di truyền người: năm 1960 ở Denver, năm 1963 ở London, năm 1966 ở Chicago, năm 1971, năm 1975 ở Paris, năm 1995 ở Memphis đã đưa ra cách xếp loại NST người trong trường hợp bình thường và bệnh lý và hệ thống quốc tế về danh pháp di truyền tế bào học người (An International System for Human Cytogenetics Nomenclature).

Phân tích vật thể giới: vật thể giới cũng là vấn đề được quan tâm song song với NST. Năm 1949, Barr và Bertram lần đầu tiên phát hiện chất nhiễm sắc giới tính (vật thể Barr) ở trong nhân tế bào gian kỳ. Bản chất của vật thể Barr là một trong hai NST X bị bất hoạt về di truyền.

Năm 1954, Davidson và Smith phát hiện vật thể hình dùi trống (Drumstick) là phần phụ đặc biệt của bạch cầu đa nhân, thường chỉ có ở bạch cầu đa nhân của người nữ.

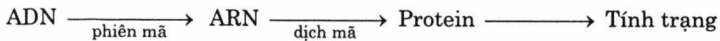
Năm 1970, Pearson phát hiện vật thể Y khi nhuộm nhân tế bào nam giới bằng phẩm nhuộm huỳnh quang quinacrin phân xạ của nhánh dài NST Y bắt màu huỳnh quang rất mạnh, thể hiện bằng một đốm huỳnh quang ở nhân tế bào gian kỳ.

Vật thể giới được ứng dụng để xác định rối loạn NST giới và còn dùng để xác định mức độ ác tính trong mô ung thư.

Nghiên cứu bệnh NST: rối loạn NST tương đối phổ biến ở người. Năm 1959, Lejeune và cộng sự đã phát hiện 3 NST 21 ở trong nhân tế bào của người mắc hội chứng Down. Sau này người ta đã phát hiện rất nhiều hội chứng do rối loạn NST về số lượng và cấu trúc.

2.2. Di truyền phân tử

Sơ đồ kinh điển của sự chuyển thông tin di truyền là:



Mỗi khâu trong sơ đồ nêu trên đã hình thành một lĩnh vực nghiên cứu:

Nghiên cứu bộ gen (Genomics): nghiên cứu xác định vị trí của các gen và của các marker trên 24 NST của người, giải trình tự các gen.

Nghiên cứu sự phiên mã (Transcriptomics): nghiên cứu quá trình phiên mã và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình đó.

Nghiên cứu hệ protein (Proteomics): nghiên cứu quá trình dịch mã và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình đó, nghiên cứu tập hợp tất cả các dạng protein được mã hóa bởi hệ gen.

2.3. Di truyền quần thể

Di truyền quần thể người nghiên cứu tần số gen, tần số các dạng đột biến NST và tần số các kiểu hình tương ứng trong trạng thái bình thường và trong trạng thái không bình thường của một quần thể nào đó.

Di truyền tế bào quần thể người xác định tần số các dạng đột biến NST của quần thể người ở các lứa tuổi khác nhau như quần thể sơ sinh, quần thể người trưởng thành, quần thể người cao tuổi...

Di truyền học người áp dụng định luật Hardy – Weinberg để xác định tần số gen và các kiểu hình tương ứng trong quần thể như xác định tần số gen chi phối các nhóm máu, chi phối bệnh bạch tạng, các bệnh của Hb...

Di truyền học người nghiên cứu sự biến động các tần số gen, tần số đột biến NST, tần số một số tính trạng tương ứng trong các điều kiện không đảm bảo cho sự cân bằng tự nhiên, ví dụ có sự tác động của một số tác nhân gây đột biến, có biến động của môi trường sống.

2.4. Di truyền miễn dịch

Di truyền miễn dịch dùng phương pháp miễn dịch để nghiên cứu di truyền của người, nghiên cứu sự chi phối của di truyền trong sự hình thành kháng nguyên, kháng thể.

Di truyền miễn dịch nghiên cứu sự di truyền của các nhóm máu; nghiên cứu sự di truyền trong ghép mô, ghép tổ chức, ghép cơ quan, nghiên cứu hiện tượng di truyền tính kháng nhiễm và những đặc điểm của thể tạng.

Dựa vào kỹ thuật công nghệ gen, một số chế phẩm sinh học, trong đó có một số kháng nguyên và kháng thể tương ứng được tạo gen đơn dòng, được sản xuất.

2.5. Di truyền dược lý

Di truyền dược lý nghiên cứu sự di truyền của một số enzym chuyển hóa thuốc trong cơ thể trong trạng thái bình thường và trong trạng thái bệnh lý. Di truyền dược lý cũng nghiên cứu tác động bất thường (gây đột biến, gây quái thai...) của một số dược liệu, một số thuốc hoặc một số chế phẩm sinh học. Cuối cùng, di truyền dược lý nghiên cứu biện pháp phòng và chữa các hậu quả di truyền bất thường do dùng thuốc gây nên.

Các enzym xúc tác cho quá trình chuyển hóa thuốc cũng như các enzym khác là sản phẩm của quá trình tổng hợp protein được chi phối bởi các gen. Đột biến gen có thể dẫn đến sự tổng hợp những enzym bất thường và từ đó dẫn đến không bình thường trong quá trình chuyển hóa thuốc. Ngược lại một số thuốc lại có tác động đến các gen, gây đột biến, và từ đó dẫn đến những biểu hiện của kiểu hình.

2.6. Di truyền lâm sàng

Di truyền lâm sàng nghiên cứu các bệnh di truyền nhằm để phòng, điều trị các bệnh đó.

Để thực hiện được nhiệm vụ này, di truyền lâm sàng thực hiện các bước:

- Thăm khám, lập bệnh án cho người bị bệnh và có thể cho một số người trong gia đình người bệnh.
- Xây dựng gia hệ để phân tích tính chất di truyền của bệnh.
- Chỉ định và thực hiện các xét nghiệm cần thiết, trước hết là những xét nghiệm di truyền.
- Xác định quy luật di truyền của bệnh từ đó để ra các phương pháp điều trị thích hợp.
- Cho các lời khuyên di truyền cần thiết.

Trong một số trường hợp cần thiết phải thực hiện các chẩn đoán trước sinh để xác định tình trạng của đứa trẻ ngay từ giai đoạn phôi thai.

Tùy theo đối tượng nghiên cứu, phục vụ mà hình thành các phân môn của di truyền học người như: di truyền sản khoa, di truyền nhi khoa, di truyền huyết học, di truyền tâm thần...

2.7. Di truyền ung thư

Ung thư là một vấn đề tồn tại lớn của y học, đã và đang tập trung sự chú ý của nhiều nhà khoa học ở nhiều lĩnh vực khác nhau trong đó có các nhà di truyền học. Mối liên quan giữa di truyền và môi trường trong sự phát sinh ung thư vẫn chưa

sáng tỏ trong nhiều trường hợp. Có tác giả cho rằng: do sự tác động của các yếu tố trong môi trường nên đột biến xảy ra, tạo nên những tế bào bất thường phân chia một cách hỗn loạn từ đó dẫn đến phát sinh ung thư. Một số tác giả khác lại cho rằng: sự biến đổi của gen là nguyên nhân làm cho cơ thể dễ tiếp thu các yếu tố môi trường làm cho ung thư phát sinh và phát triển.

Người ta đã quan sát thấy các dạng đột biến NST như đa bội, đơn nhiễm, ba nhiễm, NST bị đứt gãy như trường hợp NST philadelphia (Ph¹) là NST 22 bị mất đoạn ở nhánh dài (22q-), đoạn đứt thường nối với nhánh dài NST 9 tạo NST chuyển đoạn t(9q;22q). Ph¹ gặp trong tế bào người bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính.

Nghiên cứu ADN là một trọng tâm trong nghiên cứu ung thư, hầu hết các chất gây ung thư đồng thời cũng là chất gây đột biến. Bất kỳ loại ung thư nào, dù do nguyên nhân nào thì khởi đầu phát sinh ung thư đều do các rối loạn vật chất di truyền từ mức NST đến mức gen gây nên.

2.8. Ưu sinh học

Galton là một trong những người đầu tiên đề xuất ưu sinh học. Theo Galton: ưu sinh học nghiên cứu những tác động có thể sửa chữa những tính chất bẩm sinh, tạo điều kiện cho những phẩm chất tốt của cơ thể phát triển.

Rất nhiều tính trạng của con người được hình thành là do sự phối hợp của những vật chất sẵn có (di truyền) và sự tác động của môi trường vì mô hoặc vĩ mô.

Con người cũng chịu sự chi phối của quy luật chọn lọc tự nhiên trong mọi giai đoạn phát triển cá thể: một số những phôi thai mang gen đột biến hoặc NST bị đột biến đa bị đào thải như chết hợp tử, sảy thai, thai chết lưu... Như vậy đã có sự chọn lọc tự nhiên ngay từ giai đoạn phôi thai để cho ra đời những sơ sinh khỏe mạnh. Sau đó là quá trình chọn lọc sau khi đẻ, một số trẻ bị tật nguyên tiếp tục bị đào thải...

Con người không chịu sự tác động của quy luật chọn lọc tự nhiên một cách thụ động, mà luôn tìm các biện pháp để hạn chế những tính trạng không tốt, tăng cường những tính trạng tốt nhằm để các thế hệ sau ngày càng tốt hơn. Đó chính là nhiệm vụ của ưu sinh học đối với con người.

Thực hiện nhiệm vụ của ưu sinh học là nhiệm vụ chung của cộng đồng từ việc thực hiện các vấn đề có tính chất phong trào như kế hoạch hóa gia đình đến việc thực hiện các kỹ thuật riêng biệt như chẩn đoán trước sinh.

Để thực hiện ưu sinh học vừa phải chăm chút nguồn gen của nòi giống, vừa phải quan tâm đến điều kiện để cho các gen tốt phát triển.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU CỦA DI TRUYỀN Y HỌC

3.1. Phương pháp di truyền tế bào

3.1.1. Quan sát nhiễm sắc thể ở kỳ giữa

Kỹ thuật làm tiêu bản, quan sát và đánh giá NST của người được áp dụng rộng rãi từ những năm 1960. Để phát hiện bộ NST của tế bào sinh dưỡng của người, có thể dùng tế bào trong tủy xương, tế bào bào thai, tế bào bạch cầu lympho, tế bào tua rau thai... Bạch cầu lympho ở máu ngoại vi là loại tế bào thường được dùng trong nghiên cứu NST của người. Bạch cầu lympho ở máu ngoại vi là những tế bào không còn khả năng phân chia, vì vậy phải dùng PHA để kích thích cho tế bào chuyển thành những tế bào phân chia và dùng colchicin hoặc colcemid để cho NST dừng ở kỳ giữa.

Nhuộm NST bằng kỹ thuật nhuộm thông thường hoặc bằng kỹ thuật nhuộm băng.

Để quan sát NST trong quá trình tạo tinh, sau khi sinh thiết một số ống sinh tinh, người ta làm tiêu bản để phân tích NST ở các giai đoạn trong quá trình tạo tinh.

Đánh giá tình trạng của bộ NST bằng đánh giá, phân tích ở kính hiển vi, ở các ảnh chụp theo các quy định quốc tế.

3.1.2. Quan sát nhiễm sắc thể ở nhân tế bào gian kỳ

Bên cạnh xét nghiệm NST kỳ giữa, xét nghiệm vật thể giới tính ở nhân tế bào gian kỳ cũng là một xét nghiệm cần thiết để đánh giá đột biến NST. Xét nghiệm vật thể giới tính thường được thực hiện ở tế bào niêm mạc miệng, tế bào niêm mạc âm đạo, tế bào chân tóc... Các vật thể giới tính thường được phân tích là vật thể Barr, vật thể Y, vật thể dài trống.

Phương pháp nhân nhỏ cũng là một phương pháp để phát hiện đột biến NST khi mẫu vật không xử lý colchicin. Nhân nhỏ là một phần nhân tách ra từ phần chính của nhân tế bào, đa số được hình thành trong kỳ giữa của giảm phân hoặc nguyên phân do NST chậm hay đoạn NST tạo thành. Nhân nhỏ nếu nhiều giống như hình ảnh vụn NST, một loại tổn thương thoái hóa. Ở kỳ trung gian, bên cạnh nhân lớn phát hiện được hình ảnh nhân nhỏ.

Các xét nghiệm di truyền học tế bào là những xét nghiệm không thể thiếu trong chẩn đoán bệnh di truyền, đặc biệt bệnh do rối loạn NST.

3.2. Phương pháp di truyền hóa sinh

Phân tích, định lượng một số sản phẩm của gen như phân tích, định lượng protein: enzym, hormon, Hb... là những cơ sở cần thiết để nghiên cứu di truyền, đặc biệt trong xét nghiệm chẩn đoán một số bệnh tật liên quan. Đây là bước phân tích trung gian giữa hoạt động của gen và kiểu hình.

3.3. Phương pháp di truyền phân tử

Về nguyên lý, các phương pháp di truyền phân tử dùng trong di truyền người cũng tương tự như khi dùng ở các sinh vật khác. Người ta có thể phân tích ADN hoặc phân tích sản phẩm của gen: protein. Để phân tích ADN người ta dùng các kỹ thuật tách chiết ADN, điện di ADN, lai ADN, nhân ADN bằng PCR; xác định trình tự nucleotid hoặc phân tích tính đa hình (polymorphisms) của ADN. Các kỹ thuật này sẽ được trình bày trong bài "Một số kỹ thuật sinh học phân tử ứng dụng trong Y học".

Ngoài phân tích ADN nhân, người ta còn phân tích ADN ty thể. Mẫu vật thường được dùng trong xét nghiệm ADN là các mẫu vật tươi như máu, dịch não tủy, dịch ối, nước tiểu, nhưng cũng có thể là xương hoặc các mẫu bệnh phẩm đã cố định.

Để phân tích protein người ta có thể dùng các phương pháp khối phổ để phân tích các phức hợp protein.

Phương pháp di truyền phân tử cho phép:

- Phát hiện các biến đổi của ADN, của protein.
- Phát hiện người lành mang gen bệnh (phát hiện dị hợp tử).
- Phát hiện sớm những rối loạn chuyển hóa.

3.4. Phương pháp lập gia hệ và phân tích gia hệ

Phương pháp nghiên cứu gia hệ dùng để phân tích một tính trạng hay một bệnh tật nào đó xem nó có di truyền hay không và quy luật di truyền của nó như thế nào. Theo dõi một tính trạng hoặc một bệnh tật qua một số thế hệ, ít nhất là ba thế hệ và lập bản đồ gia hệ. Mỗi cá thể trong một gia hệ có một ký hiệu theo quy ước quốc tế, tùy theo giới tính, có bệnh tật đang cần phân tích hay không, có là người mang gen bệnh lặn hay không v.v... Một số ký hiệu hay dùng trong lập gia hệ được trình bày ở bảng 1.1.

Bản đồ gia hệ thường được vẽ theo hình bậc thang, từ trên xuống theo thứ tự các thế hệ ông bà, cha mẹ, con cháu.

Mỗi thế hệ là một bậc thang, các con của một cặp bố mẹ được ghi lần lượt từ trái sang phải và từ người con lớn nhất. Đường sự là bệnh nhân đến khám và từ đó người thầy thuốc hỏi và tìm hiểu dần các thành viên khác trong gia hệ để lập bản đồ gia hệ, đường sự được đánh dấu bằng một mũi tên bên dưới ký hiệu. Phía bên trái mỗi thế hệ của gia hệ ghi các chữ số La mã để chỉ thứ tự các thế hệ trong gia hệ. Bên dưới (phía bên phải) của từng thành viên có ghi các chữ số Ả rập để chỉ số thứ tự của thành viên trong thế hệ đó. Khi theo dõi một tính trạng qua rất nhiều thế hệ, gồm rất nhiều cá thể, bản đồ gia hệ hình bậc thang không đủ chứa tất cả các cá thể, cho nên trường hợp này phải lập gia hệ theo hình cung.

Trong một gia hệ có bệnh di truyền, tần số bệnh trong gia hệ giảm dần theo mức độ huyết thống theo hệ số di truyền: họ hàng bậc một (bố mẹ, anh chị em ruột, con) có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất; giảm dần ở họ hàng bậc hai (ông, bà, chú, bác, cô dì ruột, cháu ruột); rồi đến họ hàng bậc ba (anh chị em họ)...

Bảng 1.1. Các ký hiệu dùng để lập gia hệ

Ý nghĩa của ký hiệu	Ký hiệu theo hệ thống quốc tế
Nam giới	
Nữ giới	
Không biết giới	
Thai	
Người lành	 
Người bệnh	  
Người kiểu hình lành mang gen lặn trên nhiễm sắc thể thường	 
Người kiểu hình lành mang gen lặn liên kết nhiễm sắc thể X	
Người chưa có thông tin hoặc thông tin không đầy đủ về tình trạng	  
Người không được kiểm tra hoặc cũng bị bệnh	 
Đường sự	  
Chết	  

Ý nghĩa của ký hiệu	Ký hiệu theo hệ thống quốc tế
Sảy thai	
Vợ chồng	
Hai vợ (hai chồng)	
Vợ chồng ngoài giá thú	
Hôn nhân cùng huyết thống	
Hôn nhân không có con	
Anh chị em cùng bố mẹ	
Hai hôn nhân với các con của mỗi hôn nhân	
Số con riêng không biết	
Không rõ là con đẻ hay không	V
Con nuôi (không cùng huyết thống)	
Con sinh đôi một hợp tử	
Con sinh đôi hai hợp tử	
Không rõ kiểu sinh đôi là một hay hai hợp tử	
Con ngoài hôn nhân	
Các thế hệ	I, II, III, IV
Anh chị em cùng một thế hệ	1, 2, 3, 4...

3.5. Phương pháp khảo sát con sinh đôi

Đa thai hiếm gặp ở người, khoảng 1,9% trong các chủng tộc. Tần số đa thai tùy theo chủng tộc. Ở người trong số đa thai thì sinh đôi là chủ yếu, hiếm gặp sinh ba, sinh tư... vì vậy phương pháp khảo sát những đứa con sinh ra do đa thai gọi là phương pháp con sinh đôi.

Ở người gặp hai loại sinh đôi: sinh đôi một hợp tử và sinh đôi hai hợp tử. Sinh đôi hai hợp tử do hai trứng thụ tinh bởi hai tinh trùng rồi phát triển thành hai cơ thể. Sinh đôi một hợp tử chiếm khoảng 20 – 30% tổng số cặp sinh đôi.

Hai đứa trẻ sinh đôi một hợp tử hoàn toàn giống nhau về vật chất di truyền nên chúng giống nhau về giới, hình thái và nhiều tính trạng khác.

Hai đứa trẻ sinh đôi do hai hợp tử có những tính chất giống và khác nhau như anh chị em thường, có thể cùng giới hoặc khác giới. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng sinh đôi hai hợp tử có cùng điều kiện môi trường trong quá trình phát triển phôi thai.

Do đặc điểm những cặp sinh đôi như vậy nên phương pháp so sánh tính chất của những cặp sinh đôi một hợp tử với sinh đôi hai hợp tử được dùng trong di truyền người để đánh giá tác động của di truyền, đồng thời đánh giá tác động của môi trường đến sự hình thành các tính trạng của cơ thể.

Một tính trạng hoặc một bệnh nào đó có thể thấy ở cả hai đứa trẻ (có sự tương hợp) nhưng cũng có thể chỉ thấy ở một trong hai đứa trẻ (không tương hợp).

Dựa trên một số lượng lớn các cặp đẻ sinh đôi do một hợp tử và các cặp sinh đôi do hai hợp tử, Holzinger đã đưa ra công thức để tính độ di truyền (H).

$$\text{Độ di truyền } H = \frac{\frac{\% \text{ số cặp sinh đôi một hợp tử tương hợp}}{100\% - \% \text{ số cặp sinh đôi hai hợp tử tương hợp}} - \frac{\% \text{ số cặp sinh đôi hai hợp tử tương hợp}}{100\% - \% \text{ số cặp sinh đôi hai hợp tử tương hợp}}}{100\% - \% \text{ số cặp sinh đôi hai hợp tử tương hợp}}$$

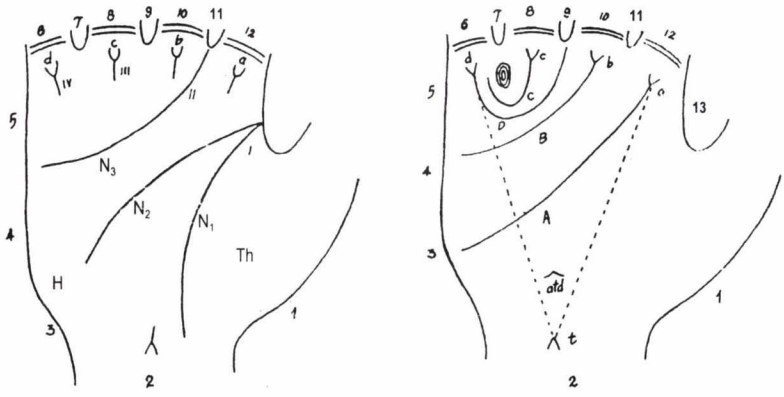
Nếu độ di truyền $H = 1$, tính trạng hoàn toàn do di truyền quyết định.

Nếu độ di truyền $H = 0$, tính trạng hình thành không có tác động của di truyền.

3.6. Phương pháp quan sát nếp vân da

Nếp vân da là những nếp chìm và những đường vân nổi nhỏ nằm trên mặt da ở mặt trong của bàn tay và mặt dưới bàn chân bao gồm tất cả các ngón. Nếp vân da có thể quan sát được trực tiếp hoặc in trên giấy trắng. Nếp vân da bàn tay được chú ý nghiên cứu nhiều hơn nếp vân da bàn chân.

Lòng bàn tay có ba nếp gấp chính: nếp dọc, nếp ngang gần và nếp ngang xa. Đôi khi hai nếp ngang chập lại với nhau thành một nếp ngang đơn độc đi thẳng qua lòng bàn tay, tính chất này hay gặp ở người bệnh Down và một số bệnh khác (hình 1.1).



Hình 1.1. Hình ảnh các nếp vân da lòng bàn tay

N₁: nếp dọc, N₂: nếp ngang gần, N₃: nếp ngang xa; 1–13: các miền chu vi lòng bàn tay; Th: góc cái; H: góc út; I, II, III, IV: các góc của gốc các ngón tay; a, b, c, d: các chạc ba đáy ngón 2, 3, 4, 5; A, B, C, D: các đường vân chính của các chạc ba đáy ngón a, b, c, d; t: chạc ba trực t; atd: góc atd

Trên mặt da lòng bàn tay có nhiều dải vân đi kèm theo nhiều hướng khác nhau, mỗi dải vân gồm nhiều đường vân chạy song song với nhau. Ở nhiều vị trí ba dải vân tiếp xúc với nhau tạo nên các chạc ba, còn gọi là ngã ba. Ở gốc các ngón tay 2, 3, 4, 5 có bốn chạc ba ký hiệu theo thứ tự a, b, c, d. Gần gốc cuối lòng bàn tay có một chạc ba gọi là chạc ba trực, ký hiệu là t. Góc hợp thành bởi các chạc ba a, t, d gọi là góc atd. Tại mô út và các mô cái, các dải vân thường đi song song và hình cung hoặc thẳng, một số bàn tay xuất hiện dải vân cong thành hình móc hoặc hình vòng.

Mặt trong đốt thứ ba các ngón tay có những dải vân uốn cong nhiều hay ít tạo thành những hình phức tạp gọi là hoa vân. Có thể quy về ba kiểu hoa vân chính: vân vòng, vân móc và vân cung (hình 1.2).

Hoa vân vòng là dải vân gồm những đường đi theo hình vòng tròn hoặc hình bầu dục, có hai chạc ba ở hai bên và một tâm ở giữa dải vân. Hoa vân móc là dải vân gồm những đường uốn cong như cái móc, các đường vân đi về một phía thường là hướng về phía trong của bàn tay (vân móc trụ), đôi khi hướng ra phía ngoài (vân

móc quay), có một chạc ba nằm ở bên đối diện với hướng đi của dải vân, ở giữa dải vân có một khe hẹp. Vân cung là dải vân có hình cánh cung, cả hai bên đều không có chạc ba. Ở người bình thường, vân vòng và vân móc hay gặp nhất (khoảng 49% và 50%), vân cung ít gặp (khoảng 1%).

Nếp vân da có những biến đổi khá rõ rệt trong nhiều bệnh rối loạn NST và một số bệnh di truyền khác.



Vân vòng (W)
(có hai chạc ba)



Vân móc (L)
(có một chạc ba)



Vân cung (A)
(không có chạc ba)

Hình 1.2. Hình ảnh hoa văn dấu ngón tay

3.7. Phương pháp di truyền quần thể

Bằng các điều tra, xét nghiệm hàng loạt ở các quần thể khác nhau, các nhà di truyền học xác định được tần số của một số tính trạng, ví dụ tần số đột biến tự nhiên của NST ở người bình thường, tần số tật mù màu, tần số các bệnh của Hb, từ đó tính ra tần số gen trong quần thể.

Có thể áp dụng các phương pháp điều tra dịch tễ học để đánh giá ảnh hưởng của các nhân tố môi trường đến bệnh tật di truyền:

Phương pháp thuần tập (cohort study) được tiến hành ở hai nhóm quần thể: một nhóm có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ gây bệnh, một nhóm không tiếp xúc với yếu tố nguy cơ gây bệnh, từ đó so sánh phân tích để đánh giá ảnh hưởng của yếu tố nguy cơ đến tần số đột biến biểu hiện bằng tần số bệnh di truyền, tần số dị tật bẩm sinh ở từng nhóm.

3.8. Thăm khám lâm sàng bệnh di truyền

Nhiều bệnh di truyền không chỉ biểu hiện ở một cơ quan, một phần cơ thể mà thường biểu hiện ở dạng đa dị tật với những thay đổi ở các phần khác nhau của cơ thể, thay đổi cả thể lực và trí lực, vì vậy bệnh án di truyền liên quan đến nhiều chuyên khoa của y học. Người bác sĩ thăm khám bệnh di truyền cần mô tả chi tiết mọi thay đổi cơ thể của người bệnh.

Độ biểu hiện của gen còn phụ thuộc vào thời gian, vì vậy mức độ biểu hiện của bệnh không như nhau ở các thời điểm khác nhau. Chính vì thế thăm khám ở thời

điểm này không xác định được bệnh, nhưng thăm khám ở thời điểm khác lại xác định được.

Trên người bệnh, tùy theo mối tương quan giữa các alen (trội, lặn, trung gian...) mà các dấu hiệu của bệnh thể hiện khác nhau, vì thế cần xác định rõ mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình.

Để xác định được nguyên nhân, cơ chế của bệnh, cần tổ chức để thăm khám xét nghiệm được cho các thành viên trong gia đình người bệnh, xây dựng gia hệ để xác định được quy luật, cơ chế của bệnh.

Sau khi thăm khám bệnh, người bác sĩ giải thích cho gia đình người bệnh nguyên nhân, cơ chế của bệnh, nêu rõ nguy cơ của bệnh, khả năng điều trị và cho gia đình những lời khuyên cần thiết.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu lược sử của di truyền y học.
2. Nêu tóm tắt nội dung của di truyền tế bào, di truyền phân tử người.
3. Nêu tóm tắt nội dung của di truyền quần thể người, di truyền miễn dịch, di truyền dược lý, di truyền lâm sàng.
4. Nêu tóm tắt nội dung của di truyền học trong ung thư, ưu sinh học.
5. Trình bày phương pháp di truyền tế bào.
6. Trình bày phương pháp di truyền hóa sinh và phương pháp di truyền phân tử.
7. Trình bày phương pháp xây dựng gia hệ và phân tích gia hệ.
8. Trình bày phương pháp phân tích nếp vân da.
9. Trình bày phương pháp khảo sát con sinh đôi. Viết công thức tính độ di truyền H; độ di truyền H cho biết vai trò của di truyền và môi trường trong việc hình thành tính trạng, bệnh tật như thế nào.
10. Trình bày phương pháp di truyền quần thể và phương pháp khám lâm sàng bệnh di truyền.

Chương 2

NHIỄM SẮC THỂ

VÀ BỆNH HỌC NHIỄM SẮC THỂ

NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nguyên tắc chung để làm tiêu bản NST của người.
2. Trình bày được các bước làm tiêu bản NST từ tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi.
3. Trình bày được các tiêu chuẩn để xếp bộ NST của người.
4. Nêu được các quy định quốc tế về xếp bộ NST của người.

1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

Có thể tóm tắt thành tựu chính của di truyền tế bào học sau năm 1956 như sau:

– Năm 1959, Lejeune khám phá ra thể ba nhiễm (trisomy) 21 trong hội chứng Down; Ford và cộng sự cùng Jacobs và Strong khám phá ra karyotyp XXY của người bị hội chứng Klinefelter và karyotyp XO của người bị hội chứng Turner.

– Năm 1960, Moorhead và cộng sự công bố phương pháp làm tiêu bản NST từ lympho bào nuôi cấy ngắn hạn với việc dùng PHA để kích thích phân bào.

– Hai thể ba nhiễm NST thường là thể ba nhiễm 13 và thể ba nhiễm 18 đã được Patau và Edwards xác định.

– Cùng năm 1960, Nowell và Hungerford đã mô tả NST Philadelphia (mất đoạn nhánh dài của NST 22) trong bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính (Chronic myeloid leukemia).

– Năm 1963, hội chứng mèo kêu, một hội chứng do bị mất đoạn nhánh ngắn của NST số 5 (5p⁻), lần đầu tiên được phát hiện bởi Lejeune và cộng sự.

– Năm 1964 – 1965, Schroeder và cộng sự (1964), German cùng cộng sự (1965) đã phát hiện tính di truyền của sự không bền vững NST gia tăng trong hội chứng thiếu máu Fanconi và Bloom. Jacob cho rằng: hiện tượng tâm lý bệnh tội phạm có liên quan tới các cá nhân nam XYY.

– Năm 1968 – 1970, là sự ra đời của các kỹ thuật nhuộm băng cho khả năng đánh giá chính xác tới từng chiếc NST trong bộ NST.

Từ thập kỷ 1980, sự ra đời của phương pháp gọi là FISH (Fluorescence in situ hybridization – lai tại chỗ huỳnh quang) đã mở ra một bước đi mới.

Phương pháp FISH đã đưa di truyền tế bào học sang một giai đoạn mới, giai đoạn kỹ thuật di truyền phân tử vào di truyền tế bào và một chuyên ngành mới ra đời: di truyền tế bào phân tử, chuyên ngành trung gian giữa di truyền tế bào và di truyền phân tử.

Do di truyền tế bào học lấy đối tượng chính là nhân tế bào và cụ thể hơn là NST của tế bào cho nên nó phải quan tâm chủ yếu đến chu kỳ tế bào. Trong chu kỳ tế bào thì các giai đoạn được dùng nhiều nhất là gian kỳ và kỳ giữa, thỉnh thoảng có dùng kỳ sau. Ngày nay do sự phát triển của một số kỹ thuật nhuộm băng nên kỳ giữa (metaphase) trước kia gặp ngẫu nhiên nay người ta đã có kỹ thuật để làm tiêu bản có kỳ giữa sớm (prometaphase) và kỳ đầu (prophase).

2. PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

2.1. Nguyên tắc chung

– Những mô dùng làm tiêu bản NST phải là những mô có nhiều tế bào đang phân chia: tủy xương, mô bào thai, mô tinh hoàn...

– Những mô đã có nhiều tế bào đang phân chia có thể áp dụng phương pháp trực tiếp: làm tiêu bản NST ngay hoặc nuôi cấy ngắn hạn. Nhưng với những mô còn ít tế bào phân chia thì phải áp dụng phương pháp nuôi cấy dài hạn, với các tiến trình chi tiết khác nhau tùy từng loại mô, tùy loại tế bào. Đối với những mô gồm các tế bào không còn khả năng phân chia phải kích thích cho tế bào phân chia.

– NST có số lượng và hình dạng rõ nhất và điển hình nhất ở kỳ giữa trong quá trình phân chia của tế bào, do vậy trước khi thu hoạch tế bào phải làm cho các tế bào dừng lại ở kỳ giữa bằng dung dịch colcemid hoặc colchicin.

– Phải dùng sốc nhược trương để phá vỡ màng tế bào để đảm bảo cho NST có thể dàn đều trên một diện tích và tách rời từng chiếc. Dung dịch nhược trương thường được dùng là KCl 0,075M hoặc natri citrat 1%.

– Định hình tế bào bằng dung dịch carnoy: 3 phần methanol + 1 phần acid acetic hoặc hỗn hợp alcol – clorofoc – acid acetic tỷ lệ 6 : 3 : 1.

– Dàn những tế bào lên tiêu bản và nhuộm bằng phẩm nhuộm nhân, ví dụ: giemsa, orcein acetic, carmin acetic... hoặc xử lý tiêu bản bằng các phương pháp nhuộm băng.

2.2. Phương pháp làm tiêu bản nhiễm sắc thể từ tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi

2.2.1. Lấy mẫu vật

Lấy máu theo quy định vô trùng từ tĩnh mạch hoặc đầu ngón tay, hoặc gót chân đối với trẻ sơ sinh. Dùng heparin để chống đông.

2.2.2. Phương pháp cấy lympho bào

Lympho bào ở máu ngoại vi là những tế bào không còn khả năng phân chia, vì vậy cần phải kích thích để tế bào chuyển dạng và phân chia. Người ta đã dùng PHA, để làm chất kích thích phân bào.

Có nhiều phương pháp cấy lympho bào: cấy máu toàn phần, cấy lympho bào đã tách khỏi hồng cầu. Ở đây chúng tôi giới thiệu phương pháp cấy máu toàn phần.

2.2.3. Các bước của quá trình nuôi cấy được thực hiện trong điều kiện vô trùng

2.2.3.1. Nuôi cấy tế bào

– Môi trường nuôi cấy gồm: môi trường Parker hoặc F10, hoặc F12: 8 ml, huyết thanh AB hoặc huyết thanh bê: 2 ml, 1 – 2 giọt PHA, 5 – 6 giọt máu toàn phần.

– Đặt các tủy nuôi cấy hoặc lọ nuôi cấy trong tủ ấm 37° C thời gian 48h hoặc 72h.

– Cho dung dịch colcemid hoặc colchicin vào lọ cấy trước khi thu hoạch 2h để làm dừng các tế bào đang phân chia ở kỳ giữa.

2.2.3.2. Các bước thu hoạch tế bào

– Sau khi ly tâm loại bỏ dịch nổi ở phía trên để lại phần cận tế bào rồi cho dung dịch nhược trương (KCl 0,075M) vào để phá vỡ màng tế bào.

– Sau khi dùng sốc nhược trương, ly tâm loại bỏ dịch nổi phía trên để lại phần cận tế bào. Phần cận tế bào được định hình bằng dung dịch carnoy. Bước định hình tế bào được lặp lại 3 lần.

– Sau khi ly tâm loại bỏ dịch nổi ở phía trên để lại phần cận tế bào, tế bào được trộn đều và dàn lên tiêu bản. Tiêu bản có thể được nhuộm bằng giemsa theo phương pháp nhuộm thông thường hoặc phương pháp nhuộm băng.

2.3. Phương pháp phân tích tiêu bản nhiễm sắc thể người

Phương pháp đánh giá tiêu bản NST là chung cho mọi phương pháp nuôi cấy. Để đánh giá NST có các bước cơ bản sau đây:

– Quan sát tiêu bản NST ở dưới kính hiển vi quang học với độ phóng đại 1000 lần. Tìm các tế bào ở kỳ giữa có các NST dàn đều để đếm số lượng NST trong tế bào đó. Trung bình cho mỗi mẫu phải đánh giá ít nhất 30 cụm kỳ giữa, trong trường hợp cần thiết phải phân tích 100 cụm kỳ giữa.

– Phát hiện và phân tích các rối loạn cấu trúc NST trong khi đếm số lượng NST.

– Lập karyotyp.

+ Chụp ảnh một số cụm kỳ giữa, in phóng ảnh, cắt rời từng chiếc NST, sau đó xếp từng cặp NST theo quy định quốc tế. Phương pháp xếp bộ NST như trên được gọi là phương pháp lập karyotyp.

+ Phân tích karyotyp ở kính hiển vi với phần mềm đặc hiệu của máy vi tính.

– Tổng hợp các đánh giá ở kính hiển vi và các phân tích karyotyp kết hợp với các thăm khám lâm sàng, người phụ trách xét nghiệm cho kết luận về bộ NST người được xét nghiệm.

3. ĐẶC ĐIỂM BỘ NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

3.1. Tiêu chuẩn để xếp bộ nhiễm sắc thể người

Để xếp bộ NST người phải căn cứ vào 3 tiêu chuẩn sau đây:

– Kích thước (chiều dài) của NST. Chiều dài của NST giảm dần từ đôi số 1 đến đôi số 22. Cặp số 23 là cặp NST giới tính.

– Chỉ số tâm:

$$\text{Chỉ số tâm} = \frac{\text{Chiều dài nhánh ngắn}}{\text{Tổng số chiều dài NST}} = \frac{p}{p + q}$$

p: chiều dài nhánh ngắn; q: chiều dài nhánh dài.

– Chiều dài tương đối của NST: đó là tỷ lệ giữa chiều dài của một NST nào đó so với chiều dài tổng cộng của bộ NST đơn bội có chứa NST X, tính theo phần nghìn trên cùng một tế bào.

Ở tế bào soma của người có 46 NST, 46 NST này có thể chia thành 3 nhóm căn cứ vào vị trí của phần tâm:

– Nhóm tâm giữa (metacentric): chiều dài của nhánh ngắn = chiều dài của nhánh dài ($p = q$).

– Nhóm tâm lệch (submetacentric): chiều dài của nhánh ngắn ngắn hơn chiều dài của nhánh dài ($p < q$).

– Nhóm tâm đầu (acrocentric): chiều dài của nhánh ngắn rất ngắn như không có.

Ngoài những tiêu chuẩn kể trên, người ta còn quan tâm đến các đặc điểm khác như phần eo thắt thứ hai trên NST (phần eo thắt thứ nhất là phần tâm), có vệ tinh hay không, vị trí của các băng trên NST. Cũng cần lưu ý khi xếp bộ NST là một số NST có tính đa hình.

3.2. Các quy định quốc tế về xếp bộ nhiễm sắc thể người

Tại hội nghị tổ chức ở Denver (1960), ở London (1963) và ở Chicago (1966), các nhà di truyền tế bào học đã thống nhất với nhau:

46 NST người được xếp thành 7 nhóm, ký hiệu là A, B, C, D, E, F và G, theo 3 tiêu chuẩn đã nêu ở phần trên.

Nhóm A có 3 cặp NST có kích thước lớn nhất, gọi tên từ số 1 đến số 3. Cặp số 1: tâm giữa, cặp số 2: tâm lệch, cặp số 3: tâm giữa.

Nhóm B có 2 cặp NST số 4 và số 5. Các NST trong nhóm này có kích thước lớn và không phân biệt được về chiều dài. Chúng đều có tâm lệch.

Nhóm C có 7 cặp NST, bao gồm từ số 6 đến số 12 là các NST có chiều dài trung bình. NST X cũng được xếp vào nhóm này. Tất cả các NST thuộc nhóm C đều tâm lệch, khó phân biệt giữa chúng với nhau.

Nhóm D có 3 cặp NST số 13, 14 và 15. Tất cả các NST thuộc nhóm này có kích thước trung bình và đều là NST tâm đầu, có vệ tinh gắn vào nhánh ngắn. Khó phân biệt giữa chúng với nhau.

Nhóm E có 3 cặp NST số 16, 17 và 18, các NST này tương đối ngắn. NST số 16 có tâm giữa, còn cặp số 17 và 18 có tâm lệch.

Nhóm F có 2 cặp NST số 19 và số 20. Cả hai NST này có kích thước ngắn và đều có tâm giữa.

Nhóm G có 2 cặp NST số 21 và số 22. Các NST có kích thước ngắn, đều có tâm đầu và có vệ tinh. NST Y cũng được xếp vào nhóm này. Hai chromatid của NST Y xếp song song hơn so với NST của nhóm G. NST Y không có vệ tinh.

Ký hiệu mô tả bộ nhiễm sắc thể (công thức nhiễm sắc thể hay công thức nhân, karyotyp): để mô tả bộ NST của một tế bào sinh dưỡng (tế bào soma) thì đầu tiên là viết số lượng NST, tiếp theo là dấu phẩy (,) rồi đến NST giới. Nếu có bất thường về số lượng hoặc cấu trúc NST thì tiếp đó là dấu phẩy (,) rồi đến ký hiệu bất thường và NST bị bất thường. Nếu là bất thường số lượng NST giới thì sau khi viết số lượng bộ NST và sau dấu phẩy viết luôn công thức NST giới. Ví dụ: 47,XXY.

Nếu tế bào bị bất thường liên quan đến nhiều NST thì thứ tự các mô tả bất thường là: NST giới, NST có số thứ tự nhỏ viết trước.

Ví dụ: 49, XXY, +13, +19
(Xem phần ký hiệu bộ NST)

3.3. Các kỹ thuật băng và cách gọi tên băng

3.3.1. Kỹ thuật băng (banding techniques)

Bằng phương pháp nhuộm thông thường chỉ có thể phân biệt được một số nhỏ NST trong bộ NST của người, ví dụ các NST của nhóm A và nhóm E, còn hầu hết các NST khác khó xác định chính xác vị trí của chúng. Vì vậy từ cuối những năm 60, đầu năm 70, một số kỹ thuật băng đã được đề xuất và áp dụng.

Cơ sở của mọi kỹ thuật băng là cấu trúc và hoạt động của ADN trong NST. Như chúng ta đã biết, trên NST có những vùng dị nhiễm sắc (heterochromatin), có những vùng nhiễm sắc thực (euchromatin). Khi nhuộm bằng một số thuốc nhuộm



Hình 2.1. Karyotyp của người nữ bình thường
(Phương pháp nhuộm thường)

nhân thì sau khi đã được xử lý bằng những phương pháp khác nhau, vùng dị nhiễm sắc và vùng nhiễm sắc thực bất màu thuốc nhuộm khác nhau, thể hiện bằng những băng sẫm và những băng nhạt ở từng đoạn của NST.

Cho đến nay đã có các kỹ thuật băng:

– Băng Q: tiêu bản NST được nhuộm bằng dung dịch phẩm nhuộm huỳnh quang (quinacrin mustard 0,05% hoặc quinacrin dihydrochloric 0,5%), quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang thấy các băng phát sáng huỳnh quang và băng tối xen kẽ đặc trưng dọc theo chiều dài NST. Dựa vào số lượng, kích thước, vị trí và độ phát quang của các băng đặc trưng cho từng NST mà nhận biết, phân biệt được các NST khác nhau và các vùng tổn thương, bất thường trên NST.

– Băng G: tiêu bản NST được xử lý bằng dung dịch enzyme phân giải protein như trypsin hoặc α -chymotrypsin, hoặc xử lý bằng ion như xử lý với các dung dịch muối nóng, dung dịch kiềm. Sau đó tiêu bản được nhuộm bằng thuốc nhuộm giemsa. Quan sát ở kính hiển vi quang học thấy các băng bất màu thuốc nhuộm sẫm và nhạt đặc trưng trên từng NST. Số lượng, vị trí, kích thước của các băng đặc trưng cho từng NST. Tiêu bản lưu giữ được bền lâu hơn, tiện cho việc nghiên cứu.

– Băng R: tiêu bản NST được xử lý bằng các dung dịch earle lần lượt với pH 5,3 và 6,5 ở 87°C, rửa tiêu bản rồi nhuộm bằng giemsa, quan sát dưới kính hiển vi quang học. Hình ảnh các băng sẫm và nhạt xuất hiện trên NST ngược với hình ảnh của băng G.

– Băng C: tiêu bản NST được xử lý bằng dung dịch muối hoặc kiềm và nhiệt độ cao, sau đó nhuộm bằng giemsa, quan sát dưới kính hiển vi quang học. Kỹ thuật này nhuộm đặc hiệu với vùng dị nhiễm sắc ở vị trí tâm, eo thứ cấp của các NST số 1, 9, 16 và nhánh dài của NST Y.

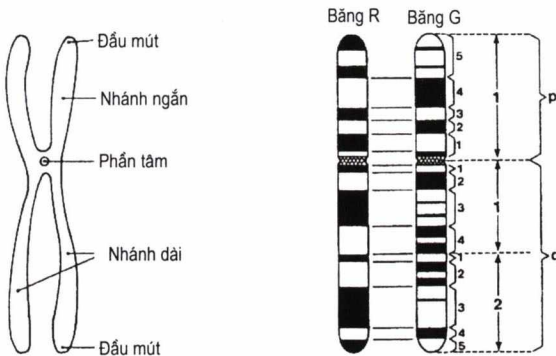
– Băng T: (T là terminal là tận cùng tức là đầu mút của các NST) kỹ thuật này ra đời năm 1973 (Dutrillaux) được cải tiến từ kỹ thuật băng R. Nó giúp cho phân biệt được một số trong các băng của kỹ thuật băng R, đặc biệt là các băng kháng sự biến tính (sợi ADN không tách nhau). Kết quả là sau khi nhuộm xong các NST chỉ biểu hiện một số băng được nhuộm màu, phần lớn nằm ở đầu mút NST đặc biệt là đầu mút nhánh ngắn NST số 4, 7 nhánh dài NST số 8, 9, 11. Một vài nhánh ngắn NST tâm đầu cũng có thể bất màu đậm.

– Băng N và phương pháp nhuộm bạc: có hai phương pháp: không dùng nitrat bạc, dùng nitrat bạc và phải trải qua giai đoạn thuốc hiện. Với phương pháp băng N, tất cả các chromatid đều nhạt vừa phải, chỉ có những phần chứa gen sao mã ARN – ribosom, và các nhánh ngắn của các NST tâm đầu là bất màu đậm.

Bằng kỹ thuật nhuộm băng, có thể xác định chính xác vị trí của tất cả các NST trong karyotyp. Ở hầu hết các phòng thí nghiệm, kỹ thuật băng G (đôi khi gọi là GTG: băng G, xử lý bằng trypsin và nhuộm bằng giemsa) được thực hiện đầu tiên, sau đó nếu cần mới sử dụng các kỹ thuật khác. Nói chung, khi dùng băng G, các băng nhạt thể hiện vùng giàu chất nhiễm sắc thực, các băng sẫm thể hiện vùng tập trung chất dị nhiễm sắc.

Khi dùng kỹ thuật băng, cần chú ý rằng một số băng trên NST có sự khác nhau giữa các NST về độ lớn, độ bắt màu, có thể di truyền tính chất này từ bố mẹ sang con theo kiểu di truyền Mendel. Đó là hiện tượng dị hình (heteromorphism) và đôi khi được dùng như một “marker” đặc trưng cá thể.

Hình sau đây trình bày sơ đồ một số băng với kỹ thuật băng G và R.



Hình 2.2. Sơ đồ NST và vị trí các băng trên NST

3.2.2. Cách gọi tên băng nhiễm sắc thể

NST gồm hai chromatid dính với nhau ở phần tâm. Phần tâm chia NST thành hai nhánh: nhánh dài ký hiệu là q, nhánh ngắn ký hiệu là p. Trên các nhánh có các vùng, vùng được đánh số từ 1 trở đi và từ tâm ra ngoài. Trong mỗi vùng có các băng (sẫm hoặc nhạt), các băng trong vùng cũng được đánh số từ 1 và từ phía tâm ra. Các vùng lại được chia thành các băng phụ và có thể chia băng dưới phụ nữa.

Để biểu thị một điểm trên NST, người ta dùng các ký tự sau: số của NST, ký hiệu nhánh, số của vùng, số của băng. Bốn ký tự này viết liên tục, nếu có thêm dưới băng thì sau 4 ký tự trên là dấu chấm rồi đến số của dưới băng.

Ví dụ: 8p22: NST số 8, nhánh ngắn, vùng 2, băng 2.

1p32.12: NST số 1, nhánh ngắn, vùng 3, băng 2, băng phụ 1, băng dưới phụ 2.

Tại hội nghị ở Paris năm 1971 và 1975, theo hệ thống quốc tế về danh pháp di truyền tế bào người (2005), các nhà di truyền tế bào học đã bổ sung thống nhất về sự phân vùng, bảng NST và cách ghi các ký hiệu về các rối loạn của NST. Sau đây giới thiệu một số ký hiệu thường dùng theo các quy định này.

3.3.3. Những ký hiệu bộ nhiễm sắc thể

A... G	Nhóm của NST
1... 22	Cặp NST
X và Y	NST giới tính
/	Sự phân tách những dòng tế bào trong cùng một cá thể
p	Nhánh ngắn của NST
q	Nhánh dài của NST
+	NST thừa
-	NST thiếu
r	NST hình vòng
i	NST đều
s	Vệ tinh
t	Chuyển đoạn
ace	Đoạn không tâm
cen	Phần tâm
dic	Hai tâm
h	eo thắt thứ hai
del	Mất đoạn
dup	Nhân đoạn
:	Chỗ gãy
::	Gãy - nối lại
→	"từ... đến"
mar	NST đánh dấu (marker)
mat	Nguồn gốc từ mẹ
pat	Nguồn gốc từ bố
der	Xuất phát từ
ins	Xen đoạn
inv	Đảo đoạn
recp	Tương hỗ

– Rối loạn về số lượng

46,XX	Karyotyp người nữ bình thường
46,XY	Karyotyp người nam bình thường
47,XX,+21	Người nữ có thừa một NST số 21
47,XY,+13	Người nam thừa một NST số 13
47,XXY	Người nam thừa một NST X (Hội chứng Klinefelter)
45,X	Người nữ thiếu một NST X (Hội chứng Turner)
46,XY/45,X	Thể khảm với hai dòng tế bào
45,X/46,XX/47,XXX	Thể khảm với ba dòng tế bào

– Rối loạn về cấu trúc

+ Mất đoạn cuối: 46,XX,del (1) (q21) hoặc 46,XX,del (1) (pter → q21:)

Mất đoạn cuối của NST số 1, với điểm đứt trong vùng 2, băng 1 của nhánh dài.

+ NST đều: 46,X,i(Xq) hoặc 46,X,i(X) (qter → cen → qter) NST đều nhánh dài của NST X.

+ Đảo đoạn ngoài tâm:

46,XY,inv (2) (p21q13) hoặc 46,XY,inv (2) (pter → p21::q13 → p21::q31 → qter)

Đảo đoạn của NST số 2 giữa 2 điểm đứt vùng 2, băng 1 của nhánh ngắn và vùng 3, băng 1 của nhánh dài.

+ NST hình vòng: 46,XY,r(2) (p21q13)

Hình vòng NST số 2 nối liền chỗ đứt ở vùng 2, băng 1 của nhánh ngắn với vùng 1 băng 3 của nhánh dài.

+ Chuyển đoạn tương hỗ: 46,XY,t(2;5) (q21; q31) hoặc

46,XY,t(2;5) (2pter → 2q21::5q31 → 5qter; 5pter → 5q31::2q21 → 2qter)

Chuyển đoạn tương hỗ giữa NST số 2 với NST số 5, đoạn đứt ở vùng 2 băng 1 của nhánh dài NST số 2 và ở vùng 3 băng 1 của nhánh dài NST số 5.

+ Chuyển đoạn hòa nhập tâm: 45,XX,t(13;14) (p11; q11) hoặc

45,XX,t(13;14) (13qter → 13p11::14q11 → 14qter)

Hòa nhập tâm cân bằng giữa NST số 13 và NST số 14. Đoạn đứt rất gần với phần tâm nhánh ngắn NST số 13 và trên nhánh dài của NST số 14.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày nguyên tắc chung làm tiêu bản NST của người.
2. Trình bày phương pháp làm tiêu bản NST từ tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi.
3. Trình bày các tiêu chuẩn để xếp bộ NST của người.
4. Trình bày các quy định quốc tế về xếp bộ NST của người.

BỆNH HỌC NHIỄM SẮC THỂ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được triệu chứng lâm sàng, di truyền tế bào và tiên lượng của các hội chứng liên quan đến rối loạn NST thường.
2. Trình bày được chức năng nhiễm sắc thể X và Y.
3. Trình bày được vật thể giới tính ở người.
4. Trình bày được triệu chứng lâm sàng, di truyền tế bào và tiên lượng của các hội chứng liên quan đến rối loạn NST giới tính.
5. Trình bày được các hiện tượng lưỡng giới giả và lưỡng giới thực.

1. BỆNH DO RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

Rối loạn NST trong tế bào, nhiều trường hợp được sửa chữa nên không biểu hiện ra kiểu hình. Những bệnh NST đã được nhận biết chỉ mới là một phần của rối loạn NST đã xảy ra. Rối loạn NST xảy ra trong suốt quá trình từ giai đoạn phôi thai, giai đoạn sơ sinh và các giai đoạn phát triển tiếp theo của cá thể.

Cơ thể con người cũng như ở mọi sinh vật khác chịu mọi sự chi phối của quá trình chọn lọc diễn ra suốt quá trình phát triển cá thể. Qua nhiều điều tra nghiên cứu người ta ước tính có khoảng 50% trứng thụ tinh có NST bị rối loạn, khoảng 90% phôi thai có NST bị rối loạn bị đào thải sớm hoặc muộn bằng hiện tượng sảy thai, phần còn lại tiếp tục bị đào thải với những thai chết lưu, chết chu sinh, chỉ còn một phần nhỏ phôi thai có NST bị rối loạn được ra đời. Theo ước tính có

khoảng 1/200 sơ sinh có NST bị rối loạn. Những sơ sinh mang NST rối loạn có những biểu hiện bệnh lý, tùy mức độ bệnh nặng hay nhẹ mà có thể tiếp tục bị chết sau khi sinh, sống được một thời gian hay có thể sống đến giai đoạn trưởng thành được.

Chính vì có sự chọn lọc tự nhiên như vậy nên số người bị bệnh NST được phát hiện có không nhiều lắm, nhưng rối loạn NST liên quan với sự biến đổi của nhiều gen do vậy thường biểu hiện thành nhiều bệnh tật ở nhiều phần của cơ thể, ảnh hưởng đến hình thái chức năng của cơ thể, ảnh hưởng đến khả năng sống.

Như đã biết, nguyên nhân của mọi dạng rối loạn là do tác động của một số tác nhân độc hại, tác nhân bất thường trong môi trường, trong cơ thể. Vì vậy khi môi trường bị ô nhiễm, cơ thể chịu nhiều tác động thì tần số rối loạn gen cũng như rối loạn NST tăng cao và bệnh tật do rối loạn NST cũng như rối loạn gen tăng lên.

Phần sau đây trình bày một vài bệnh tật NST thường, đã được phát hiện và được mô tả nhiều.

Ở trẻ em sau khi sinh, không gặp monosomi ($2n - 1$) NST thường, một số thể ba nhiễm ($2n + 1$) NST thường, đã được mô tả.

1.1. Hội chứng Down

Hội chứng Down hay gặp nhất trong các hội chứng có biểu hiện rối loạn NST ở trẻ sơ sinh sống.

Năm 1846, Seguin lần đầu tiên mô tả những đặc điểm hình thái của bệnh với tên gọi “Furfuraceous Idiocy”.

Năm 1866, John Langdon Down đã mô tả một số bệnh nhân chậm trí tuệ với những dấu hiệu về hình thái rất đặc trưng: mắt tròn, khe mắt xếch, nếp quạt, hình ảnh bất thường về nếp gấp ở lòng bàn tay và giảm trương lực cơ...

Năm 1959, Lejeune và cộng sự đã phát hiện ở những bệnh nhân mắc hội chứng Down có 47 NST và thừa 1 NST số 21.

1.1.1. Tần số

Hội chứng Down gặp khoảng 1/700 – 1/800 trẻ sơ sinh. Tần số này không có sự khác biệt nhau giữa các chủng tộc và giữa các tầng lớp xã hội trên thế giới.

1.1.2. Tỷ lệ giới tính: 3 nam: 2 nữ.



Hình 2.3. Bệnh nhân mắc hội chứng Down với 3 NST 21

1.1.3. Triệu chứng lâm sàng

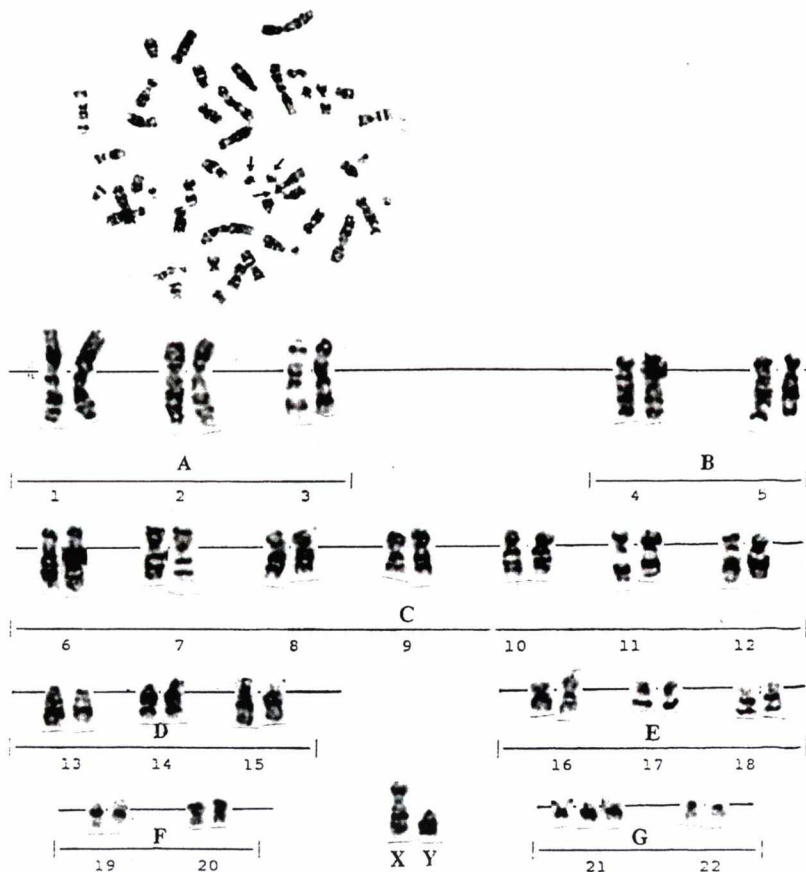
Hội chứng Down có những biểu hiện điển hình dễ nhận biết:

Đầu nhỏ, ngắn, mặt tròn, gốc mũi tẹt, khe mắt xếch, nếp quạt, khẩu cái hẹp, vòm cung cao, lưỡi to và dày hay nứt nẻ, thường thè ra ngoài làm cho miệng không đóng kín (nửa mở).

Tai nhỏ, có khi biến dạng, vị trí thấp.

Cổ ngắn, gáy phẳng rộng.

Bàn tay rộng, các ngón ngắn.



Hình 2.4. Karyotyp của bệnh nhân Down: 47, XY, + 21 (Phương pháp nhuộm băng G)

Chậm phát triển trí tuệ, chỉ số IQ trung bình khoảng 30 – 50. Giảm trương lực cơ và nhão dây chằng.

Nếp vân da bàn tay: nếp ngang duy nhất ở lòng bàn tay, có thể gặp ở một hoặc cả hai bàn tay. Chạc ba trục ở vị trí cao thường gặp ở vị trí t". Tần số hoa vân ở mô út tăng.

Thường gặp là dị tật tim, tần số được xếp theo thứ tự là thông liên thất, thông liên nhĩ, còn ống động mạch. Dị tật ống tiêu hóa: chủ yếu là hẹp tá tràng, không hậu môn và phình to đại tràng (Megacolon).

Người ta cũng đã xác định vị trí các gen trên NST 21 liên quan đến hội chứng Down: SOD-1; Gart; ets-2; α -A-crystalline; pflk.

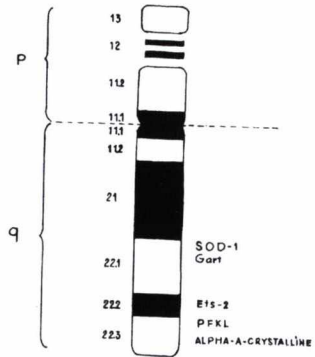
1.1.4. Di truyền tế bào học

– Khoảng 92% trường hợp là thể ba nhiễm 21 thuần: 47,XX,+21 hoặc 47,XY,+21.

Thể ba nhiễm 21 này xảy ra do rối loạn sự phân ly cặp NST 21 trong quá trình tạo giao tử, karyotyp của bố mẹ là bình thường. Khoảng 1% những trường hợp, người ta có thể quan sát thấy thể khảm với dòng thể ba nhiễm 21 rất ít ở một trong hai bố mẹ hoặc rối loạn cấu trúc của các NST khác (không liên quan đến NST 21) trong bộ NST.

– Khoảng 2 – 3% trường hợp là thể khảm với 2 dòng tế bào: một dòng tế bào chứa 46 NST và một dòng tế bào chứa 47 NST, thừa 1 NST số 21:46, XX/47, XX, +21 hoặc 46,XY/47, XY, +21 hoặc thể khảm xảy ra do rối loạn phân ly cặp NST 21 trong quá trình phân cắt hợp tử. Kết quả tạo nên dòng tế bào thể ba nhiễm 21 bên cạnh dòng tế bào bình thường, dòng tế bào monosomi 21 bị loại bỏ.

– Khoảng 4 – 5% trường hợp là thể chuyển đoạn, trẻ mắc hội chứng Down thể này có 46 NST với 2 NST số 21 và NST 21 thứ 3 được chuyển đoạn với các NST tâm đầu khác trong bộ NST (hay gặp là NST số 13, 14 hoặc 15 thuộc nhóm D hoặc số 21, 22 thuộc nhóm G). Về triệu chứng lâm sàng, không khác so với bệnh Down do thể ba nhiễm 21 thuần, nhưng là bệnh có tính chất gia đình. Bố hoặc mẹ của những đứa trẻ mắc hội chứng Down do chuyển đoạn có thể là những người bình thường nhưng mang NST chuyển đoạn cân bằng giữa NST 21 với các NST số 13, 14, 15 (nhóm D) hoặc NST 21, 22 (nhóm G).



Hình 2.5. Vị trí các gen trên NST 21 có liên quan đến hội chứng Down

Khả năng tạo giao tử và hợp tử ở người mang NST chuyển đoạn cân bằng giữa NST 21 với NST 14: 45,XX(XY),t(14q;21q) được thể hiện ở bảng 2.1.

Bảng 2.1. Khả năng tạo giao tử và hợp tử ở người mang NST chuyển đoạn giữa NST số 14 và NST số 21

Người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn	Giao tử	Thụ tinh (+14, 21)	Hợp tử	Kiểu hình
14, t(14; 21), 21	14,21 t(14; 21)	+ 14,21	14, 14, 21, 21 14, t(14;21), 21	(1) (2)
	t(14;21), 21 14	+ 14,21	14, t(14;21), 21 14, 14, 21	(3) (4)
	14, t(14;21) 21	+ 14,21	14, 14, t(14;21), 21 14, 21, 21	(5) (6)
	14, t(14;21), 21 0	+ 14,21	14, 14, t(14;21), 21, 21 14, 21	(7) (8)

(1): Bình thường.

(3): Hội chứng Down do chuyển đoạn.

(5): Thể ba nhiễm NST số 14, thường chết phôi thai.

(7): Thể ba nhiễm kép NST số 14, 21, chết phôi thai.

(2): Lãnh mang NST chuyển đoạn.

(4): Monosomi NST số 21, chết phôi thai.

(6): Monosomi NST số 14, chết phôi thai.

(8): Monosomi kép NST số 14, 21, chết phôi thai.

Cơ chế di truyền hội chứng Down do chuyển đoạn t(21q;22q) cũng tương tự như trường hợp hội chứng Down do chuyển đoạn t(14q;21q).

Trường hợp bố hoặc mẹ mang NST chuyển đoạn cân bằng giữa NST 21 với NST 21: 45,XX (XY),t(21q;21q). Khả năng tạo giao tử và hợp tử ở những người này hoặc là bị sảy thai hoặc là sinh con mắc hội chứng Down.

Nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down không chỉ phụ thuộc vào kiểu chuyển đoạn mà còn phụ thuộc vào người bố hoặc mẹ mang NST chuyển đoạn.

Theo một số tác giả, đối với trường hợp chuyển đoạn t(Dq;21q) hoặc t(21q;22q) thì nguy cơ là 16% nếu là người mẹ mang NST chuyển đoạn, nếu là người bố thì nguy cơ là 5%. Trường hợp chuyển đoạn t(21q;21q) kể cả người mẹ hoặc bố mang NST chuyển đoạn thì nguy cơ là 100% sinh con mắc hội chứng Down.

Trường hợp mà bố hoặc mẹ đều có bộ NST bình thường (46,XX hoặc 46,XY) thì đứa con sinh ra mắc hội chứng Down do chuyển đoạn có thể là do rối loạn mới phát sinh.

Một số trường hợp do nhân đoạn cuối (q22) của NST 21 (thể ba nhiễm một phần) và biểu hiện hội chứng Down.

1.1.5. Tiên lượng

Người bị hội chứng Down thường bị chết sớm vì tật của tim hoặc tật của ống tiêu hóa, thường bị nhiễm khuẩn, thường dễ cảm ứng với bệnh bạch cầu. Trước đây khoảng 50% chết trong vòng 5 năm đầu, một số sống sót đến tuổi trưởng thành. Hiện nay do điều kiện xã hội, sự chăm sóc y tế được cải thiện nên bệnh

nhân Down sống đến giai đoạn trưởng thành nhiều hơn, nhưng chỉ có một số ít bệnh nhân nữ sinh con. Nam mắc hội chứng Down bị vô sinh.

1.1.6. Nguyên nhân

Bên cạnh các nguyên nhân do tác động của các tác nhân trong môi trường, tuổi mẹ có vai trò quan trọng: tỷ lệ con mắc hội chứng Down tăng nhanh theo tuổi mẹ:

Mẹ 20 – 29 tuổi tần số sinh con thể ba nhiễm 21 là: 1/2000.

Mẹ 30 – 34 tuổi tần số sinh con thể ba nhiễm 21 là: 1/1200.

Mẹ 35 – 39 tuổi tần số sinh con thể ba nhiễm 21 là: 1/300.

Mẹ 40 – 44 tuổi tần số sinh con thể ba nhiễm 21 là: 1/100.

Mẹ trên 45 tuổi tần số sinh con thể ba nhiễm 21 là: 1/50.

Số phụ nữ quá trẻ sinh con bị Down nhiều hơn so với phụ nữ ở độ tuổi 20 – 29.

Tuổi bố cao cũng có ảnh hưởng đến tần số sinh con bị Down.

1.1.7. Chẩn đoán, phòng bệnh

1.1.7.1. Chẩn đoán

– Dựa vào các triệu chứng lâm sàng: nhìn chung chẩn đoán lâm sàng hội chứng Down tương đối dễ dàng, tuy nhiên còn khó khăn đối với trẻ sơ sinh.

– Dựa vào kết quả xét nghiệm di truyền tế bào học với phương pháp nhuộm băng G: Đối với trường hợp nghi ngờ có thể tiến hành cấy mô (thường là mô da) để phát hiện hội chứng Down thể khảm mô.

1.1.7.2. Phòng bệnh

Hội chứng Down cho đến nay vẫn chưa có khả năng chữa được. Vì vậy, chẩn đoán trước sinh là nhằm hạn chế sinh ra những đứa trẻ mắc hội chứng Down.

– Đối tượng cần chẩn đoán trước sinh:

+ Tuổi của các cặp vợ chồng, nhất là tuổi của vợ (≥ 35 tuổi).

+ Các cặp vợ chồng có tiền sử sảy thai liên tiếp và đẻ con dị tật, đặc biệt là đẻ con mắc hội chứng Down.

+ Vợ hay chồng là những người mang NST chuyển đoạn cân bằng: 45,XX(XY),t(Dq; 21q) hoặc 45,XX(XY),t(21q; Gq).

+ Vợ hoặc chồng có tiếp xúc với các tác nhân gây đột biến các chất phóng xạ, hóa chất...

– Các bước thực hiện của chẩn đoán trước sinh (xem phần tư vấn di truyền):

+ Xét nghiệm sàng lọc AFP, β HCG và uE₃ trong huyết thanh mẹ (Triple test).

+ Siêu âm thai.

+ Nuôi cấy tế bào ôi để phân tích NST.

+ Sinh thiết tua rau để phân tích NST.

1.2. Hội chứng Edwards

Hội chứng thể ba nhiễm 18 được Edwards và cộng sự mô tả năm 1960.

1.2.1. Tần số

Tần số chung của thể ba nhiễm 18 là $1/4000 - 1/8000$ trẻ sinh.

1.2.2. Tỷ lệ giới

Tỷ lệ giới là 3 nữ: 1 nam.

1.2.3. Triệu chứng lâm sàng

Trẻ sinh ra thường nhẹ cân, thường đẻ non có trán hẹp, sọ dài và to, khe mắt hẹp, tai ở vị trí thấp, ít quần và nhọn nên trông giống như tai chồn, miệng bé, hàm nhỏ và lòi ra sau.

Bàn tay rất đặc biệt: ngón cái quặp vào lòng bàn tay, bàn tay nắm lại, ngón trở chum lên ngón nhẫn. Bàn chân vẹo.



Hình 2.6. Hình thái bên ngoài và đặc điểm bàn tay, bàn chân của bệnh nhân thể ba nhiễm 18

Nếp vân da rất đặc biệt: tần số vân cung cao ở đầu ngón tay (7 – 10 ngón). Thường có nếp ngang đơn độc, chắc ba trục thường ở vị trí t' hoặc t".

Dị tật kèm theo: thường có dị tật ở tim, cơ quan sinh dục, thoát vị rốn.

1.2.4. Di truyền tế bào

Khoảng 80% trường hợp là thể ba nhiễm thuần: 47,XX(XY),+18.

Khoảng 10% ở thể khảm: 46,XX(XY) / 47,XX(XY),+18.

Khoảng 10% ở thể chuyển đoạn hoặc thể ba nhiễm kép, ví dụ: 48,XXY,+18.

1.2.5. Tiên lượng

Rất xấu, thường chết ngay sau khi đẻ hoặc chỉ sống trung bình 10 tuần.

1.2.6. Nguyên nhân

Tuổi mẹ có ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ sinh con thể ba nhiễm 18; tuổi bố cũng có ảnh hưởng.

1.2.7. Chẩn đoán, phòng bệnh

1.2.7.1. Chẩn đoán

- Dựa vào các triệu chứng lâm sàng, đặc biệt là bàn tay của trẻ bị bệnh.
- Dựa vào kết quả xét nghiệm di truyền tế bào học.

1.2.7.2. Phòng bệnh

Chẩn đoán trước sinh hội chứng thể ba nhiễm 18, bao gồm:

- Siêu âm.
- Nuôi cấy tế bào ối để phân tích NST.
- Sinh thiết tua rau để phân tích NST.

1.3. Hội chứng Patau

Hội chứng thể ba nhiễm 13 được Patau và cộng sự mô tả năm 1960.

1.3.1. Tần số

Tần số chung của thể ba nhiễm 13 là: 1/5000 – 1/10000 trẻ sinh.

1.3.2. Tỷ lệ giới

Nữ mắc bệnh nhiều hơn nam.

1.3.3. Triệu chứng lâm sàng

Đầu nhỏ, nhãn cầu nhỏ hay không có nhãn cầu, tai ở vị trí thấp và biến dạng. Thường bị điếc, thường bị sút môi hai bên, có thể nứt khẩu cái. Đôi khi bàn chân vẹo, 6 ngón ở bàn tay hoặc bàn chân.



Hình 2.7. Bệnh nhân mắc hội chứng thể ba nhiễm 13

Tâm thần vận động kém phát triển.

Nếp vân da thường có nếp ngang đơn độc, chạc ba trục ở vị trí t”.

Dị tật kèm theo: thường có dị tật ở tim, ở ống tiêu hóa.

Bạch cầu đa nhân trung tính có nhiều phần phụ lỗi ra có cuống hoặc không có cuống.

1.3.4. Di truyền tế bào

Khoảng 80% trường hợp là thể ba nhiễm thuận: 47,XX(XY),+13; 20% trường hợp là khảm: 46,XX(XY) / 47,XX(XY),+13 hoặc chuyển đoạn 13/13 do bố mẹ truyền cho hoặc mới phát sinh.

1.3.5. Tiên lượng

Rất xấu, khoảng 80% trẻ thể ba nhiễm 13 chết trong năm đầu.

Trong các trường hợp khảm, các biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn và có thể sống lâu hơn.

1.3.6. Nguyên nhân

Tuổi mẹ cũng ảnh hưởng đến tần số sinh con thể ba nhiễm 13.

1.3.7. Chẩn đoán, phòng bệnh

1.3.7.1. Chẩn đoán

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng.
- Dựa vào kết quả xét nghiệm di truyền tế bào học.

1.3.7.2. Phòng bệnh

Chẩn đoán trước sinh hội chứng thể ba nhiễm 13, bao gồm:

- Siêu âm.
- Nuôi cấy tế bào ôi để phân tích NST.
- Sinh thiết tua rau để phân tích NST.

1.4. Các thể ba nhiễm khác

Ngoài 3 thể ba nhiễm đã nêu ở trên, còn có một số thể ba nhiễm khác nhưng đa số đã gây chết phôi thai nên ít gặp, sau đây là một vài thể ba nhiễm hiếm gặp có thể thấy sau khi sinh:

1.4.1. Thể ba nhiễm 8

Karyotyp: 47,XX,+8

Những biểu hiện chính: mặt dài, môi dưới dày và trề ra, dị dạng xương và khớp, vẹo cột sống, các đốt sống biến dạng, nứt cột sống, thường dư số đốt sống và xương sườn, xương chậu giảm sản và hẹp, các ngón tay dị dạng. Nếp vân da ở tay chân của bệnh nhi sơ sinh có những nếp gấp sâu đậm.

Bệnh nhân có thể sống đến giai đoạn trưởng thành. Rất ít trường hợp là thể ba nhiễm thuần, đa số ở trạng thái khảm.

1.4.2. Thể ba nhiễm 9

Karyotyp: 47,XX,+9 hoặc 47,XY,+9.

Những biểu hiện chính: dị dạng phần đầu mặt: đầu nhỏ và dài, mắt sâu, khe mắt nhỏ và xéch, môi trên chùm lên môi dưới. Dị dạng xương khớp, dị dạng tim mạch.

Đa số chết trong những tháng đầu.

1.4.3. Thể ba nhiễm 22

Karyotyp: 47,XX,+22 hoặc 47,XY,+22.

Những biểu hiện chính: đầu nhỏ, tai to và quay ra sau. Các ngón tay dài nhỏ. Chậm phát triển thể lực và trí tuệ. Đa số chết trong những năm đầu.

1.5. Hội chứng 5p- (mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5): hội chứng mèo kêu

Hội chứng 5p- đã được mô tả bởi Lejeune và cộng sự năm 1963.

1.5.1. Tần số: tần số chung: 1/50.000 trẻ sinh.

1.5.2. Tỷ lệ giới: thường gặp ở trẻ gái hơn ở trẻ trai.

1.5.3. Triệu chứng lâm sàng

Trọng lượng khi sinh thấp, thời kỳ sơ sinh, trẻ nhỏ có tiếng khóc không bình thường, yếu, rên rĩ giống như tiếng mèo kêu.

Đầu nhỏ, mặt tròn như mặt trăng; hai mắt xa nhau, có nếp quạt; lẹm cằm. Khi lớn lên khuôn mặt có thể biến đổi nhưng vẫn có tiếng khóc the thé. Giảm trương lực cơ.

Một số triệu chứng trái ngược với triệu chứng của hội chứng Down: khe mắt chéo xuống dưới, không có nếp quạt, lác mắt, gốc mũi rộng, tai ở vị trí thấp, cổ ngắn, có thể dính ngón.

Chậm phát triển trí tuệ: chỉ số IQ từ 20 – 50.

Nếp vân da: thường gặp nếp ngang xa bị đứt quãng tại miền gian ngón hai. Có thể gặp nếp ngang đơn độc, chạc ba trục cao (t'), tăng tần số hoa vân ở mô cái.

Dị tật kèm theo: thường gặp dị tật ở tim.

1.5.4. Di truyền tế bào

Đa số là mất đoạn do mới phát sinh; kích thước đoạn mất thay đổi tùy từng trường hợp điển hình được xác định là p14; p15. Karyotyp là 46,XX,5p⁻ hoặc 46,XX,del(5p).

Một số ít trường hợp khảm, NST số 5 hình vòng nhẫn hoặc ở dạng chuyển đoạn di truyền từ bố mẹ.

1.5.5. Tiên lượng

Nhiều bệnh nhân sống đến tuổi trưởng thành nhưng cơ thể vẫn trong tình trạng kém phát triển.

1.5.6. Nguyên nhân

Hội chứng này không liên quan đến sự tăng của tuổi mẹ.

1.6. Một số hội chứng mất đoạn khác

Bảng 2.2. Tóm tắt một số biểu hiện của một số hội chứng mất đoạn hiếm gặp khác

Tên hội chứng (tần số ở trẻ sơ sinh)	Biểu hiện
4p – (0,5/100.000)	Đầu nhỏ, trán dô, xương sống mũi nhỏ cao, gốc mũi rộng. Mắt rung giật nhãn cầu, lác, có nếp quạt, cằm nhỏ, đôi khi sứt môi có thể nứt khẩu cái; tai to ở vị trí thấp, đôi khi vẹo chi, dị dạng ngón. Thường dị dạng cơ quan sinh dục, tật của tim. Tăng vận cung. Tâm thần, vận động chậm phát triển.
18p –	Người thấp. Mắt: sa mi mắt, có nếp quạt. Gốc mũi dẹt. Tai to. Bàn tay rộng ngắn, biến dạng xương tay. Có khi thoát vị rốn hoặc thoát vị bẹn. Thường có tật ở tim. Chậm phát triển trí tuệ.
18q –	Đầu nhỏ, giảm sản vùng giữa mặt. Miệng cá chép vì môi dưới trều ra và dài hơn môi trên. Tai nhỏ cao và quăn. Có hoặc không có tật ở tim. Tính hoàn ẩn, tăng tần số vân vòng. Chậm lớn, chậm phát triển trí tuệ và vận động.

1.7. Nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph¹)

Trên tiêu bản NST của các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tủy mạn tính (Chronic Myeloid leukemia – CML) thường có một NST rất nhỏ, đó chính là NST 22 bị mất đoạn ở nhánh dài (22q-), NST đó tên là NST Philadelphia (Ph¹). Trong bệnh bạch cầu tủy mạn tính thường gặp chuyển đoạn tương hỗ giữa NST số 9 và NST số 22. Đoạn đứt ra của NST 22 thường nối với phần còn lại của NST số 9 ở nhánh dài tạo nên NST chuyển đoạn t(9;22) (q34; q11).

Bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính xấp xỉ 1/4 trong tất cả các trường hợp bệnh bạch cầu.

Bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính xảy ra đối với tất cả các nhóm tuổi, nhưng hay gặp ở lứa tuổi từ 40 – 50.

Không có biểu hiện khác biệt rõ rệt giữa tỷ lệ nam và nữ.

2. BỆNH DO RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ GIỚI TÍNH

2.1. Nhiễm sắc thể giới và sự hình thành giới tính

Trong bộ NST người có 1 cặp NST giới: XX ở nữ và XY ở nam.

Giới tính của người được quyết định vào lúc thụ tinh và do NST X và Y quyết định.

2.1.1. Chức năng của nhiễm sắc thể X

Trên NST X có các gen liên quan đến sự quy định giới tính:

- Gen chi phối sự hình thành và thực hiện chức năng của buồng trứng.
- Gen chi phối sự biệt hóa của tinh hoàn.
- Gen kim hãm sự hình thành tinh hoàn.
- Cuối nhánh ngắn của NST X và Y chứa đoạn tương đồng, có sự trao đổi chéo trong giảm phân và vùng này có tên là giả NST thường.

Ngoài các gen nêu trên có các gen chi phối một số tính trạng khác không liên quan đến sự quy định giới tính.

Ở nữ với cặp NST giới XX, gen kim hãm sự hình thành tinh hoàn sản xuất ra yếu tố kim hãm gen biệt hóa tinh hoàn có trên NST X, do vậy tinh hoàn không hình thành: gen chi phối sự hình thành và chức năng của buồng trứng hoạt động dẫn đến sự hình thành buồng trứng và thực hiện chức năng của buồng trứng.

2.1.2. Chức năng của nhiễm sắc thể Y

Nhiễm sắc thể Y mang các gen chi phối việc sản xuất ra các yếu tố biệt hóa tinh hoàn, yếu tố trưởng thành và hoạt động của tinh hoàn.

Ở nam giới với cặp NST XY, gen biệt hóa tinh hoàn có tên trên bản đồ gen là TDF (Testis Determining Factor). Gen này nằm trên nhánh ngắn của NST Y ở vị trí p11.3. Gen biệt hóa tinh hoàn TDF khi hoạt động thực hiện các chức năng sau:

– Ức chế sự hoạt động của gen kim hãm sự hình thành tinh hoàn trên NST X, do đó gen biệt hóa tinh hoàn trên NST X hoạt động, đồng thời gen này kim hãm sự hình thành buồng trứng.

– Cùng với sự hoạt động của gen biệt hóa tinh hoàn trên NST X, gen biệt hóa tinh hoàn trên NST Y hoạt động để hình thành tinh hoàn.

Các gen khác trên NST Y sau đó hoạt động để tinh hoàn trưởng thành và thực hiện chức năng.

Giới và giới tính của cá thể được xác định qua các giai đoạn:

- Giai đoạn NST giới: được xác định khi thụ tinh trứng 23,X với tinh trùng 23,X hoặc 23,Y.

- Giai đoạn tuyến sinh dục: tùy thuộc cặp NST giới là XX hay XY mà tuyến sinh dục nữ hoặc tuyến sinh dục nam được hình thành.

- Giai đoạn cơ quan sinh dục: giai đoạn hình thành cơ quan sinh dục bên ngoài.

- Giai đoạn đăng ký giới tính hay giới tính pháp lý (legal sex): giới tính được đăng ký chính thức khi sinh.

- Giai đoạn tâm lý giới tính: hành vi hướng nam hoặc hướng nữ.

Khi có tuyến sinh dục, sự biệt hóa giới tính chịu tác động của hormon sinh dục. Người mẹ khi có thai dùng hormon nữ hoặc nam ảnh hưởng đến sự hình thành giới tính thứ phát của thai nhi.

2.2. Vật thể giới tính của người

Các NST giới tính X và Y không chỉ quan sát được trong tế bào đang phân chia mà còn có thể thấy được trong nhân tế bào ở gian kỳ và được gọi là chất nhiễm sắc giới tính hay vật thể nhiễm sắc giới tính.

2.2.1. Vật thể Barr

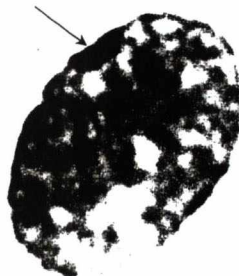
Từ năm 1921, người ta đã phân biệt được tế bào nam và nữ bằng các NST giới tính, nhưng phải đến năm 1949 thì mới phân biệt được bằng tế bào ở gian kỳ. Năm ấy Barr và Bertram khi nghiên cứu các nơron của mèo cái thấy có một khối chất nhiễm sắc đặc biệt mà tế bào của mèo đực thì không có. Vật thể đó cũng được tìm thấy ở hầu hết tế bào động vật có vú và được đặt tên là vật thể Barr. Ở người, tế bào của hầu hết các mô đều có thể dùng để xét nghiệm vật thể Barr, nhưng tế bào niêm mạc miệng và tế bào niêm mạc âm đạo hay được dùng để xét nghiệm hơn cả.

Các tiêu bản sau khi được định hình, được nhuộm bằng phẩm nhuộm kiềm tính như orcein, fuchsin, orosyl violet, xanh toluidin, thionin. Vật thể Barr thường là một khối hình thấu kính phẳng lồi nằm áp sát mặt trong của màng nhân, đôi khi có hình nón hoặc hình dạng khác, vật thể Barr bắt màu sẫm hơn màu của nhân. Kích thước trung bình là $1,2 \times 0,7 \mu\text{m}$. Số lượng vật thể Barr trong một tế bào được tính theo công thức:

Số vật thể Barr = số NST X - 1.

Như vậy ở phụ nữ bình thường có 2X thì có một vật thể Barr trong tế bào. Ở nam giới bình thường không có vật thể Barr.

Nguồn gốc của vật thể Barr theo giả thuyết của Lyon là xuất xứ từ một NST X bị bất hoạt và dị nhiễm sắc hóa nên bất màu không giống các NST khác.



Hình 2.8. Vật thể Barr ở tế bào niêm mạc miệng

2.2.1.1. Giả thuyết Lyon

– Trong các tế bào soma của động vật có vú cái, chỉ có một NST X là hoạt động, NST X kia bị kết đặc và bất hoạt, xuất hiện trên tiêu bản gian kỳ nhuộm đặc hiệu và được gọi là vật thể nhiễm sắc giới X.

– Sự bất hoạt xảy ra sớm trong thời kỳ phôi.

– Nhiễm sắc thể X bất hoạt có thể có nguồn bố hoặc nguồn mẹ ở các tế bào khác nhau trong cùng cá thể. Khi một trong hai NST X nào của một tế bào đã bị bất hoạt thì cả dòng tế bào do tế bào ấy sinh ra đều giữ nguyên NST X bất hoạt ấy cho đến hết đời cá thể.

Sự bất hoạt là ngẫu nhiên nhưng đã bất hoạt rồi thì không thay đổi.

Giả thuyết bất hoạt một NST X đáp ứng nhiều trường hợp bình thường và bệnh lý. Ví dụ như: nữ bình thường có một vật thể Barr, nữ bị hội chứng Turner không có vật thể Barr, nam bình thường không có vật thể Barr, nam Klinefelter có một vật thể Barr.

2.2.1.2. Ứng dụng của vật thể Barr

Xét nghiệm vật thể Barr được dùng để chẩn đoán sớm trước sinh đứa trẻ tương lai là nam hay nữ (tế bào bong trong nước ối, tế bào gai rau), chẩn đoán hội chứng Turner và Klinefelter. Vật thể Barr chỉ xuất hiện ở một tỷ lệ nhất định trên tiêu bản: ở nữ, 50% và có thể cao hơn ở tế bào biểu mô, 21% ở tế bào niêm mạc miệng, 24% ở tế bào niêm mạc âm đạo. Ở nam giới bình thường không có vật thể Barr, nếu có thì tỷ lệ rất thấp. Ở mô ác tính nữ, tỷ lệ vật thể Barr cũng thấp vì tế bào phân chia nhanh, gian kỳ ngắn nên cơ hội được nhìn thấy vật thể Barr cũng hiếm.

Cách trả lời xét nghiệm: vật thể Barr dương tính hoặc vật thể Barr âm tính chứ không trả lời là nữ hay nam.

2.2.2. Vật thể dài trống

Vật thể dài trống do Davidson và Smith phát hiện năm 1954. Vật thể dài trống được thấy ở bạch cầu đa nhân và được coi là một dạng phần phụ đặc biệt của nhân bạch cầu. Bằng kỹ thuật nhuộm giemsa hoặc phẩm nhuộm khác thấy bạch cầu nam và nữ khác nhau ở sự có mặt của vật thể dài trống ở nữ. Thể dài trống có phần đầu phình to dính vào múi của nhân bạch cầu bằng một cuống mảnh. Phần phình đa dạng, loại đặc trưng cho nữ gọi là dạng A, tức vật thể dài trống có hình tròn hoặc bầu dục, đường kính 1 – 1,5µm. Các dạng khác, phần phình và cuống đa dạng và không đặc trưng.



Hình 2.9. Vật thể dài trống ở tế bào bạch cầu đa nhân

Vật thể dài trống được coi là một NST X kết đặc rất mạnh lúc gian kỳ. Tần số vật thể dài trống ở nữ vào khoảng 3% số bạch cầu đa nhân trung tính. Ở nam không có vật thể này.

2.2.3. Vật thể Y

Vật thể Y do Pearson phát hiện năm 1970. Phần xa tâm của nhánh dài NST Y bắt màu huỳnh quang quinacrin rất mạnh nên có thể phát hiện được cả khi nhuộm nhân gian kỳ. Cũng như vật thể Barr, vật thể Y có thể được xét nghiệm ở hầu hết các mô; nhưng tế bào niêm mạc miệng, tế bào chân tóc, chân râu hay được xét nghiệm hơn. Nhánh dài của NST Y rất đa hình; khoảng 10% người nam có chiều dài NST Y dài hơn bình thường và tính chất này di truyền được.

Tỷ lệ tế bào có vật thể Y thay đổi tùy theo mô quan sát. Ở người bình thường (46,XY), khoảng 70% tế bào niêm mạc miệng có vật thể Y. Vật thể Y cũng được dùng để chẩn đoán giới tính.

2.3. Một số hội chứng do rối loạn NST giới

2.3.1. Hội chứng Turner

Năm 1930, Ullrich đã mô tả một trường hợp với nhiều dị tật. Năm 1938, Turner đã mô tả 7 phụ nữ với nhiều biểu hiện như Ullrich đã mô tả nhưng có bổ sung thêm nhiều biểu hiện ở người trưởng thành. Năm 1959, Ford và cộng sự đã

xác định karyotyp của những bệnh nhân loại này là 45,X. Monosomi NST X có một tỷ lệ cao chết ngay ở giai đoạn phôi thai (98 – 99%), chỉ có một số nhỏ monosomi NST X sống đến khi sinh. Tần số trẻ em gái bị monosomi NST X lúc sinh là 1/3000.

2.3.1.1. Triệu chứng lâm sàng

– Ở giai đoạn sơ sinh: chưa có nhiều biểu hiện nên khó nhận biết: các dấu hiệu dễ nhận biết như trẻ nhẹ cân, chiều dài cơ thể ngắn, thừa da ở gáy, phù bạch huyết ở mu bàn tay và bàn chân. Các đặc điểm này cũng có thể phát hiện khi siêu âm thai.

– Ở giai đoạn lớn và trưởng thành:

+ Trẻ em gái có người thấp, chậm lớn. Phần đầu mặt: hàm nhỏ, cằm nhỏ, sụp mí, tai ở vị trí thấp, mép xệ, tóc mọc thấp xuống tận gáy, cổ ngắn và rộng (Hình 2.10), có nếp da thừa ở cổ hình cánh bướm nối liền từ xương chũm xuống đến mỏm cùng vai.

+ Cẳng tay cong ra ngoài, ngón đốt bàn 4 và 5, da có nhiều nốt ruồi, móng tay giảm sản và lỏng.

+ Nhi tính khi đã đến tuổi dậy thì; tuyến vú không phát triển, cơ quan sinh dục rất ít lông mu, không có lông nách. Tuyến sinh dục không phát triển, soi ổ bụng thường thấy dải màu trắng nhạt. Tử cung nhỏ, chẻ đôi. Giới tính thứ cấp không phát triển, vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát, đôi khi có hiện tượng nam hóa.

+ Trên 50% trường hợp có hẹp động mạch chủ; 40 – 60% có dị tật ở hệ thống tiết niệu (thận hình móng ngựa, bàng quang chẻ đôi, hoặc thận ứ nước).

+ Xương: dị dạng ở đầu gối, ở cổ tay và bàn tay. Mâm chày trong thường hạ thấp, hơi chệch xuống dưới và vào trong, triệu chứng rõ lúc 7 tuổi. Tuổi xương chậm phát triển.

+ Nội tiết: không có hoặc giảm estrogen và pregnandiol, tăng FSH, nhưng có trường hợp FSH bình thường. Lượng 17-cetosteroid thường thấp.



Tóc mọc thấp, nếp da thừa ở cổ

Hình 2.10. Bệnh nhân mắc hội chứng Turner

+ Nếp vân da: tần số hoa vân mô út tăng, nhưng giảm ở mô cái. Tổng số vân ngón tăng.

+ Tâm thần: thường thiếu năng trí tuệ nhẹ, có trường hợp bình thường.

– Tiến triển:

Bệnh nhân thường có tuổi thọ bình thường, trừ những trường hợp có tật nội quan nặng chết ở thời kỳ mới sinh. Các bệnh nhân loại này thường vô sinh, tuy nhiên có trường hợp có thai sinh con, gặp ở trạng thái hiếm.

2.3.1.2. Di truyền tế bào

55% trường hợp có karyotyp 45,X. Vật thể Barr âm tính.

10% trường hợp ở dạng hiếm: 45,X/46,XX hoặc 45,X/47,XXX. Có vật thể Barr nhưng tần số thấp.

20% trường hợp có NST X đều ở nhánh dài: 46,X,i(Xq), vật thể Barr lớn hơn bình thường hoặc NST X đều ở nhánh ngắn: 46,X,i(Xp), vật thể Barr nhỏ hơn bình thường

5% trường hợp do mất đoạn NST X ở nhánh ngắn hoặc nhánh dài: 46,XXp- hoặc 46,XXq-.

5% trường hợp là NST X vòng: 46,X,r(X) ở dạng hiếm hoặc thuần.

5% trường hợp có mặt NST Y như trường hợp hiếm 45,X/46,XY

Nguồn gốc của NST X trong hội chứng Turner 45,X theo một số nghiên cứu thì 75% NST X có nguồn gốc là từ mẹ.

Tùy theo tình trạng của bộ NST mà các dạng bệnh có thay đổi: từ dạng điển hình kể trên đến các dạng nhẹ hơn, tuyến sinh dục từ dạng không phát triển, tuyến sinh dục loạn sản đến giảm sản tuyến sinh dục, từ chỗ vô kinh đến hiện tượng có kinh nguyệt ngẫu nhiên.

– Tư vấn di truyền: tùy theo sự có mặt của các dòng tế bào và mức độ hormon của người bệnh mà cho lời khuyên.

2.3.2. Hội chứng Klinefelter

Năm 1942, Klinefelter và cộng sự đã mô tả hội chứng này. Năm 1959, Jacob và Strong chứng minh rằng karyotyp của người bệnh này 47,XXY. Tần số của bệnh: khoảng 1/1000 trẻ sơ sinh nam.

2.3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

+ Ở giai đoạn sơ sinh và trẻ nhỏ: rất khó nhận biết vì không có dị dạng quan trọng, hoặc có những dị dạng không đặc hiệu như tinh hoàn lạc chỗ, lỗ đái lệch thấp, dương vật kém phát triển.

+ Ở giai đoạn dậy thì: trong nhiều trường hợp người cao, chân tay dài (hình 2.11), nhưng cũng có trường hợp có hình thái nam bình thường. Một triệu chứng thường thấy là tinh hoàn không phát triển, mào tinh hoàn nhiều khi lớn hơn tinh hoàn, khoảng 35 – 50% trường hợp có chứng vú to. Giới tính nam kém phát triển, không râu, ít lông mu, dương vật bé, tình dục giảm. Tăng bài tiết FSH, sự bài tiết 17-cetosteroid bình thường hoặc giảm.

Trí tuệ phát triển bình thường, có trường hợp suy giảm.

Nếp vân da: giảm tổng số vân đầu ngón tay, tăng tần số vân cung; chạc ba trục lệnh về phía bờ trụ bàn tay, tăng tần số nếp ngang đơn độc.

Mô học: ở trẻ em, mô học tinh hoàn bình thường. Ở tuổi dậy thì, ống sinh tinh bị xơ hoá; một số ống chứa tế bào Sertoli. Những tế bào Leydig tụ tập thành những đám lớn. Người bị Klinefelter thường không có tinh trùng.



Hình 2.11. Bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter

2.3.2.2. Di truyền tế bào

Trong tế bào có cả vật thể Barr và vật thể Y.

80% trường hợp Karyotyp: 47,XXY. Những trường hợp còn lại có thể ở trạng thái khảm: 46,XY/47,XXY; 46, XX/47,XXY hoặc 45,X/46, XY/47,XXY.

Nguồn gốc của NST bất thường: 53% NST thêm có nguồn gốc từ bố, 34% do rối loạn giảm phân I ở mẹ, 9% do rối loạn giảm phân II của mẹ, 3% do rối loạn phân cắt của hợp tử. Có sự phối hợp với tuổi mẹ cao làm tăng bất thường ở giảm phân I.

2.3.3. Hội chứng Noonan

Hội chứng này có nhiều biểu hiện giống hội chứng Turner vì vậy còn có tên là hội chứng Turner nam, hội chứng Ullrich. Bệnh biểu hiện cả ở nữ hoặc nam. Bộ NST của những người mắc hội chứng này là 46,XY hoặc 46,XX. Theo David W.S. thì bệnh di truyền theo kiểu trội NST thường. Gen bệnh đột biến nằm trên NST số 12: 12q22-qter. Tuy nhiên có trường hợp không xác định được đột biến ở bệnh nhân. Tuyến sinh dục có nhiều dạng, từ bình thường đến loạn sản biểu hiện nhiều

mức độ khác nhau, do vậy có thể sinh sản bình thường nhưng nhiều trường hợp tình hoàn chưa xuống bìu, tinh hoàn lạc chỗ, vô sinh.

Hẹp động mạch phổi là một biểu hiện thường gặp, ít gặp hẹp động mạch chủ.

Trí tuệ của người mắc hội chứng Noonan cũng tương tự như hội chứng Turner.

2.3.4. Hội chứng 47,XYY

Tần số: 1/1000 trẻ sơ sinh nam.

Cơ thể thường lớn, không có biểu hiện hình thái gì đặc biệt. Nội tiết không có thay đổi khác thường, có trường hợp sinh dục kém phát triển, tinh hoàn lạc chỗ, tật lỗ đái lệch thấp.

Tâm thần: nhiều trường hợp có tính nết thất thường, thiếu tự chủ, dễ bị kích động, hung hăng, phạm tội trộm cướp, giết người, vì vậy tần số hội chứng 47,XYY ở các trung tâm giam giữ tội phạm có thể đến 2/100.

Trong tế bào có hai vật thể Y.

Người mắc hội chứng 47,XYY vẫn có khả năng sinh sản.

Có trường hợp 48,XXYY. Những bệnh nhân có bộ nhiễm sắc thể 48,XXYY có kiểu hình tương tự hội chứng Klinefelter, nhưng có tính nết thất thường hung hăng hơn cả trường hợp XYY.

2.3.5. Hội chứng 47,XXX

Tần số: khoảng 1/1000 trẻ sơ sinh gái.

Không có biểu hiện hình thái gì đặc biệt. Đa số trường hợp sinh đẻ bình thường, một số trường hợp vô kinh thứ phát, thường mãn kinh sớm. Thường có giảm trí tuệ ít nhiều.

Nếp vân da: tăng tần số vân móc quay và vân cung. Tổng số vân ngón tay giảm.

Tế bào có hai vật thể Barr.

Có thể gặp trường hợp khảm: 46,XX/47,XXX.

2.3.6. Hiện tượng lưỡng giới

Giới nam và giới nữ khác nhau về cấu trúc di truyền (NST), về tuyến sinh dục, cơ quan sinh dục, cấu tạo cơ thể và tâm lý giới tính.

Định nghĩa thế nào là lưỡng giới vẫn còn có những ý kiến khác nhau. Tuy nhiên, có thể hiểu lưỡng giới là hiện tượng không có sự phù hợp của những tính chất nêu trên ở cùng một cá thể.

Có thể phân biệt hai loại lưỡng giới: lưỡng giới giả và lưỡng giới thật.

2.3.7. Lương giới giả

2.3.7.1. Lương giới giả nam

Là những người có tinh hoàn, bộ NST của những người này thường có NST Y: 46,XY; 47,XXY; 47,XXX và nhiều dạng khảm khác, cũng có trường hợp 46,XX. Các bất thường có thể xảy ra ở cơ quan sinh dục bên trong hoặc bên ngoài dưới các hình thái khác nhau:

- Nam có tử cung do không ức chế được sự phát triển của ống Muller.
- Nam có chứng vú to.
- Nam có tật lỗ đái lệch thấp.
- Loạn sản tuyến sinh dục: tuyến sinh dục giảm sản hoặc tuyến sinh dục ở dạng một dải thô sơ.

Trong các dạng của lương giới giả nam, hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa (Testicular feminization syndrome) đã được mô tả nhiều. Hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa được Morris E. và Mahesh J. dùng để đặt tên cho các trường hợp rối loạn theo kiểu di truyền lặn liên kết giới X ở các bệnh nhân nam có tinh hoàn, karyotyp 46,XY, kiểu hình có thể biểu hiện ở các mức độ khác nhau như: cơ quan sinh dục ngoài hoàn toàn là nữ, hoặc cơ quan sinh dục ngoài mơ hồ về giới tính, hoặc cơ quan sinh dục ngoài là nam, có dương vật, có khả năng sinh sản. Các trường hợp này là do khuyết tật về số lượng và chất lượng của receptor androgen đã được xác định là nằm trên locus gen thuộc nhánh dài của NST giới tính X: Xq11-12. Bệnh di truyền theo kiểu lặn liên kết trên NST X.

Có hai loại là hội chứng kháng androgen hoàn toàn và không hoàn toàn, tương đương với hai loại hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa hoàn toàn và hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa không hoàn toàn.

+ Loại kháng androgen hoàn toàn còn gọi là hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa hoàn toàn gặp ở 1/20000 – 1/64000 trẻ sơ sinh nam. Bệnh nhân loại này có rối loạn nặng nề cả về số lượng và chất lượng của receptor androgen. Bệnh nhân có kiểu hình là nữ, loạn sản sinh dục, không có âm đạo hoặc âm đạo cụt, tinh hoàn nằm trong ổ bụng, trong ống bẹn hoặc ở môi lớn, vô kinh nguyên phát và hay gặp thoát vị bẹn trước tuổi dậy thì, phát triển tâm sinh lý hoàn toàn là nữ.

+ Loại kháng androgen không hoàn toàn có rối loạn một phần số lượng và chất lượng của receptor androgen. Bệnh nhân loại này có sự nam hóa một phần cơ quan



Hình 2.12. Hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa

sinh dục ngoài như hòa nhập một phần các nếp mô bìu, phì đại âm vật ở các mức độ khác nhau, âm đạo ngắn và mù. Tìm hiểu trong gia hệ thường không có tiền sử bệnh từ trước, nhưng trong một số trường hợp có nhiều thành viên trong gia đình cùng bị bệnh. Bệnh nhân có thể nam hóa lúc dậy thì với phì đại âm vật hay sự hòa nhập phía sau của các mô lớn.

Trường hợp tinh hoàn trong ổ bụng hoặc ở ống bẹn sâu thì nguy cơ bị ung thư hóa rất cao nên cần phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, nhất là trường hợp gây biến chứng thoát vị bẹn. Người nữ dị hợp tử có biểu hiện bình thường nhưng khoảng 20% có hiện tượng chậm kinh. Khoảng 2% nữ thoát vị bẹn là do hội chứng này.

2.3.7.2. *Lưỡng giới giả nữ*

Là những người có buồng trứng nhưng cơ quan sinh dục bên ngoài có hình thái nam nhiều hay ít (tùy từng trường hợp từ phì đại âm vật đến có hình thái nam hoàn toàn). Karyotyp thường là 46,XX nhưng cũng có trường hợp ở trạng thái khảm. Cơ chế sinh bệnh chưa rõ nhưng có thể rối loạn hormon do tác động của các nhân tố khác nhau.

Có thể giải thích bằng các cơ chế sau đây:

– Lưỡng giới giả nữ do thượng thận:

Rối loạn tổng hợp steroid, hội chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh phổ biến nhất (chiếm 95%) là do thiếu 21-hydroxylase, tăng sản ACTH, quá sản androgen gây nên nam hóa rõ ở trẻ gái ngay khi sinh. Loại này di truyền theo kiểu gen lặn NST thường mà gen đó nằm trên NST số 6 gần locus HLA – B.

Loại rối loạn tổng hợp steroid do thiếu hụt 11 β -hydroxylase, không thấy có mối liên hệ với HLA.

Để điều trị các trường hợp này cần dùng glucocorticoid để phòng các hậu quả do thiếu hụt hydrocortisol gây ra, ngoài ra còn ngăn cản sự nam hóa nhanh và để phòng sự tăng trưởng sớm với sự chín sớm của các đầu xương.

– Lưỡng giới giả nữ không phải do thượng thận:

Trong thời kỳ thai nghén, người mẹ dùng thuốc thường là thuốc ngừa sảy thai loại progestatif dẫn đến hậu quả thứ phát tăng androgen gây nam hóa thai nữ.

Khối u ở mẹ (arrhenoblastoma) hoặc ở thai gây sinh hormon.

– Bất thường phát triển ống Muller: ống Muller bất sản, không có âm đạo bẩm sinh hoặc âm đạo giảm sản, tử cung không có hoặc không bình thường (ví dụ như hội chứng Rokitsky). Các trường hợp này thường có bất thường thận như bất sản thận hoặc thận lạc chỗ.

– Các cơ chế còn chưa rõ.

2.3.8. Lương giới thật

Là những trường hợp trong cùng một cơ thể có cả tinh hoàn và buồng trứng ở dạng bình thường hoặc loạn sản. Căn cứ vào vị trí của tuyến sinh dục trong cơ thể có thể xếp thành 3 dạng sau:

- Lương giới xen kẽ: một bên có buồng trứng, bên kia có tinh hoàn, chiếm tỷ lệ 40%.
- Lương giới hai bên: cả hai bên đều có tuyến sinh dục hỗn hợp buồng trứng - tinh hoàn, chiếm tỷ lệ 20%.
- Lương giới một bên: một bên có buồng trứng hoặc tinh hoàn, bên kia là tuyến hỗn hợp, chiếm tỷ lệ 40%.

Kiểu hình có nhiều dạng biến đổi tùy theo karyotyp.

Cơ quan sinh dục: hình thái ái nam ái nữ biểu hiện nhiều mức độ khác nhau. Trong 2/3 trường hợp cơ quan sinh dục lúc đầu biểu hiện hình thái nam, tinh hoàn chưa xuống bìu, lỗ đái lệch thấp. Lúc dậy thì tuyến vú phát triển (80% trường hợp), hành kinh (50% trường hợp). Có trường hợp hình thái nam, vú to, ra huyết có chu kỳ. Trong ổ bụng có cấu trúc của cả ống Muller và ống Wolf, có vòi trứng, tử cung giảm sản hoặc bình thường, có mào tinh hoàn, túi tinh.

Karyotyp thường là 46,XX; 46,XY hoặc có hai dòng tế bào 46,XX/46,XY. Ngoài ra cũng có thể gặp các trạng thái khảm khác.

Với cá thể có cặp NST XX, có khó khăn để giải thích vì sao có tổ chức tinh hoàn, có thể có trạng thái khảm trong quá trình biệt hóa các dòng tế bào. Về cơ quan sinh dục bên ngoài có nhiều dạng lương giới khác nhau, về tâm lý giới tính từ dạng nam bình thường đến dạng nữ bình thường.

Những người lương giới thật đều vô sinh.

2.3.9. Rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể X

- Chuyển đoạn cân bằng hoặc không cân bằng giữa NST X và NST thường dẫn đến thiếu năng buồng trứng nguyên phát hoặc thứ phát với những biểu hiện hội chứng Turner ở mức độ khác nhau.

- Các trường hợp mất đoạn nhánh ngắn hoặc nhánh dài biểu hiện là hội chứng Turner, có liên quan giữa mức độ biểu hiện của bệnh với kích thước của đoạn bị mất.

+ Trường hợp NST X bị mất nhánh dài: tuyến sinh dục không phát triển, vô kinh, chiều cao có thể bình thường hoặc gần bình thường.

+ Trường hợp NST X bị mất nhánh ngắn: tuyến sinh dục không phát triển, vô kinh, chiều cao có thể thấp (nhánh ngắn của NST X có mang gen chi phối chiều cao và hình thái cơ thể).

- Các trường hợp NST X đều (đẳng NST), triệu chứng cũng như mất đoạn NST X.
- Ví dụ: một trường hợp liên quan đến rối loạn cấu trúc NST X. Hội chứng chậm phát triển tâm thần liên kết nhiễm sắc thể X – Hội chứng Martin–Bell hay hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy (Fragile X). Hội chứng này là nguyên nhân phổ biến dẫn đến chậm phát triển tâm thần có tính chất gia đình. Hội chứng chậm phát triển tâm thần liên kết NST X là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến chậm phát triển tâm thần hay gặp ở nam. Hội chứng này do đột biến của NST X ở vị trí phần cuối nhánh dài: Xq27.3 gây nên hiện tượng NST X dễ gãy. Gen bị đột biến ở đây là gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) biểu hiện bằng sự lặp lại nhiều lần của bộ 3 nucleotid CGG, làm mất tính ổn định của phân tử ADN, khi tế bào được nuôi cấy trong môi trường đặc hiệu gây nên hiện tượng dễ gãy của NST X ở vị trí Xq27.3. Sản phẩm của gen FMR1 là protein FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), là một loại protein có nhiều trong mô não và mô tinh hoàn, chức năng của protein FMRP là tham gia điều hòa tổng hợp protein, ngoài ra protein này còn tham gia cấu tạo nơron và sự dẫn truyền qua synap. Khi gen FMR1 đột biến hoàn toàn, dẫn đến cơ thể thiếu hoàn toàn protein FMRP, sẽ có biểu hiện chậm phát triển tâm thần. Khi gen FMR1 ở dạng tiền đột biến, cơ thể vẫn có khả năng tổng hợp một lượng nhất định protein FMRP, do đó những người mang gen FMR1 tiền đột biến có thể hoàn toàn bình thường hoặc biểu hiện chậm phát triển tâm thần ở mức độ nhẹ. Ở người bình thường, số lần lặp lại của bộ 3 nucleotid CGG trong gen FMR1 từ 5 – 54 lần. Ở người mang gen tiền đột biến nhưng không có biểu hiện lâm sàng, số lần lặp lại của bộ 3 nucleotid CGG trong gen FMR1 từ 60 – 200 lần. Ở người mang gen đột biến hoàn toàn, có biểu hiện lâm sàng rõ rệt, số lần lặp lại của bộ 3 nucleotid CGG trong gen FMR1 là 200 – 1000 lần hoặc hơn.

Những người nam mang gen FMR1 tiền đột biến với số lần lặp của bộ ba nucleotid CGG từ 60–200 lần có biểu hiện bình thường nhưng có khả năng truyền gen bệnh và gây bệnh cho thế hệ tiếp theo. Người nam này sẽ truyền gen bệnh cho con gái và khi người con gái lấy chồng sinh con thì ở đời con của họ có hiện tượng xảy ra như sau: Tiền đột biến với tần số lặp lại của bộ ba nucleotid CGG là 60–200 lần sẽ phát triển thành đột biến hoàn toàn với số lần lặp lại của bộ ba nucleotid là trên 200 lần hoặc hơn. Hiện tượng này không xảy ra ở người nam mang gen tiền đột biến nhưng lại xảy ra ở con gái của họ khi người con gái sinh con. Tiền đột biến có xu hướng lan rộng ở thế hệ kế tiếp, tiền đột biến lớn có thể phát triển thành đột biến hoàn toàn.

Các mức độ đột biến của gen sẽ ảnh hưởng đến trí tuệ ở các mức độ khác nhau. Người mang gen tiền đột biến và đột biến không bị ảnh hưởng tới khả năng sinh sản nên có thể truyền gen bệnh và bệnh cho thế hệ sau, do đó hội chứng Fragile X gây CPTTT có tính gia đình.

Đối với nữ mắc hội chứng Fragile X, triệu chứng lâm sàng thường không điển hình, thường chỉ biểu hiện CPTTT ở mức độ khác nhau. Điều này liên quan đến NST X bất hoạt, sự bất hoạt này xảy ra ngẫu nhiên trong hai NST X và tỷ lệ khác nhau giữa các mô trong cơ thể. Nếu gen đột biến nằm chủ yếu trên NST X bị bất hoạt, người đó sẽ không biểu hiện bệnh hoặc biểu hiện bệnh không hoàn toàn. Trong trường hợp chuyển đoạn giữa NST X mang gen đột biến với NST thường, bệnh nhân vẫn có biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, để xác định đó là hội chứng Fragile X, cần phải kết hợp triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân với làm xét nghiệm ở mức di truyền tế bào và phân tử.

+ Tần số: khoảng 1/4000 nam và 1/8000 nữ bị mắc hội chứng này.

+ Triệu chứng lâm sàng:

Giai đoạn thơ ấu: bệnh biểu hiện ở mức độ nhẹ như giảm trương lực cơ, giảm vận động. Hình thái bộ mặt rất đặc biệt với tai to vểnh, mặt dài; tinh hoàn to ở người nam sau tuổi dậy thì.

Mức độ chậm phát triển tâm thần có thể từ nhẹ đến nặng tùy thuộc vào người mang gen tiền đột biến hay đột biến hoàn toàn.

+ Di truyền tế bào:

Để phát hiện ra đoạn NST X dễ gãy tại vị trí Xq27.3, người ta nuôi cấy tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi trong các môi trường đặc hiệu là môi trường nghèo acid folic hoặc môi trường dư thymidin, đoạn dễ gãy biểu hiện dưới các dạng gap, iso gap, đứt đơn, đứt kép hoặc mất đoạn NST. Có trường hợp đoạn dễ gãy biểu hiện bằng hai chấm nhỏ tách khỏi phần cuối nhánh dài NST X. Người mắc hội chứng này thường có khoảng 4 – 50% tế bào nuôi cấy có NST X biểu hiện dễ gãy.

Có thể dùng phương pháp di truyền phân tử xác định số lần lặp lại của bộ 3 nucleotid CGG của gen FMR1.

2.3.10. Rối loạn cấu trúc NST Y

– Chuyển đoạn của NST Y với NST X hoặc các NST thường khác sẽ biểu hiện kiểu hình là nam hoặc nữ tùy theo kiểu chuyển đoạn.

– Mất đoạn nhánh dài NST Y có kiểu hình nam, tinh hoàn có thể phát triển bình thường. Cũng có trường hợp lỗ đài lệch thấp, không có tinh trùng.

– NST đều của nhánh dài NST Y (hình thành do mất nhánh ngắn), có kiểu hình nữ nhưng tuyến sinh dục bất sản (yếu tố quy định tính chất nam nằm trên nhánh ngắn của NST Y). Thường gặp ở trạng thái khảm kết hợp với dòng tế bào khác thường là 45,X.

– Mất đoạn nhánh ngắn NST Y: thường có kiểu hình nữ. Hầu hết có dải sinh dục với hội chứng Turner, đặc biệt có phù bạch huyết nhưng chiều cao bình

thường. Trường hợp này ngược với người nữ 46,XY có loạn sản tuyến sinh dục hoàn toàn và không có kích thước như hội chứng Turner.

Hội chứng nam 46,XX

Tần số: khoảng 1/10000 trẻ sơ sinh nam.

Hình thái bên ngoài: với chiều cao bình thường hoặc hơi thấp.

Tinh hoàn nhỏ và mềm, giảm sản tế bào Leydig, không có tinh trùng, vô sinh.

Cơ chế sinh bệnh: được giải thích bằng sự chuyển gen xác định tinh hoàn (TDF) từ nhánh ngắn của NST Y sang nhánh ngắn của NST X trong quá trình giảm phân hoặc trạng thái khảm với dòng tế bào có NST Y nhưng dòng tế bào này đã bị loại trừ ở giai đoạn phôi.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các biểu hiện lâm sàng, di truyền tế bào học và tiên lượng của hội chứng Down.
2. Trình bày các biểu hiện lâm sàng, di truyền tế bào học và tiên lượng của hội chứng Edwards.
3. Trình bày các biểu hiện lâm sàng, di truyền tế bào học và tiên lượng của hội chứng Patau.
4. Trình bày các biểu hiện lâm sàng và di truyền tế bào học của hội chứng mèo kêu.
5. Trình bày nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph¹).
6. Trình bày hội chứng Turner; trong hội chứng Turner xét nghiệm vật thể Barr và vật thể Y có kết quả như thế nào.
7. Trình bày hội chứng Klinefelter; trong hội chứng Klinefelter xét nghiệm vật thể Barr và vật thể Y có kết quả như thế nào.
8. Trình bày chức năng NST X và Y.
9. Trình bày vật thể giới tính ở người.
10. Trình bày các cơ chế gây lưỡng giới giả nữ.
11. Trình bày hiện tượng lưỡng giới giả nam – Hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa.
12. Trình bày hiện tượng lưỡng giới thật.
13. Trình bày hội chứng chậm phát triển tâm thần liên kết NST X (hội chứng Fragile X).
14. Trình bày các hậu quả do rối loạn cấu trúc NST X và Y gây ra (trừ hội chứng fragile X).

Chương 3

MỘT SỐ KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ

ỨNG DỤNG TRONG Y HỌC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nội dung của kỹ thuật tách chiết ADN, ARN – điện di ADN.
2. Nêu được đặc điểm và chức năng của enzym giới hạn.
3. Trình bày được kỹ thuật PCR (Polymerase chain reaction): Phản ứng chuỗi polymerase.
4. Trình bày được nguyên lý, nội dung của các phương pháp xác định trình tự nucleotid trong phân tử ADN.
5. Trình bày được nội dung của một số kỹ thuật lai acid nucleic – tạo gen đơn dòng (gene cloning).
6. Nêu được nguyên lý của phương pháp phát hiện hiện tượng đa hình về chiều dài của đoạn ADN do enzym giới hạn tạo nên.

1. TÁCH CHIẾT VÀ ĐIỆN DI ADN

1.1. Tách chiết ADN

Ở tế bào Eukaryota, phần ADN chủ yếu nằm trong nhân tế bào, trên các NST, vì vậy trước hết cần bóc lộ ADN ra khỏi màng nhân, ra khỏi tế bào. Sau đây là các bước chủ yếu của quy trình:

– Bước 1: giải phóng ADN ra khỏi màng tế bào bằng cách nghiền, dùng áp suất, siêu âm hoặc dùng phương pháp hóa học hoặc dùng phương pháp sinh học (dùng enzym). Sau đó, hỗn dịch được ly tâm để loại bỏ chủ yếu các mảnh vụn của tế bào.

– Bước 2: tách bỏ phần protein trong tế bào, trong NST. Proteinase K thường được dùng. Ly tâm để loại bỏ phần tủa của proteinase K (tủa bằng phenol, chloroform).

– Bước 3: kết tủa ADN (thường dùng Ethanol). ADN tủa được để khô ở nhiệt độ phòng và cho tan trong đệm TE (Tris, EDTA) và giữ ở nhiệt độ: -4°C . Để bảo quản lâu dài, dung dịch ADN được bảo quản ở -20°C đến -80°C .

1.2. Tách chiết ARN

Phương pháp tách chiết ARN toàn phần cũng bao gồm các bước cơ bản như đối với ADN:

- Giải phóng ADN và ARN ra khỏi màng tế bào.
- Tách loại bỏ phần protein.
- Tủa acid nucleic.

Bước tiếp theo: dịch chiết chứa acid nucleic được ủ với ADNase để phân hủy ADN, sau đó hòa tan dịch chiết chứa ARN trong nước; tủa bằng ethanol, để thu được ARN toàn phần. mARN có thể được tách riêng. Dựa vào cấu trúc phân tử mARN có đuôi poly A có thể tách mARN bằng sắc ký ái lực trên cột oligo T – cellulose. Hiện nay đã sử dụng bộ kit (bộ mẫu thử chuyên dụng) sử dụng các viên bi từ có mang oligo T trên bề mặt. Thông qua liên kết bổ sung $A = T$ các mARN bám lên bề mặt các viên bi từ; sau đó bằng kỹ thuật ly tâm thu lại các viên bi và tách mARN. Kỹ thuật này cho phép tách giữ lại mARN với khối lượng rất nhỏ.

Chú ý: trong quá trình thao tác, tránh lẫn ADN, ARN của đối tượng khác vào dụng cụ. Tránh các enzym phá hủy ADN hoặc ARN cần nghiên cứu, đặc biệt ARN không bền dễ bị phân ly bởi ARNase. Sau khi tách chiết ADN, kiểm tra độ tinh khiết của ADN bằng xác định tỷ lệ $\frac{OD_{260}}{OD_{280}}$ và $\frac{OD_{260}}{OD_{230}} = 1,7 - 2$ được coi là sạch hoặc bằng phương pháp điện di ADN (xem phần thực tập).

1.3. Điện di ADN

Acid nucleic là các đại phân tử tích điện âm, trong điện trường có điện thế và cường độ thích hợp ADN, ARN di chuyển từ cực âm đến cực dương.

Để kiểm tra và xác định tính chất của ADN, cần điện di ADN trên thạch (gel). Phân tử ADN càng nhỏ càng di động nhanh. Tùy theo kích thước của phân tử ADN mà người ta dùng các loại gel khác nhau:

- Phân tử ADN có dưới 500 đôi Nu
- Phân tử ADN có dưới 500 – 10.000 Nu
- Phân tử ADN có nhiều đôi Nu hơn

Dùng polyacrylamid gel
Dùng Agarose gel
Dùng Agarose gel có lỗ to hơn (Pulsed field agarose gel).

Để quan sát hình ảnh ADN khi điện di, người ta nhuộm ADN bằng ethidium bromide, dưới ánh sáng tử ngoại, ADN gắn với ethidium bromide sẽ phát sáng.

Khi cho chạy điện di ADN nghiên cứu thường có ADN mẫu (Marker) cùng chạy để so sánh, xác định số lượng Nu của đoạn ADN.

Phương pháp điện di ADN còn được dùng để kiểm tra kết quả tách chiết ADN.

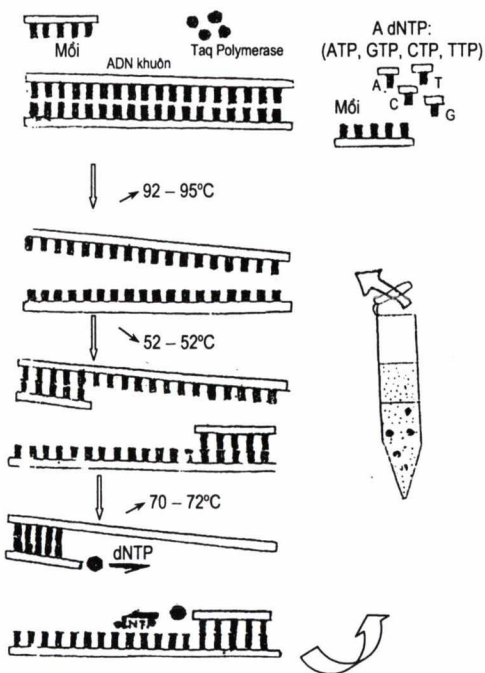
2. PHẢN ỨNG CHUỖI POLYMERASE (polymerase chain reaction: PCR)

Phương pháp này được Mullis và cộng sự đề xuất vào năm 1985.

Mục đích phương pháp: phát hiện và nhân đoạn ADN nhiều lần trong ống nghiệm.

Để thực hiện được phương pháp cần có: phân tử ADN ban đầu, hai đoạn ADN mỗi (primers), mỗi mỗi gồm khoảng 20 base, hai mỗi này gắn ở hai đầu của phân tử ADN ban đầu: mỗi ngược và mỗi xuôi. 4 loại Nu (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), Taq polymerase: enzym polymerase có tính chịu nhiệt độ cao; enzym này được tách chiết từ loài vi khuẩn *Thermus aquaticus*.

Phương pháp PCR thực hiện qua nhiều chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm 3 giai đoạn:



Hình 3.1. Các bước của phương pháp PCR

– Giai đoạn biến tính: ủ ADN ban đầu ở nhiệt độ cao: 92 – 95°C để tách ADN thành sợi đơn.

– Giai đoạn lai ghép: ADN mới được lai ghép với sợi đơn của ADN ban đầu. Thực hiện ở nhiệt độ: 50 – 52°C.

– Giai đoạn tổng hợp ADN: Taq polymerase điều khiển sự gắn tiếp các Nu vào sau ADN mới dựa ADN ban đầu làm khuôn. Thực hiện ở nhiệt độ: 70 – 72°C.

Sau mỗi chu kỳ, từ một phân tử ADN ban đầu tổng hợp nên hai phân tử ADN, đến chu kỳ sau hai phân tử này lại làm khuôn để tổng hợp nên 4 phân tử ADN. Qua các giai đoạn như đã nêu ở trên, và cứ như vậy thực hiện tiếp các chu kỳ sau. Sau 30 chu kỳ từ một phân tử ADN ban đầu sẽ có 2^{30} phân tử được tạo thành.

Phương pháp PCR là một phương pháp rất nhạy, từ một lượng ADN rất ít ban đầu, với cặp mồi tương ứng, đặc hiệu, sau khi áp dụng phương pháp PCR sẽ có một lượng lớn ADN đủ dùng cho những chẩn đoán, nghiên cứu. Phương pháp PCR trong nhiều trường hợp đã thay thế cho phương pháp Southern blotting vì phương pháp này thực hiện nhanh, cần lượng ADN ít.

Từ phương pháp PCR ban đầu, ngày nay người ta đã đề xuất nhiều cải biến để nâng cao tính năng của phương pháp.

– PCR lồng (Nested PCR): trong kỹ thuật này dùng hai cặp mồi, có trình tự các Nu lồng vào nhau (có nghĩa rằng cặp mồi thứ hai có trình tự các Nu nằm trong cặp mồi thứ nhất). Đoạn ADN được tổng hợp bởi cặp mồi thứ nhất được dùng làm khuôn mẫu cho PCR lần thứ 2. Điều này đã làm tăng độ đặc hiệu của phản ứng PCR. Nó chỉ nhân lên đoạn đặc hiệu của ADN lần 1, đồng thời nó sẽ không nhân lên với những sản phẩm không đặc hiệu của lần 1.

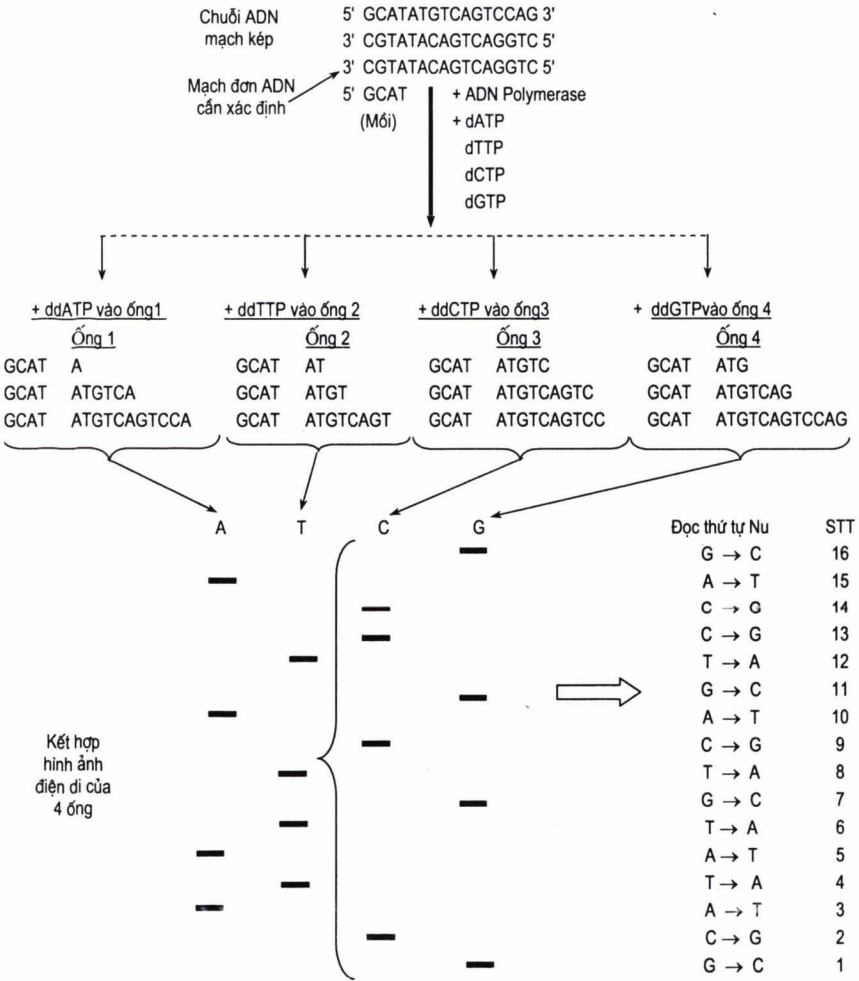
– Nhân đoạn ADN định lượng huỳnh quang: QF – PCR (quantitative – fluorescence – polymerase chain reaction): năm 1993, Manfield lần đầu tiên ứng dụng phương pháp nhân đoạn ADN định lượng huỳnh quang – từ năm 1998 đến nay một số phòng thí nghiệm đã thực hiện thành công kỹ thuật này trong chẩn đoán trước sinh hội chứng Down. Ví dụ: dựa vào kết quả định lượng gen DSCR1 (gen được định vị ở vùng 21q21.1 – q 22.2 liên quan đến dị tật tim và chậm phát triển tâm thần của hội chứng Down), để xác định thai bị Down hoặc không.

3. XÁC ĐỊNH TRÌNH TỰ NUCLEOTID TRONG PHÂN TỬ ADN (Sequencing)

Về nguyên lý người ta có thể xác định trình tự các Nu trong cả bộ gen (genome) nhưng trong điều kiện hiện nay, người ta mới chỉ xác định trình tự Nu ở những đoạn ADN xác định.

Sau đây là hai phương pháp đã được ứng dụng để thực hiện xác định trình tự Nu: phương pháp hóa học và phương pháp enzym học, trong đó phương pháp enzym học được ứng dụng nhiều.

3.1. Phương pháp enzym học (phương pháp Sanger)



Hình 3.2. Minh họa quy trình xác định trình tự Nu bằng phương pháp enzym học

Nguyên lý của phương pháp này là dùng các dideoxynucleotid để tránh gắn thêm các Nu tiếp theo. Phương pháp gồm các bước:

– **Bước 1:** Phân tử cần xác định trình tự các Nu được dùng làm khuôn để tổng hợp nên một số đoạn ADN cùng bắt đầu ở 1 vị trí giống nhau nhưng kết thúc ở vị trí khác nhau. Phản ứng tổng hợp có ADN polymerase xúc tác in vitro.

Trong 4 ống nghiệm có các thành phần giống nhau là sợi ADN khuôn, 4 loại Nu (dATP, dCTP, dGTP, dTTP). Đánh dấu phóng xạ ^{32}P cho 1 loại dideoxynucleotid ví dụ ddATP. Sự khác nhau là ở chỗ trong mỗi ống sẽ bổ sung thêm mỗi loại dideoxynucleotid khác nhau.

Ví dụ ống 1 cho ddATP, ống 2 cho ddGTP, ống 3 cho ddCTP và ống 4 cho ddTTP.

– **Bước 2:** trong quá trình tổng hợp dùng dideoxynucleotid là Nu bị mất nhóm OH ở vị trí thứ 3 nên khi nó được gắn vào chuỗi ADN thì không có sự gắn thêm Nu nữa. Hiện tượng này sẽ tạo ra một thang gồm các đoạn ADN có chiều dài khác nhau, hiện rõ khi điện di.

– **Bước 3:** để xác định được vị trí của tất cả 4 loại Nu phải có sự kết hợp hình ảnh điện di của cả 4 ống thể hiện trên 4 lần với các băng khác nhau mà vị trí của từng băng đặc trưng cho vị trí từng Nu và đọc cũng theo thứ tự từ dưới lên. Tất cả các băng được đọc bằng phương pháp tự chụp hình phóng xạ hoặc đánh dấu huỳnh quang.

3.2. Phương pháp hóa học (phương pháp Maxam và Gilbert)

Nguyên lý của phương pháp là dùng hóa chất liều ít để phá hủy một trong bốn loại Nu tạo nên chuỗi ADN.

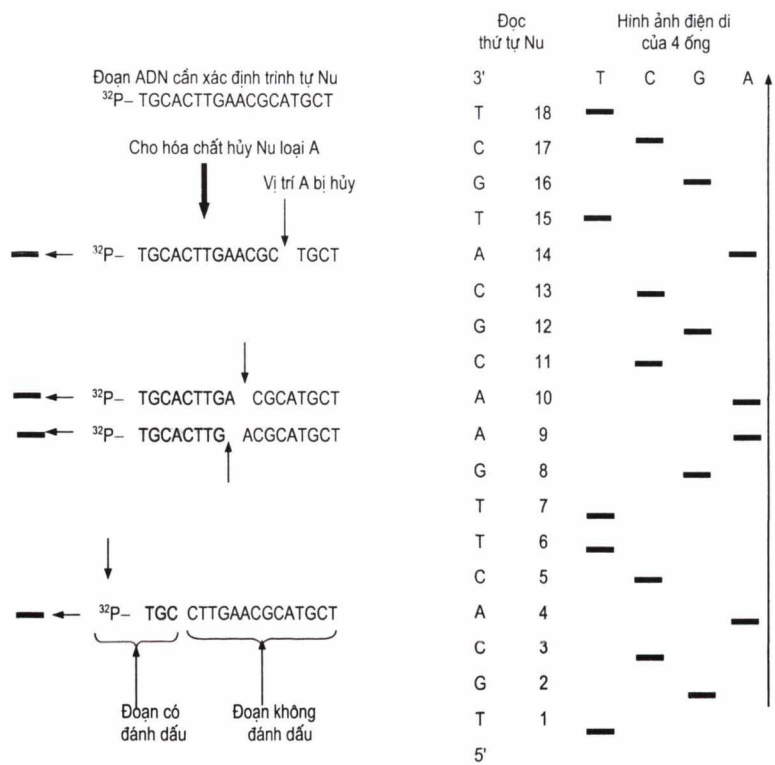
Các bước của phương pháp như sau:

– **Bước 1:** tách ADN sợi kép thành sợi đơn, cho sợi đơn tiếp xúc với hóa chất để phá hủy một trong bốn loại base (ví dụ A). Vì chỉ xử lý liều ít nên hóa chất chỉ phá hủy một trong số A có mặt. Cách xử lý này tạo ra một số đoạn ADN có chiều dài khác nhau phản ánh vị trí của A đã bị phá hủy theo trình tự chuỗi.

– **Bước 2:** các đoạn ADN này được điện di trên gel, được phát hiện bằng tự chụp hình phóng xạ: chỉ những đoạn ADN đã được đánh dấu ^{32}P ở đầu 5' mới được hiện rõ trên gel, kích thước của chúng biểu hiện khoảng cách từ đầu đánh dấu đến vị trí A cần xác định.

– **Bước 3:** để xác định vị trí của tất cả các Nu trong phân tử ADN, cách xử lý như trên được thực hiện đồng thời với 4 ống cho 4 loại Nu, thông thường T cho mẫu 1, C cho ống 2, G cho ống 3, và A cho ống 4.

– **Bước 4:** đọc vị trí các Nu tương tự như phương pháp enzym. Vị trí của 4 loại Nu biểu hiện bằng 4 lần băng, vị trí được đọc từ dưới lên vì các đoạn nhỏ khi điện di chạy nhanh hơn các đoạn có kích thước lớn.



Hình 3.3. Minh họa quy trình xác định trình tự Nu bằng phương pháp hóa học

4. ENZYM GIỚI HẠN VÀ CHỨC NĂNG CỦA ENZYM GIỚI HẠN

4.1. Enzym giới hạn (Restriction enzyme)

Enzym giới hạn hay còn gọi là enzym hạn chế có đặc điểm là cắt ADN ở những vị trí xác định. Cho đến nay người ta đã biết khoảng trên 500 loại enzym giới hạn. Các loại enzym giới hạn có các đặc điểm sau:

– Các loại enzym giới hạn đều được chiết tách từ vi khuẩn. Tên của enzym giới hạn mang tên viết tắt của vi khuẩn (xem bảng 3.1).

– Cấu phân tử ADN xoắn kép ở những vị trí xác định cho từng loại enzym giới hạn.

– Vị trí cắt thường có 4 – 8 Nu, đặc trưng quan trọng nhất của trình tự nhận biết là đoạn ADN gồm 4 đến 8 cặp Nu này có trình tự giống nhau khi đọc theo chiều 5' – 3'. Vì vậy vị trí cắt của enzym giống nhau trên 2 mạch (xem vị trí cắt ở bảng 3.1).

Bảng 3.1. Vị trí cắt của một số enzym giới hạn

Tên enzym	Chiết tách từ	Đoạn cắt	Đầu kết dính
Eco RI	Escherichia coli	↓ Nơi cắt của enzym <pre> -G-A-A-T-T-C- -C-T-T-A-A-G- -G -C-T-T-A-A </pre>	<pre> A-A-T-T-C- G- </pre>
Bam HI	Bacillus amyloliquefaciens	↓ <pre> -G-G-A-T-C-C- -C-C-T-A-G-G- -G -C-C-T-A-G </pre>	<pre> G-A-T-C-C- G- </pre>
Sma I	Serratia marcescens	↓ <pre> -C-C-C-G-G-G- -G-G-G-C-C-C- -C-C-C- -G-G-G- </pre>	<pre> G-G-G- C-C-C- </pre>

– Sau khi bị cắt ADN có các đầu kết dính ở các sợi đơn. Cùng bị cắt với cùng loại enzym giới hạn, các phân tử ADN có các đầu kết dính với các Nu bổ sung cho nhau.

4.2. Chức năng của enzym giới hạn

Enzym giới hạn ở vi khuẩn có vai trò phân giải ADN của virus khi virus thâm nhập vào vi khuẩn. Trong vi khuẩn có enzym biến đổi để methyl hóa enzym

giới hạn làm cho enzym giới hạn mất hoạt tính, không tác động đến ADN của vi khuẩn.

Chức năng cắt của enzym giới hạn đã làm cho phân tử ADN dài có thể bị cắt ra từng đoạn để phân tích. Sau khi bị cắt, các đoạn ADN có thể được điện di trên agarose gel để xác định tính chất, hoặc dùng để tạo nên các phân tử ADN lai.

5. LAI ACID NUCLEIC

5.1. ADN dò (DNA probes)

Trước khi thực hiện các kỹ thuật lai acid nucleic người ta phải tạo ra các ADN dò.

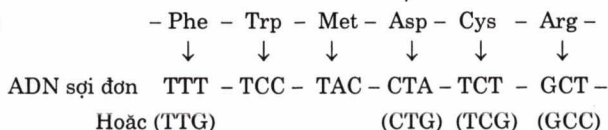
ADN dò là một đoạn ADN sợi đơn mà trình tự Nu, tính chất của chúng đã được biết. Một số loại ADN dò đã được bán tại thị trường. Có tên như vậy vì ADN dò có chức năng dò tìm những đoạn ADN sợi đơn tương ứng trên các phân tử ADN cần được phân tích, ví dụ các đoạn ADN bất thường trong một số bệnh cần chẩn đoán.

Phương pháp tạo ADN dò:

– Phương pháp sao mã ngược:



Ví dụ:



– Phương pháp tổng hợp từ các Nu theo một trình tự đã biết.

– Phương pháp tách chiết từ ADN của bộ gen.

Trong phương pháp lai acid nucleic có phương pháp sử dụng phương pháp lai các alen với các mẫu dò đặc hiệu (allele specific oligonucleotide), phương pháp thường dùng với các kỹ thuật sau

5.2. Các phương pháp lai acid nucleic

5.2.1. Phương pháp Southern blotting

Kỹ thuật này được Southern phát hiện ra vào năm 1975.

Mục đích của kỹ thuật: dò tìm một phân tử ADN trong số rất nhiều phân tử ADN. Đây là một phương pháp đã được dùng để phát hiện bệnh ở mức độ phân tử. Southern blotting cũng được dùng trong nhiều kỹ thuật lai ADN khác.

Các bước cơ bản của kỹ thuật:

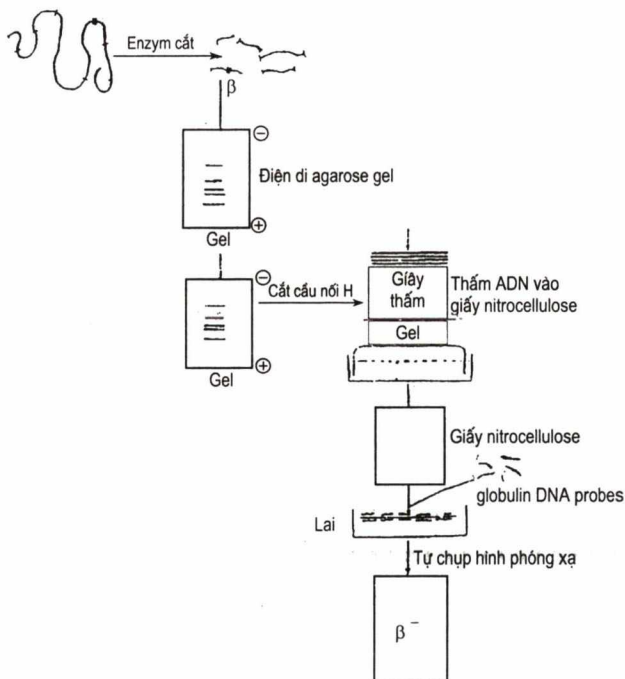
Tách chiết ADN từ các mẫu vật như bạch cầu, từ tế bào nước ối, tế bào ở tua rau thai...

– Phân tử ADN được cắt bằng enzym giới hạn tạo nên những đoạn ADN có kích thước khác nhau, trong số này có thể có đoạn mang gen cần tìm.

– Điện di các đoạn ADN trên agarose gel: tùy theo kích thước của đoạn ADN mà có các băng điện di ở các vị trí khác nhau.

– Để gel tiếp xúc với NaOH, NaOH làm biến tính ADN thành sợi đơn (cắt các cầu nối hydro). Có thể dùng nhiệt độ cao làm biến tính ADN.

– Sau khi tráng gel được đặt lên giấy thấm, giấy thấm có tiếp xúc với dung dịch điện di, giấy nitrocellulose được phủ lên trên gel. Dùng một vật nặng ép lên trên giấy thấm, ADN sẽ thấm từ gel lên giấy nitrocellulose.



Hình 3.4. Các bước của kỹ thuật Southern blotting

– Sau cùng, giấy nitrocellulose đã thấm ADN được cho vào bình lai đã có ADN dò. Nếu phân tử ADN sợi đơn mang gen tương ứng với ADN dò sẽ có sự kết hợp ADN sợi đơn với sợi đơn của ADN dò tạo nên phân tử lai theo nguyên tắc bổ sung của các cặp Nu. Trên giấy nitrocellulose sẽ hiện băng do sự kết hợp ADN dò với ADN đích. Băng này có thể nhìn thấy khi dùng tự chụp hình phóng xạ hoặc dùng hóa chất.

5.2.2. Phương pháp Northern blotting

Khác với phương pháp Southern blotting, acid nucleic đích ở đây là ARN chứ không phải ADN. Phát hiện ARN bằng cách lai với cADN đã đánh dấu cho nên kỹ thuật này được gọi là Northern blotting.

5.2.3. Phương pháp Dot blotting – Slot blotting

Lai theo phương pháp dot-blot là phương pháp sàng lọc nhanh thường thực hiện với những mẫu dò ASO (allele-specific oligonucleotide) để phân biệt khác nhau giữa các alen ở vị trí một Nu. Phương pháp này không cần điện di trên thạch mà bằng thấm trực tiếp từ đó để xác định những đoạn Nu khác nhau.

Quy trình thực hiện của kỹ thuật qua các bước sau:

– **Bước 1:** dung dịch ADN đích được biến tính bằng nhiệt độ hay bằng dung dịch kali để tách ADN sợi kép thành ADN sợi đơn.

– **Bước 2:** gắn ADN đích đã được biến tính lên màng lai (màng nitrocellulose hoặc màng nylon).

– **Bước 3:** đưa màng lai chứa ADN đích vào dung dịch chứa ADN dò.

– **Bước 4:** sau khoảng 20 – 24 giờ ADN dò sẽ gắn vào ADN đích tạo thành chuỗi kép.

– **Bước 5:** rửa màng lai, để khô tự nhiên sau đó phân tích bằng tự chụp hình phóng xạ.

Ngoài ra còn có thể gắn ADN dò lên màng lai, còn ADN đích được để ở trong dung dịch và các bước tương tự như trên.

Phương pháp này áp dụng để phân biệt giữa các alen khác nhau thậm chí bằng một vài Nu. Với mục đích này người ta đã tạo ra những đầu dò ASO từ những chuỗi Nu có kích thước khác nhau. Những đầu dò ASO này thường chỉ có từ 15 – 20 Nu và bình thường được hoạt động dưới những điều kiện lai, ở đó ADN kép được tạo ra do sự kết hợp giữa dò và đích nếu base bổ sung giữa dò và đích là tương hợp. Nếu có sự không tương hợp (chỉ cần một nối lệch) giữa ADN dò và đích thì tạo nên chuỗi xoắn kép không bền vững. Bằng cách tăng nhiệt độ tối đa có thể

phát hiện những chỗ nổi lệch này. Mặc dù ASO có thể đã sử dụng phương pháp lai Southern blot, nhưng ASO được sử dụng thuận lợi hơn trong những thực nghiệm dot-blot.

Nhìn chung kỹ thuật của dot-blot bao gồm lấy được dung dịch ADN đích (có thể là toàn bộ gen của người), nhưng đơn giản hơn là thu được những vết ADN ở trên màng nitrocellulose hoặc màng nylon.

Cần phân biệt kỹ thuật slot-blot và dot-blot. Hai kỹ thuật này khác nhau ở những vết ADN thu được. Đối với dot-blot thì ADN thu được nằm ở trên màng nitrocellulose hoặc màng nylon dạng vết tròn, còn slot-blot thì ADN thu được nằm ở những rãnh mà chúng ta đã khía trước trên màng nitrocellulose hoặc màng nylon.

5.2.4. Kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang (Fluorescence in situ hybridization: FISH)

Cuối năm 1980, kỹ thuật FISH được ứng dụng rộng rãi để phát hiện các bất thường NST. Đây là kỹ thuật đặc biệt có ý nghĩa trong chẩn đoán trước sinh vì nó có thể thực hiện trên nhân tế bào gian kỳ không cần qua thời gian nuôi cấy. Vì vậy, sau 24 – 48 giờ đã có kết quả. Mẫu tế bào có thể lấy sớm từ tuần 12 (số lượng mẫu dịch ối 2 – 5 ml).

Kỹ thuật FISH là một kỹ thuật di truyền tế bào – phân tử sử dụng trình tự chuỗi ngắn ADN sợi đơn (ADN dò), các ADN dò sẽ được lai với ADN đích trên tiêu bản NST ở kỳ giữa hoặc gian kỳ. Dưới kính hiển vi huỳnh quang ta có thể phát hiện, định vị những chỗ ADN dò lai với ADN đích. Nhờ vậy, phát hiện được những rối loạn số lượng và cấu trúc NST.

Có các loại ADN dò cơ bản sau:

- ADN dò phần tâm: loại ADN dò này chủ yếu sử dụng để phát hiện các bất thường số lượng NST và phát hiện các NST nhiều tâm, những mảnh không tâm.

- ADN dò đặc hiệu locus lai từng vùng của một NST: loại ADN dò chủ yếu phát hiện các đột biến gen – các rối loạn cấu trúc NST như: nhân đoạn nhỏ, mất đoạn nhỏ v.v... mà phương pháp nhuộm băng không phát hiện được.

- ADN dò toàn bộ NST: dùng những ADN dò lai dọc theo chiều dài của một NST. Điều này cho phép phân biệt các NST khác nhau dựa vào màu sắc của chúng. Phương pháp này chủ yếu phát hiện rối loạn số lượng, cấu trúc NST ví dụ phát hiện khi một phần của NST này gắn thêm một phần NST khác trong trường hợp chuyển đoạn.

- Ngoài ra, còn có kỹ thuật mBand FISH (multicolor fluorescence in situ hybridization) để phát hiện các bất thường trên các vị trí băng NST.

- Ứng dụng kỹ thuật FISH trong chẩn đoán trước sinh hội chứng Down: sử dụng ADN dò NST 21; nếu nhân tế bào gian kỳ có 2 tín hiệu lai → 2 NST 21; nếu có 3 tín hiệu lai → 3 NST 21.

5.2.5. Lai ADN trong công nghệ sinh học – tạo gen đơn dòng

Mục đích kỹ thuật: đưa những đoạn ADN (gen) cần thiết vào, loại bỏ những đoạn ADN bất lợi để tạo nên những phân tử ADN lai quy định tổng hợp nên sản phẩm (chế phẩm) có chất lượng cao, với số lượng nhiều hơn, thời gian sản xuất ngắn hơn.

Để thực hiện được kỹ thuật này cần: phân tử ADN cho (có chất lượng tốt), phân tử ADN nhận (có khả năng nhân lên nhanh). Các bước cơ bản của kỹ thuật này bao gồm:

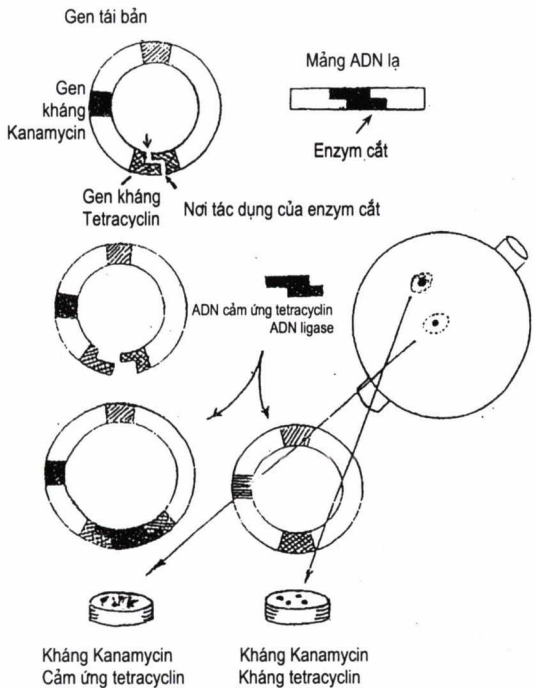
- Chọn ADN cho và ADN nhận hay còn gọi là vector (thể truyền). Vector thường được dùng là các plasmid của vi khuẩn, các phage, đôi khi người ta còn dùng các cosmid.

- Dùng enzym giới hạn như nhau để cắt ADN cho và ADN của vector.

- Dùng enzym nối (ligase) để nối đoạn ADN cho và phân tử ADN vector để tạo phân tử lai.

- Trong trường hợp muốn đưa phân tử ADN lai vào vi khuẩn, ví dụ vào *E. coli*, người ta dùng $CaCl_2$ để tạo điều kiện cho phân tử lai xâm nhập vào vi khuẩn dễ dàng hơn.

- Các phân tử ADN được đưa vào vi khuẩn sẽ nhân lên, trong đó có những phân tử lai, nhưng cũng có những phân tử chưa nhận ADN cho vì vậy cần phân



Hình 3.5. Các bước để tạo phân tử ADN lai trong công nghệ gen

lập riêng phân tử lai, ví dụ trong trường hợp vi khuẩn kháng kháng sinh, có vi khuẩn vẫn mọc trong môi trường kháng sinh (chưa nhận phân tử cho mang tính cảm ứng với kháng sinh), có vi khuẩn không mọc được trong môi trường đó vì đoạn ADN mang tính chất kháng kháng sinh đã được thay bằng đoạn ADN cảm ứng với kháng sinh.

- Bằng phương pháp vi sinh vật học, người ta cấy truyền các khuẩn lạc mang tính chất cần nghiên cứu.

- Người ta cũng còn dùng phương pháp chuyển các khuẩn lạc từ đĩa cấy petri sang giấy thấm, sau đó cho lai với ADN dò sau khi đã làm biến tính ADN đích, kết quả lai được đánh giá bằng tự chụp hình phóng xạ để phát hiện khuẩn lạc cần tìm.

- Sự nhân lên nhiều lần một loại khuẩn lạc mang phân tử ADN đích nào đó trong vi khuẩn gọi là tạo dòng invivo.

6. HIỆN TƯỢNG ĐA HÌNH VỀ CHIỀU DÀI CỦA CÁC ĐOẠN ADN DO ENZYM GIỚI HẠN TẠO NÊN (Restriction fragment length polymorphisms: RFLP)

Khi đã có ADN dò cho một bệnh nào đó thì việc chẩn đoán bệnh đó có thể thực hiện bằng phương pháp Southern blotting như đã nêu ở trên. Nhưng thực tế, số ADN dò đã biết còn rất ít. Trong trường hợp chưa biết ADN dò, để chẩn đoán bệnh người ta có thể dùng một phương pháp gián tiếp, đó là phương pháp dùng các thay đổi tự nhiên của ADN hay còn gọi là RFLP. Vậy RFLP là gì?

RFLP là hiện tượng đa hình về chiều dài của các đoạn ADN do enzym giới hạn tạo nên.

Người ta ước tính chỉ khoảng 10% ADN của người tham gia vào tổng hợp protein, phần còn lại có chức năng chưa được rõ. Ở những đoạn ADN không tham gia tổng hợp protein, có thể có những thay đổi của các base nhưng không ảnh hưởng đến kiểu hình. Tuy nhiên những sự thay đổi như vậy có thể được xác định vì chúng làm thay đổi đoạn do enzym giới hạn tạo nên, làm thay đổi số lượng, chiều dài đoạn được cắt. Ví dụ: trên phân tử ADN có 3 vị trí cắt, như vậy 2 đoạn ADN được tạo thành, nhưng nếu có 2 vị trí cắt thì chỉ có một đoạn cắt được tạo thành. Những sự thay đổi của các đoạn như vậy có thể được nhận diện bằng phương pháp điện di. Sự nhận diện các đoạn này phụ thuộc vào ADN dò được dùng, và phụ thuộc vào vị trí ADN dò được dùng. Nếu gen đích (ví dụ gen bệnh) liên kết với vị trí của RFLP, có nghĩa là gen và vị trí RFLP ở trên cùng một NST và ở gần nhau tạo nên một tái tổ hợp di truyền trong quá trình giảm phân. Sự

nghiên cứu các ADN tái tổ hợp trong gia đình cho phép chẩn đoán kiểu gen. Như vậy RFLP được dùng như một dấu ấn (marker) trong chẩn đoán bệnh trước sinh hoặc sau sinh ngay từ khi chưa có biểu hiện bệnh. RFLP cũng được dùng để phân biệt cơ thể đồng hợp hay cơ thể dị hợp. Kan và Dozy là những người đầu tiên dùng RFLP để chẩn đoán. Các tác giả đã chứng minh rằng trong gia đình có bệnh hồng cầu liềm (HbS) enzym cắt Hpa I đã cắt ADN và tạo nên các đoạn có kích thước khác nhau, một đoạn phân ly với gen lành, đoạn khác phân ly với gen HbS. Kiến thức này được dùng cho chẩn đoán trước sinh.

Hiện tượng đa hình chiều dài của các đoạn do enzym giới hạn được di truyền theo quy luật Mendel.

RFLP là một phương pháp được dùng để lập bản đồ gen.

7. DẤU ẤN ADN (DNA Fingerprinting)

– Mục đích của kỹ thuật: kỹ thuật này nhằm phân biệt được người này với người khác, cá thể cùng loài dựa vào sự có mặt và phân bố của các vạch ADN giống như khi dùng dấu vân da bàn tay.

– Nguyên lý của kỹ thuật: một dấu ấn ADN có tên là VNTR (variable number of tandem repeats) hay còn gọi là microsatellite, có 11 tới 60 đôi base, dấu ấn này có mặt nhắc đi nhắc lại nhiều lần trong bộ gen. Sự có mặt của đoạn ADN dấu ấn này đặc trưng cho từng cá thể.

– Số lần nhắc lại của dấu ấn này có thể khác nhau trong từng locus và các dấu ấn ADN giống nhau có thể gặp ở những vị trí khác nhau của bộ gen. Nếu locus gen nằm trong phạm vi của đoạn bị cắt bởi enzym giới hạn thì chiều dài của đoạn cắt thay đổi tùy theo số lần nhắc lại của VNTR.

– Tính đa hình do VNTR rất đặc trưng cho nên kỹ thuật này đã được sử dụng trong việc xác định phụ hệ và trong y pháp.

– Kỹ thuật để phát hiện VNTR: cũng bao gồm các bước như khi tiến hành Southern blotting đến bước chuyển VNTR sang giấy nitrocellulose nhưng sau đó lai ADN đích với ADN dò để phát hiện phân tử lai. Ngày nay, sau khi phát hiện ra kỹ thuật PCR người ta có thể phát hiện trực tiếp các VNTR với các đôi mồi đặc hiệu.

Một số trang thiết bị cơ bản cho phòng thí nghiệm phân tử

Để ứng dụng một số kỹ thuật sinh học phân tử ứng dụng trong y học như tách chiết ADN – PCR.

1. Trang thiết bị cơ bản

– Máy ly tâm thông thường trong phòng thí nghiệm với ống ly tâm (5 – 100ml) hoặc ly tâm ống nhỏ (0,5 – 2 μ l). Máy ly tâm lạnh.

– Tủ ấm, bình cách thủy (tốt nhất là bình có lắc).

– Tủ lạnh từ 4°C đến –20°C hoặc –80°C: tùy mức độ bảo quản mẫu, có thể bảo quản ADN trong nitơ lỏng với thời gian dài hàng chục năm.

– Tủ ấm 37°C, máy đo pH, máy lắc, máy sấy khô, máy hấp ẩm (tiệt trùng), tủ sấy với nhiệt độ cao, cân (có thể cân được g, mg).

– Micropipet các loại: 0,5 – 100 μ l; 20 – 100 μ l; 200 – 1000 μ l, các loại đầu tít cho micropipet.

– Ống Eppendorf, các loại ống đông, các loại dụng cụ thông thường của phòng xét nghiệm sinh hóa như chai, cốc..., giấy thiếc, giấy chỉ thị màu.

2. Hóa chất

– Hóa chất dùng để tách ADN – ARN

– Hóa chất pha các dung dịch đệm

Tham khảo thực tập Di truyền Y học Bài “Một số kỹ thuật sinh học phân tử thông dụng ứng dụng trong Y học”.

3. Những máy thông dụng

– Thiết bị soi tử ngoại.

– Máy điện di.

– Máy PCR.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày phương pháp tách chiết ADN và phương pháp điện di ADN.
2. Trình bày đặc điểm và chức năng của enzym giới hạn (enzym hạn chế).
3. Trình bày nguyên lý và các phương pháp xác định trình tự nucleotid trong phân tử ADN.
4. Nêu đặc điểm của ADN dò, phương pháp tạo ADN dò.
5. Trình bày kỹ thuật Southern Blotting.
6. Trình bày kỹ thuật PCR (Polymerase chain reaction): phản ứng chuỗi polymerase.
7. Nêu hiện tượng đa hình về chiều dài của các đoạn ADN do enzym giới hạn tạo nên (RFLP).

Chương 4

BỘ GEN CỦA NGƯỜI

MỤC TIÊU

1. *Nêu được khái niệm bộ gen người, mục tiêu và ý nghĩa của dự án bản đồ gen người.*
2. *Trình bày được đặc điểm bộ gen người.*
3. *Trình bày được một số phương pháp xác định bản đồ di truyền và bản đồ hình thể.*

1. BỘ GEN LÀ GÌ? Ý NGHĨA CỦA VIỆC DỰNG BẢN ĐỒ GEN NGƯỜI

Bộ gen (genome) chỉ toàn bộ các đơn vị di truyền chứa trong một bộ đơn bội (n) NST của loài. Mỗi giao tử bình thường chứa một bộ gen, mỗi tế bào soma chứa 2 bộ gen.

Bộ gen của người là sự phân bố ở các vị trí xác định của các gen trên chuỗi ADN trên 24 NST của người (22 NST thường và NST X, Y).

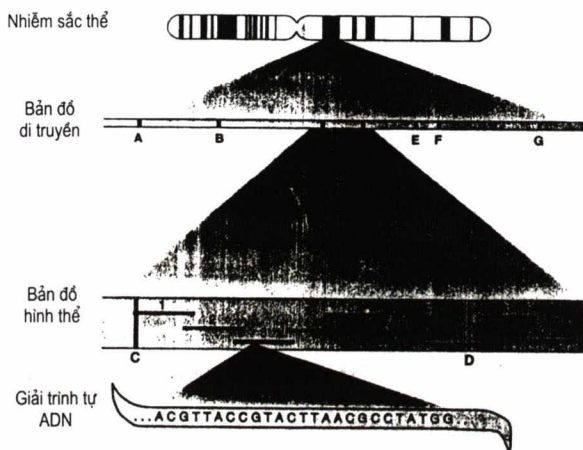
Ngày nay người ta còn quan tâm đến các gen ngoài nhân, các gen nằm trên ADN của ty thể. Trong một tế bào sinh dưỡng bình thường, gen trong nhân chỉ có hai bản nhưng gen trong ty thể phải có hàng ngàn bản, vì mỗi tế bào chỉ có một nhân nhưng có tới trên một ngàn ty thể.

Bản đồ bộ gen người là kết quả mô tả định vị các gen trên NST của người. Theo truyền thống thì bản đồ được phân chia theo các vùng tương ứng với các băng trên 24 NST (22 NST thường + X + Y).

Trước khi di truyền học phân tử ra đời, việc xây dựng bản đồ gen được tiến hành rất chậm chạp. Sự ra đời của di truyền học phân tử đã gỡ được mỗi bế tắc trong nghiên cứu xây dựng bản đồ gen người, đã vạch ra được những đường nét cơ bản cho nghiên cứu.

Tháng 10 năm 1990, nước Mỹ lần đầu tiên chính thức công bố Dự án bộ gen người (Human genome project). Một loạt các quốc gia khác như Anh, Pháp, Nhật, Canada và Đức cũng có những đầu tư đáng kể cho Dự án bộ gen người. Ba mục tiêu chính của dự án này là:

- Dựng bản đồ di truyền (Genetic map).
- Dựng bản đồ hình thể (Physical map).
- Xác định trình tự của cả ba tỷ đôi base của bộ gen người.



Hình 4.1. Sơ đồ tóm tắt 3 mục tiêu khoa học chính của dự án bộ gen người

Xây dựng được bộ gen của người với việc hoàn thành cả ba mục tiêu nêu trên sẽ cung cấp những kiến thức, cơ sở khoa học để:

- Giải thích rõ được nguyên nhân, cơ chế của nhiều tính trạng bình thường hoặc bệnh lý từ đó sẽ có những chẩn đoán, điều trị chính xác hơn, hiệu quả hơn.
- Tách được dòng gen để nghiên cứu, để sửa chữa gen phục vụ điều trị gen (Gene therapy).
- Sản xuất được các sản phẩm của gen (các loại protein) phục vụ đời sống, chẩn đoán, điều trị.

2. ĐẶC ĐIỂM BỘ GEN CỦA NGƯỜI

Khoa học đã ước tính được bộ gen đơn bội của người gồm ba tỷ đôi base. ADN của người cũng như ADN của các Eukaryota khác bao gồm những trình tự mã hóa

(các exon) xen kẽ với những trình tự không mã hóa (intron). Tùy mức độ có mặt của chúng trong nhân mà các trình tự ADN được chia làm ba loại:

- ADN có trình tự duy nhất: là các gen mã hóa cho các protein, chiếm khoảng 10% bộ gen. Thuật ngữ gen đã có gần một thế kỷ (Johansen, 1909) nhưng khái niệm về gen, thực thể nó như thế nào thì thật là bí ẩn, sự khám phá về nó vẫn còn tiếp tục.

Theo nghĩa truyền thống, gen là vật chất di truyền quyết định một tính trạng xác định, hay nói tương đối chính xác hơn, sau Mendel, gen là một đoạn ADN mã hóa một protein xác định. Nhưng sau này người ta thấy không nhất thiết một gen quyết định một tính trạng mà có thể có nhiều gen cùng quyết định một tính trạng và sự biểu hiện của gen phụ thuộc nhiều nhân tố nên hình thành loại tính trạng di truyền đa nhân tố. Thế nhưng đây chỉ là sự biểu hiện của gen qua tính trạng, qua kiểu hình, còn bản thân gen, chân dung của nó ra làm sao thì cho đến nay, ngay cả khi di truyền học phân tử đã phát triển cao độ thì khái niệm về gen vẫn chưa thực sự hiểu biết hết được. Các gen này sẽ được dịch ra protein bằng ARN polymerase II và gen được gọi là gen nhóm II. Các gen này chỉ mã hóa ra một loại protein. Gen ở sinh vật bậc cao bị gián đoạn bởi những vùng không mã hóa. Thường thì gen bắt đầu từ phía 5' bằng một vùng chứa các yếu tố điều chỉnh, kế đó là vùng khởi động, cả hai vùng này gộp lại thành vùng điều chỉnh. Tiếp theo là các vùng mã hóa. Các vùng mã hóa gọi là exon bị gián cách bởi các vùng không mã hóa gọi là intron. Exon đầu tiên có thêm một vùng gọi là vùng khởi đầu dịch mã, exon cuối có thêm về phía sau một vùng kết thúc dịch mã. Hai vùng này cũng thuộc về exon. Số lượng exon trong các gen khác nhau không giống nhau. Ví dụ như gen fetoprotein của huyết thanh chuột nhắt gồm 15 exon: exon ngắn nhất gồm 53 đôi base, exon dài nhất gồm 280 đôi base, tổng chiều dài của các exon là 2229 đôi base.

Gen cấu trúc ở người (đoạn ADN) gồm các đoạn exon xen kẽ intron. Toàn bộ các đoạn intron và exon này sẽ phiên mã thành phân tử mARN tiền thân. Phân tử mARN tiền thân này sẽ cắt loại các đoạn mARN phiên mã từ intron và nối các đoạn mARN phiên mã từ exon để tạo thành phân tử mARN thuần thực. Số lượng các intron trong một gen cũng giống như số lượng exon của nó, không giống nhau ở các gen.

Kích thước của các gen nói chung rất biến thiên, có gen có thể lớn hơn 2 triệu đôi base (gen của Dystrophin). Không có mối tương quan trực tiếp giữa kích thước của protein với chiều dài của gen mã hóa ra nó, mặc dù người ta thấy các chuỗi peptid lớn tương ứng với những gen lớn.

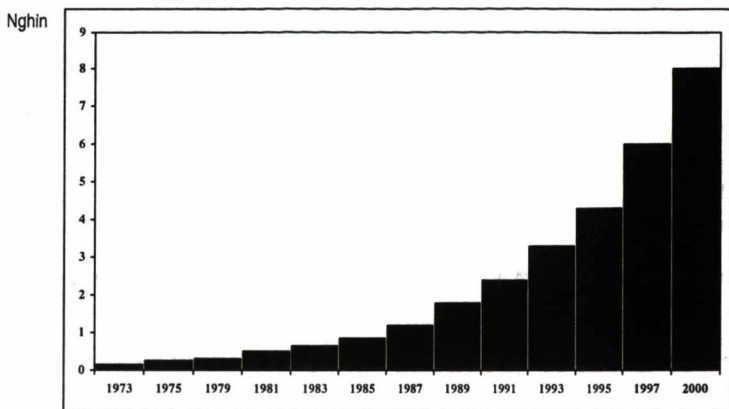
- ADN có trình tự lặp lại nhiều lần (ADN vệ tinh): chiếm khoảng 10 – 15% bộ gen, đó là các trình tự không mã hóa. Phần lớn các ADN vệ tinh khu trú tại vùng

tâm của NST, tương ứng với băng C tức là phần dị nhiễm sắc cấu trúc. Các chuỗi Nu này không phân tán trong NST mà khu trú tập trung, chức năng chưa rõ. ADN lặp lại nhiều lần được chia thành hai loại: loại thứ nhất có chuỗi nucleotid ngắn (5 – 10 đôi base) xếp nối đuôi nhau, số lượng bản sao có thể tới hàng trăm triệu. Các chuỗi này tăng methyl hóa ở tế bào soma và giảm methyl hóa ở tế bào tạo giao tử, tại NST Y. Loại thứ hai có chuỗi Nu dài hơn, từ 100 đến 200 đôi base, cũng xếp nối đuôi nhau. Ngoài hai loại có tính khu trú ở trên, còn có một loại nữa có tính phân tán gọi là vệ tinh nhỏ (minisatellite) không nằm trong vùng dị nhiễm sắc cấu trúc, loại này rất có ích cho việc lập bản đồ gen.

– ADN có trình tự lặp lại trung bình: chiếm khoảng 25 – 40% bộ gen của người, chúng cũng có cấu trúc gồm các đoạn chuỗi Nu lặp lại nhưng đoạn chuỗi dài hơn, từ 100 đến 1000 đôi base, kém đồng nhất hơn nhiều so với loại lặp lại nhiều lần. Loại ADN này phân tán trong toàn bộ gen, phần lớn chúng không thấy hoạt động phiên mã. Chúng không mã hóa nhưng cũng có thể có chức năng phiên mã: chúng là gen của các rARN, tARN và một số gen khác nữa.

Ngoài ba loại trình tự kể trên, trong bộ gen người còn có các gen nhảy (transposon), đó là những đoạn ADN có khả năng tích hợp vào bất cứ đâu của bộ gen.

Như vậy, dựng bản đồ gen bao gồm xác định vị trí của các gen mã hóa protein (coding genes) đồng thời xác định vị trí của các đoạn ADN không mã hóa, có tính đa hình. Hình 4.2 giới thiệu số lượng các gen mã hóa đã được phát hiện theo thời gian.



Hình 4.2. Số lượng những gen mã hóa đã được phát hiện theo thời gian

Với các tiêu chuẩn lập bản đồ gen của người, người ta lập ra hai loại bản đồ: bản đồ di truyền và bản đồ hình thể. Bản đồ di truyền dựa vào kết quả phân tích tổ hợp lại bằng phương pháp thống kê gián tiếp. Bản đồ hình thể dựa vào đo đạc trực tiếp trên chiều dài của ADN.

3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH BẢN ĐỒ DI TRUYỀN VÀ BẢN ĐỒ HÌNH THỂ

3.1. Bản đồ di truyền

Phương pháp phân tích gen liên kết

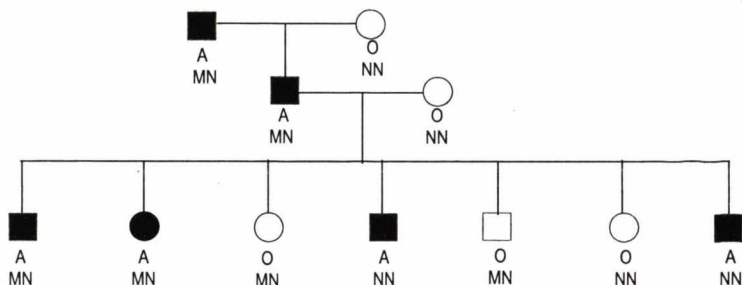
Phương pháp phân tích gen liên kết là phương pháp phân tích cốt yếu để lập bản đồ di truyền. Các gen trên cùng một NST tạo thành nhóm liên kết. Các gen liên kết thường phân ly cùng với nhau. Mức độ liên kết của các gen có thể xác định qua phân tích gia hệ. Khoảng cách di truyền được biểu thị bằng centimorgan (cM). Centimorgan còn gọi là một đơn vị tổ hợp lại, khoảng cách giữa hai locus là một đơn vị tổ hợp lại khi tần số tổ hợp lại giữa hai locus ấy bằng 1% qua phân bào giảm nhiễm.

Locus gen quy định tính trạng hoặc một bệnh nào đó đã được xác định (nhóm máu, các dạng protein, ADN – RFLP...) được coi là các cột tiêu. Khi phân tích gia hệ, nếu các tính trạng cột tiêu và gen bệnh cần xác định vị trí (gen đích) phân ly độc lập, có thể kết luận các gen ở trên các NST khác nhau hoặc ở trên cùng một NST nhưng ở xa nhau (liên kết không hoàn toàn). Nếu sự di truyền của hai tính trạng luôn đi cùng nhau có thể cho rằng hai locus ở gần nhau trên cùng một NST. Sự trao đổi chéo xảy ra trong giảm phân là cơ sở của sự tái tổ hợp lại. Ở người trung bình có khoảng từ 30 – 35 trao đổi chéo qua mỗi lần phân bào ở nam giới, nhưng con số đó ở nữ giới thì gần gấp đôi.

Khi dùng enzym giới hạn để cắt ADN, người ta phát hiện thấy tính đa hình chiều dài các đoạn ADN được cắt bởi enzym đó (Restriction Fragment Length Polymorphism = RFLP) ở các cá thể là khác nhau và sự đa hình ấy di truyền theo Mendel.

Việc phát hiện các đa hình ADN khác (vệ tinh nhỏ, minisatellite) và vệ tinh siêu nhỏ (microsatellite) đóng vai trò như những cột tiêu của gen. Bằng sử dụng enzym giới hạn và các ADN dò (DNA probe) thích hợp đã thúc đẩy nhanh việc xây dựng bản đồ gen liên kết.

Hình 4.3 dưới đây minh họa sự di truyền của nhóm máu ABO và MN trong một gia đình bị dị tật giảm sản xương bánh chè, loạn sản móng và viêm thận ở người trưởng thành (Nail – Patella syndrome).



Hình 4.3. Gia hệ tật giảm sản xương bánh chè, loạn sản móng và viêm thận ở người trưởng thành

Qua phân tích gia hệ thấy bệnh luôn đi kèm với nhóm máu A (thuộc ABO) mà không đi kèm với nhóm máu MN.

Các phân tích gần đây đã xác định locus của nhóm máu ABO nằm trên NST số 9 ở vị trí 9q34, locus của bệnh nêu trên cũng ở trên NST số 9 và gần vị trí 9q34, cách nhau 10 cM.

Gia hệ này cũng cho biết không có sự liên kết của locus bệnh nêu trên với locus chi phối nhóm máu MN. Điều này cũng được chứng minh vì locus của nhóm máu MN nằm trên NST số 4.

3.2. Bản đồ hình thể

3.2.1. Phương pháp lai tại chỗ (In Situ Hybridization)

Phương pháp lai tại chỗ là phương pháp vừa di truyền tế bào vừa di truyền phân tử. Phương pháp thường được dùng là lai NST ở kỳ giữa hoặc NST trong nhân tế bào gian kỳ với ADN dò đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ hoặc bằng phẩm nhuộm huỳnh quang. Quan sát sự có mặt của đoạn ADN đích trong đoạn ADN lai bằng tự chụp hình phóng xạ hoặc bằng kính hiển vi huỳnh quang. Bằng phương pháp này chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch đã được xác định có locus trên nhánh ngắn của NST số 2.

3.2.2. Phương pháp lập bản đồ mất đoạn

Phương pháp này dựa vào sự có hoặc vắng mặt của một vùng đặc biệt nào đó hoặc của một locus trong ADN lấy từ bệnh nhân có bất thường NST hay từ mẫu lai các tế bào soma của người và gặm nhấm, trong mẫu có chứa đoạn ADN đã biết trước của NST người. Lập bản đồ mất đoạn đặc biệt có ích cho lập bản đồ NST X vì một số lượng lớn các bất thường trên NST X đã được xác định.

3.2.3. Thông tin về khoảng cách hình thể

Vấn phải nhờ phương pháp lập bản đồ giới hạn với enzym giới hạn loại cắt đoạn ADN có độ dài lớn (từ 100 Kb đến trên 4 Mb).

Các đoạn ADN giới hạn (là đoạn ADN sau khi được cắt bởi enzym giới hạn) được lai với các mẫu đánh dấu ngoài tế bào bằng phương pháp Southern blotting, bao gồm các giai đoạn cắt ADN, tách ADN bằng điện di, thấm ADN từ gel agarose điện di lên màng nitrocellulose hoặc nylon và sau đó lai ADN và đọc bằng chụp hình phóng xạ nếu đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ hoặc đọc theo phương pháp huỳnh quang nếu đánh dấu bằng nhuộm huỳnh quang.

3.2.4. Phương pháp dùng các nhiễm sắc thể nấm men nhân tạo (YAC) để tạo gen đơn dòng

Phương pháp này là phương pháp đặc biệt hữu hiệu để lập bản đồ hình thể. YAC là một NST nhân tạo cực nhỏ gồm đủ các tín hiệu đặc hiệu của một NST nấm men (các yếu tố phiên mã, phần tâm và các đầu mút) để làm vector đưa một gen lạ vào dòng gen trong tế bào Eukaryota là nấm men. YAC bảo đảm sự nhân lên trung thành và bền đoạn ADN lạ trong tế bào Eukaryota.

Ưu điểm của YAC là có thể tiếp nhận những đoạn dài hàng vài trăm Kb (100 – 1000 Kb) tức là khả năng lớn gấp từ 2 đến 40 lần khả năng của cosmid (cosmid là một vector dùng để tạo gen đơn dòng có nguồn gốc từ phage λ). Với phương pháp nhân ADN có chiều dài lớn bằng YAC, tốc độ lập bản đồ hình thể được gia tăng gấp bội và dự án về bản đồ hình thể bộ gen người có nhiều hy vọng sớm được hoàn thành và trên cơ sở đó sự phân tích phân tử của bộ gen người cũng có thêm nhiều thuận lợi.

3.2.5. Phương pháp lai tế bào sinh dưỡng khác loài

Lai tế bào sinh dưỡng của người và của chuột nhất thường được dùng. Tế bào lai ban đầu chứa cả bộ NST của người (46 NST) và của chuột (40 NST) nhưng trong khi nuôi cấy một số NST của người bị mất một cách ngẫu nhiên trong khi đó NST của chuột được giữ nguyên. Bộ NST của người còn lại được cấy truyền để duy trì. Bộ NST của người và của chuột có thể phân biệt bằng hình thái NST và bằng nhuộm giemsa.

Sau đây là ví dụ: tế bào của người lai với dòng tế bào của chuột nhất thuần chủng về tính chất khiếm khuyết thymidin kinase. Enzym này cần cho sự sống sót của tế bào. Các tế bào của chuột sẽ chỉ sống sót khi có mang gen của người mã hóa thymidin kinase. Quan sát cho thấy rằng các tế bào lai chỉ sống sót khi còn NST số 17 của người. Điều này chứng tỏ gen mã hóa thymidin kinase nằm trên NST số 17 của người.

3.2.6. Phương pháp xác định liều gen (Gene – dosage methods)

Phương pháp xác định liều gen là phương pháp xác định số lượng bản sao của một gen, cụ thể là xác định số lượng bản sao của một gen hay cả một trình tự Nu chưa rõ bằng một loại mẫu dò duy nhất đặc hiệu và so sánh mật độ tín hiệu của gen đích đã được lai với mật độ của tín hiệu được dùng làm đối chứng. Mật độ của tín hiệu được đo bằng phương pháp tự chụp hình phóng xạ.



Hình 4.4. Hình ảnh điện di của ADN với hai loại ADN dò: ADN dò pERT87(cho NST X) và p4B12 (cho NST thường)

Các NST thường tồn tại từng cặp trong tế bào sinh dưỡng. Trong điều kiện bình thường cả hai alen của gen cùng hoạt động, nếu gen mã hóa một enzym nào đó, hoạt độ của enzym đạt 100%. Nếu một alen bị đột biến (mất đi) thì hoạt độ của enzym còn 50%; hoạt độ của enzym đạt 150% ở những người thể ba nhiễm.

Phương pháp xác định liều gen được sử dụng trong dựng bản đồ gen, chủ yếu qua quan sát, xét nghiệm lâm sàng. Bằng phương pháp này người ta đã xác định được một số locus, ví dụ xác định gen mã hóa enzym phosphatase nằm trên nhánh ngắn NST số 2.

3.2.7. Phương pháp tạo gen đơn dòng định vị (Positional cloning)

Phương pháp tạo gen đơn dòng định vị là sự tạo gen đơn dòng một gen chưa biết bằng phương pháp lập bản đồ di truyền, rồi bản đồ hình thể từ đó định vị chính xác vị trí gen trên phần bản đồ liên quan, là một trong những thủ thuật hay được dùng nhất trong di truyền học ngược.

Khái niệm về di truyền học ngược (Reverse Genetics)

Theo kinh điển, muốn phân lập được một gen người ta bắt buộc phải xác định trước được sản phẩm đặc trưng của nó là protein. Từ protein suy ra mARN, cấu tạo ra các kháng thể, cấu trúc các mẫu dò có số lượng Nu rất ngắn nhờ các chuỗi polypeptid. Và như vậy đối với các bệnh về Hb, các bệnh máu khó đông nhờ biết trước được protein khuyết tật mà người ta tìm ra được gen khuyết tật. Quy trình nghiên cứu này được gọi là quy trình của di truyền học kinh điển.

Khi phát hiện ra các RFLP (các đa hình độ dài của các đoạn ADN giới hạn) thì người ta đã xây dựng được quy trình mới về phân lập gen. RFLP không những đã

giúp cho người ta xây dựng được bản đồ gen người mà còn giúp khám phá ra các gen còn tiềm ẩn. Đầu tiên người ta phân lập các trình tự Nu đã được tạo dòng của ADN bộ gen có trong một bệnh phẩm di truyền (locus bệnh), trong một chức năng đang nghiên cứu (hình thái học phát sinh, sự biệt hóa trong chu kỳ tế bào) hay trong một kiểu hình (phenotyp) của tế bào (kiểu hình chuyển dạng của tế bào ung thư). Khi đoạn ADN nói trên đã được phân lập, người ta tìm hiểu thông tin của nó dưới dạng trình tự Nu mã hóa từ đó suy ra trình tự acid amin của protein. Trong quá trình nghiên cứu không loại trừ phân lập ra những chuỗi trình tự Nu vô nghĩa.

Quy trình nghiên cứu bắt đầu từ gen rồi mới đến protein nên người ta gọi là “Di truyền học ngược” (Reverse genetic) sau này gọi là phương pháp tạo gen đơn dòng định vị (Positional cloning).

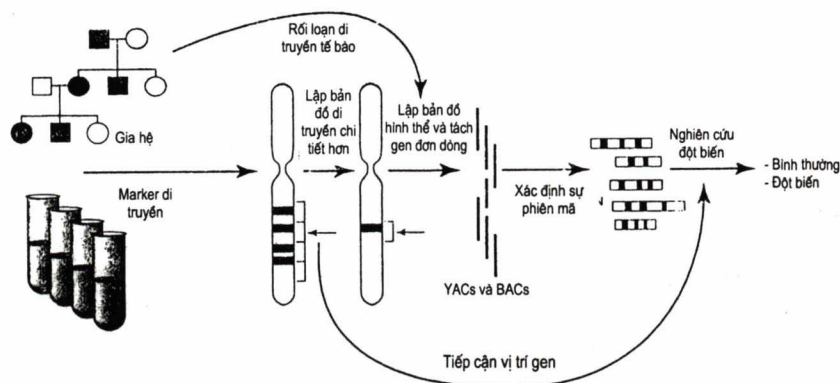
Ví dụ về xác định bản đồ của gen bệnh mucoviscidose:

Về căn bệnh mucoviscidose, người ta biết rất rõ các biểu hiện lâm sàng nhưng protein liên quan đến bệnh thì người ta không biết.

Các nhà nghiên cứu đã biết, nhờ phân tích liên kết gen trong nội bộ các gia đình có trẻ bị bệnh mucoviscidose thấy gen bệnh nằm trên NST số 7, giữa vị trí Met và locus D758, nhưng hai chuỗi trình tự Nu ấy cách xa nhau tới 1600 Kb. Họ phải dùng phương pháp tiến dần theo chiều dọc NST. Kỹ thuật này gồm: cắt ADN thành nhiều đoạn nhờ enzym cắt. Họ để ý thấy đoạn ADN cắt nào nằm phía 5' được nhận diện bởi mấu dò của nó. Rồi họ dùng đầu mút 3' của đoạn ấy là mấu dò mới để tiếp tục định vị cho một đoạn ADN mới gổì đoạn cũ, đoạn này kéo dài theo hướng tiếp đầu 3' (và như thế là gần gen cần phân lập hơn) và cứ thế tiếp tục. Tất cả các đoạn ADN được cắt bằng enzym giới hạn đều định hướng lần lượt. Và các gen tiềm tàng phải được định vị. Cuối cùng là phải xác định được vùng nào trong khu vực mã hóa sẽ tương ứng với gen của bệnh mucoviscidose. Họ còn thận trọng làm việc so sánh các mARN phân lập trong các tế bào khác nhau của bệnh nhân mucoviscidose.

Kết quả là một gen gồm 280 Kb đã được xác định là gen của bệnh mucoviscidose. Nó chứa 27 exon và mã hóa một protein dài 1480 aa. Protein này được gọi tên là “CFTR” (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) là một protein phụ trách vận chuyển các ion clo qua màng (từ trong ra ngoài tế bào). Nó gồm có từ đầu mút N đến đầu mút C của phân tử protein: một vùng gồm sáu đoạn xuyên màng, một vùng NBF (Nucleotid Binding Fold) nối gần ATP, một vùng điều chỉnh R gồm các vị trí phosphoryl hóa, một vùng khác gồm sáu đoạn xuyên màng, và một vùng NBF khác nữa liên kết với ATP. Các vùng xuyên màng tạo nên những kênh vận chuyển clo. Khi một sự phosphoryl hóa của vùng R xảy ra và các ATP liên kết với hai vùng NBF thì kênh clo mở ra, và các ion Cl^- rời khỏi tế bào.

Ngày nay, trên 400 bất thường phân tử của gen bệnh mucoviscidose đã được mô tả. Đột biến hay gặp nhất là loại mất đoạn 3 Nu của exon 10 dẫn tới sinh ra một protein mất acid amin thứ 508 là phenylalanin – Đột biến này nằm trong vùng NBF đầu tiên. Do thiếu phenylalanin, ATP không gắn được, điều này gây nhiều cho chức năng kênh Cl, các ion Cl^- tích tụ lại trong tế bào và cùng với chúng là các ion Na^+ , vì thế mà nước ở lại trong tế bào. Chất nhầy tiết ra bởi các tế bào ấy chứa không đủ lượng nước bình thường và trở nên rất nhớt. Thêm nữa, protein CFTR mang đột biến F508 không còn có trong màng tế bào. Khuyết tật về độ thuần thực của nó sẽ là nguyên nhân để nó tồn tại trong tế bào chất thay vì đến định cư trong màng tế bào.



Hình 4.5. Sơ đồ phương pháp tạo gen đơn dòng định vị

3.2.8. Phương pháp phân tích hình thái nhiễm sắc thể

Phân tích hình thái NST có thể giúp cho xác định vị trí của gen.

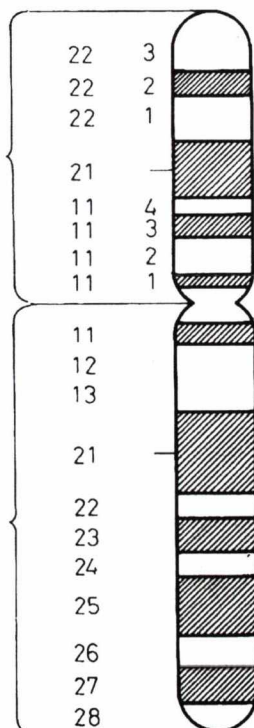
- Bằng phân tích đa hình NST, Donahue đã xác định nhóm máu Duffy có locus trên NST số 1.

Phương pháp quan sát các mất đoạn NST được dùng để xác định gen đột biến của bệnh retinoblastoma, bệnh Prader – Willi...

- Hiện tượng trao đổi đoạn cũng được dùng để xác định locus, một ví dụ điển hình là sự chuyển đoạn giữa NST X và NST thường ở nữ bị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (một bệnh rất hiếm gặp ở nữ). Qua phương pháp này người ta đã xác định gen chi phối bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne ở Xp21.

3.3. Bản đồ gen bệnh (khi chưa có mARN trong tay)

Vị trí gen	Bệnh (số của danh pháp bệnh theo Mc Kusick)
pter-p22.32	Kháng nguyên 12E7 (McK-31347)
pter-p22.32	Bệnh vẩy cá (McK-30810)
pter-p22.32	Nhóm máu Xg (McK-31470)
pter-p22.32	Loạn sản sụn rải rác (McK-30295)
p22	Bạch tạng mắt (McK-30050; 30060)
p22	Bong vồng mạc bẩm sinh (McK-31270)
p22.3-p22.1	Hội chứng Coffin-Lowry (McK-30360)
p21.2	Loạn dưỡng cơ Duchenne; loạn dưỡng cơ Becker (McK-31020)
p21.1	U hạt mạn tính (McK-30640)
p11.3	Bệnh sắc tố vồng mạc (McK-31260)
p11-q11	Bệnh Menkes (McK-30940)
p11-q12	Hội chứng Wiskott-Aldrich (McK-30100)
cen-q11	Tinh hoàn nữ tính hóa (McK-31370)
q13	Hội chứng Aarskog-Scott (McK-30540)
q13-q21	Bệnh Charcot-Marie-Tooth (McK-30280)
q21	Thoái hóa màng mạch (McK-30310)
q21.3-q22	Bệnh Kennedy (McK-31320)
q21.3-q22	Bệnh không có gammaglobulin (McK-30030)
q22	Bệnh Fabry (McK-30150)
q25	Hội chứng Lowe (McK-30900)
q26-q27.2	Hội chứng Lesch-Nyhan (McK-30800)
q26-q28	Hội chứng Hunter (McK-30990)
q27.1-q27.2	Hemophilia B (McK-30690)
q27.3	Fragile X (Hội chứng Martin-Bell) (McK-30955)
q28	Bệnh mù màu (McK-30370; 30380; 30390)
q28	Loạn dưỡng cơ Emery-Dreifuss (McK-31030)
q28	Thiếu hụt enzym glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) (McK-30590)
q28	Hemophilia A (McK-30670)



Hình 4.6. Một phần bản đồ gen bệnh trên NST X

Nhiều bệnh di truyền ngoài những triệu chứng hình thái ra (có thể có hoặc không thấy) còn biểu hiện ở mức độ phân tử protein tức là sản sinh ra các protein không bình thường về chất lượng hoặc về số lượng. Nếu là bất thường về chất lượng thì protein đó có thể là nguyên liệu khởi đầu để tìm ra gen đã mã hóa ra nó. Một phương pháp gọi là phiên mã ngược cho phép thông qua mARN được cấu trúc nhân tạo theo trình tự các acid amin của phân tử protein bất thường ấy, từ mARN nhân tạo này nhờ enzym phiên mã ngược tổng hợp được cADN (ADN bổ sung). cADN được đánh dấu và như vậy là người ta đã có được một mẫu dò đánh dấu

dùng cho kỹ thuật lai tại chỗ hoặc Southern blotting để định vị gen gây bệnh trên NST mang nó. Đây là một trong những phương pháp được dùng để lập bản đồ gen bệnh.

4. CÁCH GHI TRONG BẢN ĐỒ GEN

Có bản đồ chung cho mọi gen của cơ thể, nhưng cũng có bản đồ riêng cho các gen liên quan với bệnh tật (Morbid gene – map).

Có nhiều cách ghi trong bản đồ gen: có thể ghi trong sơ đồ NST, nhưng cũng có thể ghi trong bảng thống kê.

Dù ghi theo cách nào các thông tin sau đây cần có:

Tên bệnh hay tính trạng; tên gen chi phối bệnh hay tính trạng; ký hiệu của gen; mã số của bệnh hay tính trạng theo Mc Kusick (Mck); vị trí của gen.

5. XÁC ĐỊNH TRÌNH TỰ NUCLEOTID CỦA ADN TRONG LẬP BẢN ĐỒ GEN NGƯỜI

Công việc này không phải chỉ là một lĩnh vực độc lập hoặc tương đối độc lập của bộ gen học hay của Bản đồ gen mà nó xảy ra trong hầu hết các nghiên cứu về bộ gen, vì đã nói đến bộ gen là nói đến ADN, và nói đến ADN là nói đến Nu, mà “giải trình tự Nu của ADN” cũng là những công việc quen thuộc của các lĩnh vực nghiên cứu gen. Điểm khác là:

– “Giải trình tự Nu” nhằm gọi tên theo trình tự tất cả 3 tỷ Nu của 22 NST thường và NST giới X, Y của người.

– Cố gắng xác định nếu có thể chức năng của từng đoạn trình tự, những phần là gen, những phần không phải là gen, những phần đóng vai trò phụ hoặc điều chỉnh biểu hiện, những phần hoàn toàn chưa rõ chức năng...

Những tiến bộ của sinh học phân tử đặc biệt về mặt kỹ thuật đã tạo cho Dự án bản đồ gen người hoàn thành phần việc quan trọng nhất: xác định trình tự ba tỷ đôi base trong bộ gen của người. Việc phát hiện ra các loại enzym trong kỹ thuật di truyền, đặc biệt là enzym giới hạn, enzym nối, việc phát hiện và liên tục cải tiến phương pháp xác định trình tự gen, gần đây nhất là phương pháp thăm dò trình tự 4 màu huỳnh quang (Four – colour fluorescence – base – sequence detection), xác định trình tự vòng, phương pháp điện di mao quản... đã cung cấp những công cụ cần thiết và hữu hiệu cho xác định trình tự bộ gen người. Các kỹ thuật có nhiều nhưng có thể tóm tắt các bước cơ bản như sau:

– Phân lập được ADN.

- Tạo gen đơn dòng được ADN.
- Cắt đặc hiệu ADN.
- Nhân đoạn ADN invitro (PCR).
- Biến tính ADN.
- Đánh dấu ADN.
- Nối chính xác ADN.
- Đọc trình tự Nu, cần nhất là đọc tự động bằng máy, kết quả đọc được lưu giữ trong đĩa nhờ máy tính.

Sau đây là nguyên lý của phương pháp xác định trình tự Nu của ADN trong lập bản đồ gen người:

ADN dù dài ngắn có chức năng gì thì cũng chỉ có 4 loại Nu. Người ta dùng chất đánh dấu huỳnh quang 4 loại khác nhau đặc trưng riêng cho từng loại Nu.

Biến tính mẫu ADN cần xác định.

Chuẩn bị một lượng Nu 4 loại đã đánh dấu đủ cho lai bổ sung.

Lai bổ sung mẫu ADN sợi đơn cần nghiên cứu với các Nu đã đánh dấu.

Cho vào máy đọc trình tự Nu tự động (sequenceur). Nguyên lý đọc là máy có khả năng nhận diện từng màu huỳnh quang khác nhau và tự động ghi khi một Nu đi qua máy và lưu trữ số liệu vào máy.

Ngày 26 tháng 6 năm 2000 Dự án bộ gen người và công ty tư nhân Celera Genomics đã công bố phác thảo bộ gen người. Ngày 12 tháng 2 năm 2001 Dự án bộ gen người và Celera genomics đã công bố trình tự đầy đủ bộ gen người ở tạp chí Nature và Science. Theo công bố, loài người có 31780 gen mã hóa protein, số lượng này ít hơn nhiều theo dự đoán trước đó. Sau khi bản đồ gen của người được hoàn thành về cơ bản việc nghiên cứu sản phẩm phiên mã và hệ protein càng được đẩy mạnh.

6. DỰ ÁN BỘ GEN NGƯỜI

Dự án bộ gen người là một trong những công trình to lớn nhất và là nhiệm vụ đầy tham vọng trong lịch sử nghiên cứu y sinh học. Khởi đầu năm 1990, dự án dự kiến thực hiện trong 15 năm, gồm 3 mục tiêu: 1. Xây dựng bản đồ di truyền; 2. Xây dựng bản đồ hình thể; 3. Xác định trình tự của hơn 3 tỷ đôi base trong bộ gen người.

Khi Dự án bộ gen người hoàn thành sẽ thu được những tiến bộ vượt bậc. Bản đồ marker đã được hoàn thành vài năm trước đó với gần 20000 cấu trúc đa hình đã

phát hiện phân bố trong toàn bộ bộ gen người. Đó là các cấu trúc đa hình của RFLPs, VNTRs và vệ tinh siêu nhỏ (microsatellite). Trung bình, với tác dụng của tính đa hình có thể phát hiện được cấu trúc trong khoảng 1 cM. Hơn nữa, các bệnh sẽ được phát hiện nhờ có các marker liên kết. Dự án có thể thu thập được trên 300000 tính đa hình của các nu đơn lẻ SNPs (single nucleotide polymorphism) phân bố trong toàn bộ bộ gen. SNPs là các nu đơn lẻ khác nhau và ít đa hình hơn cấu trúc vệ tinh siêu nhỏ và VNTR. Tuy vậy, chúng lại ít đột biến hơn các loại đa hình trên. Vì thế chúng có tác dụng đẩy mạnh việc xây dựng bản đồ di truyền người.

Mục tiêu thứ hai là xây dựng bản đồ hình thể để xác định được sự phân bố của STSs (sequence tagged sites) với chiều dài 100 kb phân bố trong toàn bộ bộ gen cũng được hoàn thành với hơn 68000 STSs vào khoảng đầu năm 2000. Các vị trí cột tiêu của bản đồ hình thể có giá trị to lớn trong những thí nghiệm nhân dòng gen bằng vị trí, nơi có thể gắn hàng loạt các đoạn chuỗi (ví dụ như gắn các đoạn chuỗi ADN vào YACs, BACs, PACs hoặc cosmids) trong một trật tự nhất định.

Mục tiêu cuối cùng là xác định vị trí của các nu trong bộ gen người với nhiều phương pháp và là nhiệm vụ khó khăn nhất. Bắt đầu từ thư viện NST đặc hiệu sẽ thu được hàng nghìn những đoạn chuỗi xen kẽ các đoạn dài 1000 bp hoặc nhỏ hơn. Tiếp đó là sắp xếp các chuỗi đó trong trật tự chuỗi nu của NST, đây là nhiệm vụ cực kỳ to lớn bởi vì vẫn tồn tại những khoảng trống gây trở ngại như là các đoạn lặp lại hay cấu trúc tương tự. Cần phải rất nhiều cố gắng mới phát triển được phương pháp này khi muốn rút ngắn thời gian và kinh phí. Để tiến tới có thể đạt được sự chính xác cao, hiện tại phải chấp nhận tỷ lệ sai số là 1/10.000 nu. Xác định trình tự nu trong bộ gen của một số loài có cấu trúc bộ gen nhỏ và đơn giản hơn (ví dụ như ở vi khuẩn (*E.coli*), nấm men (*S.cerevisiae*) và ở ruồi dấm (*Drosophila melanogaster*)) đã giúp cho việc tối ưu hơn các phương pháp thực hiện ở bộ gen lớn hơn của người. Hơn nữa, sự tương đồng giữa các sinh vật đó và người giúp cho chúng ta hiểu rõ hơn bản chất của các bệnh gen ở người.

Các bước của quá trình xác định trình tự chuỗi nu trong bộ gen người đã đẩy mạnh nhanh chóng. Chuỗi nu của NST đầu tiên được hoàn chỉnh là NST số 22 đã được công bố đầu tiên năm 1999 (toàn bộ chuỗi nu thực chất chưa thực sự hoàn chỉnh vì còn có những khoảng trống nhỏ, những vùng dị nhiễm sắc nơi không chứa gen vẫn chưa xác định cấu trúc). Dự thảo của bộ gen người trong đó có trên 90% ADN được biết cấu trúc dự kiến hoàn thành vào khoảng năm 2000 và sẽ có tác dụng rất tốt vì chứa hầu hết các gen của bộ gen người. Dự kiến hoàn thành chính xác dự án bộ gen người không sau năm 2003, chính xác là hoàn thành 50 năm sau khi Watson và Crick tìm ra cấu trúc của ADN.

Khi Dự án bộ gen người hoàn thành sẽ có rất nhiều lợi ích. Trước hết, dự án bản đồ gen sẽ được hoàn chỉnh nhờ các ứng dụng to lớn của bản đồ các marker. Sự nhân dòng gen bằng vị trí là một thủ thuật hay được dùng đã rất khả thi khi có hiệu quả của bản đồ hình thể. Số thời gian cần thiết để xác định vị trí gen nhờ nhân dòng gen bằng vị trí đã giảm đi nhiều và số gen bệnh tìm được bằng cách này đã tăng lên hàng năm. Sự nhân dòng gen bệnh có rất nhiều lợi ích quan trọng: cải thiện được chẩn đoán bệnh tật di truyền, sản xuất các sản phẩm gen nhờ kỹ thuật tái tổ hợp ADN, cải thiện các phương pháp điều trị nhờ các thuốc đặc hiệu hơn và liệu pháp gen.

Khi hoàn thành, Dự án bộ gen người sẽ làm sáng tỏ những trường hợp khó khăn trước đây. Khi có trong tay cấu trúc của các nu trong bộ gen người và đưa ra “bản thiết kế di truyền” cuối cùng của con người. Với số lượng khổng lồ các cấu trúc ADN không mã hóa sẽ làm chúng ta ngạc nhiên về những bằng chứng mà trước đây chúng ta chưa được biết rõ về sinh học và nguồn gốc của chúng ta.

Thật là thiếu sót nếu chúng ta nghĩ rằng, hoàn thành cấu trúc các nu trong bộ gen người là kết thúc nghiên cứu của kỷ nguyên. Cấu trúc các nu trong chuỗi ADN với giá trị vô cùng to lớn của nó vẫn không thể lớn hơn được chiều dài cấu trúc của chuỗi ADN. Nhiệm vụ to lớn của chúng ta là tiếp tục xác định cấu trúc, sự điều hòa và sự biểu hiện của gen cũng như sự tương tác phức tạp giữa gen và yếu tố môi trường để cuối cùng biểu hiện ra tính trạng. Cấu trúc của các chuỗi nu trong bộ gen người mới chỉ là sự khởi đầu, sự tiếp tục sau đó là sự khám phá của kỷ nguyên trong lĩnh vực nghiên cứu sinh học vô cùng to lớn và đầy lý thú.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu khái niệm bộ gen người, mục tiêu và ý nghĩa của dự án bản đồ gen người.
2. Trình bày đặc điểm bộ gen người.
3. Trình bày phương pháp phân tích gen liên kết.
4. Trình bày các phương pháp xây dựng bản đồ hình thể (phương pháp lai tại chỗ, phương pháp lập bản đồ mất đoạn, phương pháp lai tế bào sinh dưỡng khác loài, phương pháp xác định liều gen, phương pháp tạo gen đơn dòng bằng vị trí, phương pháp phân tích hình thái NST).

Chương 5

DI TRUYỀN PHÂN TỬ CỦA CÁC BỆNH Ở NGƯỜI

BỆNH HEMOGLOBIN VÀ RỐI LOẠN CÁC YẾU TỐ ĐÔNG MÁU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được bệnh Hemoglobin do bất thường chất lượng và số lượng chuỗi globin.
2. Trình bày được một số bệnh rối loạn yếu tố đông máu.

1. MÔ HÌNH CẤU TRÚC VÀ ĐIỀU CHỈNH BIỂU HIỆN GEN CỦA MỘT GEN TIÊU BIỂU Ở NGƯỜI

Gen β globin là một gen tiêu biểu cho các gen cấu trúc ở người.

1.1. Mô hình cấu trúc của gen β globin ở người

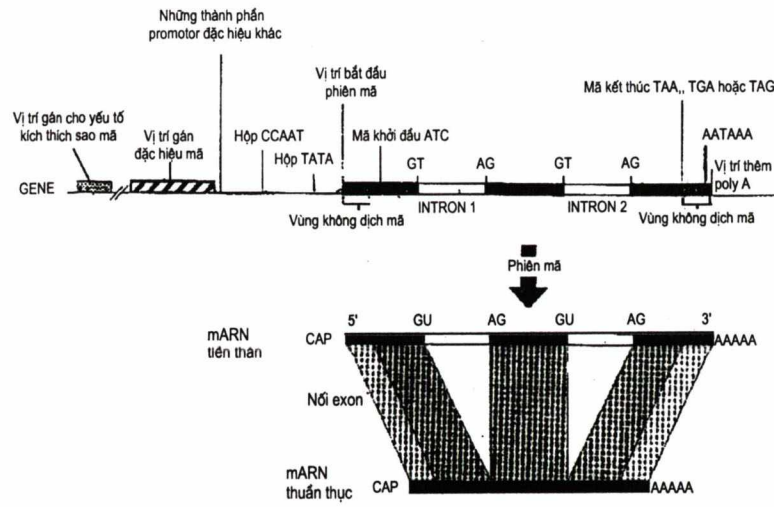
1.1.1. Cấu trúc của gen β globin

Ở người, gen cấu trúc gồm các exon và intron. Tại vị trí đầu tiên của exon là mã mở đầu ATG, tại vị trí cuối của exon cuối cùng là một trong ba mã kết thúc TAA, TGA hoặc TAG. Phía trước exon đầu tiên và phía sau exon cuối cùng của gen là vùng không dịch mã. Vị trí 5' GT của intron là vị trí cho nối và vị trí 3' AG của intron là vị trí nhận nối. Các exon và intron sẽ phiên mã thành mARN tiền thân,

mARN tiền thân trải qua quá trình cắt intron và nối các exon để tạo mARN thuần thực. mARN thuần thực được chuyển ra tế bào chất để tổng hợp sản phẩm protein tương ứng.

1.1.2. Vùng kiểm soát biểu hiện gen (gene control region) hay vùng khởi đầu (promotor)

Vùng khởi đầu là những thành phần trình tự nucleotid được định khu ở đầu 5' tới gen. Vùng khởi đầu có chức năng xác định vị trí bắt đầu phiên mã, kiểm soát số lượng mARN và tính đặc hiệu mô. Vùng khởi đầu có thể dài vài Kb. Đa số các gen của người đều chứa trình tự “Hộp TATA” được định khu khoảng 25–30 đôi base từ đầu 5' tới vị trí bắt đầu phiên mã và “hộp CCAAT” được định khu 75–80 cặp base từ đầu 5' tới vị trí bắt đầu phiên mã, “hộp” này có chức năng làm tăng hiệu quả phiên mã.



Hình 5.1. Mô hình cấu trúc của một gen ở người

Vùng promotor còn có các thành phần sau:

- Vị trí bắt đầu phiên mã: là vị trí mà quá trình phiên mã của một gen được bắt đầu tại điểm đó.
- Vị trí gắn cho yếu tố đặc hiệu mô: là trình tự ADN tương tác với yếu tố đặc hiệu mô cho phép gen cấu trúc liên quan được mở sản xuất ra protein đặc hiệu tương ứng với từng mô.

- Vị trí gắn cho yếu tố kích thích phiên mã (Enhancer) là trình tự ADN tác động với yếu tố kích thích phiên mã làm tăng quá trình phiên mã của những gen kề bên, vị trí này có thể hoạt động theo hướng 5' hoặc 3' tới gen.

- Vị trí gắn cho những thành phần đặc hiệu promotor khác là trình tự ADN tương tác đặc hiệu với các yếu tố đặc hiệu mô khác làm nhiệm vụ điều hòa gen.

1.1.3. Vùng 3' của gen

Ở đầu 3' của gen, vùng này có vị trí gắn thêm polyadenin tại đầu 3' của gen (khoảng 200 adenin) còn gọi là polyA (polyadenylation). Vị trí gắn thêm polyadenin cách dấu hiệu AATAAA 18-20 cặp base trong vùng không dịch mã. Đuôi polyA có chức năng giúp mARN thuận thực di chuyển từ nhân ra tế bào chất và bảo vệ mARN trong quá trình dịch mã.

1.2. Điều chỉnh biểu hiện gen ở người

Mọi tế bào của một cơ thể người đều bắt nguồn từ một tế bào hợp tử. Tế bào hợp tử trải qua quá trình phân cắt nhiều lần để tạo nhiều phôi bào, các phôi bào qua quá trình biệt hóa tạo thành nhiều mô, nhiều cơ quan khác nhau trong một cơ thể. Trong tất cả các tế bào của cơ thể người đều chứa một bộ gen giống nhau, nhưng trong mỗi tế bào của một mô chỉ có một số gen liên quan ở trạng thái mở và hoạt động để tổng hợp nên những protein đặc hiệu cần thiết cho mô đó thực hiện chức năng, ví dụ: hồng cầu tổng hợp Hb, tế bào cơ tổng hợp myoglobin, tế bào tuyến tụy tổng hợp insulin, tế bào của các tuyến nội tiết tổng hợp các hormon tương ứng. Ngay trong một loại tế bào tùy theo giai đoạn phát triển của cơ thể mà tổng hợp nên các loại protein khác nhau, ví dụ: hồng cầu ở giai đoạn bào thai tổng hợp HbF, nhưng ở giai đoạn trưởng thành lại tổng hợp HbA, với cùng một loại protein có khi được tổng hợp nhiều, có khi được tổng hợp ít, thậm chí không được tổng hợp.

Bộ gen ở người có tới 31.780 gen cấu trúc mã hóa protein. Tế bào người chứa nhiều NST, nên các gen điều chỉnh ở tế bào người thường nằm trên nhiễm sắc thể khác so với gen cấu trúc. Gen điều chỉnh có chức năng sản xuất ra một loại protein đặc hiệu tương ứng với từng gen, khi protein này tương tác vùng promotor của gen tương ứng sẽ làm cho gen cấu trúc mở hoặc đóng tùy thuộc protein làm nhiệm vụ hoạt hóa hay kìm hãm gen cấu trúc. Hệ thống gen cấu trúc, vùng promotor của gen cấu trúc, gen điều chỉnh là một hệ thống hoạt động thống nhất để tổng hợp nên các sản phẩm tương ứng cần thiết cho sự hoạt động của cơ thể, đó là các sản phẩm protein, các enzym, các hormon, các protein vận chuyển, các receptor.

Điều chỉnh hoạt động gen ở tế bào người là một quá trình tương tác đặc hiệu giữa các trình tự ADN đặc hiệu của vùng promotor của gen với các phức hợp ARN polymerase, các yếu tố phiên mã chung cùng các protein đặc hiệu điều hòa gen (bao gồm cả yếu tố đặc hiệu mô). Tùy từng trường hợp mà gen ở trạng thái đóng hay mở, tăng hoặc giảm quá trình phiên mã để tổng hợp nên protein đặc hiệu, với số lượng và chất lượng phù hợp theo giai đoạn phát triển cơ thể.

Điều chỉnh biểu hiện gen ở tế bào người được tiến hành qua 6 bước theo con đường từ ADN đến ARN và protein.

Bước 1: từ ADN đến mARN tiền thân được điều chỉnh bằng yếu tố kiểm soát phiên mã. Yếu tố này cho phép gen được phiên mã khi nào và kiểm soát chất lượng phiên mã.

Bước 2: từ mARN tiền thân đến mARN thuần thực được điều chỉnh bằng yếu tố kiểm soát quá trình ARN.

Bước 3: các mARN thuần thực được vận chuyển từ nhân ra tế bào chất nhờ yếu tố kiểm soát vận chuyển ARN.

Bước 4: những mARN trong tế bào chất được dịch mã thành protein bởi các ribosom nhờ yếu tố kiểm soát dịch mã.

Bước 5: một số phân tử mARN được giáng cấp trong tế bào chất nhờ yếu tố kiểm soát giáng cấp.

Bước 6: những phân tử protein được tổng hợp trở thành hoạt hóa hay bất hoạt là nhờ yếu tố kiểm soát hoạt tính protein.

Một cơ thể bình thường đòi hỏi các tế bào có các gen cấu trúc, vùng promotor, gen điều chỉnh có cấu trúc bình thường và quá trình điều hòa hoạt động gen diễn ra bình thường. Trong trường hợp đột biến gen cấu trúc, vùng promotor hoặc gen điều chỉnh hoặc một khâu nào đó trong quá trình điều chỉnh biểu hiện gen bị rối loạn đều dẫn tới hiện tượng bệnh lý gọi là bệnh phân tử.

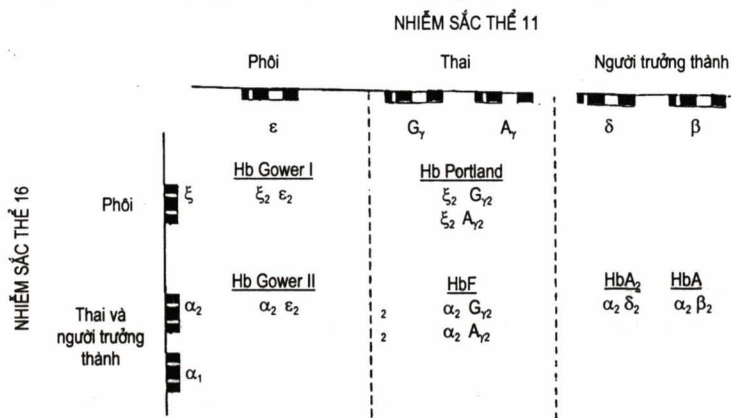
2. BỆNH CỦA HEMOGLOBIN

2.1. Cấu tạo của hemoglobin (Hb) và các gen tổng hợp chuỗi globin

Phân tử Hb cấu tạo bởi 4 chuỗi globin và 4 phân tử Hem, mỗi chuỗi globin gắn với một phân tử Hem. Tùy theo giai đoạn phát triển cá thể mà globin gồm các chuỗi polypeptid khác nhau: Zeta(ξ), epsilon(ϵ), gamma(γ), alpha(α), beta(β), delta(δ). Các gen chi phối sự hình thành chuỗi epsilon, gamma, delta, beta, nằm trên nhiễm sắc thể số 11. Các gen chi phối sự hình thành chuỗi zeta, alpha nằm trên NST số 16. Tùy theo giai đoạn phát triển cá thể mà các chuỗi globin được tổng

hợp khác nhau, tạo nên các Hb tương ứng. Trong giai đoạn phôi, Hb chủ yếu là Hb Gower I (Hb Gower I ($\xi_2\varepsilon_2$)). Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$) và Hb Portland ($\xi_2\gamma_2$) được thấy trong giai đoạn khi những gen của phôi đóng và những gen của thai mở. Trong giai đoạn thai Hb chủ yếu là HbF($\alpha_2\gamma_2$). Trong giai đoạn trưởng thành Hb chủ yếu là Hb A($\alpha_2\beta_2$) và một ít Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$). Người trưởng thành có 97,5% HbA₁, khoảng 2% Hb A2 và khoảng 0,5% Hb F.

Số lượng acid amin trong chuỗi polypeptid đặc trưng cho từng loại chuỗi, ví dụ: chuỗi alpha có 141 acid amin, chuỗi beta gồm 146 acid amin. Trình tự các acid amin trong chuỗi rất nghiêm ngặt, sự thay thế của acid amin này bằng acid amin khác trong nhiều trường hợp thể hiện thành những bệnh của huyết sắc tố.



Hình 5.2. Sự phân bố của các gen globin trên NST số 16 và NST số 11 và các sản phẩm Hb

2.2. Bệnh của hemoglobin do bất thường chất lượng chuỗi globin

2.2.1. Bệnh do thay thế một acid amin

Cơ chế chung của bệnh là do đột biến sai nghĩa trong gen cấu trúc làm biến đổi một Nu trong bộ ba mã hóa một acid amin do vậy dẫn đến sự thay thế acid amin này bằng acid amin khác. Đột biến gen cấu trúc thuộc loại này thường xảy ra ở gen β globin hơn là gen α globin. Tuy chỉ có sự thay đổi bất thường ở một acid amin nhưng trong nhiều trường hợp gây nên triệu chứng thiếu máu trầm trọng. Cơ chế di truyền của nhóm bệnh này theo quy luật di truyền gen lặn NST thường.

Sau đây là một số ví dụ minh họa về nhóm bệnh này:

2.2.1.1. Bệnh hemoglobin S (Bệnh hồng cầu liềm)

– Cơ chế sinh bệnh:

Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm được đề cập đầu tiên bởi Linus Pauling và được trình bày như là một ví dụ đầu tiên về bệnh phân tử. Sau đó, Vernon Ingram đã chứng minh được rằng gen β globin trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm khác với gen β globin của người bình thường ở vị trí acid amin thứ 6 là acid glutamic, nhưng trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm được thay bằng valin. Bằng phương pháp tách dòng gen và phân tích trình tự ADN của gen β globin cho thấy có thay đổi tại vị trí mã thứ 6 của gen β globin. Ở người bình thường mã thứ 6 là GAG mã hóa cho acid glutamic khi bị thay bằng GTG sẽ mã hóa cho acid amin khác là valin làm biến đổi thành HbS trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

– Quy luật di truyền: bệnh di truyền theo quy luật alen lặn NST thường.

– Các thể bệnh:

Ở dạng đồng hợp tử (SS) bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nặng, hồng cầu mang HbS không có khả năng gắn oxy, Hb trong hồng cầu kết tụ lại thành dạng tinh thể gây biến dạng tế bào hồng cầu trở thành hình liềm, những hồng cầu này trở nên cứng, mất tính linh hoạt không thể di chuyển dễ dàng qua các mạch nhỏ dẫn đến tắc mạch gây tổn thương các cơ quan đặc biệt là tim, phổi, thận, có thể đau xương, tắc mạch não. Người bệnh đồng hợp tử thường chết trước tuổi trưởng thành.

Ở dạng dị hợp tử (AS) còn gọi là người mang gen (carrier), người bệnh ở trạng thái dị hợp tử thường không có biểu hiện triệu chứng. Người dị hợp tử bệnh hồng cầu hình liềm tăng sức đề kháng với ký sinh trùng sốt rét.

Bệnh HbS phổ biến ở châu Phi, tần số 1/500 trẻ mới sinh trong quần thể người da đen. Những người mang gen có thể được dự đoán nếu dùng định luật Hardy – Weinberg, tần số người đồng hợp tử (q^2) là 1/500 thì tần suất người mang gen xấp xỉ 8%, xét nghiệm sàng lọc phát hiện người mang gen đã khẳng định kết quả này.

Ngoài dạng đồng hợp tử và dị hợp tử HbS còn xuất hiện thể phối hợp SC (hồng cầu có cả HbS và HbC) và thể phối hợp ST (HbS/thalassemia).

Chẩn đoán bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm dựa vào triệu chứng lâm sàng, xem xét hình thái hồng cầu. Những người mang gen ở trạng thái dị hợp tử được chẩn đoán bằng xem xét tế bào máu trong điều kiện áp lực oxy thấp.

Tuy nhiên để khẳng định chẩn đoán bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, cần tiến hành điện di Hb, phương pháp này dựa trên nguyên tắc những phân tử Hb

khác nhau có trọng lượng phân tử khác nhau do đó có độ di chuyển khác nhau trong điện trường, người đồng hợp tử HbS, kết quả điện di huyết cầu tố có chủ yếu HbS, người dị hợp tử mang gen bệnh HbS, kết quả điện di huyết cầu tố có cả HbA, HbS và HbA₂. Phương pháp chẩn đoán bệnh thiếu máu hồng cầu liềm (HbS) bằng điện di Hb là phương pháp đặc hiệu để chẩn đoán các bất thường Hb, tuy nhiên trong một số trường hợp có thể chẩn đoán bằng phân tích ADN của tế bào máu. Nhờ sự phát triển của các kỹ thuật sinh học phân tử, người ta có thể chẩn đoán HbS bằng nhiều phương pháp khác nhau, ví dụ: dùng phương pháp Southern blot, với enzym cắt HpaI, cho lai với ADN dò gen β A 7,6 Kb hoặc β S tương ứng 13 Kb. Phân tích kết quả: ở người bệnh đồng hợp tử HbS có một băng 13 Kb, người lành chỉ xuất hiện một băng 7,6 Kb, người dị hợp xuất hiện cả hai băng ở 13 Kb và 7,6 Kb.

HbS là bệnh phổ biến ở châu Phi, sự di cư của người da đen làm lan tràn bệnh từ châu Phi sang châu Âu, châu Mỹ.

– Phòng bệnh: tổ chức tư vấn di truyền trước hôn nhân, phát hiện các trường hợp dị hợp tử cho lời khuyên di truyền để tránh sinh ra những trường hợp bệnh nặng đồng hợp tử. Hiện nay, người ta đã có thể chẩn đoán trước sinh những bất thường HbS bằng phân tích ADN của gen bằng phương pháp PCR hoặc lai alen với các mẫu dò đặc hiệu (Allele specific oligonucleotide: ASO) dựa trên mẫu tế bào ối hoặc sinh thiết tua rau.

2.2.1.2. Bệnh hemoglobin C

– Cơ chế sinh bệnh: bệnh HbC được hình thành do đột biến điểm xảy ra trong gen β globin tại mã thứ sáu bình thường là GAG được đổi thành AAG, kết quả acid amin tại vị trí thứ 6 bình thường là acid glutamic tích điện âm được thay bằng lyzin một acid amin tích điện dương, kết quả trong điện trường HbC di chuyển chậm hơn HbS và rất gần với HbA₂.

– Quy luật di truyền: bệnh di truyền theo quy luật alen lặn NST thường.

– Các thể bệnh:

Người bệnh đồng hợp lặn (CC) thiếu máu tan huyết nhẹ, lách to, trong máu nhiều hồng cầu hình bia và một ít hồng cầu nhỏ.

Người dị hợp tử (AC) không biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Vì chuỗi β C được tổng hợp chậm hơn các chuỗi polypeptid bình thường nên ở người dị hợp tử lượng HbA nhiều hơn HbC.

Bệnh HbC chủ yếu gặp ở Tây Phi và ở Mỹ.

Chẩn đoán xác định bệnh HbC dựa trên phân tích điện di Hb, người bệnh đồng hợp tử Hb chỉ có HbC, người dị hợp tử, kết quả điện di Hb có HbA và HbC.

Trong một số trường hợp bệnh HbC có thể chẩn đoán bằng phân tích ADN tế bào máu của người bệnh. Chẩn đoán trước sinh bệnh HbC cũng được áp dụng dựa trên phân tích ADN tế bào ôi hoặc tế bào tua rau.

2.2.1.3. Bệnh hemoglobin E

– Cơ chế sinh bệnh: bệnh HbE được hình thành do đột biến gen β globin tại mã thứ 26 bình thường là GAG quy định acid glutamic, mã này bị đột biến thành AAG mã hóa cho acid amin khác là lyzin.

– Quy luật di truyền: bệnh di truyền theo quy luật alen lặn nhiễm sắc thể thường.

– Các thể bệnh:

Người bệnh đồng hợp tử (EE): không có biểu hiện lâm sàng, đôi khi có thiếu máu nhẹ, trong máu có nhiều hồng cầu nhỏ nhưng thường được bù bởi sự tăng số lượng hồng cầu (7–8 triệu/mm³). Điện di Hb chỉ có HbE.

Người dị hợp tử HbE (AE): không có biểu hiện lâm sàng, điện di Hb có cả HbA và HbE.

Thể phối hợp hoặc dị hợp tử kép HbE/ β thalassemia hoặc HbE/ α thalassemia biểu hiện thiếu máu tan máu nặng, thể dị hợp tử kép HbE/ β thalassemia hay gặp hơn HbE/ α thalassemia.

Để sàng lọc phát hiện bệnh HbE, nhất là những trường hợp dị hợp tử kép HbE/thalassemia cần dựa vào:

- + Xét nghiệm tiêu bản máu xem hình thể hồng cầu.
- + Xét nghiệm thể tích trung bình hồng cầu, Hb trung bình hồng cầu.
- + Đo sức bền thẩm thấu hồng cầu ở dung dịch NaCl 0,35%.

Chẩn đoán xác định: phân tích kết quả điện di Hb, người đồng hợp tử trong máu chỉ có HbE, người dị hợp tử trong máu có HbA và HbE. Có thể định lượng HbE bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp. Phương pháp di truyền phân tử như RFLP có thể dùng để phát hiện người bệnh đồng hợp tử, dị hợp tử từ mẫu ADN chiết tách từ tế bào bạch cầu máu ngoại vi. Phương pháp này cũng đặc biệt ích lợi để chẩn đoán trước sinh bệnh dựa trên ADN từ tế bào ôi hoặc tế bào tua rau.

Bệnh HbE chủ yếu gặp ở Đông Nam Á, đặc biệt Lào, Campuchia, Myanma, Thái Lan, Việt Nam. Ở Việt Nam, tỷ lệ lưu hành HbE phổ biến ở các dân tộc ít người, nhất là dân tộc Mường(7,15%); ở người Kinh là 3,16%.

Phát hiện người dị hợp tử mang gen HbE, tư vấn di truyền trước hôn nhân cho lời khuyên di truyền và chẩn đoán trước sinh là biện pháp tích cực nhất để phòng bệnh HbE.

2.2.2. Chứng Methemoglobin

Trong cấu tạo của phân tử Hb bình thường nguyên tố sắt liên kết với histidin ở vị trí 58 của chuỗi α và histidin ở vị trí 63 của chuỗi β . Chức năng vận chuyển oxy của Hb được thực hiện nhờ sự có mặt của sắt hóa trị hai trong phân tử. Trong cơ thể người luôn có khuynh hướng biến đổi sắt hóa trị hai thành sắt hóa trị ba và chuyển Hb thành dạng MetHb cản trở sự liên kết oxy của khí quyển. Ở người bình thường, MetHb trong cơ thể có thể được khử thành Hb nhờ enzym đặc hiệu methemoglobin reductase, nhờ sự xúc tác của enzym này sắt hóa trị ba của MetHb tiếp nhận điện tử và trở lại sắt hóa trị hai của Hb.

– Chứng MetHb có thể do thiếu enzym methemoglobin reductase, do đó MetHb không chuyển thành Hb gây nên triệu chứng xanh tím và rối loạn oxy hóa tế bào.

– Chứng MetHb còn do biến đổi cấu trúc của phân tử Hb. Histidin ở vị trí 58 của chuỗi α bị thay thế bởi tyrozin hình thành HbM Boston, hoặc histidin ở vị trí 63 của chuỗi β bị thay thế bởi tyrozin hình thành HbM Saskatoon. Bình thường trong phân tử Hb, histidin liên kết với sắt, nếu acid amin này bị thay thế bởi tyrozin, mối liên kết giữa Hb với nguyên tố sắt bị rối loạn gây cản trở chức năng vận chuyển oxy của Hb.

Trong trường hợp HbM Milwaukee thì valin ở vị trí 67 của chuỗi β bị thay thế bởi acid glutamic, sự thay thế này cản trở sự tiếp nhận điện tử của nguyên tố sắt và ảnh hưởng đến khả năng vận chuyển oxy của Hb.

2.2.3. Một số loại Hb khác do thay thế một acid amin

- HbD (Punjab): acid glutamic ở vị trí 121 trên chuỗi β được thay bằng glycine.
- HbD (Idaban): threonine ở vị trí 87 được thay bằng lysine.
- HbQ: asparagine ở vị trí 74 trên chuỗi α thay bằng histidine.
- Hb Ottawa: acid glutamic ở vị trí 15 của chuỗi α được thay bằng arginine.
- Hb Zurich: histidine của chuỗi β được thay bằng arginine.
- Hb Bushwick trong cấu tạo glycine ở vị trí 74 của chuỗi β được thay bằng valine.

2.2.4. Dị hợp tử kép

Trong các bệnh Hb có những trường hợp bệnh ở trạng thái dị hợp tử kép, trong hồng cầu chứa cả hai loại Hb bất thường, ví dụ: β thalassemia phối hợp với HbE hoặc thalassemia phối hợp với HbS. Tính chất của bệnh và biểu hiện lâm sàng thay đổi tùy thuộc mức độ Hb bất thường trong hồng cầu.

2.3. Bệnh hemoglobin do bất thường số lượng chuỗi globin được gọi là bệnh thalassemia

Ở người bình thường, số lượng chuỗi α globin và chuỗi β globin được sản xuất cân bằng để tham gia cấu tạo phức hợp $\alpha_2\beta_2$, những tế bào máu của người bình thường chứa nồng độ Hb cao có thể tích tế bào khoảng $100 \mu\text{m}^3$.

Thalassemia là một dạng bệnh của Hb trong đó chuỗi β globin giảm hoặc không được tạo thành gọi là bệnh β thalassemia, hoặc chuỗi α globin giảm hoặc không được tạo thành gọi là bệnh α thalassemia.

2.3.1. Bệnh α thalassemia

Cơ chế sinh bệnh: bệnh α thalassemia là bệnh Hb do thiếu hụt hoặc thiếu hoàn toàn không có chuỗi α trong phân tử Hb.

Ở người bệnh α thalassemia có sự thiếu hụt chuỗi α globin, nhưng chuỗi β globin được sản xuất bình thường. Trong một số trường hợp chuỗi α vẫn còn được tổng hợp, một số lượng nhỏ phức hợp $\alpha_2\beta_2$ bình thường vẫn được tạo thành, nhưng sẽ có sự tổng hợp quá mức chuỗi β tạo thành Hb đồng nhất chỉ có chuỗi β (HbH(β_4)). Người bệnh α thalassemia, trong tế bào máu chứa HbH hình thành những thể bất thường trong hồng cầu làm giảm đáng kể khả năng vận chuyển oxy.

Kết quả của sự quá mức chuỗi β và thiếu hụt chuỗi α , dẫn đến những tế bào máu bị giảm thể tích ($50 - 80 \mu\text{m}^3$) và số lượng gây thiếu máu.

2.3.1.1. Quy luật di truyền và cơ chế di truyền

Quy luật di truyền: theo quy luật alen lặn trên NST thường.

Cơ chế di truyền: bệnh có thể do gen bệnh truyền từ bố, mẹ cho con hoặc do đột biến mới phát sinh qua quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ đi vào thể hệ con, sự biểu hiện bệnh ở thể hệ con, còn tùy thuộc vào kiểu gen.

Tùy mức độ đột biến của gen mà có các thể bệnh khác nhau.

2.3.1.2. Phân loại các thể bệnh theo kiểu gen

Như đã biết có hai gen chi phối tổng hợp α globin. Như vậy cặp NST số 16 có 4 alen chi phối tổng hợp α globin.

Nguyên nhân của bệnh α thalassemia

- Do kết quả trao đổi chéo không cân bằng dẫn tới mất một gen α .
- Khuyết đoạn lớn trên NST số 16 có thể dẫn đến mất 2 gen α .
- Những đột biến vô nghĩa hoặc đột biến khung có thể dẫn đến mất chức năng của gen α .

Những nguyên nhân trên sẽ dẫn đến không tổng hợp được chuỗi α hoặc tổng hợp giảm.

– Trong 4 alen có 1 alen không hoạt động, kiểu gen của người thuộc thể bệnh này là: $\alpha\alpha/-$ hoặc $\alpha-/\alpha\alpha$, người mang kiểu gen này thường không biểu hiện triệu chứng (silent carrier). Thể bệnh này còn gọi là α thalassemia 2.

– Trong 4 alen có 2 alen không hoạt động, loại này còn gọi là α thalassemia thể nhẹ hoặc α thalassemia 1. Người bệnh α thalassemia thể nhẹ trong máu hồng cầu thể tích giảm, nhưng không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Người thuộc thể bệnh này có 2 kiểu gen là:

+ $\alpha\alpha/-$: cả hai gen α globin trên cùng một NST bị đột biến, hai gen trên NST kia vẫn bình thường. Loại này chủ yếu gặp ở Đông Nam Á.

+ $\alpha-/\alpha-$: trong hai NST, mỗi NST có một alen bị đột biến, alen kia hoạt động bình thường. Thể bệnh này thường gặp ở những người da đen, cá thể mang kiểu gen này do nhận được hai NST mang kiểu gen $\alpha-$ từ hai người bệnh α thalassemia 2.

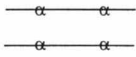
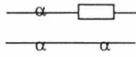
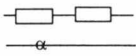
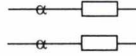
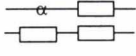
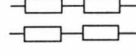
– Người bệnh mang kiểu gen $\alpha-/-$ có 3 trong 4 alen α globin trên hai NST không hoạt động, chỉ có 1 alen α globin hoạt động. Người bệnh mang kiểu gen này thường là con của cặp bố mẹ, mà một trong hai bố mẹ mang thể bệnh α thalassemia 2, còn người kia mang thể bệnh α thalassemia 1. Người bệnh này có mức độ thiếu máu vừa phải hoặc nặng, trong máu có HbH (β_4), hồng cầu thể tích trung bình thấp khoảng $50\mu\text{m}^3$ (bình thường là $100\mu\text{m}^3$), thể hiện ngay lúc mới sinh.

– Người bệnh không có gen α nào hoạt động, kiểu gen là $(-/-)$, đây là thể bệnh khắc nghiệt nhất, kiểu gen này là hậu quả giao phối của hai cá thể α thalassemia 1 có kiểu gen là $\alpha\alpha/-$ hoặc cá thể có kiểu gen $\alpha-/-$ với cá thể có kiểu gen $\alpha\alpha/-$. α thalassemia thuộc thể bệnh này trong máu xuất hiện Hb Bart's (γ_4). Hb Bart's không có khả năng vận chuyển oxy gây phù bào thai dẫn đến chết ngay trong giai đoạn bào thai hoặc khi mới sinh.

Bệnh α thalassemia gặp không những ở Địa Trung Hải mà còn gặp ở Châu Phi và Đông Nam Á.

2.3.1.3. Phòng bệnh

Tư vấn di truyền trước hôn nhân để phát hiện người dị hợp tử cho lời khuyên di truyền để hạn chế sinh ra những thể đồng hợp tử nặng. Chẩn đoán trước sinh cũng là biện pháp quan trọng để hạn chế sinh con bị bệnh.

Kiểu hình	Kiểu gen
Bình thường	 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$
Dị hợp tử α thalassemia 2	 $\alpha-/ \alpha\alpha$
Dị hợp tử α thalassemia 1	 $--/ \alpha\alpha$
Kiểu hình α thalassemia 1 ở người da đen	 $\alpha-/ \alpha-$
Bệnh HbH (β_4)	 $\alpha-/---$
HbBart's (γ_4)	 γ

Hình 5.3. Kiểu gen và các thể bệnh α thalassemia

2.3.2. Bệnh β thalassemia

Cơ chế sinh bệnh: bệnh β thalassemia gây nên do đột biến gen làm giảm hoặc mất chức năng của gen β globin dẫn đến giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi β globin.

Trong bệnh β thalassemia, chuỗi β globin bị thiếu hụt, chuỗi α globin được sản xuất quá mức và hình thành dạng phức hợp Hb đồng nhất chỉ có một loại chuỗi $\alpha(\alpha_4)$, những Hb này ở dạng không hòa tan và tủa trong những tế bào máu dẫn tới bị phá hủy ở tủy xương và ở lách. Cũng như bệnh α thalassemia, những tế bào hồng cầu trong bệnh β thalassemia bị giảm kích thước ($50-80 \mu\text{m}^3$) và số lượng.

Đột biến gen dẫn đến không tổng hợp, hoặc giảm tổng hợp chuỗi β globin, thay vào đó là sự tăng tổng hợp các chuỗi γ và các chuỗi α để tạo thành HbF ($\alpha_2\gamma_2$), loại bệnh này còn tăng cường tổng hợp các chuỗi δ để tạo thành HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), vì vậy người bệnh có HbF và HbA₂ nhiều hơn người bình thường.

Locus gen β globin nằm trên NST số 11, nếu cả hai gen β globin đều bị đột biến mất chức năng hoàn toàn, không sản xuất được β globin, khi đó gọi là β^0

thalassemia, người bệnh không có HbA. Nếu một hoặc hai gen β globin bị đột biến nhưng vẫn sản xuất một số lượng nhỏ β globin, khi đó gọi là β^+ thalassemia.

2.3.2.1. Quy luật di truyền

Bệnh di truyền theo quy luật alen lặn trên NST thường.

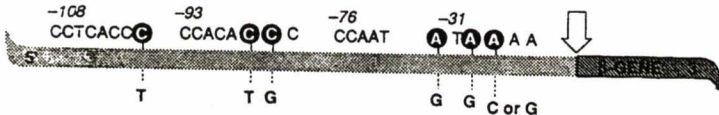
2.3.2.2. Một số dạng đột biến trên gen β globin

Hiện nay đã phát hiện trên 150 loại đột biến trên gen β globin.

Sau đây là một số dạng đột biến thường gặp:

Đột biến điểm tại vùng promotor do thay thế nucleotid tại vị trí hộp TATA hoặc CACCC dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi β globin chỉ còn 10% so với bình thường.

Những đột biến vô nghĩa (nonsense mutations): sự thay thế một Nu trong exon có thể dẫn đến sự tạo thành một trong ba mã kết thúc (UAA, UAG hoặc UGA) làm cho việc dịch mã kết thúc sớm hơn so với bình thường và tạo sản phẩm β globin không vững bền bị phá hủy ngay trong tế bào. Dạng đồng hợp tử những đột biến này gọi là β^0 thalassemia.

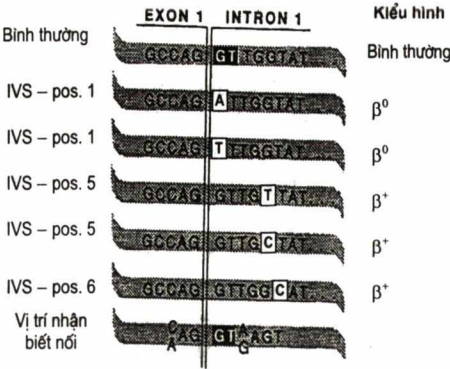


Hình 5.4. Những đột biến trong vùng promotor của gen β globin cho β^+ thalassemia

Đột biến tại những dấu hiệu nối (splicing signals).

Quá trình cắt những intron và nối các exon của gen β globin đòi hỏi các vị trí cho nối GT tại đầu 5' của intron và vị trí nhận nối AG tại đầu 3' của intron bình thường là đòi hỏi cần thiết cho việc nối exon bình thường. Những đột biến ở vị trí cho nối GT hoặc vị trí nhận nối AG của intron gây cản trở việc nối exon, do đó không tạo mRNA β globin và hậu quả không tạo ra sản phẩm β globin gọi là β^0 thalassemia.

Những đột biến tại vị trí 5, 6 của intron dẫn tới giảm khả năng nối ARN chính xác nhưng còn tổng hợp được β globin gọi là β^+ thalassemia.



Hình 5.5. Năm đột biến xảy ra (đóng khung) ở vị trí của Intron thứ nhất của gen β globin

– Đột biến ở trong các exon luôn tạo ra các bản sao mRNA được lắp ghép không chính xác và dẫn tới β^+ thalassemia.

– Đột biến tại vị trí gần đuôi polyA.

Vị trí AATAAA tại vùng không dịch mã là vị trí gắn poly adenin cần thiết cho mRNA di chuyển từ nhân ra tế bào chất tham gia vào quá trình dịch mã tạo sản phẩm protein. Các đột biến điểm xảy ra tại vị trí AATAAA sẽ gây giảm tổng hợp β globin gọi là β^+ thalassemia.

– Những đột biến khung xảy ra ở các exon do thêm vào hoặc mất đi một hai hoặc vài Nu, hoặc một đoạn có dẫn đến thay đổi khung đọc mã di truyền làm thay đổi sản phẩm β globin, ví dụ: thêm AG vào trước mã 145 của gen β globin tạo nên Hb Cranston có 157 acid amin dài hơn chuỗi β globin bình thường 11 acid amin.

2.3.2.3. Phân loại bệnh β thalassemia theo thể bệnh

– β thalassemia thể nhẹ (thalassemia minor): người bệnh có kiểu gen dị hợp, một gen bình thường và một gen bị đột biến β^+ hoặc β^0 , tuy nhiên ở người bệnh gen β globin bình thường vẫn sản xuất một số lượng lớn β globin, do vậy người bệnh không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Điện di Hb có tăng HbA₂.

– β thalassemia thể trung gian (thalassemia intermedia): thể bệnh này trong lâm sàng chỉ những người có triệu chứng thiếu máu, nhưng chưa đòi hỏi phải truyền máu. Những người này có bất thường trong cả hai gen β globin, nhưng một hoặc cả hai gen đột biến này là nhẹ, vì vậy vẫn còn sản xuất được β globin. Những người thuộc thể bệnh này có biểu hiện thiếu máu nhẹ, điện di Hb có tăng HbF và HbA₂.

– β thalassemia thể nặng (thalassemia major): người bệnh có kiểu gen đồng hợp, cả hai gen β globin ở trạng thái đột biến. Có thể xuất hiện β^0 thalassemia hoặc β^+ thalassemia tùy thuộc vào không còn khả năng hoặc còn khả năng sản xuất một lượng nào đó của chuỗi β globin.

Người β thalassemia thể nặng biểu hiện bệnh rất sớm ngay năm đầu tiên của cuộc sống, với triệu chứng thiếu máu nặng, màng xương trở nên mỏng dẫn đến dễ gãy xương bệnh lý, hoặc biến dạng xương mặt, xương sọ, gan, lách to vì phải tăng cường sản xuất những tế bào máu. Điện di Hb có chủ yếu HbF.

– Thể phối hợp β thalassemia với HbE: còn gọi là dị hợp tử kép β thalassemia/HbE thể bệnh này biểu hiện thiếu máu nặng và các triệu chứng tương tự β thalassemia thể nặng. Điện di Hb có chủ yếu HbF và HbE.

Điều trị và tiên lượng: bệnh β thalassemia chủ yếu là điều trị triệu chứng bằng truyền máu, kết hợp với một số thuốc. Tiên lượng của bệnh β thalassemia

phụ thuộc vào thể bệnh nhẹ hay nặng và việc truyền máu. Người bệnh β thalassemia có tuổi thọ giảm, thường sống dưới 25 tuổi.

Gần đây phương pháp ghép tủy xương đã được áp dụng để điều trị β thalassemia thể nặng và đã tiến hành thành công ở một số bệnh nhân, tuy nhiên tỷ lệ tử vong của phương pháp ghép tủy xương vẫn còn cao, vì vậy phương pháp này không được phổ biến rộng rãi. Những bước tiến khác trong điều trị β thalassemia thể nặng, đó là liệu pháp gen. Liệu pháp này dựa trên nguyên tắc những gen β globin của người bình thường được truyền vào tủy xương của người bệnh với β thalassemia thể nặng hoặc phương pháp kích thích để mở gen Hb bào thai theo cơ chế hoạt động đền bù cho những gen khuyết tật ở người trưởng thành.

Phòng bệnh: áp dụng các biện pháp sàng lọc phát hiện bệnh thalassemia, phát hiện người mang gen ở trạng thái dị hợp tử, tư vấn di truyền cho các gia đình có tồn tại gen bệnh, tư vấn di truyền trước hôn nhân để cho các cặp vợ chồng tự lựa chọn hạn chế sinh đẻ hoặc áp dụng chẩn đoán trước sinh với các phương pháp di truyền phân tử dựa trên ADN chiết tách từ tế bào ối hoặc tế bào tua rau, hoặc những tế bào bào thai lưu hành trong máu mẹ. Sự áp dụng đồng bộ các phương pháp này có thể làm giảm tỷ lệ sinh ra những trẻ bị bệnh thalassemia.

3. ĐỘT BIẾN GEN GÂY RỐI LOẠN CÁC YẾU TỐ ĐÔNG MÁU

Đông máu là một quá trình phức tạp gồm hơn 12 yếu tố đông máu có bản chất là protein, các protease, cofactor của protease và các nhân tố khác tham gia. Khi cơ thể thiếu một trong các yếu tố đông máu sẽ xảy ra hiện tượng rối loạn đông máu, những trường hợp nặng sẽ biểu hiện thành bệnh.

Sau đây đề cập tới một số bệnh rối loạn di truyền các yếu tố đông máu có tần số gen bệnh tương đối cao.

3.1. Hemophilia A (bệnh ưa chảy máu A)

Khái niệm: Hemophilia A là bệnh rối loạn đông máu di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X, bệnh gây nên do thiếu hoặc không có yếu tố VIII là yếu tố tham gia biến đổi prothrombin thành thrombin, rồi biến đổi fibrinogen thành fibrin thành phần chính của quá trình đông máu. Hemophilia A là dạng bệnh ưa chảy máu phổ cập nhất, chiếm 85% trong các bệnh ưa chảy máu, tần số của bệnh là 1/5000 nam.

3.1.1. Cơ sở di truyền phân tử của bệnh

Gen quy định tổng hợp yếu tố VIII nằm ở nhánh dài nhiễm sắc thể X vị trí Xq2.8 dài 186Kb với 26 exon và mARN là 9 kb mã hóa tổng hợp tiền yếu tố VIII là một protein 2332 acid amin ở trạng thái không hoạt động lưu hành trong máu, yếu tố VIII chỉ trở thành hoạt động ở thời điểm cầm máu theo con đường nội sinh hay ngoại sinh bằng cách cắt ngắn bớt một phần protein của tiền yếu tố VIII. Người đột biến gen gây thiếu hoặc không tổng hợp được yếu tố VIII, hoặc mất chức năng của yếu tố VIII gây rối loạn quá trình đông máu biểu hiện thành triệu chứng lâm sàng của bệnh với các mức độ khác nhau. Thêm vào đó, có khoảng 10 – 15% những bệnh nhân Hemophilia A lại tồn tại kháng thể kháng yếu tố VIII sau khi sử dụng liệu pháp điều trị bổ sung yếu tố VIII, những bệnh nhân này gọi là có nhân tố ức chế yếu tố VIII (inhibitor).

Các dạng đột biến gen gây bệnh Hemophilia A

Đột biến sai nghĩa (missense mutation): Chiếm 10%, trong các dạng đột biến sai nghĩa nếu sự thay thế nu trong một bộ ba mã hóa dẫn đến mã hóa cho một acid amin khác (thường xảy ra ở trình tự CG), ví dụ: bộ ba CGA bị đột biến thành CAA làm thay thế acid amin arginin bằng glutamin ở bộ ba thứ 2326 của exon 26, đột biến này không nặng, nên gây bệnh Hemophilia A thể nhẹ, với 10% yếu tố VIII hoạt tính bình thường và không có nhân tố ức chế yếu tố VIII. Nếu đột biến dạng thay thế nu trong một bộ ba mã hóa acid amin thành bộ ba mã kết thúc, ví dụ: bộ ba CGT bị biến đổi thành mã kết thúc TGA (mã 1960 của exon 18) làm yếu tố VIII được sản xuất bị ngắn hơn bình thường, gây bệnh Hemophilia A thể nặng (đột biến này còn gọi là đột biến tạo mã kết thúc (nonsense mutation). Hiện nay có 943 đột biến điểm đã được phát hiện.

– Đột biến thêm nucleotid (insertion): chiếm 6%

– Những đột biến mất nucleotid (còn gọi là mất đoạn (deletions)): chiếm 29 %, những đột biến mất nu có thể chỉ xảy ra từ 1–5 nu, thậm chí mất một exon hoặc nhiều exon, nhưng cũng có thể mất cả gen quy định yếu tố VIII. Những đột biến mất đoạn thường gây bệnh Hemophilia A thể nặng.

Ví dụ: đột biến mất đoạn 3,4 Kb có liên quan tới exon 24 – 25 của gen quy định yếu tố VIII gây bệnh Hemophilia A thể nặng, không có nhân tố ức chế yếu tố VIII (inhibitor), phân tích tính đa hình của ADN bằng enzym giới hạn với các thành viên của gia đình này đã cho thấy đột biến mới phát sinh từ trứng của người bà.

– Những đột biến ở vị trí nối (splice site mutations): chiếm 7 %

– Những đột biến đảo đoạn (inversion mutations): chiếm 48 % gây bệnh Hemophilia A thể nặng, những đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm khoảng 45%, còn lại khoảng 3% đột biến đảo đoạn intron 1.

3.1.2. Quy luật di truyền của bệnh

Quy luật di truyền: bệnh di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X chủ yếu gặp ở nam, rất hiếm gặp ở nữ.

Bệnh di truyền theo hai cơ chế sau:

Gen đột biến có sẵn trên nhiễm sắc thể X của mẹ truyền bệnh cho con trai, hoặc truyền gen bệnh cho con gái ở trạng thái dị hợp tử (carrier), những người con gái dị hợp tử này khi xây dựng gia đình sinh con lại có thể truyền bệnh cho con trai và các con gái của mình ở trạng thái dị hợp tử.

Do đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ: thường chiếm khoảng 1/3 trong các trường hợp hemophilia A. Tỷ lệ đột biến gây bệnh Hemophilia A xảy ra là 3×10^{-6} trên gen và trên một giao tử trong một thế hệ.

3.1.3. Triệu chứng chính của bệnh

3.1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Xuất hiện chảy máu kéo dài ngay cả khi chỉ có chấn thương rất nhẹ hoặc sau phẫu thuật. Có thể xuất huyết với các đặc tính chủ yếu là: bầm tím ở da, có các bọng máu, xuất huyết ở niêm mạc, tràn máu khớp. Bệnh có tính chất gia đình chiếm 2/3, còn thường 1/3 do đột biến mới.

3.1.3.2. Xét nghiệm

Thời gian máu chảy kéo dài, thời gian đông máu kéo dài có thể hơn 1 giờ; chất lượng cục máu đông kém; thời gian Howell kéo dài v.v.

Định lượng yếu tố VIII giảm hoặc không có.

Xét nghiệm ADN phát hiện đột biến gen

3.1.4. Phân loại thể bệnh Hemophilia A theo mức độ yếu tố VIII

Thể nặng: mức yếu tố VIII dưới 1%, những bệnh nhân này thường bị chảy máu vài lần trong tháng.

Thể trung bình: mức yếu tố VIII từ 1 – 5%, những người này chỉ bị chảy máu sau những chấn thương nhẹ.

Thể nhẹ: mức yếu tố VIII từ 5% → 25% so với bình thường, những người này chỉ bị chảy máu sau phẫu thuật hoặc những chấn thương nặng.

3.1.5. Các phương pháp phát hiện đột biến gen gây bệnh Hemophilia A

– Phương pháp Southern blot được dùng để phát hiện những đột biến mất đoạn hoặc thêm đoạn lớn ở những người nam bị bệnh.

- Những đột biến mất đoạn nhỏ có thể phát hiện bằng phương pháp multiplex PCR.

- Những đột biến điểm hoặc những đột biến mất đoạn quá nhỏ có thể phát hiện bằng phương pháp đa hình ADN (PCR-RFLP).

- Các phương pháp phân tích trình tự gen, phương pháp phát hiện đột biến dựa trên phân tích sợi đơn ADN so sánh với sợi đơn ADN (Single strand conformation polymorphism (SSCP)), Phương pháp điện di dựa trên nồng độ biến tính (DGGE) được dùng để phát hiện đột biến điểm.

3.1.6. Khả năng điều trị bệnh Hemophilia A

- Truyền thay thế huyết tương hoặc yếu tố VIII kết tủa lạnh hoặc yếu tố VIII đông khô

- Điều trị phục hồi chức năng khớp.

- Từ năm 1994, yếu tố VIII đã được sản xuất trong vi khuẩn và được tinh chế cho điều trị tuy nhiên giá thành còn cao.

Hemophilia A và B là những bệnh còn đang được nghiên cứu liệu pháp gen (gene therapy).

3.1.7. Phòng bệnh

- Thành lập hội bệnh nhân Hemophilia A tuyên truyền giáo dục về bệnh.

- Thực hiện sàng lọc bệnh Hemophilia A

- Phát hiện những người nữ dị hợp tử mang gen bệnh: theo dõi, tư vấn di truyền và áp dụng các phương pháp chẩn đoán trước sinh để phòng tránh ra đời những trẻ bị bệnh.

3.2. Bệnh Hemophilia B

Khái niệm: Hemophilia B còn gọi là bệnh Christmas là bệnh rối loạn yếu tố đông máu di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X, bệnh gây nên do đột biến gen dẫn đến không tổng hợp được hoặc mất chức năng yếu tố IX một protein có vai trò quan trọng trong quá trình đông máu dẫn đến triệu chứng lâm sàng của bệnh.

Hemophilia B hiếm gặp hơn Hemophilia A chỉ khoảng 15%; tần số của bệnh là 1/25.000 người nam.

3.2.1. Cơ sở di truyền phân tử của bệnh

Gen quy định tổng hợp yếu tố IX nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể X vị trí Xq27.1. Gen chứa 8 exon, dài 34 Kb, tổng hợp được yếu tố IX, một chuỗi polypeptid có 415 acid amin được lưu hành trong máu dưới dạng không hoạt động,

khi tham gia vào quá trình đông máu yếu tố IX biến đổi thành yếu tố IXa ở trạng thái hoạt động (gồm 2 chuỗi nhẹ và nặng), yếu tố IXa phối hợp với yếu tố VIII làm biến đổi yếu tố X thành yếu tố Xa rồi trải qua những phản ứng tiếp theo làm biến đổi fibrinogen thành fibrin thành phần chính của quá trình đông máu. Ở người bệnh đột biến gen quy định yếu tố IX sẽ tổng hợp thiếu hoặc không tổng hợp hoặc tổng hợp yếu tố IX giảm hoặc không có chức năng gây rối loạn quá trình đông máu biểu hiện thành các triệu chứng lâm sàng ở người bệnh. Có khoảng 50% bệnh nhân Hemophilia B tồn tại kháng thể kháng yếu tố XI sau khi sử dụng liệu pháp điều trị bổ sung yếu tố IX, những bệnh nhân này gọi là có nhân tố ức chế yếu tố IX (inhibitor).

Các dạng đột biến gen gây bệnh Hemophilia B

Exon 8 là lớn nhất trong gen quy định yếu tố IX, có tới hơn một nửa đột biến được tìm thấy trong exon này.

Có tới 962 đột biến điểm gây bệnh Hemophilia B đã được phát hiện đa số là những đột biến loại thay thế acid amin, ngoài ra còn các dạng đột biến nhỏ khác: như thêm một vài nu hoặc mất một vài nu cũng là những dạng thường gặp. Ví dụ: đột biến Oxford 2 biến đổi T→G ở vị trí nucleotid 6704 của gen quy định yếu tố IX hậu quả yếu tố IX chỉ còn dưới 0,5% hoặc đột biến Oxford b3 biến đổi C→T ở vị trí nucleotid 6406 làm mã glutamin bị biến đổi thành mã kết thúc, hậu quả tổng hợp yếu tố IX còn dưới 0,5%; đột biến Ursem khuyết đoạn 4 nu ở vị trí 6492-5 hậu quả tổng hợp yếu tố IX chỉ còn dưới 1%; đột biến UK 50 thêm 2 nu ở vị trí 17727 của gen gây hậu quả tổng hợp yếu tố IX chỉ còn dưới 1%.

Những khuyết đoạn lớn và nhân đoạn của gen quy định yếu tố IX thì hiếm gặp hơn. Những đột biến này đều ảnh hưởng tới tổng hợp yếu tố đông máu IX về số lượng hoặc chức năng. Tùy theo mức độ đột biến gen mà tương ứng với triệu chứng khác nhau của bệnh.

3.2.2. Quy luật và cơ chế di truyền của bệnh

Quy luật di truyền: bệnh di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X chủ yếu gặp ở nam, rất hiếm gặp ở nữ.

Cơ chế di truyền:

Gen đột biến có sẵn trên nhiễm sắc thể X của mẹ truyền bệnh cho con trai, hoặc truyền gen bệnh cho con gái ở trạng thái dị hợp tử (carrier), những người con gái dị hợp tử này khi xây dựng gia đình sinh con lại có thể truyền bệnh cho con trai và các con gái của mình ở trạng thái dị hợp tử.

Do đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ: thường chiếm khoảng 1/3 trong các trường hợp hemophilia B. Tỷ lệ đột biến gây bệnh hemophilia B xảy ra là 2×10^{-5} trên gen và trên một giao tử trong một thế hệ.

3.2.3. Triệu chứng lâm sàng: triệu chứng lâm sàng của hemophilia B thì tương tự như hemophilia A nhưng nhẹ hơn hemophilia A.

Một dạng hemophilia B hiếm đó là hemophilia B Leyden: sự biểu hiện của dạng bệnh này phụ thuộc lứa tuổi. Ở tuổi ấu thơ bệnh rất khắc nghiệt với mức yếu tố IX ít hơn 1%. Về sau mức yếu tố IX tăng dần xung quanh 50% so với bình thường và tình trạng bệnh được cải thiện, bệnh nhân trở nên không còn triệu chứng. Bệnh hemophilia B Leyden gây nên do những đột biến gen ở vùng promotor.

3.2.4. Các phương pháp phát hiện đột biến, khả năng điều trị và phòng bệnh: tương tự như bệnh hemophilia A (Chỉ khác là trong bệnh hemophilia B yếu tố đông máu IX được thay cho yếu tố đông máu VIII).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các bệnh hồng cầu liềm HbS, HbC, HbE: cơ chế sinh bệnh, quy luật di truyền, các thể bệnh và chẩn đoán xác định.
2. Trình bày bệnh α thalassemia: cơ chế sinh bệnh, quy luật di truyền và phân loại các thể bệnh theo kiểu gen.
3. Trình bày bệnh β thalassemia: cơ chế sinh bệnh, quy luật di truyền, các thể bệnh.
4. Trình bày một số dạng đột biến trên gen β globin gây bệnh β thalassemia ở người.
5. Trình bày bệnh hemophilia A: khái niệm, cơ sở di truyền phân tử và một số dạng đột biến gây bệnh, phân loại thể bệnh theo mức độ yếu tố VIII.
6. Trình bày bệnh hemophilia B: khái niệm, quy luật di truyền, cơ sở di truyền phân tử.

BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được hậu quả chung của rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enzym.
2. Trình bày được một số bệnh rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enzym.

1. HẬU QUẢ CHUNG DO THIẾU HỤT ENZYM

Trong cơ thể người, mỗi quá trình chuyển hóa vật chất được tiến hành qua nhiều bước, mỗi một bước đều có sự xúc tác bởi một enzym. Những enzym này xúc tác với số lượng và cấu trúc bình thường. Nếu có rối loạn cấu trúc hoặc số lượng enzym thường dẫn đến rối loạn chuyển hóa ở khâu tương ứng. Vì vậy bệnh rối loạn chuyển hóa còn được gọi là bệnh do rối loạn enzym.

Bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh là bệnh rối loạn chuyển hóa mà nguyên nhân gây rối loạn đã có từ trước khi sinh.

Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa bẩm sinh là một lĩnh vực của di truyền hóa sinh học, môn học được bắt đầu với nghiên cứu của Archibald Garrod vào năm 1902 với bệnh alkapton niệu (alkaptonuria).

Do sự tiến bộ của các kỹ thuật phân tích, định lượng enzym, đặc biệt các kỹ thuật sinh học phân tử, nhiều nguyên nhân, cơ chế của bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đã được nghiên cứu, phát triển. Enzym là sản phẩm của gen nên khi nghiên cứu bệnh rối loạn chuyển hóa có thể đi từ các biểu hiện của rối loạn chuyển hóa đến phân tích, định lượng enzym và sau cùng xác định cấu trúc, hoạt động của gen mã hóa enzym đó. Kể từ khi phát hiện ra bệnh alkapton niệu, mãi tới năm 1996 tức là 94 năm sau, gen gây bệnh alkapton niệu mới được chiết tách và tạo gen đơn dòng, nhờ sự hiểu biết này, những ứng dụng trong chẩn đoán, phát hiện dị hợp tử, chẩn đoán trước sinh bệnh bằng phân tích ADN đã được áp dụng.

Hiện nay người ta đã mô tả hơn 350 rối loạn chuyển hóa khác nhau và đa số những rối loạn này là hiếm gặp. Trong những điều tra gần đây, tần suất của bệnh rối loạn chuyển hóa là xấp xỉ 1/2500 trẻ mới sinh và chiếm 10% những rối loạn đơn gen ở trẻ con.

Về mặt cơ chế sinh bệnh: bệnh rối loạn chuyển hóa thường gây nên do thiếu hoặc không có enzym xúc tác gọi là bệnh rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enzym.

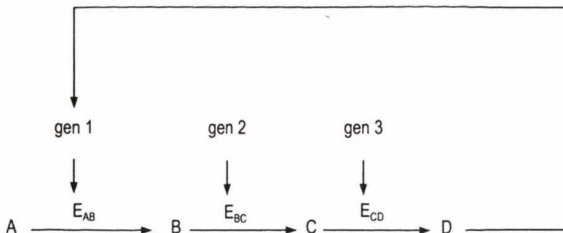
Enzym là một protein nên việc điều chỉnh quá trình sản xuất enzym được giải thích theo mô hình điều chỉnh biểu hiện gen ở người.

Enzym tham gia vào quá trình xúc tác sinh học với mọi chất trong cơ thể, vì vậy rối loạn chuyển hóa có thể xảy ra với mọi chất trong cơ thể:

- Rối loạn chuyển hóa acid amin.
- Rối loạn chuyển hóa carbohydrat.
- Rối loạn chuyển hóa lipid.
- Rối loạn chuyển hóa purin, pyrimidin.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Rối loạn chuyển hóa steroid.
- Rối loạn vận chuyển kim loại nặng.

Đa số các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đều di truyền lặn trên NST thường. Đột biến gen dẫn tới không tổng hợp hoặc tổng hợp thiếu một loại enzym tương ứng gây hậu quả tắc nghẽn con đường chuyển hóa trong cơ thể dẫn đến hậu quả chung do thiếu hụt enzym.

Như đã trình bày ở trên, sự chuyển hóa của một chất nào đó trải qua nhiều bước, mỗi bước có sự xúc tác của một enzym xác định. Mô hình sau đây minh họa điều đó:



Hình 5.6. Mối liên quan của gen – enzym trong chuyển hóa

Cơ chế: chất A được vận chuyển vào tế bào bởi chất vận chuyển T_A . Ở trong tế bào chất A được chuyển hóa thành chất B với sự xúc tác của enzym E_{AB} . Sau đó chất B được chuyển thành chất C với sự xúc tác của enzym E_{BC} , chất C lại chuyển thành chất D với sự xúc tác của enzym E_{CD} . Chất D là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa.

Mỗi một enzym đều là sản phẩm của một gen tương ứng, các tiền chất, hoặc các sản phẩm chuyển hóa có thể được tạo thành hoặc một phần do thức ăn từ môi trường đưa vào.

Sau đây là ví dụ về thiếu hụt enzym E_{BC} trong quá trình chuyển hóa có thể dẫn tới các hậu quả sau:

- Thiếu sản phẩm chuyển hóa C (hoàn toàn hay thiếu một phần) do vậy cũng có thể thiếu hoàn toàn hay thiếu một phần sản phẩm cuối cùng D.

- Chất B không chuyển hóa được nên tích tụ lại trong tế bào, trong cơ thể, gây nên hiện tượng nhiễm độc, bài tiết không bình thường sản phẩm B qua nước tiểu.

- Nếu sản phẩm B ứ đọng quá mức, có thể hình thành con đường chuyển hóa phụ tạo ra các sản phẩm bất thường gây độc cho cơ thể, các chất này được đào thải qua nước tiểu.

- Nếu D là sản phẩm cuối cùng, khi có đủ chất D, nó trở thành chất cùng kim hãm (CoR) để kim hãm quá trình sản xuất ra enzym E_{AB} . Quá trình chuyển hóa bị rối loạn thiếu sản phẩm C dẫn tới thiếu sản phẩm D. Sự không có hoặc thiếu sản phẩm D làm mất vai trò cùng kim hãm, do vậy enzym E_{AB} được sản xuất quá nhiều dẫn tới sản phẩm B đã ứ đọng do nguyên nhân thiếu enzym E_{BC} , nay sản phẩm B lại càng ứ đọng thêm.

Đó là hậu quả chung xảy ra do sự thiếu hụt enzym trong quá trình chuyển hóa của bất kỳ chất nào trong cơ thể.

2. MỘT SỐ BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

2.1. Bệnh phenylxeton niệu (phenylketonuria: PKU)

Có hai loại: phenylxeton niệu thể kinh điển và phenylxeton niệu thể khác.

2.1.1. Thể kinh điển (classic phenylketonuria)

Phenylxeton niệu thể kinh điển là một trong những bệnh rối loạn chuyển hóa acid amin di truyền do thiếu enzym đặc hiệu phenylalanin hydroxylase (PAH), enzym này có trong gan người bình thường xúc tác cho sự chuyển hóa phenylalanin thành tyrozin. Do thiếu enzym phenylalanin hydroxylase nên phenylalanin không chuyển thành tyrozin được dẫn đến ứ đọng phenylalanin trong máu, trong dịch não tủy và các mô biểu hiện thành triệu chứng của bệnh.

- Bệnh di truyền theo quy luật alen lặn trên NST thường

- Tần suất của bệnh là 1/10000 người ở Tây Âu, ở châu Phi bệnh hiếm gặp hơn tần suất là 1/90000 người.

- Cơ sở di truyền phân tử của bệnh: gen quy định tổng hợp phenylalanin hydroxylase nằm trên nhánh dài NST số 12. Ở người bệnh đột biến gen dẫn tới không tổng hợp hoặc tổng hợp thiếu enzym phenylalanin hydroxylase do đó phenylalanin không chuyển thành tyrosin được, con đường chuyển hóa phenylalanin bị tắc nghẽn, hậu quả là: ứ đọng phenylalanin trong máu, trong dịch não tủy và các mô đặc biệt là mô thần kinh do đó trẻ có biểu hiện chậm trí tuệ, sự ứ đọng phenylalanin quá mức dẫn tới hình thành con đường chuyển hóa phụ, biến đổi phenylalanin thành acid phenylpyruvic bài xuất ra nước tiểu, hậu quả nữa là thiếu tyrosin dẫn đến thiếu sắc tố melanin làm cho những đứa trẻ bị bệnh này có da trắng bệch, tóc màu vàng, mắt xanh. Hiện nay nhờ áp dụng các kỹ thuật di truyền phân tử, hơn 400 đột biến gen quy định tổng hợp enzym phenylalanin hydroxylase bao gồm những đột biến sai nghĩa do thay thế Nu này bằng Nu khác, những đột biến khuyết đoạn, thêm đoạn đã được phát hiện.

2.1.1.1. Triệu chứng lâm sàng: có dấu hiệu hư hại hệ thần kinh trung ương (do phenylalanin ứ đọng ở mô thần kinh), trẻ em có trạng thái bị kích động, co giật, tăng trương lực cơ, tăng phản xạ, đầu nhỏ. Thể lực chậm phát triển, chậm biết nói, trí tuệ chậm phát triển ($IQ < 20$). Phenylketon niệu là nguyên nhân của 1–2% trường hợp kém phát triển trí tuệ. Kèm theo có biểu hiện da trắng bệch, tóc màu vàng, mắt xanh do thiếu sắc tố melanin.

2.1.1.2. Chẩn đoán: những đứa trẻ với phenylketon niệu biểu hiện bình thường lúc sinh, xét nghiệm acid phenylpyruvic có thể âm tính trong vài ngày đầu mới sinh. Chẩn đoán xác định phụ thuộc vào định lượng mức phenylalanin trong máu. Để sàng lọc bệnh phenylketon niệu thời kỳ mới sinh có thể áp dụng phương pháp Guthrie, phương pháp này chỉ cần giọt máu thấm vào giấy gửi tới nơi xét nghiệm, ở người bệnh có mức phenylalanin tăng có thể cho kết quả dương tính 4 giờ sau khi sinh, tuy nhiên xét nghiệm tốt nhất vào 48–72 giờ sau khi sinh và sau khi đã ăn protein để tránh khả năng cho kết quả âm tính giả. Khi xét nghiệm cho biết có tăng phenylalanin, nên đo nồng độ phenylalanin và tyrosin của huyết tương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán phenylketon niệu thể cổ điển là:

- Mức phenylalanin huyết tương trên 20mg/dL.
- Mức tyrosin huyết tương bình thường.
- Mức phenylpyruvic acid và hydroxyphenylacetic acid tăng trong nước tiểu.
- Nồng độ bình thường của cofactor tetrahydrobiopterin.

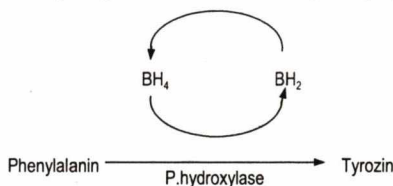
2.1.1.3. Điều trị: mục đích điều trị là giảm phenylalanin và sản phẩm chuyển hóa của nó trong các dịch của cơ thể để phòng ngừa và giảm tổn thương não. Điều này có thể thực hiện được bằng một chế độ ăn nghèo phenylalanin; những công

thức của chế độ ăn nghèo acid amin cần thiết này đã sẵn có bán trên thị trường. Chế độ ăn kiêng nghèo phenylalanin nên được thực hiện ngay giai đoạn mới sinh ở những đứa trẻ được chẩn đoán xác định phenylketon niệu. Ở những trẻ thực hiện chế độ ăn kiêng này, mức phenylalanin huyết thanh nên được duy trì trong khoảng 3mg/dL (0,18mM) tới 15 mg/dL (0,9 mM), vì chế độ ăn kiêng quá mức ở những đứa trẻ đang tuổi lớn có thể dẫn tới thiếu phenylalanin biểu hiện thiếu máu, ỉa chảy, thậm chí chết.

Những người mẹ mắc bệnh phenylketon niệu khi có thai nếu không thực hiện chế độ ăn kiêng nghèo phenylalanin sẽ có nguy cơ cao gây sẩy thai. Những đứa trẻ sinh ra từ những bà mẹ trên thường bị chậm trí tuệ, có não nhỏ, bất thường tim bẩm sinh. Những biến chứng này liên quan tới mức phenylalanin trong máu mẹ cao. Những bà mẹ với bệnh phenylketon niệu nên ăn chế độ ăn ít phenylalanin và kiểm tra mức phenylalanin máu nên dưới 10mg/dL trong suốt thời gian có thai.

2.1.2. Thể phenylketon niệu khác

Có khoảng 2% trẻ bị bệnh tăng phenylalanin do rối loạn một trong những enzym cần thiết sản xuất yếu tố tetrahydrobiopterin (BH₄). Sự chuyển hóa phenylalanin thành tyrosin nhờ enzym phenylalanin hydroxylase với sự có mặt của yếu tố phối hợp BH₄, BH₄ bị oxy hóa tạo BH₂ (dihydrobiopterin). Chất BH₂ với sự có mặt của enzym dihydropteridine reductase (DHR) lại chuyển thành BH₄.



Sự hiểu biết về các yếu tố phối hợp cần thiết cho hoạt động của enzym phenylalanin hydroxylase đã dẫn đến sự hiểu biết về hai dạng mới của bệnh phenylketon niệu: dạng thứ nhất do thiếu hụt enzym tổng hợp BH₄, một yếu tố cần thiết cho hoạt động của enzym phenylalanin hydroxylase, dạng thứ hai do thiếu hụt enzym dihydropteridine reductase (DHR), enzym này có vai trò khử BH₂ thành BH₄, vì vậy thiếu enzym này dẫn tới thiếu hụt BH₄. Hai dạng bệnh này thường gây chết trẻ trong vòng một năm và cách điều trị bằng tiết chế không có hiệu quả. Có thể chẩn đoán dạng bệnh này bằng đo hoạt độ enzym trong nhiều mô như gan, thận, hồng cầu, bạch cầu và tế bào sợi nuôi cấy.

Nghiên cứu gen: có thể phát hiện đột biến gen quy định tổng hợp dihydropteridine reductase và enzym tổng hợp BH₄ ở những bệnh nhân và những người trong gia đình của họ.

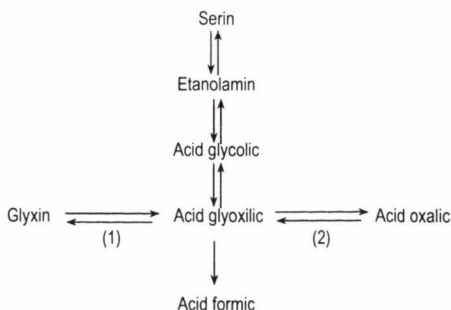
Quy luật di truyền: các thể bệnh này di truyền lặn trên NST thường.

Điều trị thay thế BH4: liều điều trị là 20–40 mg/kg/24 giờ có thể cải thiện tình trạng tổn thương thần kinh.

Chẩn đoán trước sinh và phát hiện người mang gen bệnh: có thể làm được, dựa trên phân tích ADN từ những mẫu máu hoặc những mẫu sinh thiết tua rau với những ADN dò đặc hiệu.

2.2. Bệnh tích oxalat

Bệnh tích oxalat có thể dẫn đến sỏi thận (chiếm khoảng 20–70% trường hợp sỏi thận). Cơ chế hình thành oxalat được giải thích bằng sơ đồ dưới đây:



Hình 5.7. Sơ đồ cơ chế hình thành oxalat

Serin được chuyển thành Etanolamin, sau đó thành acid glycolic, thành acid glyoxylic, thành acid formic hay thành acid oxalic.

Glycine trước hết chuyển thành acid glyoxylic nhờ enzym glycinoxidase (1), tiếp đó chuyển thành acid oxalic nhờ mutase (2).

Oxalat cũng có thể được tạo thành từ acid L. ascorbic, hoặc cơ thể có thể nhận oxalat trực tiếp từ thức ăn.

Bệnh tích oxalat có thể do glycine chuyển thành acid oxalic quá mạnh, hoặc do tắc nghẽn con đường chuyển acid glyoxylic thành acid glycolic, hoặc thành acid formic nên phần lớn acid glyoxylic chuyển thành acid oxalic.

Oxalat calci tích tụ lại trong thận và dần dần hình thành sỏi thận hoặc sỏi đường tiết niệu. Hàm lượng oxalat huyết thanh tăng từ 2,05 đến 3,55mg/100ml và hơn nữa (bình thường 1,45mg/100ml).

Bệnh có thể biểu hiện sớm nhưng cũng có thể biểu hiện muộn với những dấu hiệu nặng nhẹ khác nhau.

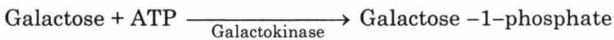
2.3. Bệnh galactose huyết (galactosemia)

2.3.1. Khái niệm

Bệnh galactose huyết là bệnh rối loạn đơn gen của chuyển hóa carbohydrat phổ cập nhất, bao gồm 3 rối loạn bẩm sinh của chuyển hóa: bệnh galactose huyết thể cổ điển (Classic galactosemia) gây nên do thiếu hụt galactose –1 phosphate uridyl transferase (G1PUT) và kèm theo những triệu chứng tiêu biểu như đục nhân mắt, chậm trí tuệ, xơ gan. Rối loạn thứ hai gây nên do thiếu hụt galactokinase dẫn tới đục nhân mắt. Rối loạn thứ ba gây nên do thiếu hụt UDP – epimerase là rối loạn hiếm gặp nhất trong nhóm.

2.3.2. Cơ chế bệnh học phân tử

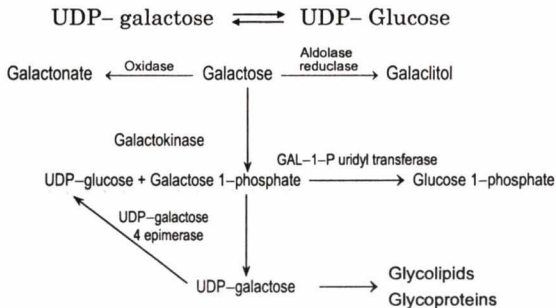
Lactose là một disaccharide chứa galactose và glucose, khi tiêu hóa lactose bị thủy phân bởi lactase của ruột. Bình thường galactose bị biến đổi thành glucose trong gan. Phản ứng đầu tiên trên con đường này là quá trình phosphoryl hóa thành galactose – 1 – phosphate bởi galactokinase, enzym này được mã hóa bởi gen trên NST số 17.



Bước tiếp theo là biến đổi Galactose-1-phosphate thành Glucose-1-phosphate bởi Galactose – 1 – phosphate uridyl transferase (G1PUT), gen mã hóa enzym này nằm trên NST số 9, dài 4Kb, gồm 11 exon.



Uridine diphosphat galactose (UDP- galactose) có thể biến đổi thành UDP – Glucose nhờ sự xúc tác bởi enzym UDP – galactose – 4 – epimerase.



Hình 5.8. Những con đường chủ yếu của chuyển hóa galactose. Bất thường GAL-1-P uridyl transferase là phổ cập nhất gây bệnh galactose huyết, rối loạn galactokinase và UDP-4- epimerase ít phổ cập hơn gây bệnh galactose huyết

– Trong bệnh galactose huyết do thiếu hụt enzym galactokinase: người bệnh có sự ứ đọng galactose ở trong máu và các mô. Trong thủy tinh thể, galactose bị biến đổi thành galactiol, một loại đường làm thủy tinh thể không cho chất lỏng qua được, hậu quả dẫn tới hình thành đục nhân mắt.

– Trong bệnh galactose huyết thể cổ điển: thiếu hụt G1PUT gây nên ứ đọng galactose – 1-phosphate và galactose ở các mô, hậu quả là xơ gan, chậm trí tuệ do số lượng galactose–1-phosphate tăng ở các mô này. Galactose trong máu tăng có thể dẫn tới lượng glucose ở gan giảm và do đó giảm glucose huyết ở thận và ruột, ứ đọng galactose và galactose–1-phosphate còn gây ức chế vận chuyển acid amin. Ở những người nữ dị hợp có tần suất tăng thiếu năng tuyến sinh dục, buồng trứng không phát triển ngay giai đoạn sớm, biến chứng này vẫn dai dẳng, mặc dù đã thực hiện chế độ ăn kiêng.

Trong bệnh galactose huyết thể cổ điển: 70% những đột biến gen là do đột biến sai nghĩa ở exon 6 của gen quy định tổng hợp G1PUT. Đột biến phổ cập nhất của gen G1PUT gây nên galactose huyết thể cổ điển là thay thế nucleotid G trong alen Q 188R, người đồng hợp tử (GG) có tần suất 1/40000 trẻ mới sinh ở quần thể người da trắng. Enzym G1PUT có tính đa hình cao và có nhiều dạng (variant) khác nhau, loại phổ cập nhất là variant Duarte (D) có sự giảm hoạt tính G1PUT. Những kiểu hình Duarte (D/N, D/D, và D/G) có xấp xỉ 75%, 50%, và 25% hoạt tính G1PUT so với bình thường, theo thứ tự và xảy ra với tần suất chung là 6% ở những người da trắng, những người này không có triệu chứng lâm sàng.

Quy luật di truyền: bệnh galactose huyết do thiếu hụt galactokinase và do thiếu hụt galactose–1-phosphate uridyl transferase (G1PUT) đều di truyền theo quy luật alen lặn trên NST thường. Những người dị hợp tử những rối loạn này có một nửa số enzym này so với người bình thường và không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Sự thiếu hụt galactokinase ở những người mẹ đang mang thai, mà vẫn ăn lactose có thể hình thành đục nhân mắt trong quá trình phát triển của thai.

2.3.3. Triệu chứng lâm sàng

Những triệu chứng trong bệnh galactose huyết thể cổ điển thường bắt đầu vài ngày hoặc vài tuần sau khi sinh, trẻ không tiêu được sữa, xuất hiện nôn mửa, suy dinh dưỡng, chậm lớn, bệnh gan phát triển, ở nữ buồng trứng không phát triển. Đục nhân mắt có thể xuất hiện sau vài tuần hoặc vài tháng. Chậm trí tuệ xuất hiện sau 6 – 12 tháng. Trẻ có thể chết ở thời kỳ chu sinh.

Triệu chứng nhất quán duy nhất của thiếu hụt galactokinase là hình thành đục nhân mắt.

2.3.4. Chẩn đoán

– Bệnh galactose huyết do thiếu hụt galactokinase nên được nghĩ đến ở những trẻ có đục nhân mắt. Chẩn đoán xác định bằng sự thiếu hụt galactokinase trong hồng cầu.

– Bệnh galactose huyết thể cổ điển được chẩn đoán dựa vào những triệu chứng lâm sàng như mô tả ở trên. Có thể phát hiện bằng kỹ thuật sắc ký. Chẩn đoán xác định bằng sự thiếu hụt G1PUT trong hồng cầu.

– Chẩn đoán trước sinh dựa trên nghiên cứu enzym của những tế bào dịch ối nuôi cấy hoặc có bằng chứng galactiol tăng trong dịch ối.

– Bệnh galactose huyết thời kỳ mới sinh cần phân biệt với bệnh gan nguyên phát. Trong bệnh gan mức G1PUT và galactokinase trong hồng cầu bình thường.

– Sàng lọc phát hiện bệnh galactose huyết được áp dụng rộng rãi ngay sau khi sinh dựa trên đo hoạt tính G1PUT từ một giọt máu khô có thể phát hiện bệnh sớm.

2.3.5. Điều trị

Điều trị bệnh galactose huyết dựa trên nguyên tắc ăn kiêng, lấy đi galactose trong thức ăn, đặc biệt trong sữa. Dùng sữa thay thế như là nutramigen và các chế phẩm từ sữa đậu nành. Chế độ ăn kiêng không có galactose có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng. Những biến chứng có thể được phòng ngừa bằng chẩn đoán sớm và thực hiện chế độ ăn kiêng.

2.4. Các bệnh tích glycogen (glycogen storage diseases)

Trong cơ thể carbohydrat được dự trữ ở dạng glycogen, có chứa nhiều ở gan, cơ xương. Glycogen là một loại polysaccharid do các đường đơn 6 carbon ghép với nhau theo cách ghép chuỗi (1–4) và ghép nhánh (1–6). Sự bất thường của các enzym tham gia tổng hợp hoặc giải phóng glycogen đều có thể dẫn đến các dạng khác nhau của tích glycogen ở gan, ở cơ. Sự tích glycogen có thể dẫn đến nhược cơ, bất thường vận động, tác động đến cơ tim gây bệnh cơ tim, gan to, xơ gan, hạ đường huyết. Các biểu hiện thường sớm trước 1 tuổi: trẻ chậm lớn, thiếu máu, gan to, thận to, hạ đường huyết, rối loạn hô hấp, co giật do nhiễm acid, huyết tương nhiễm mỡ (trắng đục) vì ứ đọng glucose – 6 – phosphat làm tăng tổng hợp mỡ. Các chất xeton và axeton cũng thấy trong máu. Trẻ mắc bệnh tích glycogen thường chết sớm.

Đa số các bệnh tích glycogen đều do thiếu enzym, một số do quá sản enzym.

Tần số chung của bệnh là 1/100000 trẻ sơ sinh.

Quy luật di truyền: đa số các bệnh tích glycogen di truyền alen lặn trên NST thường.

Phân loại: có 14 loại bệnh tích glycogen.

Sau đây là một số bệnh tích glycogen:

- Loại 1 (bệnh Von Gierke): nguyên nhân do thiếu enzym glucose – 6 – phosphatase, enzym này cần cho giải phóng glucose khỏi glucose – 6 – phosphat.

- Loại 2 (bệnh Pompe): nguyên nhân do quá sản enzym glycogen transglucosidase cho nên lượng glycogen được tạo thành quá nhiều.

- Loại 3 (bệnh Fabre–Cori): nguyên nhân do thiếu enzym amilo–1,6– glucosidase nên các liên kết 1– 6 không bị cắt, do đó dẫn đến phân tử glycogen có cấu trúc bất thường.

- Loại 4 (bệnh Andersen): nguyên nhân do thiếu enzym phân nhánh amilo–1,4–1,6– transglucosidase, do vậy phân tử glycogen có cấu trúc bất thường.

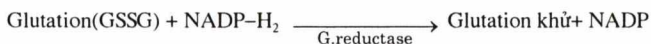
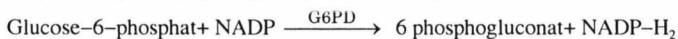
- Loại 5 (bệnh Mac Ardle): nguyên nhân do thiếu enzym phosphorylase của cơ, do vậy cơ bị thiếu năng lượng và ứ đọng glycogen.

- Loại 6 (bệnh Hers): nguyên nhân do thiếu enzym phosphorylase của gan, do vậy glycogen ứ đọng ở gan và bạch cầu.

- Loại 7 (bệnh Tarui): nguyên nhân do thiếu enzym phosphofructokinase của cơ, do vậy nhược cơ.

2.5. Bệnh thiếu glucose–6–phosphat dehydrogenase (G6PD)

G6PD đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa carbohydrat:



Glutation khử có tác dụng bảo vệ hồng cầu chống lại tổn thương oxy hóa gây ra do thuốc và khử một phần MetHb thành Hb.

Gen quy định sản xuất enzym G6PD nằm ở cuối nhánh dài NST X gần locus hemophilia (Xq2.8).

Hiện nay đã phát hiện trên 300 alen đột biến tương ứng với hơn 300 loại G6PD, nhiều alen đã xác định được tần suất.

- Một số dạng đột biến không gây bệnh.

- Một số dạng đột biến có thể dẫn đến thiếu enzym G6PD, bình thường không có biểu hiện lâm sàng, nhưng khi dùng các thuốc oxy hóa như: quinolin, primakin, furadantin, kháng sinh, nitrofurantoin, phenacetin, piramidon, chloramphenicol, hoặc

ăn đậu viciafaba, có thể xảy ra những cơn tan máu cấp tính nguyên nhân là do thiếu enzym G6PD dẫn đến thiếu NADP-H₂ do vậy thiếu glutation khử, tế bào hồng cầu không được bảo vệ trước những tổn thương oxy hóa do thuốc gây nên, dẫn đến hồng cầu bị phá hủy gây nên thiếu máu tan máu cấp tính.

– Một số dạng đột biến G6PD xảy ra ở trung tâm hoạt động của enzym gây thiếu máu mạn tính khắt nghiệt, thậm chí khi không dùng thuốc hoặc không có nhiễm trùng.

Bảng 5.1. Một số dạng đột biến của enzym G6PD

Loại	Hoạt tính G6PD trong hồng cầu (%)	Biểu hiện lâm sàng	Đột biến ở exon	Mã thay đổi	Vị trí acid amin thay thế
B	100	Không			
A	100	Không	V	AAT → GAT	Asn(126) → Asp
A ⁻	15	Thiếu máu tan máu cấp tính	V IV	AAT → GAT GTG → ATG	Asn(126) → Asp Val(68) → Met
Địa Trung Hải	4	Thiếu máu tan máu cấp tính	VI	TCC → TTC	Ser(188) → Phe

2.5.1. Quy luật di truyền: bệnh di truyền lặn liên kết NST X.

2.5.2. Tần số: hiện nay trên thế giới có khoảng 400 triệu người thiếu enzym G6PD, tần số thiếu enzym G6PD cao ở châu Phi, Địa Trung Hải, ở châu Á tỷ lệ thiếu enzym G6PD khoảng 2%. Những người thiếu enzym G6PD có sức đề kháng cao với ký sinh trùng sốt rét.

2.5.3. Triệu chứng: tùy dạng đột biến. Thiếu G6PD loại A ở người châu Phi nhẹ hơn thiếu G6PD ở vùng Địa Trung Hải.

Triệu chứng của thiếu máu tan máu cấp tính do thiếu enzym G6PD biểu hiện: cơn tan máu xuất hiện sau 2–3 ngày dùng thuốc, kèm theo đau đầu, đau bụng, đau thất lưng, sốt, khó thở, vàng da, nước tiểu màu nâu đen có thể dẫn đến hôn mê, vô niệu.

2.5.4. Chẩn đoán: chẩn đoán xác định dựa trên định tính, định lượng G6PD trong hồng cầu.

2.6. Bệnh đái tháo đường (bệnh tiểu đường)

Đái tháo đường là một nhóm bệnh do rối loạn chuyển hóa glucose biểu hiện bằng lượng glucose trong máu cao và xuất hiện đường trong nước tiểu. Tiêu chuẩn

chẩn đoán bệnh đái tháo đường: Đường huyết tương lúc đói $\geq 7\text{mmol/l}$; đường huyết tương bất kỳ $>11,1\text{ mmol/l}$; đường huyết tương 2 giờ sau khi uống $7,5\text{g}$ glucose $\geq 11,1\text{ mmol/l}$. Nguyên nhân sinh bệnh đái tháo đường phức tạp và còn chưa được hiểu đầy đủ. Sau đây là hai kiểu bệnh đái tháo đường chính:

2.6.1. Đái tháo đường phụ thuộc insulin (loại I – insulin dependent diabetes Mellitus)

– Khái niệm:

Loại bệnh này thường xuất hiện ở những người ít tuổi và thường không béo bệu, chiếm 0,4% dân số và thường dẫn tới biến chứng về thận và tim mạch. Tần suất chung ở Mỹ là 1,9/1000, tuy nhiên tần suất tăng theo lứa tuổi, 1/1430 ở trẻ 5 tuổi và 1/360 ở trẻ 16 tuổi. Ở những người bệnh này, tế bào của tiểu đảo Langerhans của tuyến tụy không sản xuất được insulin do vậy người bệnh bắt buộc phải nhận insulin từ ngoài đưa vào. Đái tháo đường loại I là bệnh tự miễn. Nghiên cứu sự tương hợp của các cặp sinh đôi cùng trứng cho thấy tỷ lệ tương hợp khoảng 30 – 50%, như vậy các tác nhân trong môi trường góp phần quan trọng trong bệnh sinh của kiểu bệnh này. Nguy cơ các gia đình đã có con bị bệnh này có thêm những đứa con khác cũng bị bệnh khoảng 4–6% (ở quần thể chung tỷ lệ là 0,3 – 0,5%). Mẹ bị bệnh này có nguy cơ 1 – 3% sinh con bị bệnh, còn nếu bố bị bệnh có nguy cơ sinh con bị bệnh từ 4 – 6%. Các số liệu nêu trên cũng cho thấy vai trò di truyền trong bệnh này.

Gen mã hóa insulin nằm trên nhánh ngắn NST số 11 vị trí 11p15. Các nhà nghiên cứu gần đây đã cho thấy đái tháo đường phụ thuộc insulin có sự liên kết chặt chẽ với một số alen HLA loại II nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 6 vị trí 6p21. Người ta ước tính khoảng 40% những người đái tháo đường loại I có yếu tố gia đình liên quan đến hệ thống HLA. Có xấp xỉ 95% những người đái tháo đường loại I có những alen HLA-DR3 hoặc những alen HLA-DR4.

– Quy luật di truyền:

Đái tháo đường phụ thuộc insulin tuân theo quy luật di truyền đa nhân tố.

– Cơ chế sinh bệnh:

Bệnh gây nên do kết quả của sự tác động qua lại giữa yếu tố môi trường, có thể do chế độ ăn, phơi nhiễm virus (virus coxsackie, rotavirus, rubella) và một số thuốc với các nhân tố di truyền đáp ứng miễn dịch bất thường (gen mã cảm đái tháo đường) chiếm tới 20 vùng của bộ gen làm phá hủy tế bào β của tuyến tụy bởi chính hệ thống miễn dịch của cơ thể. Sự phá hủy tế bào β của tuyến tụy sẽ dẫn đến giảm lượng insulin do đó làm giảm quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào,

giảm kích thích tổng hợp chất béo ở mô cơ, mô mỡ, tăng quá trình tạo đường mới ở gan, hậu quả là tăng đường máu và xuất hiện đường trong nước tiểu.

2.6.2. Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (loại II)(non-insulin dependent diabetes mellitus)

Đái tháo đường loại II chiếm hơn 90% trong tất cả các trường hợp đái tháo đường. Loại bệnh này thường xuất hiện ở những người đã lớn tuổi (> 40 tuổi) và béo bệu. Ở các cặp sinh đôi cùng trứng sự tương hợp về đái tháo đường loại II chiếm 90%. Nguy cơ nhắc lại về bệnh này ở những gia đình đã có con bị bệnh này từ 10–15%. Người bị bệnh loại này vẫn sản xuất được insulin, không có sự kết hợp với phức hợp HLA và không có hiện tượng tự miễn. Bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin có tính di truyền rõ rệt, trong cùng một gia hệ số người bị bệnh nhiều, nhất là những gia đình có người béo bệu.

Khoảng 2–5% những người đái tháo đường loại II biểu hiện bệnh ngay từ khi còn trẻ, trước 25 tuổi tạo nên nhóm bệnh kiểu II ở người trẻ tuổi (Maturity onset diabetes young (MODY)), bệnh có thể di truyền trội NST thường. Nghiên cứu gia hệ của những người bệnh đái tháo đường loại II (MODY) đã chỉ ra rằng khoảng 50% những trường hợp bệnh gây nên do những đột biến gen glucokinase. Enzym này hạn chế chuyển glucose thành glucose–6–phosphat ở tuyến tụy nên gây tăng đường huyết.

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin còn do khuyết tật một số gen điều hòa vận chuyển glucose vào tế bào β của tuyến tụy như: gen GLUT 2–glucose transporter, glycogen synthase, insulin receptor, rad (ras associated with diabetes) và apolipoprotein C–III.

– Quy luật di truyền:

Tuân theo quy luật di truyền đa nhân tố: yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng, kết hợp với những nhân tố nguy cơ của môi trường như: ăn những thức ăn chứa nhiều calo và ít hoạt động thể lực hoặc những người béo sệ trọng lượng cơ thể $\geq 120\%$ hoặc chỉ số khối lượng của cơ thể $\geq 30\text{kg/m}^2$ hoặc ở những người loại hình công việc phải ngồi nhiều.

2.7. Rối loạn chuyển hóa mucopolysaccharid (Mucopolysaccharidose: MPS)

Mucopolysaccharid là các hợp chất gồm carbohydrat và protein có trọng lượng phân tử cao thường có mặt ở các tổ chức liên kết như của da, xương, sụn, giác mạc. Một số mucopolysaccharid (glycosaminoglycan) quan trọng là acid hyaluronic,

chondroitin sulphat A và C, chondroitin sunphat B (dermatan sulphat), keratan sulphat và heparan sulphat.

Bệnh do rối loạn chuyển hóa mucopolysaccharid bao gồm một nhóm bệnh do giảm khả năng giáng cấp một hoặc nhiều loại glycosaminoglycan nêu trên, do vậy có sự tích tụ cơ chất. 10 loại thiếu hụt enzym gây nên 6 dạng MPS đã được phát hiện. 6 dạng MPS đó có thể phân biệt bằng các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm hóa sinh hoặc phân tích ở mức độ phân tử.

Hình ảnh lâm sàng của các bệnh này khá đặc trưng: khuôn mặt thô kệch, biến dạng xương, gan to, lách to, chậm phát triển trí tuệ, lệch khớp phức hợp. Sau đây là 6 dạng MPS đó:

2.7.1. Hội chứng Hurler: nguyên nhân do thiếu hụt enzym α -L-iduronidase. Bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, gen bệnh nằm ở nhánh dài NST số 22 (22q1.1). Triệu chứng của bệnh: mặt thô kệch, gan to, lách to, lệch khớp phức hợp, đục nhân mắt, chậm phát triển trí tuệ. Dermatan sulphat và heparan sulphat ứ đọng trong mô.

2.7.2. Hội chứng Hunter: nguyên nhân do thiếu hụt enzym iduronate sulphatase. Bệnh di truyền lặn liên kết NST X, gen bệnh nằm ở nhánh dài NST X(Xq2.7). Triệu chứng của bệnh: mặt thô kệch, gan to, lách to, lệch khớp phức hợp. Dermatan sulphat và heparan sulphat ứ đọng trong mô.

2.7.3. Hội chứng Sanfilippo: nguyên nhân do thiếu hụt enzym heparan - L - sulphatase loại A, α -N-acetyl-D-glucosaminidase loại B. Bệnh di truyền lặn NST thường. Heparan sulphat ứ đọng trong mô. Người bị hội chứng Sanfilippo đều có rối loạn hành vi, chậm phát triển trí tuệ, lệch khớp phức hợp.

2.7.4. Hội chứng Morquio: nguyên nhân do thiếu hụt enzym Galactosamin-6-sulphatase. Bệnh di truyền lặn NST thường. Bệnh thường xuất hiện vào lúc 2 đến 5 tuổi với biểu hiện thấp, loạn sản xương, điếc, đục thủy tinh thể. Keratan sulphat ứ đọng trong mô.

2.7.5. Hội chứng Maroteaux-Lamy: nguyên nhân do thiếu hụt enzym arylsulphatase B. Bệnh di truyền lặn NST thường. Bệnh thường xuất hiện vào lúc 2 đến 5 tuổi. Người bệnh thường có biến dạng xương, ứ đọng dermatan và chondroitin sulphat.

2.7.6. Hội chứng Sly: nguyên nhân do thiếu hụt enzym β Glucuronidase. Bệnh di truyền lặn NST thường. Bệnh thường xuất hiện vào lúc 1 tuổi, có biến dạng xương, chậm trí tuệ, ứ đọng dermatan và heparan sulphat.

2.8. Bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình (Familial Hypercholesterolemia: FH)

Khái niệm: tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình là bệnh di truyền trội NST thường. Tần số mắc bệnh trong quần thể là 1/500 người, những người bị bệnh này chiếm 5% trong số những người bị nhồi máu cơ tim dưới 60 tuổi.

Bệnh được đặc trưng bởi sự tăng cao cholesterol trong huyết thanh, ở người bình thường cholesterol trong huyết thanh thấp hơn 230 mg/100ml, ở người bệnh dị hợp tử mức cholesterol trong huyết thanh cao từ 300 – 600 mg/100ml, ở người đồng hợp tử mức cholesterol trong huyết thanh rất cao từ 600 – 1200 mg/100ml.

Biểu hiện của bệnh: có sự lắng đọng cholesterol ở những dải nổi liền cơ với xương, dây gân achille, xuất hiện những u vàng (do lắng đọng cholesterol), có sự lắng đọng cả ở mi mắt, những hạch màu vàng xuất hiện sớm và xơ mỡ nhất là ở tĩnh mạch. Những người bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình có tổn thương tim mạch khi còn rất trẻ. Cần nhấn mạnh rằng đây là bệnh di truyền trội NST thường, vì vậy những thành viên trong gia đình liên quan với bệnh nhân là những đối tượng có nguy cơ cao: bao gồm 50% số thành viên trong gia đình có thể bị bệnh do đó những người trong gia đình của bệnh nhân nên được xét nghiệm mức cholesterol huyết thanh để phát hiện bệnh sớm khi chưa có triệu chứng lâm sàng, kịp thời thực hiện chế độ ăn kiêng và can thiệp bằng thuốc trước khi có những tổn thương tim mạch. Những người đồng hợp tử gen bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình thường chết vì tổn thương động mạch vành khi còn rất trẻ, thậm chí ở tuổi 20 – 30.

Những đột biến gen và cơ chế phân tử của bệnh: năm 1985, Michael Brown và Joseph Goldstein đã được giải thưởng Nobel vì đã làm sáng tỏ ý nghĩa sinh học của receptor LDL và cơ chế bệnh học của bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình.

Cơ chế bệnh học phân tử: những tế bào của người bình thường thu nhận cholesterol từ quá trình tổng hợp cholesterol nội sinh trong tế bào và thu nhận cholesterol từ ngoài vào trong chế độ ăn. Ở người bình thường nồng độ cholesterol trong tế bào đủ sẽ tác động ức chế (feedback repression) tổng hợp receptor LDL và giảm tổng hợp cholesterol nội sinh. LDL cholesterol vào trong tế bào phải được receptor LDL tiếp nhận. Gen tổng hợp receptor LDL đã được bản đồ hóa trên NST số 19, dài 45 Kb, gồm 18 exon, mã hóa mRNA 5,3 Kb. Người ta đã tinh khiết được receptor LDL, receptor này được tổng hợp ở lưới nội sinh chất rồi được chuyển tới phức hợp Golgi và được đưa tới màng tế bào, receptor LDL gắn vào màng như một protein xuyên màng để tiếp nhận LDL cholesterol. Phân tích những bệnh nhân đồng hợp tử tăng cholesterolol huyết có tính chất gia đình đã chỉ ra có rất nhiều

loại đột biến gây bệnh này: hơn 35 đột biến đã được nhận ra dưới dạng: thêm đoạn, mất đoạn, đột biến sai nghĩa, đột biến vô nghĩa. Những đột biến này gây thiếu hoặc khuyết tật về chức năng của receptor LDL, chúng được xếp thành 5 loại như sau:

- Loại I: những đột biến gen receptor LDL dẫn đến không tổng hợp được receptor LDL. Những người dị hợp tử chỉ sản xuất được một nửa số receptor LDL.

- Loại II: những đột biến gen receptor LDL tuy nhiên vẫn còn tổng hợp được receptor LDL, nhưng những receptor này không thể rời khỏi lưới nội sinh chất để tới bộ golgi và sẽ bị giáng cấp.

- Loại III: những đột biến gen receptor LDL dẫn đến sản xuất receptor LDL bất thường (có thể di chuyển tới bề mặt tế bào, nhưng không gắn được LDL).

- Loại IV: những đột biến loại này rất hiếm, những receptor LDL tổng hợp được nhưng không tới được những lỗ áo ở bề mặt màng tế bào và do đó không thể vận chuyển LDL vào trong tế bào.

- Loại V: những đột biến dẫn tới sản xuất những receptor LDL bất thường, những receptor này gắn được LDL, nhưng khi vào trong tế bào không tách được LDL do đó những receptor này không thể quay trở lại màng tế bào và bị giáng cấp.

Mỗi loại đột biến trên làm giảm số lượng hoặc tính chất của receptor LDL, do vậy làm giảm lượng LDL vào trong tế bào, dẫn tới mức cholesterol máu cao ở những người bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình.

Điều trị: bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình nên được phát hiện sớm và điều trị sớm bằng chế độ ăn kiêng hạn chế cholesterol (chế độ ăn kiêng chỉ làm giảm 15–20% cholesterol máu). Điều trị bằng thuốc cũng cần thiết để phòng ngừa các biến chứng về tim mạch.

2.9. Các bệnh tích sphingolipid

Gồm nhiều bệnh khác nhau nhưng có tính chất chung là tích lũy các sphingolipid trong cơ thể và nhất là hệ thần kinh trung ương. Bên cạnh những biểu hiện bệnh trong hệ thần kinh như cứng cơ, co giật, mất điều hòa chất dẫn truyền thần kinh, tăng mức protein trong dịch não tủy, có thể gan, lách, tủy xương và da cũng bị ảnh hưởng. Bệnh có thể biểu hiện ở giai đoạn trẻ nhỏ, giai đoạn vị thành niên hoặc ở người trưởng thành. Trong cùng một gia đình bệnh thường biểu hiện ở các thành viên trong gia đình cùng ở một giai đoạn. Các bệnh tích sphingolipid thường nặng, gây chết nhanh. Bệnh di truyền alen lặn NST thường trừ bệnh Fabry

Di truyền alen lặn liên kết NST X.

Sau đây là một số bệnh tích sphingolipid:

– Bệnh Tay–Sachs: do thiếu β hexosaminidase do vậy có sự tích tụ gangliosid GM2 trong các tế bào thần kinh. Bệnh xuất hiện ở trẻ nhỏ từ 3 đến 7 tháng tuổi, trẻ bị liệt co cứng, mù, động kinh.

– Bệnh Gaucher: do thiếu glucocerebrosidase. Bệnh có thể ở người lớn (kiểu 1), ở trẻ nhỏ (kiểu 2), ở vị thành niên (kiểu 3). Ở kiểu 1: gan lách to, không có rối loạn thần kinh. Ở kiểu 2 và 3: có biểu hiện rối loạn thần kinh.

– Bệnh Niemann–Pick: do thiếu sphingomyrrlinase, do vậy tích tụ sphingomyelin trong các tế bào võng mạc nội mô, tế bào thần kinh và các cơ quan khác, người bệnh bị gan, lách to rối loạn thần kinh.

– Bệnh Fabry: do thiếu α -galactosidase, gen nằm trên NST X. Có sự tích tụ glycosphingolipid trung tính trong cơ. Người bệnh thường bị đau có chu kỳ ở chi dưới, teo giác mạc, thận suy giảm chức năng.

2.10. Rối loạn chuyển hóa collagen

2.10.1. Cấu trúc của collagen

Collagen là loại protein có nhiều nhất trong cơ thể người, trong một số mô như là xương và sụn, nó chiếm tới 60% những protein có mặt. Cấu trúc cơ bản của collagen là một xoắn ba bao gồm 3 chuỗi polypeptid rất dài. Phân tử tiền thân của collagen gọi là procollagen, phân tử này biến đổi bằng cách cắt ngắn bớt để trở thành collagen. Có ít nhất 12 loại collagen được nhận ra ở trong cơ thể người, chúng khác nhau bởi cấu trúc và sự phân bố ở các mô. Bảng 5.2 cung cấp thông tin về 3 loại collagen có cấu trúc đặc trưng nhất và phổ cập nhất.

Bảng 5.2. Những loại collagen chủ yếu

Loại collagen	Những chuỗi	Gen ở nhiễm sắc thể	Phân tử procollagen	Phân bố mô
I	$\alpha 1(I)$ $\alpha 2$	17 7	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$	Xương, gân, da
II	$\alpha 1(II)$	12	$[\alpha 1(II)]_3$	Sụn, thủy tinh thể
III	$\alpha 1(III)$	2	$[\alpha 1(III)]_3$	Da, động mạch, tử cung, ruột

Collagen loại I có ở khắp nơi, nhưng đặc biệt quan trọng là ở xương, sụn và ở dây chằng. Collagen loại I cấu tạo bởi 2 chuỗi $\alpha 1(I)$ và một chuỗi $\alpha 2$. Collagen loại II, loại III được cấu tạo bởi những trimer đồng nhất những chuỗi $\alpha 1$, gọi là $\alpha 1(II)$, $\alpha 1(III)$, theo thứ tự. Collagen loại II có nhiều nhất ở sụn, Collagen loại III lại có vai trò cấu trúc những mạch máu lớn.

2.10.2. Một số bệnh tật do rối loạn cấu tạo của collagen

Những rối loạn di truyền của collagen bao gồm 2 loại chủ yếu: bệnh tạo xương bất toàn (Osteogenesis imperfecta) và hội chứng Ehlers–Danlos.

2.10.2.1. Bệnh tạo xương bất toàn (Osteogenesis imperfecta: OI)

Bệnh tạo xương bất toàn được dùng để mô tả một nhóm những rối loạn đặc trưng bởi những xương giòn dễ gãy. Bảng 5.3 trình bày 4 thể lâm sàng của bệnh này.

Bảng 5.3. Phân loại thể lâm sàng của bệnh tạo xương bất toàn

Thể	Những triệu chứng lâm sàng	Di truyền
I	Thường gãy xương, nhưng chiều cao bình thường, có biến dạng một chút, chỗ xơ cứng có màu xanh, 50% trường hợp mất khả năng nghe	Di truyền trội không hoàn toàn NST thường
II	Chết chu sinh, gãy nhiều xương ngay lúc sinh, nghèo chất khoáng của xương	Đột biến mới trội không hoàn toàn NST thường, hiếm gặp lặn NST thường
III	Có biến dạng tuần tiến, với tầm vóc ngắn, mất khả năng nghe là triệu chứng phổ cập	Trội không hoàn toàn NST thường, lặn NST thường hiếm gặp hơn
IV	Biến dạng xương từ nhẹ đến vừa, xơ cứng	Trội không hoàn toàn NST thường

Thể I là phổ cập nhất, loại này di truyền theo quy luật trội trên nhiễm sắc thể thường. Người bệnh thường bị gãy xương, những chỗ xơ cứng có màu xanh, có triệu chứng điếc do tổn thương những xương ở tai giữa. Người ta dự đoán rằng bệnh thể I là do tổn thương những gen collagen typ I. Trong một vài gia đình bị gãy xương, khuyết tật quan sát thường gặp nhất là do bất hoạt một alen của gen $\alpha 1(I)$, như vậy chỉ một nửa số lượng protein $\alpha 1(I)$ bình thường được sản xuất. Vì typ I collagen đòi hỏi tỷ số 2/1 của protein $\alpha 1(I)$ đối với protein $\alpha 2$ cho hình thành xoắn ba, có sự thừa chuỗi $\alpha 2$ nên chuỗi này bị giáng cấp, chỉ một nửa số lượng collagen typ I bình thường được sản xuất. Điều này giải thích tính dễ gãy của xương đặc trưng cho những rối loạn này. Không giống như sản phẩm protein là một enzym, sự giảm protein cấu trúc tới 50% gây những hậu quả về kiểu hình biểu hiện thành bệnh.

Thể II là rối loạn khác nghiêm trọng hơn nhiều, với gãy nhiều xương không đếm được, xuất hiện ngay lúc sinh và sự chết thường xảy ra trong vài tuần đầu hoặc tháng đầu của cuộc đời đứa trẻ. Chụp X quang đứa trẻ bị bệnh, chứng tỏ có những gãy xương bẩm sinh, những xương dài có sự giảm về những cấu trúc hỗ trợ, thiếu hụt collagen, xương bị khoáng hóa, thiếu protein khung, vì vậy xương dễ bị gãy khi bào thai vận động trong tử cung. Những đột biến của bệnh thể II: là do những đột biến điểm, hoặc sắp xếp lại trong những gen $\alpha 1(I)$ hoặc gen $\alpha 2$. Những alen đột biến này tương ứng với sự sản xuất những protein bất thường về chất lượng, gây nên sự khác nghiêm trọng của bệnh. Gen $\alpha 1(I)$ bị đột biến, dẫn đến một nửa chuỗi polypeptid $\alpha 1(I)$ bị bất thường về chất lượng, hậu quả là 3/4 xoắn ba collagen sẽ bất thường, những trimer này sẽ bị giáng cấp và chỉ có 1/4 collagen bình thường được tạo thành. Sự bất thường về chất lượng sản phẩm protein của gen $\alpha 1(I)$ dẫn tới bệnh khác nghiêm trọng hơn là bất thường về số lượng sản phẩm protein.

Thể II là một rối loạn gây chết trội trong quá trình sinh sản. Bằng phân tích phân tử, đa số những trẻ mới sinh với những rối loạn này thể hiện những đột biến trội mới và mang một alen đột biến, một alen bình thường (bảng 5.3). Trong những trường hợp hiếm, cá thể bị bệnh có thể thể hiện một rối loạn lặn nhiễm sắc thể thường.

2.10.2.2. Hội chứng Ehlers–Danlos

Hội chứng Ehlers–Danlos (Ehlers Danlos syndrome: EDS) được phân loại thành nhiều thể lâm sàng. Sau đây là một số thể lâm sàng.

Tuy nhiên hội chứng có một số biểu hiện chung:

- Da có độ chun giãn rất cao, dễ đứt, có thể kéo từng mảng da tách khỏi phần cơ. Trên mặt da thường có những vết sẹo to nhỏ khác nhau.

- Các khớp, đặc biệt là các khớp ở bàn tay, bàn chân có độ giãn rộng.

Khuyết tật phân tử của typ I, II, III của hội chứng EDS chưa được xác định.

Typ IV của hội chứng EDS được hiểu biết tốt nhất và nguy hiểm nhất. Biểu hiện da mỏng và mờ, dễ bị những vết bầm tím, dễ vỡ động mạch chủ gây chết bất thành hình, thoát vị đại tràng cũng phổ cập. Typ IV EDS di truyền trội NST thường, typ này đã chứng tỏ có những bất thường về số lượng và chất lượng collagen typ III. Một số ví dụ về EDS typ IV, một alen của gen $\alpha 1(III)$ bị bất hoạt dẫn đến giảm 50% số lượng



Hình 5.9. Hội chứng Ehlers – Danlos

collagen typ III. Trong một ví dụ khác, đột biến gen của EDS typ IV dẫn đến 7/8 xoắn ba collagen được sản xuất bất thường về chất lượng.

2.11. Bệnh porphyrin (Porphyrias)

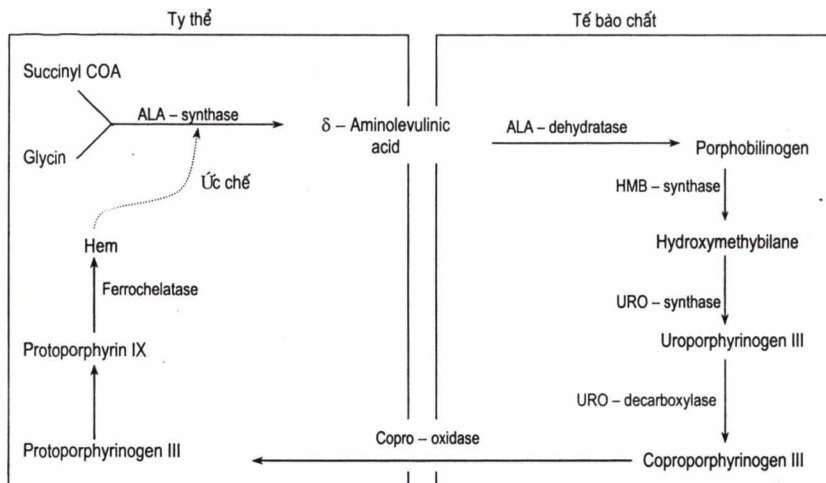
Bệnh porphyrin là một ví dụ về bệnh do thiếu hụt enzym dẫn tới hậu quả tăng sản enzym.

2.11.1. Khái niệm

Bệnh porphyrin là bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin do thiếu hụt những enzym trên con đường tổng hợp hem. Bệnh di truyền theo quy luật alen trội trên NST thường, alen lặn trên NST thường hoặc alen lặn liên kết NST X. Những enzym tổng hợp Hem được điều chỉnh với mức độ chính xác cao, vì vậy thiếu hụt enzym có thể gây nên bệnh cảnh lâm sàng của bệnh. Những rối loạn này được phân loại phụ thuộc vào vị trí quá sản và ứ đọng những sản phẩm trước porphyrin xảy ra ở gan hoặc hồng cầu.

2.11.2. Sinh tổng hợp Hem

Quá trình sinh tổng hợp Hem được thấy trong hình 5.10.



Hình 5.10. Con đường sinh tổng hợp Hem ở người

2.11.3. Cơ chế điều chỉnh sinh tổng hợp Hem

Khoảng 85% phân tử Hem trong cơ thể được tổng hợp trong những tế bào hồng cầu, cung cấp Hem cho Hb và phần còn lại được sản xuất ở trong gan. Sinh tổng

hợp Hem ở trong gan được điều chỉnh theo cơ chế kim hãm phản hồi. Ở người bình thường khi Hem được sản xuất đủ, Hem sẽ kết hợp với chất kim hãm không hoạt động để trở thành phức hợp kim hãm hoạt động để gắn vào vùng promotor kim hãm gen ALA synthase, làm cho gen này ở trạng thái đóng không sản xuất ra enzym ALA synthase và cản trở sự vận chuyển enzym từ tế bào chất vào ty thể. Gen tổng hợp ALA synthase đặc hiệu hồng cầu được mã hóa trên NST X và được điều chỉnh theo cơ chế kiểm soát đặc hiệu hồng cầu, khi tế bào cần Hem cho tổng hợp Hb, sẽ điều chỉnh tăng vận chuyển sắt vào những tế bào hồng cầu và trong sự biệt hóa hồng cầu, hoạt tính những enzym sinh tổng hợp Hem tăng lên theo cơ chế phối hợp.

2.11.4. Bệnh porphyrin cấp thuộc về gan

Ví dụ: Bệnh porphyrin cấp từng cơn (Acute intermittent porphyria: AIP)

Bệnh biểu hiện bởi những đợt tấn công với những triệu chứng đau bụng cấp, nôn mửa, rối loạn tâm thần. Những đợt tấn công này có thể do phối hợp của các nhân tố như những thuốc: barbiturate, những kháng sinh sulfonamid, meprobamat và những steroid ngoại sinh, những thuốc chống co giật. Bệnh được gây nên bởi sự thiếu hụt enzym HMB synthase dẫn tới ứ đọng những sản phẩm có trước porphyrin như porphobilinogen và acid δ – aminolevulinic sự ứ đọng quá mức sẽ dẫn đến bài tiết những chất này trong nước tiểu. Mặt khác thiếu Enzym HMB synthase sẽ dẫn đến thiếu những sản phẩm trung gian trên con đường tổng hợp Hem và thiếu sản phẩm Hem do đó không kim hãm được gen ALA synthase, enzym này sản xuất quá nhiều dẫn tới ứ đọng các chất như: acid δ – aminolevulinic và porphobilinogen. ALA synthase được tổng hợp bởi gen trên nhánh dài NST 11 (11q23). Bệnh di truyền trội trên NST thường.

2.11.5. Bệnh porphyrin thuộc hồng cầu (Erythropoietic porphyrias)

Ví dụ: bệnh porphyrin bẩm sinh thuộc hồng cầu (Congenital Erythropoietic porphyrias (CEP): nét đặc trưng của thể bệnh này là da của người bệnh cực kỳ nhạy cảm với ánh sáng với những nốt phỏng dưới da đầy nước dẫn tới sẹo rộng. Vì vậy đa số người bệnh không thể đi ra ngoài dưới ánh sáng ban ngày. Nhiều người còn có triệu chứng thiếu máu tan máu, đôi khi phải truyền máu.

Những người bệnh này còn có răng bị biến thành màu nâu đỏ. Bệnh CEP do thiếu hụt enzym uroporphyrinogen III synthase, hậu quả là ứ đọng uroporphyrin và coproporphyrin. Bệnh di truyền theo quy luật alen lặn trên NST thường.

2.11.6. Chẩn đoán

Nhiều triệu chứng của bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin thì không đặc hiệu và chẩn đoán thường chậm trễ. Những xét nghiệm labo có thể khẳng định hoặc

loại trừ chẩn đoán từng thể bệnh của rối loạn chuyển hóa porphyrin. Trong bệnh porphyrin cấp từng cơn, mức ALA (δ aminolevulinic acid) và PBG (porphobilinogen) tăng trong huyết thanh và nước tiểu khi bệnh kịch phát, sự bài tiết PBG có thể tới $880\mu\text{mol}/100\text{ml}$ (bình thường từ $0\text{--}18\mu\text{mol}/100\text{ml}$), sự bài tiết ALA trong nước tiểu có thể từ $150\text{--}760\mu\text{mol}/100\text{ml}$ (bình thường chỉ từ $8\text{--}53\mu\text{mol}/100\text{ml}$). Định lượng sự thiếu hụt HMB synthase trong hồng cầu cho phép khẳng định chẩn đoán và sàng lọc những người dị hợp tử không có triệu chứng lâm sàng. Bằng một số phương pháp di truyền phân tử đã phát hiện đột biến gen thuộc loại khuyết đoạn hoặc đột biến điểm trong vùng mã hóa của gen tổng hợp HMB synthase ở những gia đình có bệnh AIP khác nhau. Những người dị hợp tử bệnh AIP có thể được phát hiện bằng phương pháp RFLP để phân tích gen HMB synthase. Những cố gắng để nhận ra những đột biến đặc hiệu trong gen HMB synthase ở tất cả những gia đình bệnh AIP, thông tin này sẽ ích lợi trong việc nhận ra tất cả những người dị hợp tử trong những gia đình có người bị bệnh để cho lời khuyên tránh các tác nhân kích thích có thể gây nên những đợt kịch phát cấp tính của bệnh. Chẩn đoán trước sinh những bào thai có nguy cơ có thể được làm dựa trên mẫu ADN từ tế bào dịch ối hoặc tua rau. Những thể bệnh khác được chẩn đoán dựa trên nguyên tắc xét nghiệm thiếu hụt enzym đặc hiệu và định lượng các sản phẩm ứ đọng bài tiết tăng lên trong nước tiểu, ví dụ trong bệnh CEP định lượng enzym uroporphyrinogen III synthase và sự bài tiết uroporphyrin I (uro I) tăng trong nước tiểu, các phương pháp phát hiện dị hợp tử, chẩn đoán trước sinh cũng dựa trên nguyên tắc như bệnh AIP.

Bảng 5.4. Một số bệnh rối loạn chuyển hóa acid amin, carbohydrat, lipid

Tên bệnh	Một số biểu hiện chính	Sản phẩm đột biến	Cơ chế di truyền	Locus bị đột biến
Acid amin Bạch tạng	Thiếu sắc tố ở da và mắt	Tyrosinase (dạng phổ biến)	AR, AD hoặc liên kết X	
Phenylketon niệu	Chậm phát triển trí tuệ, chậm lớn, đầu nhỏ, da trắng bệch	Phenylalanin Hydroxylase	AR	12q2.4
Alkapton niệu	Có sự tích tụ sắc tố ở tổ chức sụn, các khớp, nước tiểu có màu xám khi ra không khí	Homogentisic acid oxidase	AR	3q2
Tyrosin huyết typ I	Rối loạn chức năng ống thận, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm gan có nguy cơ thành ung thư gan	Fumarylaceto–acetate hydroxylase	AR	15q2.3

Tên bệnh	Một số biểu hiện chính	Sản phẩm đột biến	Cơ chế di truyền	Locus bị đột biến
Xystin niệu	Trong nước tiểu có acid amin kiềm tính, sỏi thận	Bất thường của hệ thống vận chuyển		
Tích oxalat	Bài tiết nhiều oxalat calci, sỏi thận	Chủ yếu do mutase	AR	
Carbohydrat Galactose huyết (typ kinh điển)	Rối loạn tiêu hóa, vàng da, gan to lách to, xơ gan, đục thủy tinh thể, chậm phát triển trí tuệ.	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	AR	9q1.3
Fructose niệu	Thường không có biểu hiện lâm sàng	Fructokinase	AR	2q2.3
Không dung nạp fructose	Nôn mửa, hạ đường huyết, co giật, trẻ biếng ăn, chậm lớn, gan to	Fructose-1,6-bisphosphate aldolase	AR	9q13-q32
Thiếu G6PD	Tan máu khi đáp ứng với một số thực phẩm và thuốc có tính chất oxy hoá	G6PD	XR	Xq2.8
Rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharid Hurler/Scheie	Bộ mặt thô kệch, gan lách to, đục thủy tinh thể, chậm phát triển trí tuệ, lệch khớp phức hợp	α -L-iduronidase	AR	22q1.1
Hunter	Bộ mặt thô kệch, gan lách to, lệch khớp phức hợp	Iduronat sulphatase	XR	Xq2.6-2.7
Sanfilippo	Rối loạn phát triển trí tuệ, rối loạn hành vi, lệch khớp phức hợp	Tùy từng kiểu	AR	
Morquio	Thấp, loạn sản xương, điếc, đục thủy tinh thể	Tùy từng kiểu	AR	
Maroteaux-Lamy	Biến dạng xương	Arylsulphatase B	AR	5q1.1-1.3
Sly	Biến dạng xương, chậm trí tuệ	Dermatan và heparan sulphate	AR	
Rối loạn chuyển hóa lipid Tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình	Bệnh tim mạch, tĩnh mạch có những hạt màu vàng, xơ mỡ sớm. Tăng lượng cholesterol trong máu	Receptor LDL	AD	19q1.3

Tên bệnh	Một số biểu hiện chính	Sản phẩm đột biến	Cơ chế di truyền	Locus bị đột biến
Tích sphingolipid Tay-Sachs	Trẻ bị liệt cơ cứng, mù, động kinh	β hexominidase	AR	15q2.3–2.4
Gaucher	Gan lách to, ở trẻ nhỏ có rối loạn thần kinh	β -glucocerebrosidase	AR	1q2.1
Niemann–Pick	Gan lách to, rối loạn thần kinh	Sphingomyelinase	AR	17
Fabry	Teo giác mạc, thận suy giảm chức năng, đau có chu kỳ ở chi dưới	α –galactosidase	XR	Xq2.2

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân tích hậu quả chung của rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enzym.
2. Trình bày bệnh phenylketon niệu thể kinh điển: khái niệm, cơ sở di truyền phân tử, quy luật di truyền, triệu chứng lâm sàng, tiêu chuẩn chẩn đoán, nguyên tắc điều trị.
3. Trình bày bệnh tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình: khái niệm, quy luật di truyền, cơ sở di truyền phân tử của bệnh.
4. Trình bày bệnh galactosa huyết: khái niệm, quy luật di truyền, cơ chế bệnh học phân tử.
5. Trình bày bệnh tạo xương bất toàn.
6. Trình bày bệnh porphyrin cấp từng cơn: khái niệm, triệu chứng của bệnh porphyrin cấp thuộc về gan và bệnh porphyrin thuộc hồng cầu.
7. Hãy nêu ra những điểm khác nhau cơ bản về cơ chế di truyền phân tử và điều trị bệnh phenylketon niệu thể cổ điển và thể thiếu hụt cofactor BH_4 .

Chương 6

DI TRUYỀN ĐƠN GEN

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các nhóm bệnh do rối loạn vật chất di truyền gây nên.
2. Trình bày được đặc điểm di truyền từng nhóm bệnh di truyền kiểu Mendel – Ví dụ minh họa.
3. Trình bày được sự biểu hiện của các tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính và tính trạng hạn chế bởi giới tính.
4. Trình bày được các khái niệm: tính thấm của gen, độ bội lệ của gen, hiện tượng sao chép kiểu gen, sao chép kiểu hình – Ví dụ minh họa.

1. PHÂN LOẠI CÁC NHÓM BỆNH DO RỐI LOẠN VẬT CHẤT DI TRUYỀN GÂY NÊN

Xét về phương diện vật liệu di truyền, các bệnh do rối loạn vật liệu di truyền gây nên ở người thuộc trong ba loại chủ yếu sau:

Các rối loạn di truyền kiểu Mendel: di truyền đơn gen (monogenic disorders, Mendelian disorders) là rối loạn di truyền do một gen đột biến duy nhất xác định gồm các rối loạn di truyền trội NST thường, di truyền lặn NST thường và di truyền liên kết giới.

Các rối loạn di truyền đa nhân tố (multifactorial disorders) là các rối loạn di truyền do sự tương tác của nhiều gen đột biến và các tác nhân thuộc môi trường tạo thành, thường tạo nên các bệnh di truyền phức tạp.

Rối loạn NST (chromosomal disorders): bao gồm các loại rối loạn số lượng hoặc các bất thường cấu trúc NST.

Ngoài ra còn có các bệnh do gen ty thể gây nên. ADN ở ty thể nhân đôi phân chia ngẫu nhiên cùng tế bào chất – di truyền theo dòng mẹ, và di truyền cho con trai con gái giống nhau. Ngoài những nhóm bệnh tật di truyền nêu trên còn có nhóm bệnh do rối loạn tế bào sinh dưỡng (somatic cell genetic disorders), ví dụ rối loạn di truyền trong ung thư.

Trên lâm sàng người ta còn chia các bệnh, tật di truyền theo hệ thống của từng cơ quan và ký hiệu theo quy ước quốc tế về phân loại bệnh tật (International statistical classification of diseases ICD 10 – 1992).

Mỗi loại bệnh di truyền trên là khác nhau về bệnh học phát sinh, dự phòng, chẩn đoán, tư vấn di truyền và điều trị.

2. CÁC TÍNH TRẠNG VÀ CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN KIỂU MENDEL

Rất nhiều tính trạng bình thường hoặc bệnh lý của người di truyền theo quy luật di truyền đơn gen: mỗi tính trạng được chi phối bởi một cặp alen hoặc nhiều alen tương ứng của một gen. Những tính trạng này thường di truyền theo quy luật Mendel. Garrod và Bateson vào năm 1902 đã xác định bệnh Alcapton niệu di truyền đơn gen theo quy luật di truyền lặn NST thường. Đây là bệnh đầu tiên được xác định quy luật di truyền. Sau sự xác định quy luật di truyền của bệnh Alcapton niệu, quy luật di truyền của nhiều rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác cũng đã được xác định. Đến năm 1997, hơn 6600 các rối loạn di truyền đơn gen đã được xác định với tỷ lệ 2% trong quần thể.

Các tính trạng di truyền kiểu Mendel là các tính trạng di truyền đơn gen.

Gen chi phối những tính trạng hoặc bệnh chỉ gồm hai alen khác nhau để quy định hai hoặc ba trạng thái khác nhau của tính trạng hoặc bệnh thì thuộc loại di truyền hai alen. Khi một gen gồm nhiều alen khác nhau quy định nhiều trạng thái khác nhau của tính trạng trong quần thể thì thuộc loại di truyền nhiều alen. Tuy vậy, trong mỗi cơ thể $2n$ chỉ có hai alen trong số các alen ấy tồn tại và tương tác nhau để quy định một kiểu hình cụ thể. Dù là di truyền 2 alen hay nhiều alen thì bệnh hoặc một hội chứng thuộc loại rối loạn di truyền kiểu Mendel là các rối loạn mà nguồn gốc là do một gen đột biến gây ra.

2.1. Di truyền hai alen

Đặc điểm chung:

Quyết định sự biểu hiện của một bệnh hoặc một tính trạng của mỗi cá thể và của toàn quần thể chỉ do 2 alen của một gen chi phối nên trong quần thể luôn có

ba loại kiểu gen, tương ứng với hai kiểu hình hoặc ba kiểu hình tùy loại cơ chế di truyền.

Có thể tính toán khả năng mắc bệnh (hoặc biểu hiện tính trạng) của từng gia hệ và tần số bệnh của cả quần thể theo các hệ thức toán học.

2.1.1. Di truyền gen trên nhiễm sắc thể thường

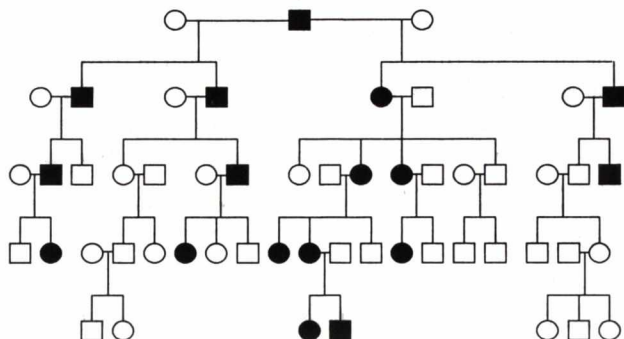
2.1.1.1. Di truyền alen trội trên nhiễm sắc thể thường

– Di truyền alen trội hoàn toàn trên nhiễm sắc thể thường:

Bảng 6.1. Sáu khả năng có thể xảy ra về sự di truyền một alen bệnh trội hoàn toàn

1	4
P: aa (lành) x aa (lành) F ₁ : aa lành	P: Aa (bệnh) x Aa (bệnh) F ₁ : 1 AA : 1 Aa : 1 Aa : 1 aa 1 bệnh: 1 bệnh: 1 bệnh: 1 lành
2	5
P: aa (lành) x Aa (bệnh) F ₁ : 1 Aa : 1 aa 1 bệnh: 1 lành	P: AA (bệnh) x Aa (bệnh) F ₁ : 1 AA : 1 Aa 1 bệnh : 1 bệnh
3	6
P: aa (lành) x AA (bệnh) F ₁ : Aa bệnh	P: AA (bệnh) x AA (bệnh) F ₁ : AA bệnh

Đặc điểm



Hình 6.1. Một gia hệ điển hình của di truyền alen trội NST thường

Các bệnh di truyền alen trội NST thường có các đặc điểm chính như sau:

+ Trong quần thể có 3 kiểu gen (AA, Aa, aa) và chỉ có 2 kiểu hình. Vì bệnh biểu hiện cả trong trạng thái dị hợp nên 2 kiểu gen AA và Aa có kiểu hình trội giống nhau.

+ Gen bệnh trội nằm trên một trong 22 NST thường nên khả năng mắc bệnh của nam và nữ như nhau. Bố và mẹ là có khả năng ngang nhau trong việc di truyền gen bệnh và bệnh cho các con trai và con gái của họ.

+ Bệnh di truyền trực tiếp từ bố mẹ sang con cái, xuất hiện liên tục không ngắt quãng qua các thế hệ, đặc biệt khi gen bệnh không gây mất khả năng sinh sản. Trường hợp ngắt quãng giả có thể xảy ra ở gia đình để ít con.

Tỷ lệ các cá thể mang tính trạng hoặc bệnh di truyền do gen trội là khá cao trong các gia đình và thế hệ, thường từ 50% trở lên.

Trong 6 khả năng lý thuyết, trừ trường hợp bố mẹ đều bình thường thì khả năng một người bệnh dị hợp kết hôn với một người lành là hay gặp nhất trong quần thể. Con cái của họ trung bình 50% bị bệnh và 50% lành.

Những trường hợp đồng hợp mang cả 2 alen bệnh trội có thể xảy ra trên lý thuyết nhưng thực tế thường hiếm gặp và thường bị bệnh nặng hơn, có những biểu hiện trầm trọng hoặc có thể gây chết thai do tính đa hiệu của gen (một gen chi phối nhiều tính trạng trong đó có những tính trạng gây chết phôi, chết thai).

– Từ các đặc điểm trên rút ra một số nhận xét có tính chất hệ quả

+ Trong thăm khám bệnh di truyền alen trội, mỗi người bệnh trội dị hợp có tối thiểu một trong hai bậc thân sinh mang bệnh (trừ trường hợp xuất hiện đột biến mới hoặc bệnh có tính thấm không hoàn toàn ở bố mẹ). Khả năng các con đã có hoặc sẽ có của người bệnh cũng bị bệnh trung bình là 50% cũng có nghĩa là khả năng để được 50% số con cái kiểu hình lành không mang bệnh.

+ Người dị hợp và người đồng hợp gen bệnh trội có kiểu hình giống nhau nên trong quần thể, số người mang gen bệnh bằng chính số người biểu hiện bệnh và gen được phát hiện dễ dàng bằng kiểu hình.

+ Những người con đồng hợp mang gen lành (aa) có kiểu hình bình thường trong gia hệ mà bố hoặc mẹ có mắc bệnh là những người không mang gen bệnh, nên khi kết hôn với người lành không mang gen bệnh thì các thế hệ con cháu của họ 100% là lành, không bị di truyền gen bệnh. Trong gia hệ, gen bệnh bị giới hạn không lan truyền ở chi nhánh đó. Từ đây suy ra lời khuyên di truyền là: người lành có thể kết hôn với các người có kiểu hình lành trong gia đình có bệnh trội, họ sẽ có con cái lành không mang bệnh đó (ở những bệnh có độ thấm hoàn toàn).

+ Trong chọn lọc và tiến hóa của quần thể loài người, các gen trội quy định một bệnh trầm trọng hoặc một khuyết tật nặng nề thường bị quá trình chọn lọc tự nhiên đào thải khỏi quần thể vì người bệnh hoặc chết sớm trước tuổi thành niên, hoặc không kết hôn được nên không có điều kiện lưu truyền được gen bệnh cho thế hệ sau. Kết quả gen bệnh bị hạn chế nhanh và có thể bị đào thải sau ngay chính thế hệ đó. Các bệnh trội còn tồn tại và di truyền được qua nhiều thế hệ trong quần thể thường là các bệnh hoặc khuyết tật nhẹ, không trầm trọng; nếu là bệnh nặng thì thường có tuổi biểu hiện bệnh muộn, nên khi thành niên, bệnh chưa biểu hiện, họ vẫn có cơ hội kết hôn và di truyền gen bệnh cho thế hệ sau.

+ Trên thực tế trong quần thể loài người vẫn gặp các bệnh trội trầm trọng và các khuyết tật trội nặng nề với một tần suất nhất định nào đó. Những người mang bệnh tật này thường do kết quả của các đột biến gen trội mới nảy sinh.

+ Tần suất xuất hiện của các đột biến chung là khoảng 5×10^{-6} nhưng ở bệnh trội chỉ đòi hỏi có một đột biến ở một trong hai alen nguồn bố hoặc mẹ nên tần suất kỳ vọng khoảng 1/100000 trẻ sơ sinh sẽ có mang một đột biến mới đối với mỗi locus gen bất kỳ nào đó.

+ Đối với người bị bệnh hoặc khuyết tật do đột biến trội mới nảy sinh thì bố mẹ của họ là bình thường về mặt lâm sàng vì đột biến trội chỉ mới nảy sinh trong quá trình giảm phân tạo tế bào sinh dục ở cơ thể bố hoặc mẹ người ấy mà thôi. Tuy vậy, cá thể mắc bệnh do đột biến trội sẽ di truyền bệnh cho 50% số con của họ nếu đột biến này không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của người bệnh.

+ Cần lưu ý rằng trước khi kết luận về một bệnh nhân mang rối loạn di truyền trội có bố mẹ và anh em ruột không bị bệnh là người bệnh do đột biến mới nảy sinh thì cần xem xét các khả năng khác có thể xảy ra là:

- * Gen có thể được di truyền từ một trong hai bố mẹ nhưng vị thân sinh ấy là người có độ biểu hiện rất thấp hoặc người mang gen có tính thấm không hoàn toàn.

- * Hiện tượng gen có nguồn gốc ngoài hôn thú có thể xảy ra trong xã hội, thí dụ trong các nghiên cứu ngẫu nhiên ở các trẻ em Mỹ thấy có khoảng 5% có mang gen nguồn gốc bố ngoài hôn thú.

Hầu hết các bệnh do rối loạn di truyền alen trội NST thường có hai đặc điểm đặc trưng mà các hội chứng di truyền alen lặn không có:

- * Sự biểu hiện bệnh muộn.

- * Tính biến thiên lớn trong biểu hiện lâm sàng.

Thí dụ ở bệnh múa giật Huntington hoặc bệnh thận đa nang ở người trưởng thành thì gen đột biến có ngay từ thời kỳ mang thai nhưng vẫn không có các biểu

hiện lâm sàng ở thời kỳ niên thiếu, tới tận tuổi trưởng thành hoặc về già mới biểu hiện bệnh.

Một ví dụ điển hình về tính biến thiên lớn trong biểu hiện lâm sàng là hội chứng loét ống tiêu hóa – u nhiều tuyến nội tiết: các bệnh nhân trong cùng một gia đình được di truyền loại gen bệnh như nhau nhưng kết quả biểu hiện lâm sàng khác nhau: có người biểu hiện ở kiểu hình là bệnh loét miệng nổi, có người là giảm glucose huyết, sỏi thận, đa u mỡ ở da, bán manh hai thái dương... do đó việc nhận biết ra rằng các thành viên gia đình này cùng mang một gen bệnh như nhau là tương đối khó khăn.

Cũng cần có ý niệm rằng bệnh do đột biến alen trội thường gây bất thường các loại protein điều hòa các con đường chuyển hóa phức tạp hoặc các protein cấu trúc.

– Một số bệnh, tật di truyền alen trội nhiễm sắc thể thường ở người:

Hơn 4458 bệnh di truyền alen trội đã được phát hiện.

Thường gặp một số bệnh di truyền alen trội sau:

+ Hội chứng Marfan (hội chứng tay vượn):

Kiểu hình: chân và tay phát triển dài ra, đặc biệt ngón tay phát triển rối loạn rất dài và thuộc dạng ngón nhện. Gen có tính đa hiệu, gây nên cả sự hủy hoại thủy tinh thể, phình động mạch chủ và tăng các thoát vị, trật khớp, rối loạn sự phát triển hệ xương, tim.

Nhiều đột biến mới nảy sinh trong các tế bào sinh dục của các ông bố có tuổi tương đối cao, tạo nên hiện tượng “hiệu quả tuổi bố”. Thí dụ ở hội chứng Marfan là 37 tuổi.

Di truyền: đột biến đã được xác định do đột biến gen fibrillin trên NST số 5. Hơn 100 đột biến đã được phát hiện ở các bệnh nhân Marfan. Hầu hết là các đột biến sai nghĩa, các đột biến vô nghĩa, đột biến khung cũng được phát hiện, hay gặp ở exon 24 – 32.

Hội chứng Marfan di truyền trội NST thường. Tỷ lệ xấp xỉ 1/10000 đến 1/20000 ở châu Âu, Bắc Mỹ.

+ Bệnh Huntington:

Kiểu hình: có sự thoái hóa của tế bào thần kinh – run lấy bẫy thân hình và tay chân, tiến triển hủy hoại dần thần kinh dẫn đến hư hỏng chức năng gây động kinh dẫn đến chết.

Bệnh thường biểu hiện muộn, hơn 70% bệnh nhân biểu hiện bệnh ở tuổi 31 – 60 (có trường hợp bệnh biểu hiện ở tuổi 80) nên thường di truyền gen bệnh cho thế

hệ sau vì đã có cơ hội lập gia đình, có con cái. Chỉ 6,5% biểu hiện trước 25 tuổi. Bệnh có thể phát hiện sớm ở 2 tuổi.

Di truyền: bệnh múa giật Huntington do alen trội trên NST số 4 quy định.

Janmes Gussella (1983) và cộng sự đã xác định vị trí gen ở nhánh ngắn NST số 4 (4p16.3). Mười năm sau với phương pháp giải trình tự ADN đã xác định: ở người bình thường bộ 3 mã hóa CAG được nhắc lại từ 11 – 35 lần, người bị Huntington có từ 36 – trên 100 lần nhắc lại.

Tỷ lệ bệnh Huntington xấp xỉ 1/20000 ở châu Âu.

+ Bệnh u xơ thần kinh: do alen trội trên NST số 17 (17q2.2) chi phối, là bệnh mạn tính, đặc trưng bởi sự tạo thành nhiều u của các nhánh thần kinh. Các u khu trú ở bất kỳ cơ quan nào và mô nào, kể cả ở hệ thần kinh trung ương, nhưng thường gặp ở ngoài da dưới dạng mụn cóc kèm theo lông mọc dài, chậm phát triển về thể chất và trí tuệ.

+ Bệnh cận thị: có những trường hợp bệnh cận thị phát sinh do ảnh hưởng của môi trường (phải nhìn gần) nhưng cũng có trường hợp bệnh cận thị do di truyền trội rõ rệt. Có nhiều gia đình bố mẹ bị cận thị, các con hầu hết bị cận thị.

+ Bệnh tăng cholesterol máu có tính chất gia đình (Familial hypercholesterolaemia):

Đột biến di truyền alen trội nhiễm sắc thể thường, gen đột biến nằm trên nhánh ngắn NST số 19 (19p13.2). Đối với bệnh tăng cholesterol có tính chất gia đình có hơn 200 đột biến. Gen bình thường này tạo ra protein có vai trò như một receptor đối với sự vận chuyển LDL (Low density lipoprotein). Do đột biến dẫn đến sự bất thường số lượng, hoặc cấu trúc receptor này dẫn đến mức tăng LDL và cholesterol trong máu. Có thể phát hiện bệnh với phương pháp phân tích ADN phát hiện gen đột biến.

Tần số bệnh 1/500.

+ Bệnh thận đa nang ở người lớn (Adult polycystic kidney disease):

Bệnh di truyền alen trội nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen trên NST số 16 hoặc NST số 14.

+ Bệnh loạn sản sụn (Achondroplasia):

Kiểu hình: ngắn xương chi nhưng chiều dài thân bình thường. Trán dô, mũi gầy, chiều cao trung bình 132 cm ở nam, 123 cm ở nữ; chỉ số IQ bình thường.

Di truyền alen trội NST thường, độ thâm hoàn toàn.

Tần số: 1/15.000 – 77.000 trẻ sinh ra sống, 80 – 90% bệnh nhân do đột biến mới.

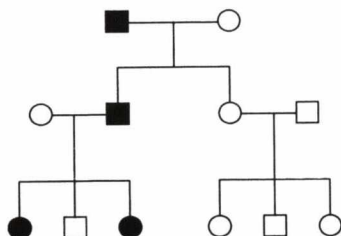
+ Bệnh u nguyên bào võng mạc (Retinoblastoma): bệnh phổ biến ở trẻ em với tần số 1/20000.

Di truyền: người ta đã xác định gen nằm trên NST số 13 (13q14). Đến năm 1980, với phương pháp phân tích ADN đã xác định chức năng của gen liên quan đến vấn đề phosphoryl và phân bào. Bệnh di truyền alen trội NST thường với tính thấm 90%.

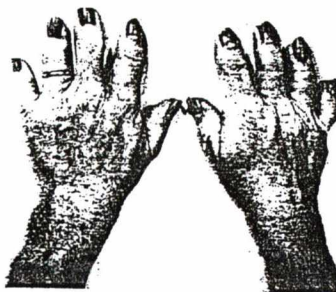
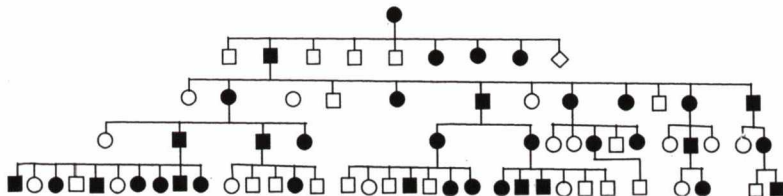
Ngoài các bệnh kể trên, còn khá nhiều bệnh di truyền trội khác nữa như đục nhân mắt, răng nâu không men, u thượng thận, da vẩy nến, polip ruột già, hội chứng Waardenburg...

- Một số tật do alen trội nhiễm sắc thể thường chi phối

+ Tật dính ngón: một số ngón tay hoặc ngón chân dính vào nhau, có thể chỉ dính ở phần mềm hoặc dính cả phần xương. Tật này thường gặp dính ở ngón ba và ngón bốn của bàn tay, ngón hai và ngón ba của bàn chân. Cũng có thể dính các ngón khác.



Hình 6.2. Gia hệ có tật thừa ngón



Hình 6.3. Gia hệ tật ngắn ngón

+ Tật thừa ngón và tật ngắn ngón: tật thừa ngón biểu hiện bằng ngón thừa ở gần ngón cái hoặc gần ngón út của bàn tay hoặc bàn chân. Ngón thừa (ngón thứ sáu) có thể là cả ngón hoặc chỉ là một mẫu ngón. Tật ngắn ngón do đốt giữa hoặc đốt ba hoặc đốt một bị ngắn.

– Di truyền alen trội không hoàn toàn (Di truyền trung gian)

Ở người cũng thường gặp nhiều bệnh và tính trạng mà sự biểu hiện của alen trội ra kiểu hình theo kiểu trội không hoàn toàn, biểu hiện tính chất trung gian giữa kiểu hình của alen này và alen kia.

Đặc điểm: trong quần thể có ba kiểu gen và ba kiểu hình tương ứng với ba kiểu gen đó, trong đó người mang kiểu gen đồng hợp trội có tính trạng hoặc bệnh được biểu hiện rõ rệt hơn người mang kiểu gen dị hợp. Vì vậy với các bệnh di truyền trung gian trong quần thể có ba loại kiểu hình là không bị bệnh (lành) bị bệnh thể nhẹ và bị bệnh thể nặng, từ kiểu hình nhận biết được kiểu gen của người bệnh.

Trong các bệnh di truyền trội không hoàn toàn ở người thì gen bệnh trội như có đặc tính định lượng mức độ biểu hiện nặng nhẹ của bệnh: người bệnh dị hợp tử hay còn gọi là di truyền liều đơn – vì chỉ mang một alen bệnh còn alen kia là lành nên mức độ biểu hiện bệnh là nhẹ hoặc trung bình; Người bệnh đồng hợp tử – hay còn gọi là di truyền liều kép – vì nhận cả hai alen bệnh từ bố và mẹ nên mức độ biểu hiện bệnh trầm trọng. Ngoài đặc điểm này, di truyền trội không hoàn toàn có những đặc điểm tương tự như trội hoàn toàn.

Một thí dụ về bệnh di truyền trội không hoàn toàn :

Bệnh tạo xương bất toàn: gen bệnh gây khiếm khuyết trong tạo collagen từ đó dẫn tới các rối loạn tổn thương các xương và mô liên kết. Dây chằng, gân và chất nền xương bị biến đổi nặng làm tăng tính giòn xương, xương dễ gãy tạo nên các dị dạng ở thân và các chi. Bệnh di truyền trội không hoàn toàn nên ở người bệnh đồng hợp tử có các triệu chứng đầy đủ là có dị dạng thân mình và tay chân do các gãy xương đơn thuần, củng mạc màu xanh nhạt, điếc, răng nâu, da mỏng. Người bệnh dị hợp tử vì chỉ mang một gen bệnh nên chỉ biểu hiện một hoặc vài triệu chứng: hoặc chỉ biểu hiện củng mạc xanh, hoặc kèm theo giòn xương, hoặc biểu hiện răng nâu hoặc có khi có kiểu hình bình thường.

– Di truyền đồng trội (di truyền trội tương đương)

Có những tính trạng ở người sự biểu hiện ra kiểu hình của hai alen cùng là trội và tương đương nhau nên ở cơ thể dị hợp tử cả 2 alen cùng thể hiện hoàn toàn tính chất của mình ra kiểu hình chứ không thể hiện tính chất trung gian. (Xem phần di truyền nhóm máu).

Ví dụ : hệ nhóm máu ABO (ABH), Kell, MNSs,...

2.1.1.2. Di truyền alen lặn trên nhiễm sắc thể thường

Bảng 6.2. Sáu khả năng có thể xảy ra về sự di truyền một alen bệnh lặn

1	4
P: AA (lành) x AA (lành) F: AA lành	P: AA (lành) x aa (bệnh) F: Aa lành mang gen bệnh
2	5
P: AA (lành) x Aa (lành) F: 1 AA : 1 Aa 1 lành : 1 lành mang gen bệnh	P: Aa (lành) x aa (bệnh) F: 1 aa : 1 Aa 1 bệnh : 1 lành mang gen bệnh
3	6
P: Aa (lành) x Aa (lành) F: AA : Aa : Aa : aa 1 lành : 2 lành mang gen bệnh: 1 bệnh	P: aa (bệnh) x aa (bệnh) F: aa bệnh

Trong quần thể người, đối với bệnh tật di truyền alen lặn thì khả năng 3 là hay gặp nhất.

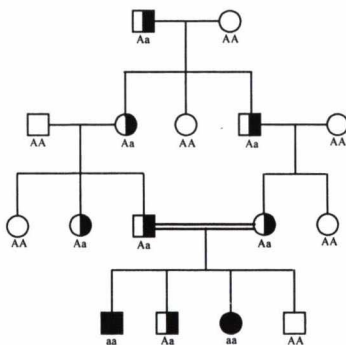
– Tính chất đặc điểm

Các bệnh, tật di truyền alen lặn NST thường có các tính chất đặc điểm chính như sau:

+ Trong quần thể cũng có ba kiểu gen là AA, Aa, aa và chỉ có hai kiểu hình là lành hoặc mắc bệnh. Kiểu hình bệnh do alen lặn quy định chỉ biểu hiện trên lâm sàng khi cơ thể là đồng hợp tử mang cả hai alen lặn (aa).

+ Vì alen lặn nằm trên một trong 22 NST thường nên cả hai giới nam và nữ đều có thể mắc bệnh và có khả năng như nhau trong việc di truyền gen bệnh và bệnh cho các con trai và gái của họ.

+ Bệnh có thể xảy ra không liên tục, ngắt quãng qua các thế hệ và bệnh xảy ra lẻ tẻ, có tính chất gia đình, không rõ tính chất dòng họ. Tỷ lệ cá thể mắc bệnh thường thấp, dưới 50%, hay gặp 25%.



Hình 6.4. Gia hệ điển hình của di truyền alen lặn NST thường (Bệnh bạch tạng)

Trong quần thể ngoài khả năng 1 và 4 là phổ cập, khi xét về gen bệnh thì khả năng thường gặp là hai người dị hợp tử kết hôn với nhau. Vì vậy trong lâm sàng thường thấy:

Người bệnh thường là con của hai bố mẹ đều có kiểu hình bình thường (đều là người dị hợp tử). Tỷ lệ bị bệnh trong số anh chị em ruột đương sự là khoảng 25%.

+ Các con của người bệnh lặn tuy có kiểu hình bình thường nhưng luôn luôn là những người dị hợp tử mang gen bệnh lặn.

+ Người dị hợp tử (còn gọi là người mang gen) rất khó phát hiện vì các tính chất do gen lặn quy định hoặc không hoặc rất ít được biểu hiện ra bên ngoài. Người dị hợp tử thường có dấu hiệu về lâm sàng hoặc sinh học rất nhẹ, hoặc hoàn toàn không có dấu hiệu gì. Tuy vậy có thể phát hiện người dị hợp tử về một số bệnh di truyền lặn bằng các phương pháp sinh hóa.

+ Trong quần thể số người mang gen bệnh lặn lớn hơn số người mắc bệnh lặn rất nhiều vì những người dị hợp tử có kiểu hình bình thường nên có khả năng kết hôn, di truyền gen bệnh lặn cho các thế hệ sau, phát tán gen bệnh rộng rãi trong dòng họ và trong quần thể.

+ Sự kết hôn cận huyết hoặc kết hôn ở các quần thể cô lập làm tăng khả năng đẻ con bệnh và tăng tần số người mắc bệnh vì các gen lặn di truyền tiềm ẩn trong dòng họ hoặc quần thể cô lập dễ có cơ hội do kết hôn mà được tổ hợp lại cùng nhau, sinh ra con bị bệnh.

+ Nếu một người mắc bệnh lặn kết hôn với một người dị hợp tử thì một nửa số con cái của họ sẽ mắc bệnh, tạo một gia hệ giả như di truyền trội.

Với tần số đột biến tự nhiên là khoảng 5×10^{-6} , người mắc bệnh lặn do đột biến mới nảy sinh cần có cả 2 đột biến của cùng một gen ở cả hai phía bố mẹ nên xác suất xảy ra là vô cùng nhỏ. Ngược với di truyền trội, các đột biến gen lặn mới nảy sinh quy định các bệnh trầm trọng ở người thường không bị đào thải ngay khỏi cơ thể do áp lực chọn lọc mà còn qua giao phối được lan truyền rộng rãi, lúc đầu là trong dòng họ và tiếp sau đó là quần thể.

Các rối loạn di truyền lặn NST thường có các đặc điểm trái ngược với bệnh trội, về biểu hiện lâm sàng là “tính tương đối thống nhất” về các triệu chứng lâm sàng (điều này rất thuận lợi cho các bác sĩ trong việc phát hiện bệnh di truyền) và bệnh thường xuất hiện sớm trong cuộc đời, phổ biến là xuất hiện ở tuổi thiếu nhi (trong khi các bệnh di truyền trội gặp ở tuổi trưởng thành và người có tuổi).

Bệnh di truyền alen lặn thường gặp là đa số các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, các rối loạn enzym. Ở những bệnh này, người dị hợp tử thường khuyết hụt khoảng 50% một enzym bình thường nào đó nhưng do cơ chế tự điều chỉnh của cơ

thể, nên kiểu hình là bình thường, còn người đồng hợp tử thì sự khuyết hụt hoàn toàn enzym này vượt quá khả năng tự điều chỉnh của cơ thể nên con đường chuyển hóa bị rối loạn gây nên bệnh. Cũng vì vậy dẫn tới ứng dụng thực tế là có thể phát hiện hoặc xác định người dị hợp tử bằng phương pháp sinh hóa, đo hoạt độ của các enzym để cho lời khuyên di truyền về việc kết hôn, sinh con...

– Một số bệnh tật di truyền alen lặn nhiễm sắc thể thường

Hơn 1730 bệnh di truyền lặn đã được phát hiện.

Sau đây là một số ví dụ về bệnh di truyền alen lặn NST thường.

+ Bệnh bạch tạng

Kiểu hình: sắc tố melanin làm cho da người và một số bộ phận có màu nâu hoặc đen. Ở người bị bạch tạng, do thiếu sắc tố melanin ở da, tóc và các mô nên da trắng bạc, tóc trắng hoặc màu vàng rơm, đồng tử màu xanh nhạt nhưng khi nắng lại có màu đỏ vì các mạch máu ở mạch mạc bị kích thích giãn ra. Mất thiếu sắc tố nên người bệnh sợ ánh sáng. Ở người bệnh đồng hợp lặn (aa) cơ thể không sản xuất được enzym tyrosinase là enzym cần thiết cho sự tổng hợp melanin.

+ Bệnh Agammaglobulinemia (Bruton type)

Kiểu hình: thiếu các huyết thanh miễn dịch.

Thiếu globulin miễn dịch trong huyết thanh, dễ bị nhiễm trùng ngay sau khi sinh.

Di truyền: do đột biến gen Bruton – agammaglobulinemia tyrosin kinase.

Cơ chế di truyền, liên kết NST X hoặc di truyền alen lặn NST thường. Tần số 1/10.000.

Có thể chẩn đoán trước sinh bằng nghiên cứu miễn dịch ở máu thai nhi.

+ Bệnh xơ nang (Cystic fibrosis: CF) là một trong những bệnh phổ biến ở Bắc Mỹ, tần số 1/2000 trẻ sơ sinh.

Kiểu hình: có sự tăng nồng độ natri và chloride ở mồ hôi, người ta thường dùng test này trong chẩn đoán bệnh, tình trạng thiếu dịch tụy và viêm phổi mạn tính chiếm 85 – 90%: tụy không có khả năng tiết ra enzym tiêu hóa dẫn đến suy dinh dưỡng mạn tính, bệnh nhân bị viêm phổi mạn tính do phổi chứa đầy các dịch nhầy.

Di truyền: bệnh xơ nang (CF) được phát hiện đầu tiên năm 1938, gen gây bệnh CF được xác định trong bản đồ gen vào năm 1985. Gen nằm ở NST số 7 nhánh dài (7q22) – gồm 250 Kb (250.000 cặp base), gồm 27 exon. Phân tích trình tự ADN đã phát hiện hơn 900 đột biến khác nhau tại locus gen CF. Hầu hết là mất 3 cặp base, kết quả mất phenylalanin tại vị trí 508 của protein điều hòa CFTR: (cystic fibrosis transmembrane regulator).

Ngoài ra còn thường gặp nhiều bệnh di truyền alen lặn như bệnh da vảy cá, tâm thần phân liệt, điếc bẩm sinh, động kinh di truyền. Đặc biệt là đa số các bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có tính chất di truyền lặn. Ví dụ các bệnh phenylketon niệu, galactose huyết, không dung nạp fructose, các bệnh tích glycogen.

2.1.2. Di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới

Nhiễm sắc thể X có kích thước khá lớn, trên NST X có các gen kiểm soát sự tổng hợp các yếu tố quyết định cho sự biệt hóa, sự trưởng thành và sự thực hiện chức năng của buồng trứng và còn có các gen ức chế tinh hoàn, gen biệt hóa tinh hoàn. Ngoài các gen kiểm soát giới tính NST X còn chứa nhiều gen khác kiểm soát các tính trạng khác không thuộc về giới tính tạo ra hiện tượng di truyền liên kết NST X.

Nhiễm sắc thể Y có kích thước nhỏ, mang các gen biệt hóa tinh hoàn, trưởng thành tinh hoàn, chức năng tinh hoàn. Ngoài ra, còn có một số ít các gen khác không liên quan giới tính tạo ra hiện tượng di truyền liên kết Y.

Ở người, đại đa số các gen nằm trên NST X đều không có alen tương đồng trên NST Y.

Các bệnh liên kết giới đã được phát hiện từ lâu. Năm 1777 phát hiện bệnh mù màu không phân biệt màu lục màu đỏ. Bệnh Hemophilia được phát hiện vào năm 1793. Cuối thế kỷ 19 biết thêm bệnh mù ban đêm, giạt nhãn cầu...

Đến năm 1998, 495 bệnh liên kết NST X đã được phát hiện.

2.1.2.1. Di truyền liên kết nhiễm sắc thể X

– Đặc điểm chung của di truyền alen trội và di truyền alen lặn liên kết NST X

Một dấu hiệu rất đặc trưng của tất cả các tính trạng và bệnh tật di truyền liên kết NST X (trội và lặn) là không có sự di truyền từ nam sang nam vì con trai luôn chỉ nhận NST Y từ bố.

Thuật ngữ “di truyền trội” hoặc “di truyền lặn” liên kết NST X là nhằm chỉ sự biểu hiện của gen trên NST X trong mối quan hệ alen ở nữ giới vì tế bào cơ thể nữ chứa hai NST X, do đó sự biểu hiện ra kiểu hình có thể theo cơ chế trội hoặc lặn tùy tương quan giữa alen đột biến gây bệnh với alen bình thường tương ứng ở cơ thể nữ.

Ở nam giới, tế bào mang cặp NST giới XY mà trên NST X chứa rất nhiều gen không có alen tương ứng trên Y. Gen trên NST X tồn tại ở dạng không có alen tương ứng nên alen bệnh trên NST X luôn biểu hiện dù alen đó được coi là “alen trội” hay “alen lặn” ở cơ thể nữ.

Bố và mẹ có vai trò khác nhau trong sự di truyền gen bệnh và bệnh cho con thuộc giới nam và giới nữ: gen bệnh trên NST X từ bố luôn chỉ di truyền cho con gái; con trai bị di truyền gen bệnh từ NST X từ nguồn mẹ.

– Đặc điểm di truyền alen lặn liên kết nhiễm sắc thể X

Sáu khả năng có thể xảy ra của di truyền alen lặn liên kết NST X không có alen tương ứng trên Y quy định:

+ Bố lành kết hôn mẹ lành đồng hợp tử ($X^AY \times X^AX^A$) sinh ra các con trai và gái đều lành.

+ Bố lành kết hôn mẹ kiểu hình lành nhưng là người dị hợp tử mang gen bệnh: ($X^AY \times X^AX^a$) có thể sinh ra các con theo tỷ số: 1 con gái lành, 1 con gái lành mang gen bệnh, 1 con trai lành, 1 con trai bị bệnh.

+ Bố lành kết hôn mẹ bệnh ($X^AY \times X^aX^a$): có thể sinh ra các con gái đều có kiểu hình lành và mang gen bệnh, các con trai đều bị bệnh.

+ Bố bệnh kết hôn mẹ lành (đồng hợp tử) ($X^aY \times X^AX^A$) con gái đều có kiểu hình lành và mang gen bệnh và các con trai đều lành.

+ Bố bệnh kết hôn mẹ kiểu hình lành mang gen bệnh ($X^aY \times X^AX^a$) có thể sinh ra các con theo tỷ số 1 con gái bệnh: 1 con gái lành mang gen bệnh: 1 con trai bệnh: 1 con trai lành.

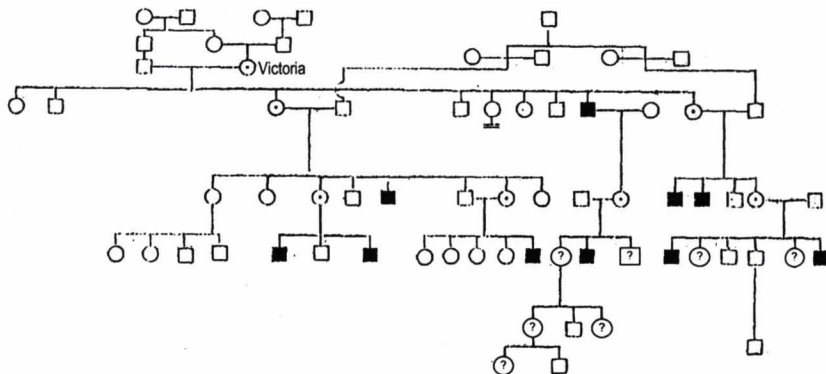
+ Bố bệnh kết hôn mẹ bệnh: ($X^aY \times X^aX^a$) sinh ra các con trai và con gái đều bị bệnh.

Tuy vậy, trong quần thể người ngoài khả năng 1 là phổ cập, xét về gen bệnh thì khả năng 2 là hay gặp nhất rồi tới khả năng 4. Khả năng 5 thường chỉ xảy ra trong kết hôn cận huyết.

Con bị bệnh hoặc mang alen bệnh ngoài các khả năng do bố, mẹ đã mang sẵn alen lặn đột biến trên NST X di truyền cho, có một số trường hợp là do đột biến mới phát sinh trong quá trình phát sinh giao tử ở bố hoặc ở mẹ.

Dạng điển hình của gia hệ bệnh di truyền lặn liên kết NST X là hình ảnh “di truyền nghiêng”: một người đàn ông bị bệnh thì họ thường có các cháu trai là con của các chị gái và em gái của mình bị bệnh, tuy các chị gái và em gái của ông ta có kiểu hình bình thường (bệnh xuất hiện trong gia hệ ở các cậu – cháu hoặc bác trai – cháu).

Bệnh di truyền alen lặn liên kết NST X thường gặp nhiều người bệnh là thuộc giới nam; người bệnh là nữ đồng hợp tử rất hiếm gặp, chỉ xảy ra khi có kết hôn cận huyết ở dòng họ có lưu truyền gen bệnh hoặc kết hôn ở các quần thể cô lập (khi cả chồng và vợ đều mắc bệnh, hoặc chồng mắc bệnh và vợ là dị hợp tử mang gen bệnh mới sinh ra con gái bị bệnh).



Hình 6.5. Một gia hệ của một bệnh di truyền alen lặn liên kết NST giới X
Gia hệ bệnh Hemophilli A
 (người mang gen bệnh đầu tiên trong gia hệ này là nữ hoàng Victoria)

Trong quần thể thường gặp các trường hợp ông ngoại bị bệnh qua con gái mình di truyền bệnh cho 50% cháu ngoại trai, và di truyền gen bệnh cho 50% cháu ngoại gái, tạo kiểu bệnh “di truyền theo dòng họ ngoại” ở các bệnh nhân nam.

Nếu mẹ bị bệnh thì 100% con trai đều bị bệnh do mẹ di truyền cho và các con gái đều là người mang gen bệnh.

Nếu một ông bố bị bệnh thì tất cả các con gái đều là người mang gen bệnh và ông bố này không thể truyền bệnh và gen bệnh cho con trai.

Nếu người đàn ông có kiểu hình bình thường không bị bệnh thì không thể truyền bệnh cho các con trai và gái của mình, nhưng một người phụ nữ có kiểu hình bình thường có thể là người dị hợp tử mang gen bệnh, sẽ di truyền gen bệnh cho 50% số con gái và gây bệnh cho 50% số con trai.

Các đột biến gen lặn liên kết NST X nếu nảy sinh trong quá trình tạo giao tử ở nam giới thì qua thụ tinh đi vào các thế hệ con, cháu thuộc giới nữ, sẽ lưu truyền, lan rộng dần trong dòng họ và quần thể mà chưa chịu áp lực chọn lọc vì tồn tại ở dạng dị hợp tử không biểu hiện ra kiểu hình. Chỉ khi gen lặn đã lan rộng đạt tới một tần số gen cao xác định để trong kết hôn ngẫu nhiên, hai cá thể dị hợp tử kết đôi, sinh con bệnh, lúc đó gen bệnh mới chịu áp lực của chọn lọc, tùy theo mức độ trầm trọng, mức độ thích ứng sinh học mà được di truyền tiếp tục một phần đào thải ngay sau thế hệ đó.

Ngược lại nếu đột biến này mới nảy sinh trong quá trình tạo giao tử ở người mẹ thì qua thụ tinh đi vào hợp tử XY sẽ biểu hiện ngay thành kiểu hình bệnh ở con trai và chịu ngay áp lực chọn lọc ở chính thế hệ mang đột biến mới nảy sinh

đó; nếu đi vào hợp tử XX thì qua các con cháu giới nữ cũng di truyền tiềm tàng với thời gian dài trong quần thể.

Đặc điểm về biểu hiện lâm sàng của bệnh do gen đột biến lặn liên kết NST X là ở phụ nữ dị hợp tử mang gen đột biến lặn có thể là có kiểu hình bình thường nhưng cũng có thể có các biểu hiện bệnh ở mức độ nhẹ, trung bình, thậm chí nặng. Ví dụ trong số các bà mẹ của những cậu bé bị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne do alen lặn liên kết NST X chỉ phối có những bà mẹ có kiểu hình bình thường và có bà mẹ biểu lộ nhược cơ, phì đại chi, có một số bà mẹ lượng CK (creatine kinase) tăng hơn so với người không mang alen bệnh... Nguyên nhân là do một trong hai NST X trong tế bào cơ thể nữ đã bị bất hoạt hóa từ giai đoạn sớm trong phát triển phôi sau đó cứ theo phân bào nhân lên, tạo cơ thể ở dạng khảm giữa các tế bào có NST X mang alen lành và tế bào có NST X mang alen bệnh lặn với các tỷ lệ khác nhau vì sự bất hoạt ở nhóm tế bào phôi ban đầu là ngẫu nhiên.

– Một số bệnh tật di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X:

+ Các bệnh mù màu lục, mù màu đỏ: trong quần thể người bệnh mù màu lục, mù màu đỏ gặp trong khoảng 7–9% trong giới nam ở người da trắng và xấp xỉ 1% trong giới nữ.

+ Bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase: có tần số bệnh là 24% ở phụ nữ da đen.

+ Bệnh Hemophilia A. với tỷ lệ 1/5000 – 10000 nam trên toàn thế giới.

Bệnh phát hiện đầu tiên ở nữ hoàng Victoria (1917) là người mang gen hemophilia đã truyền gen đó cho con trai và con gái, những người con này truyền bệnh cho một số thành viên của hoàng gia Đức, Nga...

Di truyền: gen quy định yếu tố VIII nằm trên nhánh dài NST X kích thước 186 Kb, gồm 26 exon. Các đột biến thường xảy ra ở điểm CG, do đột biến, người bệnh thiếu yếu tố VIII có vai trò trong quá trình đông máu.

+ Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (Duchenne muscular dystrophy: DMD) được phát hiện năm 1868, tỷ lệ 1/3.500 nam. Các triệu chứng DMD có thể phát hiện sớm trước 5 tuổi. Do các tế bào cơ bị hủy hoại nên enzym creatine kinase (CK) tăng. Định lượng CK trong máu tăng cao trên 20 lần so với người bình thường.

Nhiều bệnh khác có tần số gặp thấp hơn: hemophilia B, đái tháo đường khởi phát nguồn gốc thận, hội chứng Lesch – Nyhan, bệnh tinh hoàn nữ tính hóa, bệnh Fabry, viêm võng mạc sắc tố nhãn cầu, mù ban đêm kèm cận thị, giạt nhãn cầu...

– Tính chất đặc điểm của bệnh di truyền alen trội liên kết nhiễm sắc thể X

Trong sáu khả năng lý thuyết có thể xảy ra với bệnh di truyền trội liên kết NST giới X, ở quần thể người thường gặp hai trường hợp:

+ Bố bệnh x mẹ lành ($X^A Y \times X^A X^a$) sinh ra các con gái đều bị bệnh và các con trai lành.

+ Bố lành x mẹ bệnh ($X^a Y \times X^A X^a$) sinh ra các con theo tỷ lệ 1 con trai lành: 1 con trai bệnh: 1 con gái lành: 1 con gái bị bệnh.

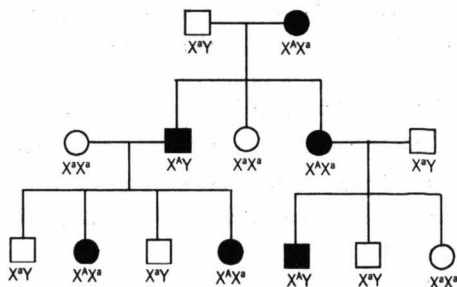
– Đặc điểm

Cả hai giới nam và nữ đều có thể bị mắc bệnh và đều có thể di truyền gen bệnh và bệnh cho thế hệ sau nhưng với tần số và khả năng khác nhau.

Tần suất của phụ nữ mắc bệnh khoảng gấp đôi so với số nam giới bị bệnh trong quần thể.

Khả năng truyền bệnh và gen bệnh: một phụ nữ mắc bệnh sẽ di truyền bệnh và gen bệnh cho 50% số con trai và 50% số con gái của mình.

Một người đàn ông mắc bệnh sẽ di truyền gen bệnh và bệnh cho tất cả các con gái của ông ấy nhưng không bao giờ di truyền gen bệnh và bệnh cho bất kỳ con trai nào của mình vì bố chỉ di truyền NST Y cho con trai và di truyền NST X mang gen bệnh cho con gái.



Hình 6.6. Một gia hệ điển hình của một bệnh di truyền alen trội liên kết nhiễm sắc thể giới X

Hội chứng nữ dị hợp mang alen bệnh trội thường biểu hiện một cách biến thiên hơn và nhẹ hơn so với sự biểu hiện ở nam vì ở nam chỉ chứa một NST X ở trạng thái hoạt động nên gen hoạt động biểu lộ hoàn toàn tính trạng của mình. Ngược lại ở nữ tế bào cơ thể chứa hai NST X, một trong hai NST X bị bất hoạt một cách ngẫu nhiên ở giai đoạn sớm của phôi. Khả năng bình thường khoảng 50% số tế bào phôi một NST X chứa alen bệnh trội bị bất hoạt không biểu hiện tính chất của bệnh trội, trở thành mất chức năng một cách lâu dài và toàn bộ các tế bào về sau xuất phát từ dòng các tế bào chứa alen trội trên X bất hoạt ấy cũng được di truyền tính chất bất hoạt của NST X ấy và gen bệnh trội trên nó. Như vậy mỗi phụ nữ là “một cơ thể khảm sinh lý” khoảng 50% tế bào lành và 50% tế bào bệnh, nên sự biểu hiện bệnh nhẹ hơn cơ thể nam giới với 100% các tế bào đều mang alen bệnh hoạt động. Tuy vậy do sự bất hoạt NST X ngẫu nhiên giữa hai NST X nên tỷ lệ tế bào mang NST X chứa alen bệnh trội có thể là lớn hơn 50%

hoặc bé hơn 50% nên kiểu hình biểu hiện hội chứng từ nhẹ, trung bình, tới nặng một cách tương ứng.

– Một số bệnh di truyền alen trội liên kết nhiễm sắc thể X thường gặp:

Bệnh còi xương kháng vitamin D.

Đái tháo đường, nguồn gốc thận.

Bệnh thiếu men răng dẫn tới xỉn men răng.

Nhóm máu: Xg (a⁺).

Một số bệnh hiếm gặp di truyền alen trội liên kết NST X có hiệu quả gây chết thai ở các thai nam, tạo nên một dạng di truyền có đặc tính như sau:

+ Bệnh chỉ quan sát thấy ở các phụ nữ, dị hợp tử về gen đột biến.

+ Mẹ bị bệnh sẽ di truyền cho 50% số con gái (dưới dạng dị hợp tử vì nhận một alen lành trên NST X nguồn bố).

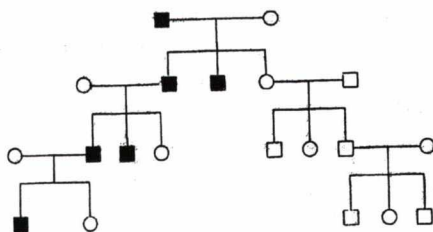
+ Các phụ nữ bị bệnh dị hợp tử có tần số sảy thai cao và các thai sảy là các thai nam mang alen bệnh (vì mẹ di truyền gen bệnh gây chết 50% số phôi nam).

+ Mọi người nam giới còn sống sót đều là không mang gen bệnh và không di truyền gen bệnh và bệnh trong quần thể.

+ Con của người bệnh nữ có tỷ lệ khoảng 1 con gái không bệnh: 1 con gái bệnh dị hợp tử: 1 con trai lành.

2.1.2.2. Di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới Y

Về lý thuyết thì có sự phân biệt sự di truyền các tính trạng, hoặc bệnh do gen liên kết NST X mà không có alen trên NST Y với những tính trạng hoặc bệnh do gen liên kết NST giới Y mà không có alen trên X, nhưng trên thực tế ở loài người thì cho đến nay người ta mới chỉ biết trên NST Y có chứa các gen



Hình 6.7. Gia hệ bệnh di truyền liên kết NST Y

cần thiết để xác định giới tính nam về sự biệt hóa trưởng thành và hoạt động chức năng của tinh hoàn, ngoài ra NST Y chứa rất ít các gen quy định các tính trạng khác. Số tính trạng hoặc khuyết tật đã biết do gen trên NST Y mà không có alen trên NST X quy định còn rất ít và di truyền từ bố sang con trai mang tính chất “dòng họ nội”, tất cả các con trai bị bệnh và tất cả con gái lành không bị bệnh. Tới năm 1998 đã biết được 27 gen liên kết NST Y.

Một số ví dụ về bệnh liên kết NST Y như bệnh dày sừng lòng bàn tay, tật nhiều lông mọc ở vành tai, bệnh da vảy cá nặng. Các bệnh này đều hiếm gặp.

Di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới Y một phần:

Gần đây trong khi xác định bản đồ gen của loài người đã xác định được một số nhỏ gen trên NST Y có vùng tương ứng trên NST X nằm ở vùng đầu mút các NST giới. Các gen này di truyền theo kiểu di truyền giả NST thường (pseudautosome), nhưng liên kết NST Y. Gen bệnh liên kết NST Y ở bố thì chỉ di truyền cho con trai nên người ta gọi là “di truyền liên kết giới một phần” Thí dụ gen chỉ phối kháng nguyên bề mặt tế bào MIC2 có MIC2 Y và MIC2 X.

2.1.3. Sự biểu hiện của các tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới và tính trạng bị hạn chế bởi giới

2.1.3.1. Tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới ở loài người

Loài người cũng như nhiều loài động vật bậc cao khác có hệ nội tiết rất phát triển, trong đó có các hormon sinh dục, có một số gen khi ở cơ thể nam trong quá trình tương tác với nội môi của cơ thể sẽ chịu ảnh hưởng tác động của các hormon sinh dục nam và khi ở cơ thể nữ thì chịu tác động của hormon sinh dục nữ nên sự biểu hiện ra kiểu hình của tính trạng là khác nhau ở hai giới: các alen có thể biểu hiện theo kiểu trội ở giới nam và theo kiểu lặn ở giới nữ hoặc ngược lại. Đó là các tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới. Các gen quy định các tính trạng này nằm trên NST thường bất kỳ nào trong số 22 cặp NST thường.

Ví dụ gen quy định tính hói đầu ở người (B), gen quy định ngón trở ngắn (F) ở người biểu hiện theo kiểu trội ở nam và lặn ở nữ.

Bảng 6.3. Kiểu gen và kiểu hình tính hói đầu và ngón tay ngắn

Kiểu gen	Kiểu hình		Kiểu gen	Kiểu hình	
	Ở nam	Ở nữ		Ở nam	Ở nữ
BB	Hói	Hói	FF	Ngón trở ngắn	Ngón trở ngắn
BB'	Hói	Không hói	FF'	Ngón trở ngắn	Ngón trở dài
B'B'	Không hói	Không hói	F'F'	Ngón trở dài	Ngón trở dài

Một số tính trạng sinh dục thứ cấp ở nam và nữ cũng là những tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới.

2.1.3.2. Tính trạng bị hạn chế bởi giới

Một số gen chỉ có thể biểu hiện ở một trong hai giới, hoặc chỉ biểu hiện ở nam, hoặc chỉ biểu hiện ở nữ do sự khác nhau về thành phần hormon nội môi hoặc do cấu tạo cơ thể khác nhau của nam và nữ.

Khi độ thấm của một gen ở một trong hai giới là bằng 0 thì tính trạng ấy là bị hạn chế bởi giới. Thí dụ tính trạng tiết sữa ở người chỉ thấy ở giới nữ.

2.1.4. Một số rối loạn di truyền kiểu Mendel thường gặp ở người trưởng thành

2.1.4.1. Một số rối loạn di truyền alen trội trên nhiễm sắc thể thường

Tăng cholesterol máu gia đình.	Hội chứng Noonan.
Hội chứng Marfan.	Bệnh u xơ thần kinh.
Chứng hồng cầu tròn di truyền.	Bệnh xơ não đa u.
Bệnh múa giật Huntington.	Bệnh cận thị
Bệnh tạo xương bất toàn.	Bệnh loạn sản sụn.
Ung thư da.	U nguyên bào võng mạc.

Bệnh thrombophilia di truyền.

Hẹp lỗ dưới động mạch chủ phì đại tự phát.

Chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền.

Tật dính ngón, tật thừa ngón và tật ngắn ngón.

2.1.4.2. Một số rối loạn di truyền alen lặn nhiễm sắc thể thường

Chứng câm điếc.	Bệnh xơ nang.
Bệnh bạch tạng.	Bệnh Wilson.
Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.	Sốt Địa Trung Hải gia đình.
Thiếu máu hồng cầu hình liềm.	Bệnh Gaucher.

Bệnh alpha – Bê ta = Thalassemia.

Tràn khí di truyền (khuyết hụt α_1 antitrypsin).

Bệnh Agamaglobulinemia.

Bệnh Mucopolysaccharidoses.

2.1.4.3. Một số rối loạn truyền alen lặn liên kết nhiễm sắc thể X

Bệnh Hemophilia.	Bệnh tinh hoàn nữ tính hóa/ nữ hóa có tinh hoàn.
Bệnh Fabry.	Bệnh u hạt mạn.
Bạch tạng mắt.	Mù màu lục, mù màu đỏ.

Bệnh khuyết hụt glucose – 6 Phosphat dehydrogenase.

Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne.

2.1.4.4. Rối loạn di truyền alen trội liên kết nhiễm sắc thể X

Bệnh còi xương giảm phosphat huyết kháng vitamin D.

Đái tháo nhạt.

Thiếu men răng.

2.1.4.5. Bệnh liên kết nhiễm sắc thể Y

Bệnh dày sừng lòng bàn tay.

Tật nhiều lông mọc ở vành tai.

Bệnh da vảy cá nặng.

2.1.4.6. Một số bệnh do có sự lặp lại 3 nucleotid nhiều lần

Ví dụ: bệnh Huntington CAG lặp từ 36 đến 100 lần hoặc hơn.

Bệnh thừa ngón, dính ngón (Synpolydactyly, syndactyly), GCG, GCT, GCA lặp 20 đến 25 lần.

Hội chứng Fragile X: CGG lặp 60 – 200 lần hoặc hơn.

2.1.4.7. Một số bệnh do tổn thương ở các locus khác nhau

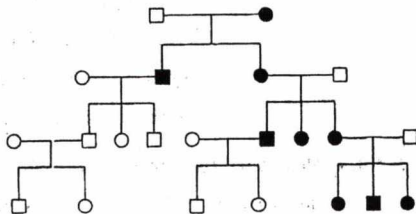
Ví dụ: bệnh sắc tố vồng mạc (Retinitis pigmentosa) được xác định ở các gen nằm trên 20 NST.

Bệnh ung thư đại tràng nằm trên NST số 2(2p,2q), NST số 3,7.

Bệnh Alzheimer có tính chất gia đình do các gen nằm trên NST 1, 12, 14, 19, 21...

2.1.5. Di truyền ty thể

Ở mỗi ty thể trong tế bào của người có một phân tử ADN vòng gồm 16569 cặp base. Số lượng của ty thể thay đổi tùy theo từng loại tế bào và tùy theo trạng thái của tế bào. ADN của ty thể được viết là mtDNA. ADN của ty thể cũng là phân tử ADN sợi kép, có dạng hình vòng một số tác giả gọi ADN của ty thể là NST số 25.



Hình 6.8. Gia hệ của bệnh do đột biến gen ở ty thể

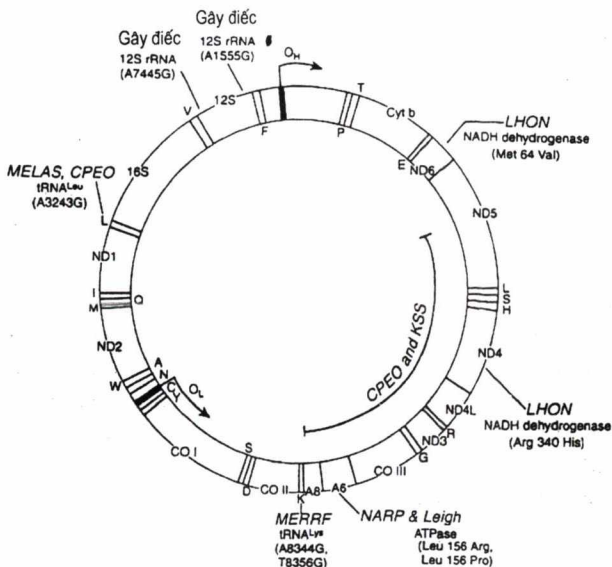
Hai mạch đơn hình vòng của ADN ty thể đều có mã hóa nhưng theo chiều ngược nhau. Mã ADN ty thể có một số trường hợp khác với mã chung (mã vạn năng). ADN của ty thể mã hóa cho 22 phân tử tARN; 2 phân tử rARN và 13 loại protein, enzym tham gia vào quá trình hô hấp tế bào.

Quy luật di truyền:

Di truyền theo dòng mẹ; mẹ di truyền tính trạng hoặc bệnh cho con trai và con gái; nhưng bố bị bệnh không di truyền cho thế hệ sau vì khi thụ tinh ty thể tinh trùng không vào noãn bào, trong hợp tử chỉ có các ty thể của noãn bào. Con nhận được ADN ty thể của mẹ ngẫu nhiên (xem hình 6.8) theo sự phân chia của tế bào chất.

ADN của ty thể có những dạng đột biến như ADN nhân tế bào. ADN của ty thể có tỷ lệ đột biến cao. Có 3 dạng đột biến được xác định:

- Đột biến sai nghĩa ở những gen mã hóa các protein của hệ thống phosphoryl – oxy hóa.
- Đột biến gen mã hóa tổng hợp tARN, rARN dẫn đến rối loạn quá trình tổng hợp protein của ty thể.
- Do mất Nu, lặp Nu dẫn đến cấu trúc lại các gen trong phân tử ADN ty thể.



Hình 6.9. Phân tử ADN ty thể của người

Chỉ ra những vị trí gen mã hóa 22 tARN; 2 rARN và 13 phân tử protein của hệ thống phosphoryl oxy hóa và một số bệnh thường gặp

Nhiều bệnh do đột biến ADN ty thể đã được phát hiện. Đa số các bệnh đó có liên quan đến thần kinh và cơ; đột biến mất đoạn ADN ty thể là loại đột biến phổ

biến nhất gây nên một nhóm hội chứng liệt mắt mạn tính tuần tiến (CPEO: Chronic Progressive External Ophthalmoplegia) trong đó có bệnh Kearns – Sayre, cơ chế của bệnh là do đột biến nên tổng hợp protein bất thường, thiếu hụt NADH – CoQ reductase và cytochrom oxydase; đột biến điểm dẫn đến bệnh thần kinh thị giác di truyền Leber (Leber's Hereditary Optic Neuropathy: LHON)... Bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (1 – 2%), bệnh Alzheimer, Parkinson... (xem hình 6.9)

Hầu hết các đột biến được phát hiện ở mARN do ty thể tổng hợp nên, trên mARN đã phát hiện 50 điểm đột biến, hơn 100 trường hợp mất đoạn và nhân đoạn. Đến năm 2000 có hơn 60 locus gen ty thể đã được xác định.

Một số bệnh do đột biến gen ở ty thể:

- Bệnh thiếu insulin gây đái tháo đường thường chiếm 1 – 2% trong tổng số người bị đái tháo đường thiếu insulin.

- Bệnh Kearner – Sayre.

- Bệnh điếc do mất đoạn.

- Bệnh Alzheimer do ty thể.

2.1.6. Di truyền hành vi – tính cách ở người

2.1.6.1. Khái niệm

Di truyền hành vi – tính cách ở người (behavior genetics) là một ngành của di truyền học loài người nghiên cứu các yếu tố di truyền làm cơ sở chi phối các dạng thức khác nhau bình thường và bất thường của hành vi, tính cách, tri giác, xúc cảm, cá tính, kỹ năng nhận thức ở người.

2.1.6.2. Phương pháp nghiên cứu

Dựa trên cơ sở bản chất nguyên nhân di truyền học chi phối ở các loại hành vi, tính cách bình thường và bất thường là khác nhau. Có thể do các đột biến các khiếm khuyết đơn gen trội, lặn trên nhiễm sắc thể thường hoặc giới chi phối; đột biến nhiễm sắc thể thường hoặc giới về số lượng hoặc cấu trúc chi phối; do nhiều gen phân ly độc lập chi phối hoặc đa nhân tố gồm nhiều yếu tố di truyền và môi trường tạo thành một phức hệ tương tác cùng chi phối.

Từ cơ sở trên, cần áp dụng các phương pháp nghiên cứu di truyền học thích hợp. Có thể là các phương pháp nghiên cứu di truyền học kinh điển như các phương pháp thống kê hiện tượng học (điều tra gia đình, phả hệ, nghiên cứu so sánh các cặp sinh đôi tương hợp và không tương hợp; điều tra thống kê tỷ lệ và tần số trong gia hệ và trong quần thể...); hoặc các phương pháp sinh học phân tử phù hợp để xác định cấu trúc gen đột biến, enzym hoặc hormon bất thường về cấu trúc và chức năng trong các cơ chế bệnh sinh.

2.1.6.3. Cơ sở di truyền một số hành vi tính cách ở người

Hành vi tính cách của người gồm nhiều loại tính trạng bị chi phối bởi nhiều cơ chế di truyền khác nhau, trong đó có những tính trạng di truyền đơn gen, có những tính trạng di truyền đa nhân tố. Các hành vi tính cách di truyền đa nhân tố thì trong phạm vi biểu hiện kiểu hình bình thường, do đây đa alen của từng gen và nhiều gen không alen tương tác nhau và tương tác với nhiều yếu tố môi trường cùng chi phối tạo nên một dãy kiểu hình biến thiên liên tục trong quần thể theo đường cong phân bố chuẩn Gauss-La Place. Tuy vậy các hành vi tính cách bất thường lớn lại thường có cơ sở di truyền do các sai sót đơn gen, do các đột biến đơn gen, đột biến nhiễm sắc thể gây ra, có trường hợp lại do nhiều yếu tố phối hợp gây nên. Một số hành vi tính cách bình thường và bất thường lớn mà xã hội quan tâm nhiều sẽ được trình bày dưới đây.

- Di truyền trí tuệ và các bất thường chậm trí tuệ – thiếu năng tâm thần

- Di truyền trí tuệ – Các biểu hiện kiểu hình của trí tuệ có cơ sở di truyền đa nhân tố do nhiều gen trên 23 cặp nhiễm sắc thể thường và giới chi phối (Nội dung chi tiết đọc ở chương di truyền đa gen – đa nhân tố ở người)

- Cơ sở di truyền của các dạng chậm trí tuệ – thiếu năng tâm thần thường gặp và các hành vi tính cách bất thường ở kiểu hình tương ứng.

Người chậm trí tuệ, thiếu năng tâm thần là người do nguyên nhân phát triển chưa đầy đủ về tâm thần trí tuệ nên bị bất lực không có khả năng thích nghi hòa nhập xã hội một cách độc lập.

Ở nhóm người trưởng thành thì những người có chỉ số trí tuệ (IQ) ≤ 69 hoặc tuổi tâm thần $\leq 7 - 10$ được xếp vào nhóm chậm phát triển tâm thần – chậm trí tuệ, thường chiếm 2% – 3% trong quần thể, trong đó đa số là thuộc nhóm chậm trí tuệ dạng nhẹ. Chỉ có khoảng 0,25% trong quần thể là người chậm trí tuệ dạng nặng (IQ ≤ 50) và trong số này thì nam chiếm tỷ lệ nhiều hơn (vì có một số dạng chậm trí tuệ do gen lặn liên kết NST X chi phối gây khuyết tật ở giới nam nhiều hơn).

Ngoại trừ một tỷ lệ nhỏ thiếu năng tâm thần – chậm trí tuệ do các nguyên nhân ngoại sinh như bị chấn thương não trước, trong và sau sinh, di chứng của viêm màng não, viêm não... còn lại đại đa số là do nguyên nhân di truyền.

- Một số dạng thiếu năng tâm thần – chậm trí tuệ do đột biến nhiễm sắc thể

- + Nhiều y văn đã công bố các dạng chậm trí tuệ, bất thường tâm thần gặp ở những bệnh nhân có rối loạn số lượng hoặc cấu trúc nhiễm sắc thể như ở các bệnh nhân trisomi 21, trisomi 22, trisomi 13, trisomi 4p⁺, monosomi 5p⁻, trisomi 9p⁺; monosomi 9p⁻; monosomi 18p⁻; nhiễm sắc thể vòng 21; nhiễm sắc thể vòng 22; 45, X; 47, XXX; 48, XXXX; 47, XXY; 48, XXXY; 48, XYY...

+ Hội chứng Down:

Do các bất thường ở não nên bệnh nhân Down có các khiếm khuyết tâm thần rất nặng nề – Chỉ số trí tuệ thấp IQ từ 20 – 60, đa số là từ 40 – 50, một số có thể học đọc và viết nhưng phần lớn không thể thực hiện được vai trò chức năng của mình với xã hội, sống lệ thuộc. Bệnh nhân trưởng thành có cả tính hỗn nhiên hoặc luôn rầu rĩ, ủ ê. Khả năng trí tuệ càng giảm dần khi tuổi tăng dần. Một số trường hợp có cơ hội có được bạn đời cũng giữ được quan hệ lâu dài.

+ Hội chứng Klinerfelter

Các triệu chứng tâm thần của bệnh nhân Klinerfelter thường là do thiếu hụt các sản phẩm androgen cần cho sự biểu hiện phát triển tính cách đàn ông đặc trưng. Trí tuệ thường suy giảm nhẹ IQ từ 88 đến 96 nhưng thường gặp các bất thường tâm thần nhẹ. Có điều tra cho thấy 1/3 số bệnh nhân Klinerfelter bị “loạn đọc” nặng, học tập khó khăn một phần do năng lực trí tuệ hạn chế, một phần do các vấn đề về hành vi tính cách, thường có hành vi gây gổ thụ động rồi lại rút lui. Khi nhỏ sống lệ thuộc mẹ – khi trưởng thành có thể cương tính, quan hệ giới tính thực tế rất hiếm, nếu có hoạt động giới thì cũng xảy ra ở tuổi muộn sau 40 tuổi, một số bệnh nhân có thể có hôn nhân bền vững. Các dạng Klinerfelter điển hình thể hiện là những người khó đáp ứng với các yêu cầu bình thường của cuộc sống, trường học và nghề nghiệp, khả năng hoạt động trong quan hệ xã hội và quan hệ giới suy kém.

+ Hội chứng Turner

Một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân Turner có chỉ số IQ thấp, khoảng 30% người Turner có $IQ \leq 70$, trong đó có tới 4% là chậm trí tuệ nặng ($IQ \leq 50$). Một số trẻ em Turner theo được cấp học phổ thông có kết quả song thường rất khó khăn để hiểu được môn toán đặc biệt là về đại số học, tính toán khó khăn. Tật “mù không gian” làm bệnh nhân khó phân biệt các hướng phải, trái. Thường chậm phát triển tâm thần dạng trưởng thành mà lại nhi hóa về tâm tính. Thường không có các hành vi tính cách chống đối như người XXY và XYY.

+ Hội chứng “3 nhiễm X”

Khoảng 10% bệnh nhân “3 nhiễm X” bị lên cơn động kinh. Khoảng 1% các bệnh nhân động kinh có kiểu nhiễm sắc thể 3X. Tỷ lệ người 3X bị mắc loạn tâm thần dạng như tâm thần phân liệt tăng cao gấp ba lần. Tần suất trẻ mới sinh “3X” khoảng 1:1000. Nhiều phụ nữ 3X khác có sự phát triển bình thường và trí tuệ bình thường, có gia đình và có con.

+ Hội chứng 47, XYY

Tỷ lệ người XYY phạm tội tăng cao nhiều lần trong các trung tâm tội phạm song nhiều nghiên cứu khác nhau đã xác nhận các phạm tội của người XYY là do

tâm thần dưới bình thường, trí tuệ thấp kém, không biết xử lý tình huống xã hội, phạm tội hầu hết là các vụ tấn công về quyền sở hữu. Hành vi hung dữ, hay tấn công được giải thích do số lượng nhiễm sắc thể Y tăng gấp đôi so với nam XY bình thường và so với nữ không có nhiễm sắc thể Y. Khả năng kiểm chế các lo lắng hoặc kiểm chế dục vọng kém, không kiểm soát được bản thân và góp phần làm tăng các hành vi bất thường.

– Nhiều bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh di truyền đơn gen, gen lặn nhiễm sắc thể thường, một số gen bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường, một số loại gen bệnh lặn liên kết nhiễm sắc thể X đều gây ra các khiếm khuyết chậm phát triển tâm thần, trí tuệ ở mức độ vừa hoặc nặng.

+ Gen bệnh lặn trên nhiễm sắc thể thường như bệnh phenyl-xeton niệu do tích lũy nhiều phenylalanin ở mô thần kinh gây tổn hại hệ thần kinh, gây trạng thái kích động, co giật tăng trương lực cơ, tăng phản xạ và là nguyên nhân của 1% – 2% các trường hợp chậm phát triển trí tuệ; bệnh Tay-Sachs (bệnh ngu dần – mù di truyền) do tích tụ gangliosit GM2 ở tế bào thần kinh dẫn tới rối loạn thần kinh cơ, mù tuần tiến, rối loạn tâm thần dẫn tới mất trí; một số dạng bướu cổ bẩm sinh suy tuyến giáp cũng gây chậm trí tuệ, bệnh porphirin cấp từng cơn cũng gây rối loạn tâm thần.

+ Nhóm các bệnh do gen lặn liên kết NST X gây chậm phát triển tâm thần trí tuệ các dạng trung bình và nặng chiếm tỷ lệ 1,8:1000 ở giới nam. Có tới trên 17 loại gen bệnh trong đó có các hội chứng Martin-Bell, Allen-Herndon-Dyldley, Renpenning, Lesh-Nyhan, Juberg-Marcidi...

Hội chứng Martin-Bell chiếm 1/2000–1/4000 trong giới nam. Ở các bệnh nhân nam xét nghiệm thấy có từ 2%–35% tế bào bạch cầu có vùng dễ gãy ở nhánh dài NST X (Xq27.3). Do sự khảm một trong hai NST X bất hoạt nên có những người nữ dị hợp tử mang gen bệnh lặn có biểu hiện chậm phát triển tâm thần, trí tuệ sút kém (khoảng 30%). Hội chứng Martin-Bell ở nam có các biểu hiện hình thái đặc trưng như tinh hoàn to, tai lớn hoặc thổng, trán và cằm nhô ra trước. Khi mới sinh có thể gặp kích thước đầu rộng và trọng lượng lúc sinh tăng cao. Chỉ số trí tuệ có thể thấp tới mức $IQ = 30$ song thường gặp các dạng IQ trong khoảng 50–60. Hay gặp các trường hợp bị nói lắp. Tần suất nam mang gen bệnh Martin-Bell thực tế lớn hơn 1/2000 vì tính thâm ở nam bán hợp tử là 80%, còn khoảng 20% mang gen mà kiểu hình không bệnh.

– Các nghiên cứu hàng loạt khác trong quần thể ở hàng loạt gia đình và các nghiên cứu về con sinh đôi, các số liệu tính toán nguy cơ kinh nghiệm cho thấy một tỷ lệ bệnh nhân chậm phát triển tâm thần trí tuệ có cơ sở di truyền đa nhân

tổ do sự hội tụ ngẫu nhiên của các tinh trùng và trứng chứa hệ nhiều gen không tốt về trí tuệ từ hai nguồn bố mẹ trong hợp tử, kết hợp với sự tương tác với các điều kiện môi trường thuận lợi hoặc không thuận lợi mà có biểu hiện chậm trí tuệ ở các mức độ khác nhau.

- **Hành vi tính cách lệch lạc bất thường trong quan hệ cộng đồng**

Có nhiều loại bệnh với các hành vi tính cách lệch lạc bất thường, bệnh lý trong mối quan hệ cá thể – cộng đồng có nguyên nhân sâu xa do các bất thường trong vật chất di truyền. Một số dạng rối loạn tâm thần trong các lĩnh vực nhận thức, cảm xúc, hành vi, trí giác và trí nhớ như loạn tâm thần thao cuồng, trầm uất, tâm thần phân liệt, mất trí nhớ, rối loạn tri giác hư giác – ảo giác, tình dục đồng giới... có thể do đột biến vật chất di truyền mới nảy sinh hoặc do di truyền từ bố hoặc mẹ. Các rối loạn vật chất di truyền gây bệnh có thể do các bất thường về số lượng hoặc cấu trúc NST hoặc do các gen bệnh di truyền trội, lặn hoặc liên kết giới. Ví dụ rối loạn NST ở các hội chứng Klinefelter (47, XXY), thể ba X (47, XXX), mất đoạn NST 18 (18q-) hoặc NST 18 vòng (r(18)).

2.2. Di truyền nhiều alen

Khái niệm – di truyền nhiều alen là dạng di truyền đơn gen trong đó sự quy định một tính trạng nào đó trong quần thể là do nhiều alen của một gen chi phối, tạo thành nhiều trạng thái tính trạng khác nhau ở kiểu hình tương ứng với các alen đó, nhưng trong mỗi cơ thể lưỡng bội thì chỉ có thể có hai trong số nhiều alen đó (xem phần di truyền nhóm máu).

2.3. Độ thấm và độ biểu hiện của gen

2.3.1. Độ thấm (penetrance)

Các cá thể có cùng một kiểu gen thì không phải tuyệt đối tất cả sẽ cùng có biểu hiện ra kiểu hình, có cá thể mà có kiểu gen về một tính trạng nào đó lại không được biểu hiện ra kiểu hình.

Độ thấm (còn gọi là mức ngoại hiện) là khả năng của một gen hoặc tổ hợp gen được biểu hiện ra kiểu hình ở bất kỳ mức độ nào. Độ thấm được tính trong các gia hệ và trong quần thể, là tỷ lệ tính theo % số cá thể mà một gen trội hoặc một đồng hợp tử lặn hoặc một tổ hợp gen biểu hiện ra kiểu hình.

Độ thấm lệ thuộc cả vào kiểu gen và vào các điều kiện môi trường ngoài.

Độ thấm là không hoàn toàn khi chỉ có dưới 100% các cá thể mang gen thuộc một kiểu gen nào đó biểu hiện trạng thái tính trạng đặc trưng của nó ra kiểu hình.

Một bệnh di truyền nào đó mà ở bệnh này có cá thể có kiểu gen bị bệnh nhưng không biểu hiện ra kiểu hình thì có thể nói đây là bệnh có độ thấm không hoàn toàn.

Ở các loại sinh vật phân tính, độ thấm của gen có thể giống nhau ở cả hai giới hoặc khác nhau ở mỗi giới, hoặc trong trường hợp cực đoan có thể là bị giới hạn ở giới này hoặc giới kia (gen bị giới hạn bởi giới) biểu hiện ra kiểu hình là một hoặc một số tính trạng bị giới hạn bởi giới.

Xét một gen cụ thể nào đó nếu trong số 100 cá thể mang gen chỉ có 82 cá thể biểu hiện được trạng thái tính trạng mà gen đó chi phối ra kiểu hình thì độ thấm là 82%, là thấm không hoàn toàn. Nếu trong 100 cá thể mang gen mà cả 100 cá thể đều biểu hiện được trạng thái tính trạng mà gen đó chi phối ra kiểu hình (dù cho mức độ biểu hiện là có khác nhau) thì độ thấm ở đây là hoàn toàn.

2.3.2. Độ biểu hiện (expressivity)

Một tính trạng mặc dù được “thấm”, được “ngoại hiện”, song có thể hoàn toàn khác nhau về độ biểu hiện trên các cá thể khác nhau. Độ biểu hiện là các mức độ về hiệu quả tạo ra ở kiểu hình của một gen thấm hoặc một tổ hợp gen thấm.

Độ biểu hiện có thể mạnh, trung bình, hoặc yếu có thể được mô tả theo số lượng hoặc theo chất lượng.

Cũng như độ thấm, độ biểu hiện phụ thuộc cả vào kiểu gen và các điều kiện môi trường ngoài. Độ biểu hiện có thể hằng định hoặc thay đổi, có thể giống nhau hoặc khác nhau ở hai giới đực và cái.

Thí dụ: xét gen trội P quy định tật thừa ngón ở người.

Người có 5 ngón tay bình thường có kiểu gen pp. Người có kiểu gen PP hoặc Pp thì kiểu hình là thừa ngón (nhưng có một số người có kiểu hình Pp lại không thừa ngón). Vậy gen ở đây có độ thấm không hoàn toàn, nhỏ hơn 100%.

Trong số những người thừa ngón có biểu hiện 6 ngón ở tất cả các chi, có người chỉ thể hiện ở chân, còn ở tay 5 ngón bình thường, có người chỉ 6 ngón tay trái còn tay phải năm ngón. Ngón thừa có thể là cả một ngón thứ sáu hoàn chỉnh (gồm đủ xương, cơ, da, thần kinh, mạch máu) hoặc chỉ có thể chỉ là một mẩu thừa thuộc phần mềm không có xương bên trong... Vậy độ biểu hiện của gen ở đây có nhiều mức độ khác nhau.

2.4. Sao chép kiểu gen (genocopy), sao chép kiểu hình (phenocopy), tính da hiện của gen, gen gây chết

2.4.1. Hiện tượng sao chép kiểu gen

Là hiện tượng các gen không alen khác nhau mà cùng tạo nên một kiểu hình giống nhau. Nghiên cứu di truyền nhận thấy rằng nhiều hội chứng lâm sàng giống

nhau, có thể gây nên bởi các đột biến hoàn toàn khác nhau. Ví dụ liệt cơ cứng hai chi dưới là hội chứng có tính di truyền không đồng nhất: trội NST thường, lặn NST thường, lặn liên kết giới... Kết quả cuối cùng của đột biến này, hình như sao chép lại kết quả của đột biến kia. Cho nên sự giống nhau về kết quả cuối cùng của biến đổi di truyền kiểu hình có thể gây ra bởi các gen đột biến ở những phần NST khác nhau.

2.4.2. Hiện tượng sao chép kiểu hình

Những trường hợp các thay đổi biểu hiện ở kiểu hình gây nên do nguyên nhân di truyền mà giống những biến dị không di truyền do nguyên nhân bên ngoài gây nên gọi là sao chép kiểu hình. Ví dụ diếc do di truyền hoặc do môi trường.

Có những tính trạng, bệnh vừa do sao chép kiểu gen vừa do sao chép kiểu hình. Ví dụ: diếc.

2.4.3. Tính đa hiệu của gen

Rất nhiều, hoặc có thể nói hầu hết các con đường phản ứng sinh hóa trong các cơ thể sống có liên quan với nhau và thường lệ thuộc vào nhau. Các sản phẩm của một phản ứng sinh học này lại có thể là thành phần cần có của nhiều chuỗi chuyển hóa khác trong cơ thể. Các gen trong mức độ nhất định đều có quan hệ tương hỗ với nhau trong việc tác động lên sự phát triển tính trạng, nên một gen có thể ảnh hưởng lên nhiều trạng thái, tính trạng khác nhau. Vì vậy, các biểu hiện ra kiểu hình của một gen thường bao gồm nhiều tính trạng hơn là một tính trạng.

Sự biểu hiện ra kiểu hình nhiều mặt của một gen được gọi là tính đa hiệu của gen.

Mức độ của gen đa hiệu:

- Đôi khi một tính trạng nào đó biểu hiện rõ ràng, đó là hiệu quả chính của gen đa hiệu và một vài tính trạng khác có thể kém rõ ràng hơn đó là các hiệu quả thứ cấp của gen.

- Trong nhiều trường hợp khác lại có một số lượng lớn nhiều biến đổi liên quan chặt chẽ với nhau và biểu hiện kèm theo như nhau là một hội chứng. Ví dụ trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm do một đột biến ở gen quy định tổng hợp chuỗi β của Hb tạo thành HbS. Hồng cầu chứa HbS bị biến đổi tính chất hóa lý và hình dạng, làm hồng cầu bị biến dạng thành hình lưỡi liềm, giảm sức bền dễ tan vỡ. Máu chứa hồng cầu hình liềm có độ nhớt tăng, dòng máu chảy chậm, làm các mao mạch dễ có hiện tượng tắc nghẽn, sinh ra nhồi máu ở các nội tạng và các mô dẫn đến các tổn thương ở tim, thận, não và do thiếu hụt huyết cầu tố dẫn tới thiếu máu nặng.

Trong quá trình phát triển cá thể, ảnh hưởng của mỗi gen riêng rẽ bao giờ cũng phụ thuộc vào toàn hệ kiểu gen còn lại của cơ thể. Vì vậy về mặt quá trình cá thể phát sinh, cần coi gen như là những nhân tố làm chuyển biến sự phát triển về mặt này hoặc mặt khác của cơ thể. Sự chuyển biến phát triển của cơ thể theo một hướng xác định có thể xảy ra ở các giai đoạn phát triển khác nhau của sự phát triển cá thể. Nếu gen tác động ở giai đoạn sau của sự phát triển cá thể thì hiệu quả của gen tất nhiên sẽ bị hạn chế hơn so với trường hợp của gen được thực hiện ở giai đoạn tương đối sớm. Ở các giai đoạn sớm của sự phát triển cá thể, một gen có thể có một số hiệu quả khác nhau tác động đến hình dạng và đặc tính của một số cơ quan khác nhau của cơ thể.

2.4.4. Gen gây chết

Các gen gây chết là các gen mà sự biểu hiện ra kiểu hình của gen chính là cái chết của cơ thể mang gen ở các giai đoạn trước sinh hoặc sau sinh hoặc ở thời kỳ trước trưởng thành.

Người ta phân biệt ra nhiều loại gen gây chết khác nhau. Sau đây giới thiệu một vài loại thường gặp: gen gây chết trội hoàn toàn, gen gây chết lặn, gen gây chết hợp tử, gen gây chết tế bào....

Gen gây chết bị ngăn chặn bởi NST Y: là loại gen lặn liên kết NST giới X, gây chết ở cơ thể XO nhưng không gây chết ở cơ thể XY bình thường.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân loại các nhóm bệnh do rối loạn vật chất di truyền gây nên – Kể tên các nhóm bệnh di truyền đơn gen (di truyền Mendel).
2. Trình bày đặc điểm của bệnh do alen trội trên NST thường gây nên. Ví dụ.
3. Trình bày đặc điểm của bệnh do alen lặn trên NST thường gây nên. Ví dụ.
4. Trình bày đặc điểm của bệnh do alen lặn liên kết NST X (không có alen tương ứng trên NST Y) gây nên. Ví dụ.
5. Trình bày đặc điểm của bệnh do alen trội liên kết X (không có alen tương ứng trên NST Y) gây nên. Ví dụ.
6. Trình bày đặc điểm di truyền của bệnh liên kết NST Y. Những đặc điểm cơ bản để phân biệt với sự di truyền bệnh do alen lặn liên kết NST X (không có alen tương ứng trên NST Y). Ví dụ.
7. Trình bày sự di truyền của ty thể, nêu đặc điểm – Ví dụ.

8. Trình bày sự biểu hiện các tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới và tính trạng hạn chế bởi giới. Ví dụ.
9. Thế nào là tính thấm của gen, độ biểu hiện của gen. Hiện tượng sao chép kiểu gen (genocopy), sao chép kiểu hình (phenocopy). Cho ví dụ minh họa.
10. Thế nào là di truyền trội hoàn toàn? trội không hoàn toàn? Đồng trội. Minh họa bằng di truyền các tính trạng hoặc bệnh ở người.
11. Trình bày vai trò của bố mẹ trong việc truyền gen bệnh cho con trai, con gái ở gia đình mắc bệnh do alen lặn trên NST thường, alen lặn liên kết NST X (không có alen tương ứng trên NST Y). Cho ví dụ, giải thích.

Chương 7

DI TRUYỀN NHÓM MÁU – CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA HỆ THỐNG KHÁNG NGUYÊN BẠCH CẦU NGƯỜI

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các cơ sở di truyền chi phối sự di truyền các nhóm máu cơ bản phổ biến ở người.
2. Nêu được sự vận dụng các quy luật di truyền nhóm máu phổ biến trong thực tiễn: y pháp, truyền máu...
3. Trình bày được cơ sở di truyền của hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (Human Leucocyte Antigen: HLA) giải thích tính đa hình của hệ thống HLA – Ứng dụng.

1. DI TRUYỀN NHÓM MÁU

1.1. Các hệ nhóm máu phổ biến

Ở người có nhiều loại hệ nhóm máu khác nhau, do các gen khác nhau trên NST thường hoặc NST giới chi phối và di truyền trong quần thể theo các cơ chế khác nhau.

Bảng 7.1. Các hệ thống nhóm máu phổ biến ở người

Hệ thống nhóm máu	Tác giả phát hiện ra hệ thống nhóm máu và năm phát hiện
ABO	Landsteiner, 1900 (có vai trò chính trong y học).
MNSs	Landsteiner và Levine, 1927 (được ứng dụng nhiều trong y học).

Hệ thống nhóm máu	Tác giả phát hiện ra hệ thống nhóm máu và năm phát hiện
P	Landsteiner và Wiener, 1927.
Rh	Landsteiner và Wiener, 1940 (có vai trò chính trong y học).
Lutheran	Callender và cộng sự, 1945.
Kell	Coobs, Maurant Race và cộng sự, 1946.
Lewis	Mourant, 1946 (có liên quan đến hệ thống nhóm máu ABO).
Duffy	Cutbush, Mollison, Parkin và cộng sự 1950 (lần đầu tiên được phát hiện do gen trên NST số 1).
Kidd	Allen và cộng sự, 1951.
Diego	Layrisse và cộng sự 1955.
Cartwright	Eaton và cộng sự, 1956.
Auberger	Salmon và cộng sự 1965.
Dombrock	Swamson và cộng sự 1965.
Colton	Heisto và cộng sự 1967.
Sid	Macvie và cộng sự 1967.
Sciama	Lewis và cộng sự, 1974.
Secretor	Friedenreich và Hartmann, 1938.
I	Wiener và cộng sự, 1956.
Chido	Harris và cộng sự, 1967 (liên kết hệ thống HLA).
Rodgers	Longster và Giles, 1976 (liên kết hệ thống HLA).
Xg	Mann và cộng sự, 1962 (liên kết NST X).

1.2. Di truyền hệ nhóm máu ABO

1.2.1. Cơ sở di truyền hệ nhóm máu ABO

Chi phối sự di truyền hệ nhóm máu ABO gồm 3 gen ở 3 locus khác nhau: locus ABO trên NST số 9, locus Hh và locus Se se trên NST số 19 liên kết chặt chẽ với nhau.

1.2.1.1. Locus gen ABO

Năm 1900, Karl Landsteiner phát hiện hệ nhóm máu ABO ở người và ông đã được nhận giải thưởng Nobel. Hệ nhóm máu này rất quan trọng và được sử dụng rộng rãi trong các xét nghiệm phục vụ cho việc truyền máu và trong y pháp.

Trong quần thể, kiểu hình của hệ nhóm máu ABO có 4 loại: nhóm máu A, B, O, AB. Mỗi người trong quần thể có một trong bốn loại nhóm máu trên.

– Kiểu hình nhóm máu A, hồng cầu có kháng nguyên A; hồng cầu A bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa kháng thể kháng A. Huyết thanh có kháng thể tự nhiên kháng B.

– Kiểu hình nhóm máu B, hồng cầu có kháng nguyên B; hồng cầu B bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa kháng thể kháng B. Huyết thanh có kháng thể tự nhiên kháng A.

– Kiểu hình nhóm máu AB, hồng cầu có cả hai kháng nguyên A và B; Hồng cầu AB bị ngưng kết bởi cả hai loại huyết thanh chứa kháng thể kháng A và kháng B. Huyết thanh không có kháng thể.

– Kiểu hình nhóm máu O, hồng cầu không có kháng nguyên A, B. Hồng cầu O vì không có kháng nguyên A, B nên không bị ngưng kết bởi cả hai loại huyết thanh có kháng thể kháng A và kháng B. Huyết thanh có cả hai loại kháng thể tự nhiên kháng A và kháng B.

Quy định sự hình thành hệ nhóm máu này là do 3 alen I^A , I^B , và i thuộc cùng một locus phức hợp nằm trên NST số 9 chi người. Ba alen này quyết định tính chất kháng nguyên của hồng cầu và kháng thể của huyết thanh. Trong ba alen thì hai alen I^A và I^B cùng trội tương đương nhau, còn alen i là alen lặn so với I^A và I^B .

Locus phức hợp của chúng có thể chứa I^A hoặc I^B hoặc i , nhưng trong mỗi cơ thể lưỡng bội thì tế bào $2n$ chỉ chứa hai trong số ba alen ấy.

Do quan hệ trội lặn mà ba alen này tổ hợp trong các cơ thể lưỡng bội tạo thành 6 kiểu gen và 4 kiểu hình tương ứng trong quần thể như sau: Kiểu gen $I^A I^A$ hoặc $I^A i$ có kiểu hình là nhóm máu A; kiểu gen $I^B I^B$ hoặc $I^B i$ có kiểu hình tương ứng là nhóm máu B; kiểu gen $I^A I^B$ có kiểu hình là nhóm máu AB, còn kiểu gen là ii thì có kiểu hình là nhóm máu O.

– Mỗi chủng tộc người, nếu ở trạng thái cân bằng di truyền có một tần số các loại nhóm máu nhất định.

Ví dụ: ở người Việt, theo Viện huyết học và truyền máu (1996), tần số các nhóm máu ABO như sau: A = 22,16%; B = 29,07%; O = 43,20%; AB = 5,57%.

Về sau trong hệ ABO, người ta còn phát hiện thấy những tính chất kháng nguyên và kháng thể phức tạp hơn nên chia ra thêm các dưới nhóm. Năm 1911,

Von Dugern và Hirszfild nhờ các huyết thanh kháng A khác nhau đã chia ra hai kiểu hồng cầu A_1 và A_2 . Như vậy nhóm AB cũng chia ra A_1B và A_2B . Các tác giả nhận thấy có hai loại huyết thanh: một loại huyết thanh kháng A chứa kháng thể làm ngưng kết tất cả các kiểu hồng cầu A_1 , A_2 , A_1B , A_2B . Loại thứ hai là huyết thanh kháng A_1 chứa kháng thể chỉ làm ngưng kết hồng cầu A_1 và A_1B , không làm ngưng kết hồng cầu A_2 và A_2B .

Thomson và cộng sự (1930) đề ra rằng chi phối nhóm máu ABO là do 4 alen I^{A1} , I^{A2} , I^B , i . Sử dụng các loại huyết thanh kháng A và kháng B có thể chia ra 10 kiểu gen và 6 kiểu hình. Trong 4 alen thuộc cùng một locus phức hợp này thì alen I^{A1} trội hơn I^{A2} ; Cả I^{A1} và I^{A2} đồng trội với I^B , còn i là alen lặn so với cả ba alen trên. Trong cơ thể 2n chúng tổ hợp tạo 10 kiểu gen và 6 kiểu hình như sau:

Bảng 7.2. Kiểu gen và kiểu hình của hệ nhóm máu ABO

Kiểu gen	Kiểu hình (Nhóm máu)
$I^{A1} I^{A1}$	A_1
$I^{A1} I^{A2}$	A_1
$I^{A1} i$	A_1
$I^{A2} I^{A2}$	A_2
$I^{A2} i$	A_2
$I^B I^B$	B
$I^B i$	B
$I^{A1} I^B$	A_1B
$I^{A2} I^B$	A_2B
ii	O

1.2.1.2. Locus gen Hh

Trong sự di truyền của hệ nhóm máu ABO còn tác động của gen H, h.

Ngày nay đã phát hiện hồng cầu nhóm máu O không có kháng nguyên A và B, nhưng phần lớn hồng cầu của người nhóm máu O có mang một chất H (hay còn gọi kháng nguyên H) kiểu gen là HH hoặc Hh. Một số người cũng thuộc nhóm máu O (lần đầu phát hiện ở Bombay) nhưng huyết thanh lại ngưng kết hồng cầu của người nhóm máu O khác. Những người này gọi là “nhóm O Bombay”. Người nhóm máu O Bombay không có kháng nguyên H trên hồng cầu mà chỉ có một tên tố, bản chất là glycoprotein; huyết thanh có kháng thể tự nhiên kháng H, kiểu gen người này là hh.

Bản chất các kháng nguyên của nhóm máu ABO là các glycoprotein là sản phẩm chuyển hóa của những enzym xác định, những enzym này là sản phẩm của các gen I^A , I^B và gen H. Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzym fucosyl transferaza thì enzym này sẽ gắn một L-fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H trên mặt hồng cầu của đa số người có nhóm máu O (không thuộc nhóm O Bombay). Trên cơ sở chất H sẽ hình thành các kháng nguyên A hoặc B tùy theo sự có mặt của các gen tương ứng:

Khi cơ thể có gen I^A mã hóa cho enzym N – axetyl – galactozamin transferase thì enzym này giúp cho việc gắn nhóm N – axetyl – galactozamin vào chất H, tạo kháng nguyên A.

– Khi cơ thể có gen I^B mã hóa enzym galactose transferase thì sẽ giúp cho một D – galactose gắn thêm vào chất H, tạo kháng nguyên B.

– Khi cơ thể có cả 2 gen $I^A I^B$ thì có cả hai enzym trên giúp cho gắn thêm cả hai chất trên vào chất H, tạo nên sự có mặt của cả hai kháng nguyên A và B trên mặt hồng cầu.

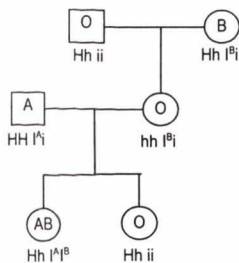
– Trường hợp những người có kiểu gen hh không thể tạo ra kháng nguyên A hay kháng nguyên B ngay khi họ có gen I^A hoặc gen I^B (vì họ không có chất H để từ đó tạo các kháng nguyên A hoặc B). Vì vậy kiểu hình của họ là thuộc nhóm máu O.

Ví dụ gia hệ sau:

Vì sự liên quan lệ thuộc như trên nên hệ nhóm máu ABO còn gọi là hệ thống nhóm máu ABH.

1.2.1.3. Locus gen Se se

Sau này người ta phát hiện ra kháng nguyên ABO ở nhiều người không chỉ có ở hồng cầu mà còn hòa tan trong các mô, các dịch cơ thể, các chất tiết như nước bọt, sữa, dịch vị. Tính chất này di truyền trội và chi phối bởi gen trội Se (secretion), alen lặn của nó là se. Ở những người đồng hợp tử trội SeSe hoặc dị hợp tử Sese có xuất hiện các sản phẩm của gen A, B không những trong hồng cầu mà trong các dịch thể nữa. Ở những người đồng hợp tử lặn sese, sản phẩm chỉ phát hiện thấy trong hồng cầu. Tính kháng nguyên của hồng cầu không phụ thuộc vào hiện tượng có hoặc không có bài tiết như vậy, nên chỉ có thể cho rằng các gen ABO và các gen Se nằm trong các cặp NST khác nhau. Larsen và cộng sự, năm 1990, xác định gen này nằm trên NST 19 và liên kết chặt chẽ với locus gen Hh.



Hình 7.1. Giải thích cơ chế di truyền mẹ nhóm máu "O" có khả năng sinh con nhóm máu AB

Locus Se, se thường nằm trong nhóm gen liên kết với nhóm máu Lutheran, với tần số trao đổi chéo 10 – 15%. Nhóm máu Lutheran là nhóm máu đầu tiên phát hiện có sự liên kết gen trên NST thường ở người được phát hiện bởi Callender và cộng sự năm 1945.

Sự di truyền nhóm máu ABO còn liên quan đến hệ thống nhóm máu Lewis.

1.2.2. Ứng dụng

Sự di truyền các nhóm máu phổ biến ABO (ABH) Rh.. được ứng dụng trong y học, đặc biệt là vấn đề truyền máu, thai sản. Hậu quả do sự kết hợp kháng nguyên, kháng thể dẫn đến ngưng kết, phá hủy hồng cầu gây tai biến trong truyền máu và gây sảy thai.

Căn cứ vào nguyên lý phân ly và tổ hợp của gen trong giảm phân và thụ tinh khi biết nhóm máu của bố và mẹ, có thể dự đoán được nhóm của các con theo nguyên lý di truyền và xác suất. Trong y pháp có thể áp dụng nguyên lý này để xác định con của các cặp vợ chồng.

Khi biết kiểu máu của mẹ và của con, có thể dự đoán nhóm máu của bố. Tính chất này cũng được áp dụng trong y pháp.

Căn cứ vào quy luật di truyền, chỉ dựa vào sự di truyền các alen I^A , I^B , i người ta đã lập nên một bảng “Loại trừ khả năng bố”.

Bảng 7.3. Bảng loại trừ khả năng bố

Con	Mẹ	Bố có thể là	Bố không thể là
O	O	A, B, O	AB
O	A	A, B, O	AB
O	B	A, B, O	AB
A	O	A, AB	B, O
A	A	A, B, AB, O	
A	B	A, AB	B, O
A	AB	A, B, AB, O	
B	O	B, AB	A, O
B	A	B, AB	A, O
B	B	A, B, AB, O	
B	AB	A, B, AB, O	
AB	B	A, AB	B, O
AB	AB	A, B, AB	O

Trong sự di truyền của nhóm máu ABO ngoài các alen I^A , I^B , i còn có sự tham gia của gen H, h do vậy phải xem xét từng trường hợp cụ thể vì kiểu gen hh (nhóm máu O) không có khả năng tạo kháng nguyên A hay kháng nguyên B ngay khi họ có gen I^A , I^B , do vậy khi ứng dụng quy luật di truyền nhóm máu ABO để xác định quan hệ huyết thống bố, mẹ, con cần phải xét đến kiểu gen (đặc biệt là nhóm máu O) trong mối quan hệ với các gen khác có liên quan (Ví dụ gen Hh).

1.3. Di truyền nhóm máu Rh

1.3.1. Thực nghiệm phát hiện yếu tố Rh

Yếu tố được phát hiện bởi Landsteiner và Wiener năm 1940 khi nghiên cứu khỉ Rhesus (*Macaca Rhesus*). Khi tiêm hồng cầu khỉ vào thỏ, thỏ trở nên miễn dịch vì nhận được protein lạ. Cơ thể thỏ phải sản xuất ra kháng thể chống yếu tố Rh. Huyết thanh có kháng thể này trộn với hồng cầu khỉ gây nên phản ứng dương tính ngưng kết hồng cầu. Khi thử trên người, kháng thể ấy cũng phản ứng dương tính ngưng kết với hồng cầu của một số người. Thực nghiệm này đã phân biệt những người dương tính về yếu tố Rh nghĩa là hồng cầu có yếu tố Rh và những người âm tính về yếu tố Rh nghĩa là hồng cầu không có yếu tố Rh.

1.3.2. Yếu tố Rh ở các quần thể người

Loài người đa số có Rh dương, người da trắng có tới 85% Rh dương và 15% có Rh âm.

Ở Việt Nam, tỷ lệ người có Rh dương là 99,92%, Rh âm là 0,08% (theo số liệu của Viện huyết học truyền máu, 1996).

1.3.3. Kháng thể chống yếu tố Rh ở người Rh âm

Khác với hệ ABO, người có Rh âm trong máu không có sẵn kháng thể, chỉ khi nào có hồng cầu Rh dương xâm nhập vào, cơ thể mới phản ứng sản xuất ra kháng thể chống lại yếu tố Rh. Khi lấy máu người có Rh dương truyền cho người có Rh âm lần thứ nhất không có phản ứng, nhưng sau khi tiêm truyền thì cơ thể người có Rh âm nhận được protein lạ nên sản xuất ra kháng thể chống yếu tố Rh. Khi truyền máu có Rh dương lần thứ hai sẽ gây ra phản ứng, các hồng cầu truyền vào bị ngưng kết gây ra sốc truyền máu. Những lần truyền máu có Rh dương càng về sau càng gây phản ứng mạnh.

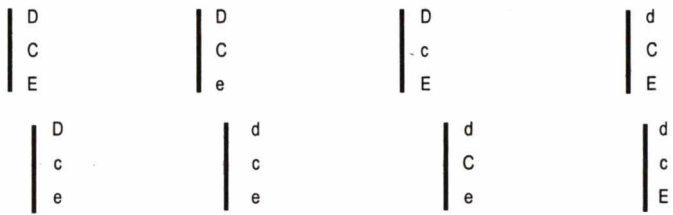
Những phụ nữ có Rh âm khi có thai có thể xảy ra hiện tượng tác hại tương tự cho thai nhi. Nếu phụ nữ có Rh âm lấy chồng có Rh dương, các con có thể có Rh dương hoặc âm. Nếu thai là Rh dương, trong quá trình mang thai, trong cuộc đẻ, một lượng nhỏ hồng cầu của thai có thể qua rau thai mà vào cơ thể mẹ. Cơ thể mẹ

sẽ sản xuất ra kháng thể chống lại yếu tố Rh, kháng thể này từ máu mẹ xâm nhập vào thai, tác dụng lên hồng cầu của thai, phá hủy một số hồng cầu của nó. Thai bị chứng thiếu máu tan huyết suy yếu đi, có thể bị sẩy thai hoặc đẻ non. Những lần có thai sau, nếu thai có Rh dương càng bị tác hại hơn. Tùy theo kiểu gen của người chống Rh dương là đồng hợp tử hay dị hợp tử mà sự sẩy thai ở vợ Rh âm là liên tiếp hay ngắt quãng.

1.3.4. Tính chất di truyền của yếu tố Rh

Để đơn giản người ta cho rằng yếu tố này di truyền theo tính trội, bởi vậy người ta có thể cho rằng nhóm máu này bị chi phối bởi hai alen R và r. Người mang Rh dương có kiểu gen RR hoặc Rr. Người mang Rh âm chỉ có kiểu gen rr. Thật ra, sau khi nghiên cứu chi tiết huyết thanh đặc hiệu của người mẹ miễn dịch do đã được truyền máu cho thấy rằng có nhiều kháng thể Rh khác nhau với các phản ứng khác nhau của kháng nguyên Rh. Vì vậy, người ta có thể phân huyết thanh kháng Rh ra các loại kháng C, kháng E và kháng D trong số đó huyết thanh kháng D quan trọng nhất. Tương ứng với các huyết thanh kháng thể, các kháng nguyên Rh cũng gồm có các yếu tố C, D, E trong đó kháng nguyên D quan trọng nhất, tất cả các hồng cầu có kháng nguyên D đều là Rh dương.

Căn cứ vào những phản ứng kháng nguyên, kháng thể Race, Fisher và sau này nhiều tác giả khác cho rằng hệ thống kháng nguyên Rh hình thành bởi ba gen không alen Cc, Dd, Ee nằm trong ba locus thuộc cặp NST thường tương đồng số 1, thứ tự là D – C – E ở vị trí 1p 31 – 36. Xét từng đôi alen trên hai NST tương đồng có thể gặp các đôi C/C, C/c, c/c, D/D, D/d, d/d, E/E, E/e, e/e. Do 3 gen này liên kết rất chặt chẽ tới mức trao đổi chéo rất khó xảy ra nên chúng được di truyền như một phức hợp, trong đó gồm 8 loại tổ hợp về tập hợp ba locus trên một NST (để đơn giản gọi là NST Rh) thì có 8 loại NST Rh như hình sau:



Hình 7.2. Sự sắp xếp các nhóm gen của hệ thống Rh trên NST

Các loại NST này khi tổ hợp đôi tương đồng với nhau trong con cái có thể hình thành 36 kiểu gen khác nhau của hệ thống Rh. Ví dụ: DCE/DCE, DCE/dce, Dce/dce, Dce/dce, dCe/dcE...

Ngày nay đã xác định được mỗi locus trong ba locus này đều là loại locus phức hợp, mỗi locus phức hợp đều có nhiều alen. Thí dụ: locus C có C^w, C^x, C^u, C^G; locus D có D, D^u, D^w; locus E có E^w, E^u, E^T, e^s, eⁱ... làm cho số kiểu gen trên 100. Vậy di truyền yếu tố Rh thuộc loại di truyền đa gen – đa alen. Trong quá trình di truyền ngoài đột biến hiếm gặp, có thể xảy ra trao đổi chéo dẫn đến hoán vị gen tạo nhóm liên kết gen mới mặc dầu hiện tượng trao đổi chéo này hiếm xảy ra.

1.4. Sự di truyền nhóm máu Duffy

Kháng thể để phát hiện ra nhóm máu Duffy được phát hiện ở huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh Hemophilia là ông Duffy đã được nhiều lần truyền máu.

Trên NST số một người ta phát hiện ra locus của hệ nhóm máu Duffy, gồm 3 alen là các alen Fy^a, Fy^b và Fy. Fy^a và Fy^b là 2 alen đồng trội, alen Fy^a tạo kháng nguyên Fy^a, alen Fy^b tạo kháng nguyên Fy^b, alen Fy là alen lặn. Sau đây là một số kiểu gen và kiểu hình tương ứng:

Bảng 7.4. Kiểu gen – kiểu hình của nhóm máu Duffy

Kiểu gen	Kiểu hình
Fy ^a Fy ^a	Fy (a+ b-)
Fy ^a Fy	Fy (a+ b-)
Fy ^a Fy ^b	Fy (a+ b+)
Fy ^b Fy ^b	Fy (a- b+)
Fy ^b Fy	Fy (a- b+)
Fy Fy	Fy (a- b-)

Người Fy (a- b-) rất hiếm gặp.

Người Caucasian, kháng nguyên Duffy xuất hiện như là một receptor. Cho phép ký sinh trùng sốt rét xâm nhập hồng cầu, do vậy ở vùng có tỷ lệ Fy (a- b-) tăng cao thì khả năng bị sốt rét giảm. Điều này có tính chất chọn lọc quần thể.

1.5. Di truyền hệ nhóm máu MN – MNSs

Di truyền hệ nhóm máu MN: do Landsteiner và Levine phát hiện năm 1927.

Hệ MN có ba nhóm máu: nhóm M, nhóm MN và nhóm N. Mỗi người trong quần thể thuộc vào một trong ba nhóm máu đó. Người nhóm máu M hồng cầu có kháng nguyên M và bị ngưng kết bởi huyết thanh kháng M (lấy hồng cầu của người nhóm M tiêm cho thỏ, sau một thời gian huyết thanh của thỏ có kháng thể kháng M). Khi trộn hồng cầu M vào huyết thanh kháng M, các hồng cầu sẽ bị tụ tập lại thành từng đám, đó là hiện tượng ngưng kết hồng cầu. Người nhóm máu N,

hồng cầu có kháng nguyên N và bị ngưng kết bởi huyết thanh kháng N. Người nhóm máu MN, hồng cầu có cả hai loại kháng nguyên M và N bị ngưng kết bởi huyết thanh kháng M hoặc huyết thanh kháng N.

Hệ nhóm máu MN được chi phối bởi 2 alen M và N đồng trội như nhau trong việc hình thành tính chất kháng nguyên của hồng cầu, bởi vậy mỗi kiểu gen có một kiểu hình tương ứng. Kiểu gen MM quy định nhóm máu M; Kiểu gen NN quy định nhóm máu N; Kiểu gen MN quy định nhóm máu MN.

Vì M và N là 2 alen đồng trội nên ở người dị hợp tử kiểu gen MN, hai tính trạng do hai alen này chi phối cùng được biểu hiện đầy đủ ra kiểu hình.

Theo Bạch Quốc Tuyên và cộng sự, tần số nhóm máu MN ở một số người Việt Nam như sau: Nhóm máu N có tần số 21,97%; nhóm máu M có tần số 31,53 %; nhóm máu MN có tần số 46,50%.

Năm 1947, Walsh và Montgomery phát hiện kháng nguyên S do gen S chi phối di truyền liên kết chặt chẽ với hệ nhóm máu MN trên cặp NST số 4 nên cặp alen S, s luôn được mô tả cùng với cặp alen M, N trong đó M, N, S là trội, s là lặn. Bốn tổ hợp gen MS, Ms, NS, Ns di truyền qua các thế hệ một cách chặt chẽ trong các gia đình, nên rất có ích trong các trường hợp xác định quan hệ huyết thống giữa cha mẹ và con cái. Hệ nhóm máu MN có liên quan đến gen S, s do vậy hệ nhóm máu MN còn được gọi là hệ nhóm máu MNSs.

1.6. Các hệ nhóm máu phổ biến và các alen phổ biến chi phối

Bảng 7.5. Các hệ thống nhóm máu phổ biến và các alen chi phối

Hệ thống	Các alen chi phối	Các kháng nguyên chính
ABO (ABH)	I^A, I^B, I^0, i, H, h	A_1, A_2, B, H
MNSs	M, N, S, s	M, N, S, s
P	P_1P_2, p^K	P_1P_2, p^K
Rh	$C^x, C^y, c, d, D^y, E, e$	$C^x, C^y, c, d, D^y, E, e$
Lutheran	$Lu^a - Lu^b$	$Lu^a - Lu^b$
Kell	$K, k, Kp^a, Kp^b, Kp^c, Js^a, JS^b$	$K, k, Kp^a, Kp^b, Kp^c, Js^a, JS^b$
Lewis	Le^a, le^b	Le^a, le^b
Duffy	Fy^a, Fy^b	Fy^a, Fy^b
Kidd	JK^a, JK^b	JK^a, JK^b

Hệ thống	Các alen chi phối	Các kháng nguyên chính
Diego	Di ^a , Di ^b	Di ^a , Di ^b
Cartwright	Yt ^a , Yt ^b	Yt ^a , Yt ^b
Auberger	Au ^a	Au ^a
Dombrock	Do ^a , Do ^b	Do ^a , Do ^b
Colton	Co ^a , co ^b	Co ^a , co ^b
Sid	Sd ^a	Sd ^a
Sciana	Sc ¹ , Sc ²	Sc ¹ , Sc ²
Secretor	Se, se	
I	I, i	I, i
Chido	Chi ^a	Chi ^a
Rodgers	Rg ^a	Rg ^a
Xg	Xg ^a , Xg	Xg ^a

2. CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA HỆ THỐNG KHÁNG NGUYÊN BẠCH CẦU NGƯỜI – HLA

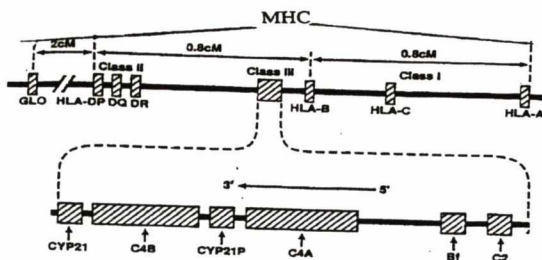
2.1. Cơ sở di truyền, tính đa hình của hệ thống HLA

Hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (HLA) ngày nay được công nhận như là hệ hòa hợp tổ chức chủ yếu ở người. Các kháng nguyên HLA có vai trò chủ yếu trong cấy ghép cơ quan, mô...

HLA chỉ có mặt trên các tế bào có nhân của mọi mô trừ tinh trùng và tế bào trophoblast của rau thai. Kháng nguyên này có mặt nhiều nhất ở tổ chức lympho, tổ chức liên võng nội mô, ngoài ra HLA còn có nhiều ở tổ chức khác như lách, gan, phổi, thận, tim... một số cơ quan khác có ít HLA như xương, não...

Sự biểu hiện của kháng nguyên HLA trên bề mặt tế bào, do một vùng trên NST số 6 của người mà vùng này bao gồm 4 gen chủ yếu: A, B, C, D (D gồm DR – DQ – DP), vậy ít nhất có 7 locus gen đã được phát hiện, các gen liên kết chặt chẽ với nhau, mỗi locus có nhiều alen theo thứ tự từ phần tâm của NST D, B, C và A. Các gen này liên kết chặt chẽ, di truyền cùng nhau.

Các gen của hệ thống HLA nằm trên nhánh ngắn của NST số 6 (6p21.3) có chiều dài 3800 Kb, bao gồm các gen của lớp I, lớp II và lớp III.



Hình 7.3. Sơ đồ phân bố các gen của hệ thống HLA trên NST số 6
(theo Donna D.Kostyu D.Bernard amos: The HLA complex)

Các gen của lớp I: bao gồm 3 gen chính là: HLA – A, HLA – B và HLA – C theo thứ tự từ phần tâm là HLA – B, HLA – C rồi HLA – A. Mỗi gen HLA lớp I gồm 8 exon và 7 intron, các gen này chỉ phối cho sự biểu hiện kháng nguyên trên tế bào T. Các gen A, B, C mã hóa cho phân tử glycoprotein I gồm 1 chuỗi polypeptid có 345 acid amin, kết hợp với carbohydrat.

Các gen lớp II: (HLA – D) được chia thành DR, DQ và DP. Các vùng DR, DQ, DP các vùng được xếp theo thứ tự DR, DQ, DP. Các gen của lớp II gồm 5 exon và 4 intron. Gen D chỉ phối cho sự biểu hiện kháng nguyên trên tế bào B, mã hóa cho phân tử glycoprotein lớp II gồm 2 chuỗi polypeptid (alpha và beta), kết hợp với carbohydrat.

Các gen lớp III: nằm giữa các gen lớp I và lớp II. Đó là các gen của bộ thể. Giữa các gen của lớp III có gen CYP21A và CYP21B mã hóa cho tổng hợp hormon thượng thận.

Mỗi gen của phức hợp gen trên đều có nhiều alen, mỗi alen của từng gen được chỉ định bằng các chữ số 1, 2, 3... các alen còn chưa được xác định chắc chắn thì trước các chữ số có thêm chữ w (workshop), ví dụ: HLA – Bw4, HLA – Cw8, HLA – Dw12, HLA – DRw10... Các alen của HLA đều đồng trội với nhau và liên kết chặt chẽ di truyền cùng nhau.

Bảng sau đây giới thiệu một số kháng nguyên HLA tương ứng với các alen của từng gen: (theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 1987 đã xác định hệ thống HLA – A có 24 kháng nguyên, HLA – B có 52 kháng nguyên, HLA – C có 11 kháng nguyên, HLA – D có 26 kháng nguyên, HLA – DR có 20 kháng nguyên, HLA – DQ có 9 kháng nguyên, HLA – DP có 6 kháng nguyên).

Bảng 7.6. Các alen của hệ thống HLA

(Theo Beatty P.G., Mickelson E.M., Petersdorf E.W., Chooy; Geroghty D.E.,
Histocompatibility 1991, Transfusion 31: 849, 1991)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Cw4	Dw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Cw5	Dw5	DR5	DQw5 (w1)	DPw5
A11	B14	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6 (w1)	DPw6
Aw19	B15	Cw7	Dw7	DR7	DQw7 (w3)	
A23 (9)*	B16	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8 (w3)	
A24 (9)	B17	Cw9 (w3)	Dw9	DR9	DQw9 (w3)	
A25 (10)	B18	Cw10 (w3)	Dw10	DRw10		
A26 (10)	B21	Cw11	Dw11 (w7)	DRw11 (5)		
A28	Bw22		Dw12	DRw12 (5)		
A29 (w19)	B27		Dw13	DRw13 (w6)		
A30 (w19)	B35		Dw14	DRw14 (w6)*		
A31 (w19)	B37		Dw15	DRw15 (2)		
A32 (w19)	B38 (16)		Dw16	DRw16 (2)		
Aw33 (w19)	B39 (16)		Dw17 (w7)	DRw17 (3)		
Aw34 (10)	B40		Dw18 (w6)	DRw18 (3)		
Aw36	Bw41		Dw19 (w6)			
Aw43	Bw42		Dw20	DRw52		
Aw66 (10)	B44 (12)		Dw21	DRw53		
Aw68 (28)	B45 (12)		Dw22			
Aw69 (28)	Bw46		Dw23			
Aw74 (w19)	Bw47		Dw24			
	Bw48		Dw25			
	B49 (21)		Dw26			
	Bw50 (21)					
	B51 (5)					
	Bw52 (5)					
	Bw53					
	Bw54 (w22)					
	Bw55 (w22)					
	Bw56 (w22)					
	Bw57 (17)					
	Bw58 (17)					
	Bw59					
	Bw60 (40)					
	Bw61 (40)					
	Bw62 (15)					
	Bw63 (15)					
	Bw64 (14)					
	Bw65 (14)					
	Bw67					
	Bw70					
	Bw71 (w70)					
	Bw72 (w70)					
	Bw73					
	Bw75 (15)					
	Bw76 (15)					
	Bw77 (15)					
	Bw4					
	Bw6					

Các alen của từng gen của hệ HLA thường ở trạng thái dị hợp, tạo nên tính đa hình của hệ HLA. Chính tính đa hình của HLA góp phần tạo nên tính đa dạng, tính đặc trưng cá thể. HLA là nhóm kháng nguyên tổ chức đóng vai trò chính trong phản ứng loại bỏ mảnh ghép cùng loài.

Khi bố mẹ dị hợp tử với nhiều cặp alen, sau quá trình giao phối sẽ tạo nên nhiều tổ hợp alen dị hợp tử khác ở thế hệ con.

2.2. Ý nghĩa của việc nghiên cứu hệ HLA

Hệ HLA có tính đa hình rất cao cho nên khó có thể tìm được hai cá thể (trừ trường hợp sinh đôi một hợp tử) có hệ HLA giống nhau. Do tính đặc trưng cá thể rất cao, mặt khác các kháng nguyên được di truyền theo kiểu Mendel nên hệ HLA được dùng trong y pháp, xác định quan hệ huyết thống của con với bố nếu cần nghi ngờ.

Hệ HLA được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu kháng nguyên phù hợp ở tế bào chức mô trong ghép cơ quan, do vậy hệ HLA còn gọi là phức hợp chủ yếu hòa hợp mô (Major Histocompatibility Complex: MHC).

Hệ HLA là một chỉ số sinh học được quan tâm khi nghiên cứu nhân chủng học và bệnh tật: có thể chia thành hai nhóm:

– Các bệnh liên kết với HLA: các gen nằm trong cùng hệ thống gen HLA. Ví dụ bệnh nhiễm sắc tố sắt ở mô không rõ nguyên nhân, do một gen nằm gần HLA^A - A3. Bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu 21 hydroxylase do đột biến gen CYP 21A, CYP 21B nằm trong lớp III.

– Các bệnh liên quan với HLA: các gen chỉ phối bệnh có thể nằm ở vùng khác hoặc trên NST khác. Qua điều tra dịch tễ học người ta thấy có sự khác biệt về phân bố trong quần thể bệnh và quần thể đối chứng. Nhiều bệnh đã được thống kê có liên quan với HLA, ví dụ tần suất HLA – B27 là 90% ở người bị bệnh viêm đốt sống xơ cứng so với nhóm chứng là 9,4%. Tần suất DR5 là 50% ở người bệnh viêm da khớp dạng thấp so với nhóm chứng là 16,2%.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ sở di truyền của hệ nhóm máu ABO (ABH). Mối liên quan giữa hệ nhóm máu ABO với gen H, h, Se, se.
2. Trình bày cơ sở di truyền của hệ nhóm máu ABO (ABH). Ứng dụng của sự di truyền hệ nhóm máu ABO trong y học.
3. Trình bày cơ sở di truyền của nhóm máu Rh. Ứng dụng nhóm máu Rh trong y học.
4. Trình bày cơ sở di truyền của hệ thống HLA (Human Leucocyte Antigen). Tính đa hình của hệ thống HLA, ứng dụng.

Chương 8

DI TRUYỀN ĐA GEN VÀ DI TRUYỀN ĐA NHÂN TỐ Ở NGƯỜI

MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được 7 đặc điểm của di truyền đa nhân tố.*
- 2. Trình bày được 5 nguyên tắc dự báo nguy cơ tái mắc bệnh di truyền đa nhân tố ở thế hệ sau.*
- 3. Phân tích được đặc điểm di truyền của một số bệnh di truyền đa nhân tố.*

1. KHÁI NIỆM VÀ ĐỊNH NGHĨA

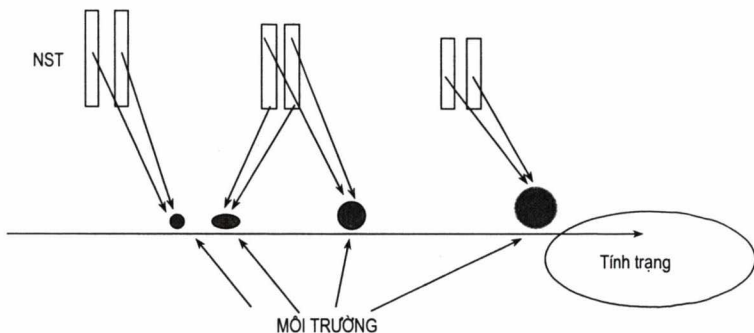
Theo kết quả nghiên cứu bản đồ gen năm 2000, ở người có 31780 gen mã hóa cho các protein khác nhau. Các bệnh, tật di truyền có thể do tác nhân môi trường khoảng 7%, do đột biến NST 10%, do đột biến đơn gen 8%, do di truyền đa nhân tố 25 %. 50% còn lại là các bệnh tật di truyền chưa rõ nguyên nhân.

1.1. Định nghĩa di truyền đa gen

Di truyền đa gen là dạng di truyền mà sự biểu hiện của tính trạng hoặc bệnh bị kiểm soát bởi nhiều gen không alen, trong đó mỗi gen thành viên chỉ có một tác động nhỏ, không đủ để tạo nên thay đổi thấy được ở kiểu hình, khi nhiều gen tác động theo một hướng thì kiểu hình mới thay đổi về lượng để có thể quan sát được.

1.2. Định nghĩa di truyền đa nhân tố

Di truyền đa nhân tố là dạng di truyền có sự tham gia của nhiều gen không alen, các gen này chịu sự ảnh hưởng của các tác nhân môi trường, sự tương tác giữa các gen thành viên phối hợp với tác động của môi trường quyết định kiểu hình của tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố.



Hình 8.1. Sơ đồ các nhân tố quyết định kiểu hình trong di truyền đa nhân tố

Các tính trạng bình thường hoặc bệnh lý đa nhân tố được quy định do sự tác động cùng hướng của nhiều gen thành viên thuộc các locus khác nhau, trong đó tác động của mỗi gen thành viên không đủ gây một thay đổi thấy được ở kiểu hình, nhưng nhiều gen thành viên cùng tác động theo một hướng, tương tác nhau kiểu tích góp có thể gây những thay đổi thấy được ở kiểu hình. Mặt khác mỗi gen thành viên đều có thể chịu ảnh hưởng của các nhân tố môi trường khác nhau. Kết hợp ảnh hưởng của nhiều nhân tố môi trường với tổng thể các gen quy định tính trạng sẽ quyết định sự biểu hiện của một tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố.

1.3. Quy luật di truyền

1.3.1. Quy luật phân bố tần số kiểu hình theo đường cong chuẩn trong di truyền đa nhân tố

Trong quần thể, nhiều tính trạng số lượng có sự phân bố tần số kiểu hình theo đường cong hình chuông. Các tính trạng này phải do nhiều nhân tố về gen, môi trường hay cả hai, mỗi yếu tố thành viên đóng góp một phần nhỏ quy định sự biểu hiện.

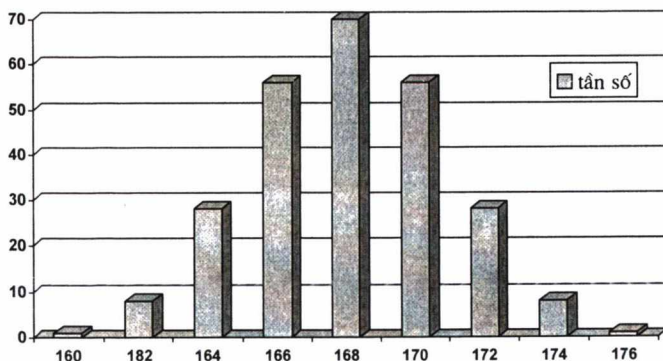
Ví dụ: nếu chiều cao được quy định bởi một gen có 3 alen, alen (a^+) làm chiều cao tăng thêm 2 cm, alen a^- làm giảm đi 2 cm, alen a trung tính, quần thể lúc này có 9 tổ hợp gen và có 5 nhóm kiểu hình, giả thiết tần số alen a gấp đôi a^+ và a^- , các giá trị chiều cao được trình bày ở bảng 8.1. Nếu quần thể có chiều cao trung bình là 168 cm, sẽ có 1/16 quần thể có kiểu gen a^-a^- có chiều cao 164 cm, 1/16 a^+a^+ có chiều cao 172 cm, 4/16 aa và 2/16 a^+a^- có chiều cao 168 cm.

Bảng 8.1. Các giá trị chiều cao của các kiểu gen
(giả định chiều cao do một gen có 3 alen quy định)

Tinh trùng Trứng	1/4 a ⁺	1/2 a	1/4 a ⁻
1/4 a ⁺	a ⁺ a ⁺ 1/16: 172 cm	aa ⁺ 2/16: 170 cm	a ⁺ a ⁻ 1/16: 168 cm
1/2 a	a ⁺ a 2/16: 170 cm	aa 4/16: 168 cm	aa ⁻ 2/16: 166 cm
1/4 a ⁻	a ⁺ a ⁻ 1/16: 168 cm	aa ⁻ 2/16: 166 cm	a ⁻ a ⁻ 1/16: 164 cm

Nếu thêm một locus cũng có 3 alen cùng quy định chiều cao (ví dụ là b, b⁺ và b⁻), thì số nhóm cá thể trong quần thể tăng, sự khác biệt giữa các nhóm ít đi, sự phân bố chiều cao bắt đầu giống đường cong chuẩn (hình 8.2). Trong trường hợp này chỉ có 1/256 cá thể có cả 4 alen lặn (a⁻a⁻b⁻b⁻) hay 4 alen trội (a⁺a⁺b⁺b⁺) và tham gia tạo thành các cực của đường phân bố. Số gen tăng lên thì số nhóm các cá thể tăng lên, trên đồ thị, các cột mới hình thành lấp dần vào khoảng trống để dần tạo ra một đường cong liên tục. Ngoài ra, còn có rất nhiều các yếu tố môi trường, mỗi yếu tố góp thêm hoặc hạn chế một phần biểu hiện, cũng cho kết quả tạo ra đường phân bố chuẩn, thậm chí khi chưa có sự thay đổi nào ở gen.

Như vậy, tần số của các biến thể di truyền là kết quả cộng gộp của các biến thể gen, sự biến thiên kiểu hình trong quần thể là kết quả tác động đồng thời nhiều gen và các yếu tố môi trường quy định hiệu quả cuối cùng.



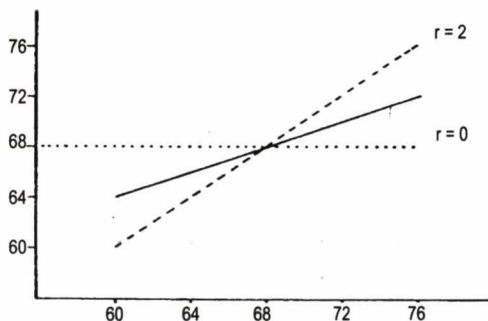
Hình 8.2. Phân bố chiều cao giả định do 2 gen mỗi gen có 3 alen

Vấn đề đặt ra là vai trò của gen (liên quan tới quan hệ huyết thống) là bao nhiêu và bao nhiêu là do các yếu tố môi trường. Mỗi liên quan huyết thống diễn biến từ bằng 0 (bệnh, tật do tác động của môi trường), đến không có sự tham gia của môi trường, độ di truyền bằng 1.

Ví dụ tình trạng chiều cao, xét về vai trò của gen: trên thực tế, một người nam giới quá thấp, hoặc quá cao thường có xu hướng tìm một người vợ có chiều cao gần với chiều cao trung bình. Xét mỗi quan hệ giữa cha và con, để đơn giản ta giả thiết chiều cao của mẹ ở mức trung bình trong quần thể. Nếu chiều cao của bố thay đổi, xét từng cặp bố – con, mỗi quan hệ huyết thống đều là 0,5, con lại nhận 1/2 số gen từ mẹ, vì vậy chiều cao của con sẽ ở mức trung gian giữa chiều cao của bố và trung bình quần thể (hình 8.3). Tình trạng cũng tương tự, nếu một người nữ giới quá thấp, hoặc quá cao thường có xu hướng tìm một người chồng có chiều cao trung bình, con của họ cũng có chiều cao có xu hướng gần về trung bình quần thể.

Về vai trò của môi trường: cùng một quần thể, các con sinh ra từ các cặp vợ chồng khác nhau đều có chung tác động môi trường giống nhau, có thể coi những đứa con sinh ra trong quần thể ở cùng thời điểm có chung một hiệu ứng tác động môi trường như nhau (hiệu ứng này có thể coi là hiệu ứng trung bình quần thể). Do môi trường luôn thay đổi, vì vậy thế hệ con thường có môi trường khác với bố mẹ, chiều cao của các con có thay đổi để gần về giá trị trung bình quần thể.

Tổng hòa tác động của di truyền và môi trường đều kéo giá trị chiều cao của các con sinh ra có xu hướng tiến về giá trị trung bình quần thể. Mỗi liên quan này lần đầu được Francis Galton tổng kết thành “Luật hồi quy ở con cái”. Đường hồi quy ở hình 8.3 thể hiện giá trị trung bình chiều cao của những đứa con với từng giá trị chiều cao của bố.



Hình 8.3. Luật hồi quy trong di truyền chiều cao

Đường $r = 0$: giá trị trung bình quần thể.

$r = 2$: biến thiên chiều cao của bố.

Đường liên: giá trị chiều cao ở con.

Đương nhiên, vai trò tác động môi trường càng cao, vai trò tính chất gia đình càng ít thì chiều cao của con càng tiến nhanh về giá trị trung bình quần thể. Ngược lại, vai trò các yếu tố môi trường càng ít thì mối liên quan với nhau giữa các cá thể họ hàng bậc 1 càng tiến gần tới giá trị 0,5.

1.3.2. Việc tính mối tương quan giữa các thế hệ trong di truyền đa nhân tố

Người ta đã triển khai các kỹ thuật tính toán khác nhau, để tính toán thành phần của các biến thể di truyền khác nhau. Với họ hàng bậc 1, nếu di truyền quyết định toàn bộ (độ di truyền bằng 1) thì mối tương quan là 0,5, nếu không do di truyền quyết định thì mối tương quan bằng 0. Mối tương quan càng gần tới 0,5 thì độ di truyền càng gần 1.

Những thành viên trong sinh đôi một hợp tử có mối liên quan di truyền bằng 1, sự khác nhau về kiểu hình giữa những người này sẽ cho ta một ước lượng về các biến thể do môi trường. Trên thực tế, những tác động môi trường giống nhau cũng làm cho sự biểu hiện kiểu hình giống nhau hơn.

Để có thể tính toán vai trò của di truyền, chúng ta cũng phải giả định không có gen nào chi phối chính sự biểu hiện, phải coi như các gen hoạt động cộng gộp, không có tương tác át chế, bổ trợ, không có các yếu tố môi trường tác động.

Để xác định vai trò môi trường, người ta phải so sánh một cách đơn giản, tức thời giữa anh em trong gia đình và so sánh các cặp trẻ em không có quan hệ họ hàng nhưng cùng lớn lên ở cùng một nơi, được nuôi dưỡng ở cùng một nhà trẻ. Do ở thế hệ con, môi trường sống thường ít nhiều có khác so với môi trường ở thời kỳ bố, mẹ. Vì vậy phải coi sự tương quan giữa bố mẹ và con là thấp hơn giữa các anh em trong cùng một nhà. Kết hôn gần cũng được loại vì làm tăng các biến thể gen do tăng đồng hợp tử.

Do các ước lượng khả năng di truyền là không tính được mức độ quyết định của từng gen (phải chấp nhận coi các gen có vai trò ngang nhau), vì vậy, nó chỉ cho ta biết các biến thể gen của từng quần thể. Chúng được dùng để xem xét cho từng quần thể cụ thể với một chuỗi các nhân tố môi trường xác định, không được ngoại suy tùy tiện ra các quần thể khác, với các yếu tố môi trường khác. Một ước lượng về di truyền màu da ở quần thể người Thụy Điển khác hơn nhiều so với quần thể ở Hợp chủng quốc Hoa Kỳ (có nhiều chủng tộc người cùng sinh sống), mặc dù các gen xác định màu da là như nhau. Sự khác nhau là ở số lượng lớn các biến thể được tạo bởi các sai khác ở các gen khác nhau.

Nói tóm lại, người ta đã có nhiều cố gắng để tính toán khả năng di truyền, qua đó dự báo mức độ tái mắc bệnh, tật di truyền đa nhân tố, song việc tính toán rất phức tạp, các cách tính hiện nay phải chấp nhận những giá trị ước lượng, độ chính

xác không cao, chỉ áp dụng được cho từng trường hợp cụ thể, không thể ngoại suy rộng ra cho các trường hợp khác. Vì vậy, nhìn chung chúng ta vẫn phải áp dụng các biện pháp điều tra, dựa vào các con số kinh nghiệm để dự đoán khả năng di truyền các tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA DI TRUYỀN ĐA NHÂN TỐ

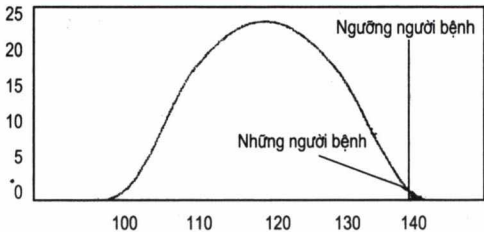
– Tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố là tính trạng, bệnh có tính chất định lượng, có thể đo, đếm được. Ví dụ di truyền sản lượng sữa biểu hiện của số lượng sữa tiết ra mỗi ngày ta có thể đo là mấy lít, chiều cao, biểu hiện của nó có thể đo được là bao nhiêu cm, độ thông minh có thể đo lường bằng chỉ số IQ...

– Tính trạng, bệnh do nhiều gen thuộc các locus khác nhau quyết định. Mỗi gen có thể có 2 alen, cũng có thể có nhiều alen (dãy đa alen) chi phối. Do sự tham gia của dãy đa alen, sự biểu hiện của bệnh, tính trạng càng trở nên đa dạng.

– Sự biểu hiện ra kiểu hình của tính trạng, bệnh di truyền đa nhân tố có độ biến thiên rất lớn do ảnh hưởng của các nhân tố môi trường. Ví dụ cân nặng ngoài vai trò do các gen quy định còn phụ thuộc vào chế độ ăn.

– Trong quần thể, sự phân phối các mức độ biểu hiện (từ nặng đến nhẹ, từ mức độ cao đến mức độ thấp) của tính trạng hoặc bệnh có sự biến thiên liên tục, nếu quần thể đồng nhất thì sự biến thiên có đường phân phối chuẩn. Ở đây giá trị trung bình trong quần thể có tần số cao nhất, sau đó giảm dần về các phía, ví dụ huyết áp tâm thu trong quần thể giá trị 120 (trung bình) có tần số cao nhất.

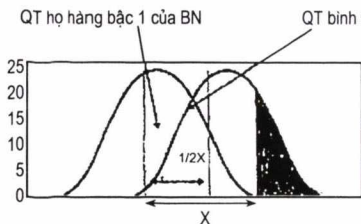
– Khác với bệnh di truyền đơn gen chỉ có 2 dạng “bệnh hoặc không bệnh”, với các bệnh di truyền đa nhân tố sự biểu hiện thành lượng phản ánh ở chỗ có kiểu hình từ mức độ nhẹ tới mức độ nặng. Khi một cá thể mang một tổ hợp đa gen mà sự tích gộp của các gen bệnh này vượt qua “ngưỡng bệnh” thì có biểu hiện bệnh (hình 8.4). Sự tác động tích gộp của các gen dẫn đến biểu hiện bệnh gọi là “hiệu quả ngưỡng bệnh”.



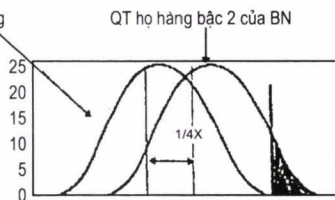
Hình 8.4. Sơ đồ ngưỡng bệnh trong quần thể

"Hiệu quả ngưỡng bệnh" của cùng một bệnh có thể khác nhau ở 2 giới nam và nữ tạo nên tần số bệnh khác nhau giữa nam và nữ.

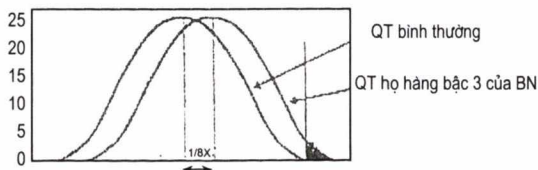
Thí dụ bệnh hẹp môn vị bẩm sinh có tần số gấp ở nam cao hơn ở nữ 5 lần do hiệu quả ngưỡng bệnh của nam là thấp hơn ở nữ. Ngược lại bệnh cao huyết áp lại gặp nhiều ở nữ hơn nam, hiệu quả ngưỡng bệnh của nữ ở đây lại thấp hơn nam.



Hình 8.5. Bệnh ở họ hàng bậc 1



Hình 8.6. Bệnh ở họ hàng bậc 2



Hình 8.7. Bệnh ở họ hàng bậc 3

Ngưỡng bệnh được thể hiện ở các sơ đồ trên cho thấy, trong quần thể, các cá thể bị bệnh chiếm một tỷ lệ thấp nằm ở cực xa, bên phải của đường cong phân phối chuẩn. Về nguyên tắc, họ hàng bậc 1 với người có bệnh có thể có 1/2 số lượng gen giống với bệnh nhân, nên đường cong phân phối biểu hiện của kiểu hình những người họ hàng này cũng dịch về phía bên phải (về phía những người bệnh) một khoảng cách bằng 1/2 nửa biên độ của đồ thị Gauss (X). Do sự chuyển dịch này, quần thể những người họ hàng bậc 1 của các bệnh nhân có một phần lớn hơn ở cực phải vượt qua ngưỡng bệnh. Như vậy, tỷ lệ có thể biểu hiện bệnh ở đây cao hơn. Tương tự như trên, ở họ hàng bậc 2, biểu đồ biểu diễn phân phối tần số kiểu hình sẽ dịch chuyển về phía "những người bệnh" 1/4 X , họ hàng bậc 3 đường biểu diễn di chuyển 1/8 X (hình 8.5, 8.6, 8.7).

– Bệnh tật di truyền đa nhân tố chiếm tỷ lệ lớn trong số các bệnh di truyền. Tính chung 25% các tật, bệnh di truyền được chi phối bởi quy luật di truyền đa nhân tố. Trong các bệnh tim mạch có tính chất di truyền khoảng 5% có nguyên nhân do bất thường NST, 3% là bệnh do đột biến đơn gen. Phần chủ yếu còn lại là

những bệnh tim mạch như các bất thường ở tim, van tim, mạch vành, cao huyết áp, thấp tim di truyền theo kiểu đa nhân tố. Vì vậy để tìm hiểu các bệnh di truyền thì nghiên cứu về tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố là một trọng tâm.

– Trong di truyền đa nhân tố, mỗi yếu tố thành viên không quyết định được sự biểu hiện tính trạng. Vì vậy, không thể tính toán khả năng biểu hiện tính trạng của các thế hệ con cháu như trong di truyền đơn gen. Để nghiên cứu các bệnh tật di truyền đa nhân tố người ta dùng hai phương pháp:

+ Điều tra dịch tễ để thống kê tìm ra tần số bệnh và tần số tái mắc ở từng bệnh qua từng mức độ quan hệ huyết thống với bệnh nhân.

+ Phương pháp nghiên cứu con sinh đôi để tính ra độ di truyền H, qua đó biết được vai trò di truyền và môi trường trong việc quy định kiểu hình của một bệnh hoặc tính trạng nào đó.

3. MỘT SỐ BỆNH, TÍNH TRẠNG DI TRUYỀN ĐA GEN Ở NGƯỜI

3.1. Di truyền màu da

Màu da ở người do khoảng 20 đôi gen chi phối. Khi phân tích các mức độ khác nhau của màu da, Davenport, đã đưa ra một bảng phân định các mức khác nhau của màu da theo lượng sắc tố như sau (bảng 8.2).

Bảng 8.2. Lượng sắc tố và kiểu hình

% sắc tố	Kiểu hình
0 – 1	Da trắng
12 – 25	Da sáng
26 – 40	Da ngăm
41 – 55	Da tối
56 – 78	Da đen

Theo Davenport, chi phối màu da có hai đôi gen chủ yếu ký hiệu Aa; Bb, các gen trội quyết định da có nhiều sắc tố hơn. Vì vậy, nếu bố mẹ một người da đen và một người kia da trắng thì con sẽ có da ngăm đen, khi những người da ngăm lấy nhau, con của họ sẽ có màu da từ đen đến trắng theo tỷ lệ: 1 da đen, 4 da tối, 6 da ngăm, 4 da sáng, 1 da trắng. Trên thực tế, ta không thấy có một ranh giới tách biệt riêng từng loại mà màu da có tính biến thiên liên tục.

3.2. Di truyền nếp vân da

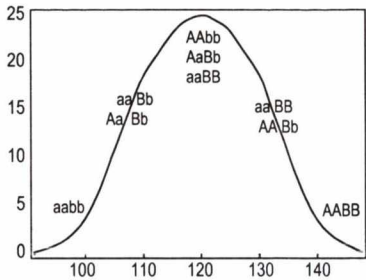
Nếp vân da được quy định bởi nhiều gen, nó mang tính chất cá thể cao, tuy nhiên vẫn có sự giống nhau tùy theo quan hệ huyết thống. Anh em sinh đôi một hợp tử hầu như là giống nhau, những người có quan hệ họ hàng càng gần thì giống nhau càng nhiều hơn, tính trạng này rất ít chịu ảnh hưởng của môi trường. Mức độ giống nhau về nếp vân da liên quan đến quan hệ huyết thống được thể hiện ở bảng 8.3.

Bảng 8.3. Mức độ giống nhau về nếp vân da và quan hệ giữa các đối tượng

Quan hệ	Mức độ giống nhau về nếp vân da	
	Thực tế	Lý thuyết
Sinh đôi một hợp tử	0,95	1,00
Sinh đôi hai hợp tử	0,49	0,5
Anh em ruột	0,5	0,5
Bố, mẹ – con	0,48	0,5
Vợ – chồng	0,05	0,00

3.3. Di truyền huyết áp tâm thu

Huyết áp tâm thu ở người cũng do nhiều gen chi phối, giả thiết trong đó có 2 gen chi phối chính là Aa và Bb. Huyết áp tâm thu cơ bản của người 100mmHg, nếu có thêm một gen trội thì huyết áp tâm thu lại tăng lên 10 mmHg, ta có sơ đồ sau (hình 8.8).



Hình 8.8. Biểu đồ phân bố tần số biểu hiện huyết áp tâm thu giả thiết được xác định bởi 2 gen, mỗi gen có 2 alen

4. MỘT SỐ TÍNH TRẠNG, TẬT, BỆNH DI TRUYỀN ĐA NHÂN TỐ

4.1. Tính trạng di truyền đa nhân tố

Di truyền trí tuệ

Để đánh giá khả năng trí tuệ ở trẻ em, người ta cho các em làm các phép tính khó dần cho tới khi không làm được, hoặc nhắc lại một số câu sau khi đã nghe một lần, từ đó, tính ra chỉ số trí tuệ IQ (Intelligence Quotient). Chỉ số IQ được tính bằng cách chia tuổi trí tuệ cho tuổi đời rồi nhân kết quả với 100.

Ví dụ một em bé 8 tuổi, giải được những thử nghiệm của lứa tuổi 10 tuổi, chỉ số IQ của em là: $10 : 8 \times 100 = 125$. Nếu trẻ trên chỉ giải được những thử nghiệm của trẻ 6 tuổi thì chỉ số IQ của em đó là: $6 : 8 \times 100 = 75$. Sử dụng phương pháp này, với mỗi lứa tuổi, người ta phải lập ra những tiêu chuẩn trung bình (chuẩn) về trí tuệ để làm cơ sở đánh giá.

Bằng phương pháp xác định chỉ số IQ có thể phân biệt người bình thường và bất thường về mặt trí tuệ. Những người có chỉ số IQ dưới 70 được coi là người trí tuệ phát triển kém. Các nghiên cứu ở châu Âu và Bắc Mỹ cho thấy khoảng 1,5 – 3,0% người có chỉ số IQ < 70. Stanford Binet đã đưa ra mẫu xác định khả năng trí tuệ dựa vào chỉ số IQ như sau (bảng 8.4).

Bảng 8.4. Giá trị của chỉ số IQ ở các mức trí tuệ

Giá trị của chỉ số IQ	Biểu thị
140 hoặc hơn	Thiên tài
120 – dưới 140	Rất thông minh
110 – dưới 120	Thông minh
90 – dưới 110	Trung bình
80 – dưới 90	Hơi kém
70 – dưới 80	Kém
50 – dưới 70	Dốt
25 – dưới 50	Đần
0 – dưới 25	Ngù

Đa số những hội chứng do rối loạn các NST khác nhau đều làm giảm ít nhiều trí tuệ. Những nhận xét đó chứng tỏ phát triển của trí tuệ chịu ảnh hưởng của nhiều gen và rất có thể được kiểm soát bởi nhiều gen trong các NST khác nhau.

Trí tuệ của mỗi người vừa do di truyền, vừa do tác động của môi trường (trình độ văn hóa, giáo dục huấn luyện). Nghiên cứu một số tính chất ở các cặp sinh đôi và một số gia đình cho thấy yếu tố di truyền có phần quan trọng hơn trong sự hình thành trí tuệ. Những trẻ sinh đôi một hợp tử nuôi riêng ở 2 nơi có trí tuệ thông minh giống nhau hơn là những đứa trẻ sinh đôi hai hợp tử nuôi cùng với nhau trong cùng một điều kiện.

4.2. Một số bệnh, tật di truyền đa nhân tố thường gặp

4.2.1. Tật vô sọ và nứt đốt sống

Trong quá trình phát triển phôi, phần trước của ống thần kinh sẽ phát triển thành não bộ, phía sau tạo thành tủy sống. Phía dưới ống thần kinh có dây sống. Quá trình phát triển, dây sống phát triển lan lên phía trên, phía trước dây sống tạo thành sọ não, phía sau tạo thành cột sống ôm kín tủy sống. Nếu phía trước hộp sọ không được tạo thành sẽ dẫn đến thai vô sọ, phía sau cột sống không ôm kín tủy sống sẽ dẫn đến nứt đốt sống.

Nứt đốt sống là tình trạng xương đốt sống nào đó phát triển không đầy đủ để bảo vệ tủy sống, tủy sống không được xương sống phủ kín. Nếu nhiều đốt sống cùng bị nứt thì người ta gọi là cột sống chẻ đôi. Do nhiều đốt sống phát triển không đầy đủ để bảo vệ tủy sống, tủy sống không được xương sống bao phủ. Bất thường này thường gặp ở đốt sống lưng 12 trở xuống. Một số trường hợp nứt đốt sống có kèm theo não úng thủy.

Thai vô sọ là những trường hợp không có da, xương che phủ màng não. Sự thiếu hụt này có thể ở phần trán hay ở giữa não, bất thường sọ thường dẫn đến thai chết lưu hoặc chỉ sống được một thời gian ngắn sau sinh. Thai vô sọ và nứt đốt sống có thể có các mức độ biểu hiện khác nhau của cùng một loại dị tật.

Tỷ lệ bị bệnh từ 1 đến hơn 10% tùy thuộc từng vùng và từng nhóm người. Một số tác giả cho rằng các nhóm người có điều kiện kinh tế xã hội thấp, tỷ lệ dị tật này cao hơn. Đặc biệt chế độ dinh dưỡng của mẹ kém, trong nước uống tỷ lệ kẽm thấp là yếu tố dễ dẫn đến sinh con bị bệnh. Khắc phục bằng chế độ dinh dưỡng cho các bà mẹ có nguy cơ cao, có thể làm giảm sự xuất hiện các dị tật của ống thần kinh. Những bà mẹ đã sinh một trẻ dị tật cần được dùng một số vitamin nhóm B và acid folic trước khi có thai lần sau. Tỷ lệ tái mắc tùy thuộc vào số người đã bị mắc tật: nếu chỉ có 1 người mắc tật thì tỷ lệ tái mắc ở họ hàng bậc 1 của bệnh nhân là 2 – 6%, nếu 2 người mắc tật thì nguy cơ tái mắc là 10 – 20%. Càng có nhiều người mắc thì nguy cơ tái mắc càng tăng. Tỷ lệ tái mắc ở họ hàng bậc 2 là 0,5 – 1%. Sự xuất hiện của dị tật thường liên quan đến lần sinh đầu hoặc trẻ sinh ra ở người mẹ khi tuổi đã ngoài 40.

4.2.2. Tật sứt môi và nứt khẩu cái

Tật sứt môi và nứt khẩu cái có thể xuất hiện cùng nhau, cũng có khi riêng rẽ. Sứt môi là trường hợp môi trên có một khe hở hoàn toàn hoặc không hoàn toàn. Môi có thể bị sứt ở một bên hoặc cả hai bên. Chỗ bị sứt có thể rộng đến tận xương hàm trên.

Nứt khẩu cái là trường hợp vòm miệng có một khe hở thông với mũi, phần nứt có thể chỉ là phần mềm hoặc nứt cả phần cứng của hàm. Trẻ bị sứt môi và nứt khẩu cái thường có khuyết tật của răng vùng bị sứt môi và cánh mũi bên bị sứt và hay bị viêm tai giữa nhắc đi nhắc lại.

Tỷ lệ mắc tật ở nam cao hơn nữ, 1/3 là sứt môi đơn thuần, 2/3 là vừa sứt môi, vừa nứt khẩu cái. Sứt môi hay ở bên trái hơn ở bên phải. Tỷ lệ mắc tật ở các nơi khác nhau có khác nhau từ 0,4 đến 1,7% ở trẻ sơ sinh.

Tật này có thể do các cơ chế di truyền sau chi phối:

- Phần lớn sứt môi và nứt khẩu cái có cơ chế di truyền đa nhân tố, tật có tính chất gia đình, tỷ lệ tương hợp cao, ở các trẻ sinh đôi một hợp tử tỷ lệ tương hợp là 40% trong khi sinh đôi 2 hợp tử tỷ lệ tương hợp là 7%.

- Một số ít các trường hợp dị tật loại này có kết hợp với nhiều bất thường NST khác nhau nhất là với thể ba nhiễm NST nhóm D, cũng có thể với thể ba nhiễm NST 18, mất đoạn NST 18 hoặc NST số 4.

- Một số đột biến gen cũng có biểu hiện sứt môi và nứt khẩu cái đi kèm.

Theo cơ chế di truyền đa nhân tố, khả năng tái xuất hiện một trẻ dị tật loại này ở họ hàng bậc 2 (khoảng 0,7 %), thấp hơn nhiều so với họ hàng bậc 1 là khoảng 4% (trong đó tái mắc ở trẻ nam là 6,3%, ở trẻ gái là 2,3%). Đây là điểm cần lưu ý khi cho lời khuyên di truyền. Tật càng nặng thì nguy cơ tái mắc ở anh chị em ruột càng tăng. Nếu tật nặng thì tỷ lệ tái mắc với sứt môi một bên là 2,7%, với sứt môi hai bên là 5,4%. Nếu bố mẹ không bị tật có một con bị tật thì tỷ lệ tái mắc là 4%, nếu có hai con bị tật thì tỷ lệ tái mắc là 10%. Nếu cả bố và mẹ bị tật thì tỷ lệ tái mắc ở con là 14%. Nếu bố hoặc mẹ bị tật và một con bị tật thì tỷ lệ tái mắc là 10%. Một số tác nhân trong thời kỳ thai nghén có thể là nguyên nhân gây tăng dị tật này như các thuốc chống nôn, mẹ bị chảy máu, nhiễm độc huyết ở mẹ, mẹ bị nhiễm toxoplasma. Tuy nhiên, người ta cũng chưa kết luận một cách chắc chắn tác hại của các yếu tố trên. Với thuốc chống động kinh (đặc biệt diphenylhydantoin), thì người ta đã biết có khả năng gây tăng tần số sứt môi, 2% những người dùng thuốc trên có khả năng sinh con sứt môi.

Để phòng bệnh người ta có thể cho phụ nữ có thai dùng acid folic 4mg/ngày từ khi bắt đầu có thai, dùng trong 3 tháng. Thời điểm có thể phẫu thuật khắc phục là lúc trẻ được 4 – 5 tháng tuổi, với trẻ nứt khẩu cái là 18 tháng.

4.2.3. Tật bàn chân vẹo

Đây là bệnh do tổn thương cơ bàn chân, có thể có biến dạng ở một hoặc cả hai bàn chân. Tần số này gặp ở nam cao hơn nữ với tỷ lệ 2 nam: 1 nữ. Tần số chung trong quần thể vào khoảng 0,1% đến 0,15%. Tần số tật này ở họ hàng bậc 1 của bệnh nhân là 2 – 6%, ở họ hàng bậc 2 và bậc 3 lần lượt là 0,6 và 0,2 %. Mẹ hoặc chị gái bị tật thì khả năng tái mắc bệnh cao hơn so với bố hoặc anh trai bị tật. Bệnh có thể xuất hiện ở đứa trẻ mà bố mẹ nó là bình thường về lâm sàng, vì vậy, người ta gọi bệnh di truyền này là giả di truyền lặn.

Việc phát hiện trẻ bị bàn chân vẹo sớm là rất cần thiết vì việc chỉnh hình cần được làm ngay sau khi sinh bằng cách bó bột hoặc dùng băng chun. Nếu bó bột hoặc dùng băng chun không hiệu quả thì có thể phẫu thuật chỉnh hình.

Tật bàn chân vẹo có thể có một số dị tật khác kèm theo như thoát vị bẹn, trật khớp háng bẩm sinh, biến dạng chi...

4.2.4. Tật hẹp môn vị

Tật hẹp môn vị do cơ môn vị phì đại thành một u cơ tròn hình bầu dục. Ống môn vị chít hẹp làm cản trở sự di chuyển của thức ăn từ dạ dày xuống ruột. Dạ dày giãn to, lớp cơ càng gằn môn vị càng dày lên do dạ dày tăng co bóp để đưa thức ăn qua ống môn vị bị hẹp. Bệnh thường biểu hiện khi trẻ 2 đến 8 tuần tuổi. Thông thường 2, 3 tuần lễ sau sinh, trẻ vẫn ăn uống bình thường, thời gian này gọi là thời gian trống, khoảng thời gian trống có thể dài hơn đến 4, 5 tuần sau đẻ. Sau đó, nôn nặng xảy ra đột ngột, nôn thành vọt, sữa trong chất nôn bị đông vón vì đã bị tác động của dịch vị dạ dày. Trẻ luôn bị đói nên bú mạnh. Do nôn nhiều dẫn đến mất nước và mất cân bằng điện giải, đồng thời thức ăn không được hấp thu nên trẻ bị thiếu dinh dưỡng. Các triệu chứng khác thường đi kèm là giảm cân, nhu động ruột kém, táo bón, phân nhầy.

Tần số bệnh ở Bắc Mỹ và châu Âu khoảng 3‰. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ 4 – 5 lần. Với “hiệu quả ngưỡng bệnh” này, các tác giả cho rằng: ở nam chỉ cần ít gen gây bệnh đã có khả năng biểu hiện bệnh, và vì vậy việc di truyền bệnh cũng phụ thuộc vào giới. Nếu người mắc tật hẹp môn vị là nữ thì nguy cơ sinh con trai mắc tật này là 1/5 còn nguy cơ sinh con gái mắc tật chỉ là 1/14. Nếu người mắc tật là nam thì nguy cơ sinh con trai mắc tật là 1/20, nguy cơ sinh con gái mắc tật là 1/40.

Như vậy, nếu bố bị bệnh (số lượng gen bệnh có thể ít hơn ở người nữ mắc bệnh) khả năng di truyền bệnh cho con thấp hơn mẹ bị bệnh, trong đó khả năng di truyền bệnh cho con gái cũng thấp hơn so với cho con trai. Nếu mẹ bị bệnh thì ngược lại; khả năng các con bị bệnh sẽ cao hơn hẳn, trong đó, khả năng mắc bệnh ở con trai cũng cao hơn con gái. Cũng với cách giải thích trên, nếu bố mẹ không bị bệnh, trong gia đình có một anh trai bị bệnh thì khả năng tái hiện bệnh ở những người em sau trong gia đình cũng thấp hơn so với người chị gái bị bệnh, trong đó khả năng tái hiện bệnh ở em trai là cao hơn so với em gái. "Hiệu quả ngưỡng bệnh" trong trường hợp hẹp môn vị là điều rất cần lưu ý khi tính toán khả năng tái mắc bệnh cho một trẻ tương lai khi cho lời khuyên di truyền.

4.2.5. Tật thoát vị rốn

Thoát vị rốn là sự sa lồi của một phần hoặc toàn bộ phủ tạng qua nền dây chằng rốn, qua màng của túi thoát vị có thể thấy được hình quai ruột, ở phía đỉnh túi có dây rốn. Phần dưới lồng ngực kém phát triển. Tiên lượng sống phụ thuộc vào kích thước khối thoát vị, túi càng to thì khả năng sống càng giảm. 50 – 78% thoát vị rốn có kèm theo các dị tật khác làm cho tình trạng càng nặng hơn. Trong một số trường hợp có tăng AFP ở máu mẹ, lượng AFP và acetylcholinesterase tăng cao trong nước ối.

Tỷ lệ mắc tật khoảng 1/6000 đến 1/10000 trẻ sơ sinh. Tật hay gặp ở người Mỹ gốc Phi hơn ở người da trắng. Trẻ đẻ non và thấp cân hay gặp tật này, tỷ lệ gặp ở nam và nữ tương đương nhau.

Ở những cặp vợ chồng đã sinh 1 con bị tật này, nguy cơ tái mắc là hơn 3%.

4.2.6. Tật thoát vị cơ hoành bẩm sinh

Thoát vị cơ hoành bẩm sinh là tình trạng không có cơ hoành hoặc có một lỗ thủng trên cơ hoành, lỗ có thể ở bên trái hoặc bên phải nhưng thông thường hay có ở bên trái. Các thành phần trong ổ bụng như dạ dày, ruột, gan, lách có thể đi qua lỗ thủng để chui vào khoang lồng ngực, sự phát triển của lồng ngực ở một bên hoặc cả hai bị giảm.

Tỷ lệ mắc tật là 1/2500 lần sinh.

4.2.7. Các bệnh tim mạch

Các bệnh tim mạch gồm nhiều bệnh tật của tim, các mạch máu lớn do sự ngừng hoặc kém phát triển các thành phần của tim, mạch trong các giai đoạn phát triển phôi, chúng có thể biểu hiện riêng rẽ hay phối hợp với nhau. Mỗi tật bệnh tim, mạch có một cơ chế riêng.

Tỷ lệ mắc bệnh tim bẩm sinh từ 0,5% đến 6% trẻ sơ sinh (trung bình 1% đến 2%) tùy theo từng vùng. Tỷ lệ tử vong của những người mắc tật tim mạch cao, chiếm khoảng 5 – 10% trong đó chủ yếu là tử vong trong 2 năm đầu.

Về cơ chế di truyền, người ta thấy các dị tật ở tim mạch chỉ có khoảng 5% có nguyên nhân do bất thường NST, 3% là bệnh do đột biến đơn gen. Phần chủ yếu còn lại là những bệnh tim mạch như các bất thường ở tim, van tim, mạch vành, cao huyết áp, thấp tim di truyền theo kiểu đa nhân tố.

Về nguyên nhân gây ra dị tật: nhiều tác nhân có thể dẫn tới các tật của tim mạch, các tác nhân môi trường gồm có các tác động nhiễm khuẩn, nhiễm độc và nhiễm xạ. Các tác động này có thể ảnh hưởng tới bố mẹ trước khi có thai. Đặc biệt tác động vào người mẹ trong 10 tuần lễ đầu của quá trình thai nghén, giai đoạn thai 3 đến 5 tuần chịu tác động mạnh nhất. Trong các loại tác nhân gây tật ở tim người ta nhắc đến các tác nhân chủ yếu ở mẹ là:

- Nhiễm khuẩn: mẹ bị cúm, sởi, sốt phát ban, nhiễm rubella, nhiễm toxoplasma, mắc các bệnh viêm nhiễm khác...
- Nhiễm hóa chất độc, bị tác động của một số thuốc, nhiễm phóng xạ, một số tia...

Một số bệnh di truyền cũng có các dị tật ở tim mạch như bệnh Down, bị hội chứng thể ba nhiễm 13, thể ba nhiễm 18...

Trong gia đình đã có người bị các tật của tim mạch, khả năng tái mắc bệnh cũng cao. Tỷ lệ tái mắc ở thế hệ sau của các bệnh tim mạch di truyền đa nhân tố chịu ảnh hưởng của mẹ nhiều hơn bố, nó cũng phụ thuộc vào số lượng anh chị em trong gia đình có bệnh: càng nhiều người anh em của trẻ chuẩn bị ra đời bị mắc bệnh thì khả năng xuất hiện lại bệnh ở trẻ này càng lớn (bảng 8.5).

Bảng 8.5. Khả năng tái mắc một số tật, bệnh về tim mạch

Người đã bị hẹp động mạch chủ	Nguy cơ tái mắc (%)
Bố	3
Mẹ	13 – 18
1 anh (chị)	2
2 anh (chị)	6
Người đã bị mắc tật hẹp động mạch phổi	Nguy cơ tái mắc (%)
Bố	2
Mẹ	4 – 6,5
1, anh (chị)	2
2 anh (chị)	6

Người đã bị mắc tứ chứng Fallot	Nguy cơ tái mắc (%)
Bố	1,5
Mẹ	2,5
1 anh (chị)	2,5
2 anh (chị)	8

Các bệnh tim, mạch bẩm sinh có xu hướng dễ càng lâu càng nặng, tiên lượng bệnh còn phụ thuộc vào loại dị tật, vào khả năng phát hiện và tùy thuộc vào khả năng phẫu thuật để sửa chữa các dị tật: ở các nước phát triển việc phát hiện và phẫu thuật sớm đã hạn chế được những biến đổi xấu, ở các nước đang phát triển do trình độ và trang thiết bị nên việc chẩn đoán sớm và phẫu thuật còn nhiều khó khăn.

Về phòng bệnh: nguyên tắc chung để phòng xuất hiện các tật tim mạch là tránh tiếp xúc với các tác nhân môi trường độc hại, nếu có người trong gia đình, họ hàng đã bị bệnh thì cần đến các cơ sở tư vấn di truyền để được tư vấn cách phòng tránh sinh con bị tật. Khi có thai, các thai nhi cần được chẩn đoán trước sinh để có hướng xử trí ngay trong thời kỳ bào thai, trẻ em được sinh ra trong các gia đình này cần đến sớm cơ sở thăm khám nhi khoa về dị tật để được chẩn đoán sớm, có hướng điều trị sớm nếu có dị tật.

4.2.8. Tật da vảy nến

Tật da vảy nến là tật có xuất hiện các ban đỏ điển hình ở da, các mảng vảy nến có màu ánh bạc phân bố đối xứng ở đầu, khuỷu tay, khớp gối, có thể bị toàn thân, bong vảy da. Những vùng da bị tổn thương sẽ xuất hiện vảy nến, tổn thương có thể có mủ. Móng tay có thể bị bong, bị lõm và loạn dưỡng. Tật thường biểu hiện mạn tính với những đợt trầm trọng xen kẽ những giai đoạn thuyên giảm. Tổn thương vì thể bao gồm hiện tượng á sừng và tăng sản biểu bì kết hợp với viêm nhẹ, acid uric huyết thanh thường tăng.

Có thể gặp các biến chứng như tróc da có ban đỏ ở toàn thân, giảm albumin huyết, hạ nhiệt, vảy nến có mủ toàn thân. Tật da vảy nến thường phối hợp với viêm đa khớp dạng thấp.

Tần số mắc tật khác nhau tùy chủng tộc: khoảng 1% ở chủng tộc người Capcasian thuộc châu Âu, tỷ lệ thấp ở người da đen và da đỏ châu Mỹ.

Nguy cơ tái mắc: nếu chỉ có bố hoặc mẹ bị tật thì tỷ lệ tái mắc ở con là 16%, nếu cả hai bố, mẹ đều mắc tật thì tỷ lệ tái mắc ở con là 50%.

4.2.9. Bệnh động kinh

Ngay từ thời Hippocrates động kinh được ghi nhận có tính chất gia đình. Cơ chế bệnh sinh có thể do tổn thương não, do chấn thương, do đột biến đơn gen, nhưng phần lớn được di truyền theo cơ chế đa nhân tố. Các trường hợp bị bệnh động kinh hầu như đều có tiền sử gia đình đã có người bị động kinh. Tỷ lệ tương hợp ở sinh đôi một hợp tử rất cao: 90%, ở sinh đôi hai hợp tử là 15%. Nếu gia đình có bố hoặc mẹ và một người anh chị bị bệnh, thì khả năng có bệnh ở trẻ tiếp theo là 15%. Nếu cặp vợ chồng có kiểu hình bình thường, có một con bị bệnh thì tỷ lệ tái mắc ở trẻ tiếp theo là 3%. Để cho lời khuyên di truyền người ta còn dựa vào thể lâm sàng và kết quả điện não của bố, của mẹ và các trẻ đã có trong gia đình để ước lượng một tỷ lệ chính xác hơn.

4.2.10. Chậm trí tuệ

Di truyền trí tuệ là di truyền đa nhân tố, vì vậy trong quần thể tự nhiên có những người xuất chúng và những người chậm trí tuệ theo quy luật tự nhiên.

Ở những người xuất chúng, họ nhận được nhiều gen có ưu thế tốt, lại có sự tác động của các yếu tố môi trường giúp các gen phát huy tốt khả năng của nó. Ngược lại, những người chậm trí tuệ tự nhiên, do tập trung các gen không tốt, yếu tố môi trường lại không thuận lợi sẽ có biểu hiện chậm trí tuệ. Số chậm trí tuệ tự nhiên này không nhiều. Số chậm trí tuệ mà chúng ta gặp trong thực tế còn do các bất thường về gen, NST, do chấn thương ở não hoặc do các tác nhân bên ngoài như chấn thương lúc sinh, chấn thương phôi thai hay di chứng của viêm não. Các nguyên nhân trên có thể là độc lập, cũng có trường hợp chậm trí tuệ do nhiều nguyên nhân phối hợp. Do có thêm các nguyên nhân phối hợp ngoài tần số chậm trí tuệ tự nhiên, đường cong phân phối biểu hiện trí tuệ có xu hướng chênh lên ở bên trái (chênh lên ở phần chậm trí tuệ).

Khi cho lời khuyên di truyền với gia đình có người chậm trí tuệ, ta phải tìm hiểu loại chậm trí tuệ ấy là gì, kết hợp thăm khám lâm sàng và làm thêm một số xét nghiệm NST, xét nghiệm sinh hóa. Nếu loại trừ đột biến đơn gen, bất thường NST hay do tác nhân bên ngoài thì số còn lại là di truyền đa nhân tố. Trong đột biến đơn gen cần lưu ý có một loại đột biến đơn gen liên kết NST X (nằm trên đoạn dễ đứt ở đoạn xa của nhánh dài NST X, hội chứng Martin – Bell), nếu do gen đột biến này thì khả năng bị bệnh ở trẻ trai cao hơn trẻ gái. Tần số nguy cơ tái mắc chậm trí tuệ theo quy luật di truyền đa nhân tố được thống kê trong bảng 8.6.

Bảng 8.6. Khả năng tái mắc tật chậm trí tuệ

Số người chậm trí tuệ trong gia đình		Khả năng mắc bệnh ở trẻ tiếp theo (%)
Bố mẹ	Anh, chị	
0	0	1
1	0	11
2	0	40
0	1	6
1	1	20
2	1	42

4.2.11. Loét dạ dày – tá tràng

Tính chất gia đình của bệnh loét dạ dày – tá tràng đã được đề cập từ rất lâu. Phần lớn các tác giả cho loét dạ dày – tá tràng là bệnh di truyền đa nhân tố, một số ít tác giả cho là di truyền nhiều gen. Loét dạ dày và loét tá tràng là hai bệnh độc lập nhưng là hai bệnh rất gần nhau và có chung cơ chế bệnh sinh nên người ta thường gọi chung là bệnh "loét dạ dày – tá tràng". Bệnh có 2 thể với cơ chế bệnh sinh khác nhau: thể không tăng tiết dịch tiêu hóa, thể thứ 2 có tăng tiết pepsinogen và tăng tiết dịch acid (HCl). Tuy nhiên, vai trò môi trường khá lớn trong việc phát sinh bệnh. Ngày nay người ta thấy vai trò rất quan trọng gây loét dạ dày – tá tràng là vi khuẩn. Vì vậy, bên cạnh việc tìm hiểu cơ chế di truyền thì phòng bệnh là một việc rất nên được quan tâm, nhất là ở các đối tượng có nguy cơ cao, việc tính toán khả năng mắc bệnh cũng vì vậy mà khó đưa ra con số chính xác và không thật có giá trị cao.

Ngoài ra còn có những tật bệnh khác nữa cũng di truyền đa gen và di truyền đa nhân tố như sai khớp háng bẩm sinh, bệnh rung giật Hirschsprung, tâm thần phân liệt, vẹo cột sống, loạn thần trầm cảm...

5. BẢNG CHỨNG VỀ VAI TRÒ DI TRUYỀN VÀ VAI TRÒ MÔI TRƯỜNG TRONG DI TRUYỀN ĐA NHÂN TỐ

5.1. Vai trò di truyền trong việc quyết định kiểu hình của các tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố

Ở các chủng tộc người khác nhau, tỷ lệ của bệnh, tật di truyền đa nhân tố có giá trị khác nhau. Khi nghiên cứu tật bàn chân vẹo ở Hawaii, các tác giả nhận

thấy tỷ lệ tật này ở người Polynesian cao hơn người Caucasian 6 lần, cao hơn người Trung Quốc cùng sống ở đây 3 lần. Điều này cho thấy, cùng một hoàn cảnh địa lý, nhưng các chủng tộc người khác nhau (có nguồn gen khác nhau) có tỷ lệ mắc bệnh khác nhau. Như vậy, sự xuất hiện của tật này có vai trò của di truyền.

Khi thống kê ở mọi quần thể, chúng ta đều thấy tỷ lệ bệnh, tật di truyền đa nhân tố cao trong họ hàng của người có tật bệnh. Tần số tái xuất hiện bệnh tật ở những người họ hàng càng gần với các bệnh nhân, tỷ lệ tái mắc càng cao. Ví dụ, tật sút môi, nứt khẩu cái có tần số tái mắc ở những bậc họ hàng với người bệnh như trong bảng 8.7.

Bảng 8.7. Tần số tái mắc tật sút môi, nứt khẩu cái ở các thế hệ

Quan hệ	% tái mắc	So với quần thể, tỷ lệ tái mắc cao gấp
Họ hàng bậc 1	4,1	x 40 lần
Họ hàng bậc 2	0,8	x 8 lần
Họ hàng bậc 3	0,3	x 3 lần

Có độ di truyền cao: vai trò của di truyền trong việc quyết định sự hình thành tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố còn được thể hiện rõ khi nghiên cứu ở các cặp sinh đôi. Người ta thấy các tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố ở các cặp sinh đôi một hợp tử có độ tương hợp cao hơn nhiều so với ở các cặp sinh đôi 2 hợp tử. Như vậy, nếu tính độ di truyền thì các tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố có độ di truyền cao (bảng 8.8).

Bảng 8.8. Tỷ lệ (%) tương hợp về bệnh, tật di truyền đa nhân tố ở các cặp sinh đôi

Tên bệnh	Sinh đôi 1 hợp tử	Sinh đôi 2 hợp tử
Sút môi và nứt khẩu cái	40	4
Bàn chân vẹo	30	2
Trật khớp háng bẩm sinh	33	3
Tâm thần phân liệt	60	10
Đái tháo đường phụ thuộc insulin	50	10

Các bệnh, tật di truyền đa nhân tố hầu hết có độ di truyền cao. Bảng 8.9 thống kê một số bệnh di truyền đa nhân tố, có so sánh với các bệnh do môi trường như sỏi.

Bảng 8.9. Độ tương hợp và khả năng di truyền của một số bệnh, tật di truyền

Tật, bệnh	% tương hợp		Khả năng di truyền
	1 hợp tử	2 hợp tử	
Rối loạn cảm xúc (hai chiều)	79	24	1
Rối loạn cảm xúc (một chiều)	54	19	0,70
Nghiện rượu	> 60	< 30	0,60
Tự kỷ	92	0,0	1
Huyết áp (tâm trương)	56	27	0,62
Huyết áp (tâm thu)	55	25	0,60
Phấn trắng mỡ cơ thể	73	22	1
Chỉ số khối cơ thể	95	58	0,84
Sứt môi và nứt khẩu cái	38	8	0,60
Tật bàn chân vẹo	32	8	0,58
Nếp vân da	95	49	0,92
Đái tháo đường	45 – 96	3 – 37	1
Đái tháo đường typ I	35 – 50	5 – 10	0,60 – 0,80
Đái tháo đường typ II	70 – 90	25 – 40	0,90 – 1
Động kinh	60	14	1
Chiều cao	94	44	1
IQ	76	51	0,50
Xơ hóa nhiều cơ quan	28	3	0,50
Nhồi máu cơ tim (nam)	39	26	0,26
Nhồi máu cơ tim (nữ)	44	14	0,60
Tâm thần phân liệt	47	12	0,70
Nứt đốt sống	72	33	0,78
Sởi	95	87	0,10

5.2. Bằng chứng về vai trò môi trường trong việc quyết định kiểu hình của các tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố

Nếu các tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố hoàn toàn do di truyền quyết định, thì tỷ lệ tương hợp về bệnh ở những cặp sinh đôi một hợp tử phải là 100%. Tuy nhiên, khi thống kê độ tương hợp với các tính trạng, bệnh, tật di truyền đa nhân tố ở các trẻ sinh đôi một hợp tử, tỷ lệ tương hợp bao giờ cũng nhỏ hơn 100%, chứng tỏ đã có vai trò của môi trường trong việc hình thành kiểu hình của tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố.

6. DỰ BÁO NGUY CƠ TÁI HIỆN BỆNH Ở THẾ HỆ SAU

Để dự báo nguy cơ tái mắc tật, bệnh di truyền ở thế hệ sau, chúng ta cần chú ý 5 nguyên tắc sau:

6.1. Tính nguy cơ tái mắc dựa vào nguy cơ kinh nghiệm

Các tính trạng, tật, bệnh di truyền khác nhau có số lượng gen quy định khác nhau, vai trò của các nhân tố môi trường với từng loại tính trạng, tật, bệnh cũng khác nhau. Vì vậy, không thể có một công thức tính nguy cơ tái mắc chung cho các tính trạng, tật, bệnh di truyền đa nhân tố. Để giải quyết những khó khăn trên, người ta thống kê ở quần thể. Ví dụ khi thống kê ở nhiều gia đình có người bị sút môi – nứt khẩu cái người ta thấy họ hàng bậc 1 của bệnh nhân có tỷ lệ tái mắc là 4,1%, họ hàng bậc 2 là 0,8%. Những con số này gọi là nguy cơ kinh nghiệm dùng để dự báo nguy cơ cho các trường hợp cụ thể.

6.2. Nguy cơ tái mắc ở các thế hệ càng xa với bệnh nhân thì càng giảm

Vì những người họ hàng càng xa bệnh nhân sẽ có kiểu gen càng ít giống với bệnh nhân nên nguy cơ tái mắc càng ít. Trong nhiều trường hợp các con số thống kê kinh nghiệm không cho chúng ta biết đầy đủ các khả năng tái mắc ở các thế hệ thì chúng ta có thể dùng nguyên tắc này để dự báo một cách tương đối. Ví dụ trong con số thống kê kinh nghiệm của bệnh động kinh chỉ có hai trường hợp được đề cập: bố hoặc mẹ và một người con bị bệnh thì tỷ lệ tái mắc là 15%, nếu bố mẹ bình thường, chỉ có một con bị bệnh thì tỷ lệ tái mắc là 3%. Ở đây các con số thống kê chỉ cho ta biết tỷ lệ dự đoán ở họ hàng bậc 1. Nếu một gia đình muốn biết khả năng tái mắc ở họ hàng bậc 2 thì chúng ta biết tỷ lệ tái mắc sẽ nhỏ hơn 3%.

6.3. Nguy cơ tái mắc tăng lên theo số người mắc trong gia đình

Cũng với bệnh sút môi – nứt khẩu cái, nếu có một người trong gia đình bị bệnh thì nguy cơ tái mắc ở họ hàng bậc 1 là 4,1%, nhưng nếu có 2 người trong một gia

đình cùng có biểu hiện bệnh thì tỷ lệ tái mắc là 10%. Nguyên tắc này chúng ta cũng có thể dùng để dự báo tỷ lệ tái mắc khi không có thông tin thống kê đầy đủ: ví dụ bệnh động kinh họ hàng bậc 1 có 2 người bị bệnh thì tỷ lệ tái mắc là 15%, nếu một gia đình nào đó mà họ hàng bậc 1 đã có 3 người mắc bệnh thì tỷ lệ tái mắc sẽ rất cao, cao hơn 15%.

6.4. Nguy cơ tái mắc tăng theo độ trầm trọng của bệnh, tật

Ở bệnh sút môi – nứt khẩu cái con số tính chung tỷ lệ tái mắc ở họ hàng bậc 1 là khoảng 4%, tuy nhiên nếu trẻ chỉ bị sút môi một bên, không có nứt khẩu cái thì tỷ lệ tái mắc ở họ hàng bậc 1 chỉ khoảng 2,5%, nếu trẻ bị sút môi cả hai bên và bị nứt khẩu cái thì tỷ lệ tái mắc là 6%. Có thể ở những người bệnh nặng, số lượng các gen bệnh nhiều hơn, vì vậy, ở họ hàng của bệnh nhân, số lượng gen cần đạt tới ngưỡng để biểu hiện thành bệnh cũng có tỷ lệ cao hơn những trường hợp bệnh nhẹ.

6.5. Khi có sự khác biệt về tỷ lệ biểu hiện bệnh giữa nam và nữ thì giới có tỷ lệ bệnh cao ngưỡng bệnh sẽ thấp

Tỷ lệ biểu hiện bệnh nhiều khi có liên quan đến giới, ở những giới có ngưỡng bệnh thấp (chỉ cần ít gen bệnh hoặc tác động của môi trường không nhiều đã có thể biểu hiện bệnh), khả năng xuất hiện bệnh sẽ dễ hơn, tỷ lệ bệnh sẽ cao hơn. Giới có ngưỡng bệnh thấp (ít gen bệnh đã biểu hiện bệnh), số lượng gen bệnh truyền cho thế hệ sau cũng ít. Ví dụ như bệnh hẹp môn vị (đã trình bày ở trên).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân biệt khái niệm di truyền đa gen và di truyền đa nhân tố.
2. Trình bày đặc điểm của di truyền đa nhân tố.
3. Trình bày di truyền trí tuệ, phân tích vai trò của di truyền và môi trường trong việc quyết định trí tuệ.
4. Trình bày tật thai vô sọ và nứt đốt sống, phân tích ảnh hưởng của môi trường tới sự tái xuất hiện của tật này ở thế hệ sau.
5. Trình bày tật sút môi và nứt khẩu cái, phân tích đặc điểm ngưỡng liên quan đến sự tái xuất hiện tật này.
6. Trình bày tật hẹp môn vị, phân tích yếu tố ngưỡng trong tật hẹp môn vị.
7. Trình bày bệnh loét dạ dày tá tràng, phân tích vai trò của di truyền và môi trường trong loét dạ dày tá tràng.
8. Trình bày các nguyên tắc dự báo nguy cơ tái xuất hiện bệnh tật di truyền đa nhân tố.

Chương 9

BẤT THƯỜNG BẨM SINH

MỤC TIÊU

1. Nêu được khái niệm bất thường bẩm sinh (BTBS) và các cách phân loại BTBS.
2. Trình bày được các nguyên nhân và cơ chế gây BTBS.
3. Trình bày được các giai đoạn phát sinh BTBS.

1. KHÁI NIỆM VỀ BẤT THƯỜNG BẨM SINH

Bất thường bẩm sinh (Congenital anomaly, Birth defect) tùy theo mục đích để cập mà các tác giả có sự nhấn mạnh các yếu tố khác nhau, nhưng đều thống nhất ở các điểm sau:

- Đều là những bất thường có nguyên nhân từ trước sinh.
- Các bất thường này có thể thể hiện ở mức độ cơ thể, mức độ tế bào hoặc phân tử.
- Những bất thường này thể hiện ngay khi mới sinh hay ở những giai đoạn muộn hơn.

Như vậy, bất thường bẩm sinh là tất cả những bất thường ở mức độ cơ thể, tế bào hoặc phân tử, có thể biểu hiện ngay khi mới sinh hay ở giai đoạn muộn hơn nhưng nguyên nhân có từ trước sinh.

Bất thường bẩm sinh có thể biểu hiện ở các dạng sau:

- Bất thường hình thái bẩm sinh: là những bất thường có thể quan sát được, ta còn gọi là "dị dạng bẩm sinh".
- Bệnh di truyền: là những bất thường về chức năng do rối loạn vật chất di truyền, có nguyên nhân từ trước sinh. Biểu hiện của bệnh di truyền có thể có hay không có dị dạng kèm theo.

– Bệnh tật miễn dịch: là bệnh của hệ thống miễn dịch như các bệnh tự miễn, bệnh có liên quan đến kháng nguyên kháng thể... có tính chất di truyền.

– Bệnh do sự hình thành các khối u có tính di truyền: các khối u có thể lành tính (u xơ, u quái...) hay ác tính (ung thư). U có thể xuất hiện trước sinh hay sau sinh nhưng có nguyên nhân di truyền trước sinh.

– Chậm phát triển trí tuệ: là bệnh có thể do đột biến đơn gen, đột biến NST hoặc do di truyền đa nhân tố, thường có kèm theo rối loạn hành vi, cách cư xử...

Với khái niệm như trên, BTBS tương ứng với thuật ngữ “Dị tật bẩm sinh”. Tuy nhiên, hiện nay “Dị tật bẩm sinh” thường được dùng trùng với thuật ngữ “Dị dạng bẩm sinh”, mặc dù dị dạng bẩm sinh chỉ bao gồm các bất thường về hình thái.

Trên thực tế có nhiều trường hợp các bất thường mắc phải có biểu hiện giống như BTBS. Ví dụ điếc do di truyền và điếc do thủng màng nhĩ (mắc phải) đều có biểu hiện giảm thính lực... Tuy nhiên, các tật mắc phải thường có nguyên nhân rõ ràng, tật không có tính chất gia đình và thường không phối hợp với các tật khác. Tần số xuất hiện BTBS là khá cao và thay đổi tùy theo giai đoạn phát triển.

– Ở sơ sinh: khoảng 30 % trẻ sinh ra có BTBS. Tần số xuất hiện các BTBS theo các cơ quan được biểu hiện như sau: 10 % trẻ sinh ra có bất thường về não, 4 % trẻ sinh ra có bất thường về thận, 3 % trẻ sinh ra có bất thường về tim, 2 % trẻ sinh ra có bất thường về chi và 6 % trẻ sinh ra có bất thường các cơ quan khác.

– Ở phôi thai: tỷ lệ BTBS cao hơn: 10 – 12%.

Trên thực tế tần số BTBS còn cao hơn vì các BTBS xuất hiện vào các giai đoạn sớm thường khó nhận biết được. Các bất thường ở giai đoạn tạo hợp tử dẫn tới hợp tử bị chết hoặc chỉ phân bào được một số đợt đầu thường không biết được hoặc chỉ biểu hiện bằng hiện tượng chậm kinh một vài ngày để bị bỏ qua. Các BTBS được ghi nhận trong giai đoạn phôi thai cũng chỉ là một phần của BTBS có khả năng tồn tại muộn hơn sau giai đoạn phân cắt của hợp tử. Tần số BTBS ở sơ sinh lại chỉ là phần nhỏ hơn nữa vì nó chỉ là những bất thường có thể tồn tại, phát triển cho tới khi sinh ra. Số BTBS mà chúng ta quan sát được khi thăm khám cho các bệnh nhi lại càng nhỏ hơn vì nó chỉ còn là phần BTBS có thể sống được cho tới tuổi chúng ta thăm khám bệnh.

Tỷ lệ BTBS phân bố khác nhau ở các cơ quan, các bộ phận cơ thể: ở chân tay 26%, ở hệ thần kinh trung ương 17%, ở hệ niệu sinh dục 14%, hệ tiêu hóa 8%, hệ tim mạch 4%... Người ta cho rằng khoảng 2% sơ sinh có các dị tật bẩm sinh và khoảng 20% các trường hợp chết sơ sinh có dị tật bẩm sinh. Theo thống kê của Padilla (1995) ở Philippin có khoảng 1,3% sơ sinh có dị tật bẩm sinh, cũng theo tác giả này, BTBS là nguyên nhân thứ 3 gây tử vong trẻ em.

Khuyết tật di truyền không nhiều như một số bệnh tật mắc phải (ví dụ nhiễm trùng, nhiễm ký sinh trùng) nhưng các dị tật và cả các bệnh di truyền lại là một gánh nặng về tâm lý, về kinh tế cho cả gia đình và xã hội, là thiệt thòi lớn cho người bị khuyết tật.

2. PHÂN LOẠI BẤT THƯỜNG BẨM SINH

Việc phân loại BTBS thường rất khó khăn do sự phức tạp về nguyên nhân, cơ chế và sự biểu hiện của bệnh. Tùy theo quan niệm của người nghiên cứu mà BTBS được xếp thành nhóm theo các cách khác nhau. Sau đây là một số cách xếp loại BTBS:

2.1. Phân loại theo mức độ trầm trọng của bất thường bẩm sinh

2.1.1. Loại nặng (major): là những bất thường có ảnh hưởng đến khả năng lao động, học tập, cư xử, đôi khi ảnh hưởng đến tuổi thọ cá thể. Các bất thường này cần có sự can thiệp của y tế để chăm sóc về sức khỏe, để có được sự hoạt động bình thường.

2.1.2. Loại nhẹ (minor): là những bất thường không ảnh hưởng đến khả năng lao động, học tập, cư xử, không ảnh hưởng đến tuổi thọ cá thể. Ví dụ: có nốt ruồi quá to... BTBS loại này không cần can thiệp của y tế. Sự can thiệp về y tế nếu có chỉ mang ý nghĩa giải quyết về mặt thẩm mỹ.

2.2. Phân loại theo sự biểu hiện ở các cơ quan

2.2.1. Đơn khuyết tật: là loại khuyết tật chỉ có ở một cơ quan hoặc một bộ phận trong cơ thể. Ví dụ: tật dính ngón, sứt môi, thông liên nhĩ, thông liên nhĩ, lỗ đại lệch thấp (Hypospadias)...

2.2.2. Đa khuyết tật: là trường hợp trên một cơ thể có từ hai cơ quan, bộ phận trở lên có khuyết tật, ví dụ: Tỷ chứng Fallot (gồm 4 bất thường chính là: dày thất phải, hẹp động mạch phổi, động mạch chủ mở vào cả 2 tâm thất và thông liên thất), phức hợp Eisenmenger (động mạch chủ lệch sang phải, thông liên thất, phì đại thất phải), tam chứng Fallot (hẹp thân chung các động mạch phổi, thông liên nhĩ, phì đại thất phải). Như vậy, các bệnh trên vừa có bất thường ở các mạch khác nhau, vừa có bất thường ở tim. Bất thường phần đầu mặt, thường có bất thường cả ở mặt, môi, mũi..., bất thường cả về da và cơ, xương (các bất thường vùng đầu mặt cũng thường là đa dị tật). To viễn cực với triệu chứng to ở đầu các chi, to ở đầu...

Khi có nhiều bất thường cùng xuất hiện với nhau, chúng có thể tạo thành các hội chứng. Ví dụ hội chứng Down do các cơ chế rối loạn NST khác nhau gây nên,

nhưng đều có các triệu chứng đi kèm nhau là: đầu tròn nhỏ, trán hẹp, lưỡi dày, hai mắt xa nhau, chậm phát triển trí tuệ, có thể có các dị tật ở tim, ống tiêu hóa. Hội chứng Patau gồm có các bất thường: đầu nhỏ, nhãn cầu nhỏ hoặc không có nhãn cầu hoặc chỉ có một nhãn cầu, tai thấp, sứt môi, tay 6 ngón, dị dạng tim mạch, tiêu hóa, niệu sinh dục, tập hợp các bất thường này gặp trong tất cả các trường hợp Patau với các nguyên nhân khác nhau gây nên.

2.3. Phân loại theo cơ thể

2.3.1. Dị tật đơn thân: là dạng phổ biến nhất bao gồm các dạng phát triển bất thường của cơ quan trên một cơ thể. Ví dụ: tật bàn chân vẹo, tật vô sọ, tật sứt môi – nứt khẩu cái, thừa ngón, ngắn ngón...

2.3.2. Dị tật đa thân: được thể hiện ra như có sự kết hợp của hai phôi thai, mỗi phôi thai hầu như phát triển đầy đủ nhưng dính nhau ở một phần cơ thể. Có thể gặp các dạng: sinh đôi dính nhau, quái thai hình chữ Y: một thân có hai đầu riêng biệt; quái thai hình chữ A: một đầu có hai thân và bốn chân.

2.4. Phân loại theo tính chất gia đình

2.4.1. Có tính chất gia đình (*familial anomaly*): tùy theo cơ chế sinh bệnh và quy luật di truyền mà tật biểu hiện nhiều hay ít, liên tục hay không liên tục qua các thế hệ. Với các dị dạng thuộc nhóm này có thể ước tính theo xác suất hay theo kinh nghiệm nguy cơ tái mắc ở thế hệ sau.

2.4.2. Không có tính chất gia đình: một số bất thường xuất hiện có tính chất đơn phát (*sporadic*), sự xuất hiện bất thường có tính ngẫu nhiên.

2.5. Xếp theo quan điểm sinh bệnh học: dựa trên quan điểm sinh bệnh học các BTBS có thể phân thành các nhóm sau:

2.5.1. Bất thường bẩm sinh do các nhân tố di truyền

– Di truyền từ bố mẹ: trong các trường hợp này, nguy cơ truyền bệnh cho con cái khác nhau phụ thuộc vào kiểu gen và kiểu di truyền của gen bệnh ở bố mẹ: di truyền theo kiểu trội hoặc lặn, NST thường hoặc giới tính.

– Do đột biến mới: là sự biến đổi đột nhiên của gen, NST trong quá trình tạo giao tử ở bố mẹ. Các giao tử bất thường này nếu được thụ tinh cũng có thể tạo ra các tật bệnh do đột biến gen.

2.5.2. Bất thường bẩm sinh do các sai sót trong quá trình phát triển phôi thai

Trường hợp này các hợp tử được hình thành từ các giao tử bình thường và sai sót xảy ra trong quá trình phát triển phôi thai. Những bất thường này được chia làm bốn loại tùy thuộc vào nguyên nhân sinh bệnh và hậu quả của dị tật:

2.5.2.1. Dị dạng bẩm sinh: là những bất thường hình thái của một cơ quan, một phần cơ quan hay một phần cơ thể do sự tác động nội tại của quá trình phát triển (do di truyền, bắt nguồn ngay từ khi thụ thai), ví dụ: tật sứt môi.

2.5.2.2. Sự biến dạng (Deformation): khi một cơ quan, một phần cơ thể ban đầu phát triển bình thường nhưng sau đó bị bất thường về hình thái, kích thước hoặc vị trí do bị tác động của các tác nhân cơ học trong phát triển phôi thai được gọi là sự biến dạng, ví dụ: hiện tượng thiếu ối gây nên tật bàn chân vẹo.

2.5.2.3. Sự phát triển ngắt quãng (Disruptions): khi một cơ quan, một phần cơ thể ban đầu phát triển bình thường nhưng sau đó bị rối loạn phát triển do sự tác động của tác nhân bên ngoài, ví dụ: tật chim cánh cụt ở thai nhi khi người mẹ trong quá trình mang thai dùng Thalidomid, một tác nhân gây quái thai.

2.5.2.4. Sự rối loạn phát triển (Dysplasia): rối loạn trong quá trình tạo mô dẫn đến rối loạn hình thái của một bộ phận hoặc cơ quan nào đó. Quá trình này có xu hướng tạo ra những mô bất thường, ví dụ: tật tạo xương bất toàn.

2.6. Phân loại theo phân loại bệnh tật quốc tế: (International Classification of Diseases =ICD)

Theo cách phân loại này, các bệnh tật được xếp theo từng hệ cơ quan, bệnh tật di truyền thường xếp sau các bệnh mắc phải (nhiễm trùng, chấn thương...). Trong ICD 10 (1992), các loại dị dạng bẩm sinh, các bệnh di truyền và các bất thường NST được xếp và ký hiệu từ Q 00 – Q 99.

3. NGUYÊN NHÂN PHÁT SINH BẤT THƯỜNG BẨM SINH

3.1. Bất thường bẩm sinh do rối loạn vật chất di truyền

3.1.1. Các bất thường đã có sẵn ở cơ thể bố, mẹ

Bệnh tật di truyền (Genetic diseases) đều bắt nguồn từ những rối loạn của vật chất di truyền. Có thể xếp thành 3 nhóm sau đây:

- Đột biến NST.
- Đột biến đơn gen.
- Rối loạn di truyền đa nhân tố.

Ngoài ba nhóm bệnh tật di truyền nêu trên còn nhóm bệnh do rối loạn di truyền ở tế bào sinh dưỡng (somatic cell genetic disorders), ví dụ sự rối loạn di truyền trong ung thư.

Bệnh do đột biến ADN ty thể cũng được đề cập.

3.1.2. Đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố, mẹ

Đột biến NST: qua quá trình phát sinh giao tử ở cơ thể bố, mẹ có thể xảy ra các đột biến về số lượng hay cấu trúc NST tạo ra các giao tử bất thường về NST. Ví dụ việc tạo ra giao tử có 2 NST 21 ở cơ thể bố hoặc mẹ sẽ dẫn tới xuất hiện hội chứng Down ở con.

Đột biến gen: quá trình phát sinh giao tử ở cơ thể bố, mẹ cũng có thể xảy ra các đột biến gen. Rất nhiều trường hợp đột biến gen trội NST thường do đột biến mới chiếm tỷ lệ cao trong số người bệnh ví dụ như hội chứng Apert, hội chứng loạn sản sụn.

3.1.3. Đột biến phát sinh trong quá trình phát triển phôi

Trường hợp này là do đột biến phát sinh trong quá trình phân bào nguyên nhiễm của hợp tử ở giai đoạn phân cắt đầu tiên, hậu quả hình thành cơ thể ở trạng thái khảm. Ví dụ trong quá trình phân cắt của hợp tử, cặp NST 21 không phân ly gây nên hội chứng Down ở trạng thái khảm: 46,XX/47,XX,+21.

3.2. Bất thường bẩm sinh do các tác nhân môi trường tác động trong giai đoạn phát triển phôi thai

Các tác động của các yếu tố độc hại trong quá trình phát triển phôi thai, đặc biệt là những giai đoạn sớm có thể gây nên các BTBS. Người ta chia 3 nhóm tác nhân có thể tác động đến phôi thai gây BTBS.

3.2.1. Do tác nhân vật lý

Liều lượng nào của phóng xạ cũng gây đột biến. Hậu quả của sự cố Chéc-nô-bun làm tăng gấp 10 lần tần suất BTBS ở nơi chịu ảnh hưởng trực tiếp của ô nhiễm. Các tia rơnghen, tia gamma, tia tử ngoại, nhiệt độ tăng cao cũng có thể gây BTBS.

3.2.2. Do tác nhân hóa học

Hóa chất được coi là tác nhân gây bất thường phôi thai quan trọng nhất. Các hóa chất gây BTBS gồm có các chất độc hóa học chiến tranh, chất diệt cỏ, làm trụi lá và trừ sâu. Các hóa chất này có thể gây các dị tật của hệ thần kinh, dị tật về chi, dị tật ở mắt, mặt và miệng. Ở những vùng bị nhiễm nhiều các hóa chất này, các dị tật kể trên tăng cao. Có tác giả cho rằng các chất độc hóa học còn gây dị tật thai sinh đôi dính nhau. Một số dược phẩm cũng có khả năng gây BTBS như các hormon sinh dục có thể gây ra hội chứng thượng thận sinh dục. Thalidomid gây thiếu chi toàn bộ hay một phần. Mẹ dùng các thuốc có hại, nghiện rượu, hút thuốc, nghiện ma túy... cũng là các yếu tố làm tăng tỷ lệ sinh con bị BTBS.

3.2.3. Do tác nhân sinh vật học

Khi có thai mẹ bị nhiễm virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đều có thể sinh con BTBS. Trong các virus thì rubella được nhắc tới nhiều. Người mẹ bị mắc rubella trong những tuần đầu của quá trình thai nghén có thể là nguyên nhân sinh ra con có các dị tật ở mắt (mắt nhỏ, đục nhân mắt...), dị tật của tai trong, tật của tim và tật của não. Herpes, megalocytovirus cũng có khả năng gây các dị tật ở hệ thần kinh, mắt, gan, lách.

Mẹ bị nhiễm vi khuẩn như xoắn khuẩn giang mai gây nên nhiều BTBS như khe hở môi có hoặc không kèm theo khe hở vòm miệng, chậm phát triển tâm thần, cảm điếc bẩm sinh.

Mẹ bị nhiễm ký sinh trùng: như *Toxoplasma gondii* có thể sinh những thai mắc tật não nhỏ, viêm võng mạc, viêm màng mạch và những dị tật khác của mắt. 40% mẹ có nhiễm *Toxoplasma* không điều trị sẽ sinh ra con bị BTBS với các rối loạn ở mắt, điếc và tổn thương não.

3.3. Bất thường bẩm sinh do cả môi trường và di truyền: các BTBS loại này di truyền theo cơ chế di truyền đa nhân tố.

3.4. Bất thường bẩm sinh do bất thường ở cơ thể bố mẹ

3.4.1. Các bất thường của cơ thể mẹ khi mang thai

– Mẹ bị dị dạng tư thế như bàn chân vẹo, loạn sản khớp háng, hẹp khung chậu, tử cung dị dạng, sự đè ép hoặc co thắt tử cung, u tử cung hoặc buồng trứng, sự dính màng ối, sự giảm lượng nước ối có thể sinh con BTBS.

– Mẹ bị các bệnh rối loạn chuyển hóa cũng có thể sinh con BTBS. Mẹ bị đái tháo đường thể phụ thuộc insulin: đường huyết cao là một tác nhân gây quái thai và điều này đã được chứng minh ở thực nghiệm trên chuột.

– Mẹ nghiện rượu, nghiện thuốc lá, dinh dưỡng kém cũng là nguyên nhân dẫn đến thai bất thường như thai nhỏ, tỷ lệ một số tật bệnh của ống thần kinh đặc biệt là tật vô sọ và cột sống chẻ đôi xuất hiện với tỷ lệ cao hơn.

– Sự bất đồng nhóm máu Rh giữa mẹ và con như trong trường hợp mẹ Rh⁻, con Rh⁺ sẽ là nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp hay ngất quăng.

3.4.2. Tuổi của bố mẹ có thể ảnh hưởng đến tần suất sinh con BTBS

– Người ta hay đề cập đến những người phụ nữ đã cao tuổi mới sinh con thì nguy cơ sinh con BTBS cao hơn. Mẹ ≥ 35 tuổi tỷ lệ sinh con Down tăng lên và tuổi mẹ càng cao thì nguy cơ lại tăng thêm nhiều. Tỷ lệ sinh con Down ở mẹ < 20 tuổi

là 1/2500, ở mẹ ≥ 45 tuổi thì tỷ lệ này là 1/55. Một số nghiên cứu cho thấy mẹ còn quá trẻ cũng tăng nguy cơ đẻ con bị BTBS.

– Một số nghiên cứu đề cập đến tuổi của cha quá cao cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ sinh con BTBS. Việc tăng nguy cơ của đột biến NST khi tuổi của bố cao chưa được đánh giá nhiều, thực tế thấy các tình trạng đột biến NST tăng ở các trường hợp tuổi bố cao.

Tuy phân ra bốn loại nguyên nhân gây BTBS, song trong thực tế thì việc tìm hiểu nguyên nhân cho nhiều trường hợp BTBS là rất khó, những trường hợp đó được gọi là BTBS chưa rõ nguyên nhân. Các nguyên nhân của BTBS như sau: do đột biến đơn gen 8%, do đột biến NST 10%, do môi trường 7%, do cả môi trường và di truyền 25% (đa nhân tố), chưa rõ nguyên nhân 50%.

4. CƠ CHẾ PHÁT SINH BẤT THƯỜNG BẨM SINH

4.1. Tác động của các tác nhân gây đột biến, gây quái thai và gây ung thư

Nghiên cứu về các tác nhân gây bất thường phôi thai, người ta thường nói tới 3 loại tác nhân:

- Tác nhân gây đột biến (mutagen).
- Tác nhân gây quái thai (teratogen).
- Tác nhân gây ung thư (carcinogen).

Về cơ chế, các chất gây quái thai có thể gây ra các tác động:

- Rối loạn cấu trúc của vật liệu di truyền.
- Rối loạn quá trình phân bào.
- Gây chết tế bào có định hướng (chết một số tế bào nhất định nhạy cảm với tác nhân, không gây chết các loại tế bào khác).

Tác động gây rối loạn vật chất di truyền có thể làm cho sự phát triển của một mô hoặc một số mô, cơ quan phát triển không bình thường dẫn đến kiểu hình quái thai. Nếu một chất gây quái thai nào đó có khả năng gây rối loạn vật chất di truyền thì nó cũng có thể gây đột biến và gây ung thư, cơ chế gây đột biến là do rối loạn vật chất di truyền, một trong những cơ chế gây ung thư cũng là do rối loạn vật chất di truyền.

Tác động gây rối loạn quá trình phân bào có thể làm cho sự phát triển của một mô hoặc một số mô, cơ quan phát triển không bình thường dẫn đến kiểu hình quái thai. Nếu một chất gây quái thai nào đó gây rối loạn quá trình phân bào cũng có khả năng gây ung thư hoặc gây đột biến vì loạn sản là một trong những tính chất của tổ chức ung thư, rối loạn quá trình phân bào cũng có thể gây đột biến.

Tác động gây chết tế bào có định hướng là tác động gây chết chỉ một loại tế bào nào đó làm cho những mô, cơ quan tương ứng không hình thành hoặc hình thành không hoàn chỉnh (do tế bào bị chết gây nên), kết quả cuối cùng là tạo ra quái thai. Nếu một chất nào đó chỉ gây chết tế bào có định hướng thì chỉ có thể gây quái thai chứ không gây đột biến hay gây ung thư được.

Như vậy, 3 loại tác nhân gây BTBS liên quan đến nhau. Có những tác nhân, những chất vừa có khả năng gây quái thai cũng có khả năng gây đột biến và gây ung thư. Tuy nhiên, cũng có những tác nhân chỉ gây đột biến hoặc chỉ gây quái thai hoặc chỉ gây ung thư.

Việc xuất hiện các BTBS còn phụ thuộc vào khả năng tự sửa chữa của các tế bào và cơ thể bị tác động. Ở mức độ phân tử, người ta thấy quá trình nhân đôi ADN có khá nhiều sai sót, trong đó có sai sót do đặt nhầm Nu, tuy nhiên hầu hết (trên 90%) những Nu đặt nhầm này được enzym cắt đi và thay vào đó Nu đúng. Ở mức độ tế bào, những đứt gãy NST phần lớn tự hàn gắn lại, những tế bào có đột biến thường khả năng sống kém sẽ dễ bị chết, các tế bào bình thường sẽ phát triển thay thế các tế bào đột biến. Ở mức độ cơ thể, từ khi hợp tử hình thành cho tới khi một trẻ ra đời qua nhiều giai đoạn, ở mỗi thời điểm, mỗi giai đoạn, những hợp tử, phôi, thai bất thường nhiều sẽ bị chết. Cho tới khi hình thành một cá thể, các bất thường đã được loại bỏ và tỷ lệ bất thường ngày càng ít đi.

Tác động của các tác nhân gây bất thường phôi thai còn phụ thuộc vào mô bị tác động, phụ thuộc quần thể bị tác động. Có các tác nhân tác động mạnh vào mô, cơ quan này mà không gây ảnh hưởng tới cơ quan khác. Nhiều nghiên cứu cho thấy, với cùng một tác động bất lợi, ở chủng tộc người này xuất hiện đột biến với tần số cao nhưng chủng tộc người khác thì lại ít bị ảnh hưởng. Một tác nhân gây quái thai có thể chỉ gây xuất hiện BTBS ở một quần thể nhất định tùy theo cấu trúc di truyền của quần thể đó. Các yếu tố gây đột biến tác động vào các mô, tế bào hay cơ thể ở từng giai đoạn khác nhau cũng khác nhau. Thời kỳ các cơ quan dễ bị tổn thương vào lúc bắt đầu xảy ra sự biệt hóa của mô hay của cơ quan đó. Như vậy, mỗi mô hay cơ quan đều có một giai đoạn dễ bị tổn thương nhất định.

4.2. Tác động trong quá trình cảm ứng phôi

Không có một loại tổ chức tổ nào đó hoặc phần nhận cảm không đáp ứng tác động của tổ chức tổ: thường dẫn tới các dị tật khuyết thiếu ở cơ quan tương ứng. Ví dụ tật thiếu ngón, tật một mắt...

Nơi nhận tổ chức tổ bị phân chia: cùng một mô nhưng lại có những phần nhận cảm với tổ chức tổ riêng và phát triển tách biệt sẽ tạo tật thừa ở một cơ quan nào đó. Ví dụ tật thừa ngón tay, ngón chân...

Tổ chức tổ tác động vào nơi khác: thường dẫn tới tạng lạc chỗ. Ví dụ tinh hoàn lạc chỗ, đảo phụ tạng...

Nhiều tổ chức tổ tác động sát nhập nhau, tạo các tật như dính ngón.

Tác động hỗn loạn của tổ chức tổ: thường tạo ra các cơ quan có cấu tạo không hoàn chỉnh, các cơ quan khác nhau lẫn lộn vào nhau, kết quả thường không tạo được một cơ thể hoàn chỉnh. Ví dụ u quái: đây là một loại u lành tính, phát sinh do sự tác động hỗn loạn của các tổ chức tổ, kết quả tạo ra một cơ thể không hoàn chỉnh. Cấu tạo của u quái có thể là một đám tóc lẫn với da và xương, có khi là một chân không hoàn chỉnh nối với một túi da và tóc...

Tóm lại, với sự tác động bất thường của tổ chức tổ có thể dẫn đến sự biệt hóa bất thường. Có hai nhóm cơ chế dẫn đến dị dạng bẩm sinh trong quá trình biệt hoá:

- Biệt hóa không hoàn toàn: sự biệt hóa bất thường này dẫn đến sự tạo mô bị khiếm khuyết, ví dụ: tật của ống thần kinh, tật sút môi, một số tật của tim.

- Biệt hóa bất thường: dẫn đến dị dạng cơ quan được tạo thành, ví dụ: tật thừa ngón.

5. CÁC GIAI ĐOẠN PHÁT SINH BẤT THƯỜNG BẨM SINH

5.1. Giai đoạn tạo giao tử

Giai đoạn tạo giao tử là một giai đoạn ngắn trong quá trình phát triển cá thể, tuy nhiên, người ta thấy tỷ lệ các giao tử bất thường lại khá cao. Tình trạng người bình thường có tỷ lệ hình thái bình thường là $\geq 30\%$, như vậy là người bình thường, tần số tinh trùng có hình thái bất thường có thể lên tới 70%. Tuy nhiên, với các giao tử bị bất thường thì thường không có khả năng thụ tinh hoặc ít có khả năng thụ tinh tạo hợp tử, vì vậy tỷ lệ BTBS cũng không cao.

5.2. Giai đoạn tiền phôi

Gồm có giai đoạn tạo hợp tử và giai đoạn phân cắt.

5.2.1. Giai đoạn hợp tử

Hợp tử hình thành và tồn tại trong một giai đoạn rất ngắn, vì vậy các bất thường xuất hiện trong giai đoạn hợp tử rất ít. Người ta coi việc đánh giá hợp tử là đánh giá gián tiếp bất thường giao tử. Hiện tượng hợp tử chết sớm thường là do trứng hoặc tinh trùng bất thường gây nên. Ở người, hợp tử chết trong tuần đầu tiên được coi là hợp tử chết sớm, thường người phụ nữ chỉ thấy chậm kinh vài ngày, đôi khi không để ý.

5.2.2. Giai đoạn phân cắt

Ở giai đoạn này, tế bào phôi còn chưa hoặc ít biệt hóa, tác động của các tác nhân độc hại có thường dẫn tới 3 khả năng:

- Gây tổn thương toàn bộ hay một số lớn các phôi bào qua đó gây chết phôi hay sảy thai.

- Một số ít hay nhiều phôi bào bị tổn thương và chết, số còn lại do có tính đa tiềm năng nên có khả năng phát triển thay thế, kết quả phôi phát triển bình thường tới mức phôi phát triển hoàn toàn bình thường, không có một dấu hiệu bất thường nào về hình thái cũng như chức năng.

- Một số phôi bào bị tác động nhẹ vẫn tồn tại bên cạnh những phôi bào bình thường khác tạo ra một cơ thể khảm, hoặc toàn bộ các phôi bào cùng bị đột biến nhưng chưa tới mức gây chết phôi, kết quả tạo ra một cơ thể bất thường. Khả năng thứ 3 này rất ít xảy ra vì giai đoạn này các mô chưa có sự biệt hóa.

5.3. Giai đoạn phôi

Bắt đầu từ tuần thứ 2 đến cuối tuần thứ 8 hoặc đầu tuần thứ 9. Đây là giai đoạn tạo mầm cơ quan, những tác nhân bất lợi tác động vào giai đoạn này sẽ tạo ra các bất thường về hình thái. Tùy tác nhân gây hại và tùy thời điểm mà có sự xuất hiện bất thường ở các mô, cơ quan khác nhau, vì các mô, cơ quan khác nhau có thời điểm biệt hóa khác nhau mà thời điểm biệt hóa là thời điểm mô, cơ quan dễ bị tác động bởi các tác nhân độc hại.

5.4. Giai đoạn thai

Bắt đầu từ tuần thứ 9 đến cuối tuần thứ 40. Đây là giai đoạn các cơ quan hoàn thiện các chức năng, những tác nhân bất lợi tác động vào giai đoạn này sẽ tạo ra các bất thường về chức năng, nếu bị các tác động quá mạnh thường dẫn đến thai chết lưu. Tuy nhiên, vào giai đoạn này một số cơ quan như tiểu não, vỏ não, hệ sinh dục vẫn còn đang biệt hóa, vì vậy những tác nhân bất lợi tác động vào giai đoạn này vẫn có thể gây bất thường về mặt hình thái của các cơ quan đó.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu khái niệm bất thường bẩm sinh và các cách phân loại bất thường bẩm sinh.
2. Trình bày các nguyên nhân gây bất thường bẩm sinh.
3. Trình bày cơ chế gây bất thường bẩm sinh.
4. Trình bày các giai đoạn phát sinh bất thường bẩm sinh.

Chương 10

DI TRUYỀN UNG THƯ

MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được ung thư là nhóm bệnh rối loạn vật chất di truyền.*
- 2. Trình bày được các nguyên nhân phát sinh ung thư.*
- 3. Trình bày được các cơ chế phát sinh ung thư.*

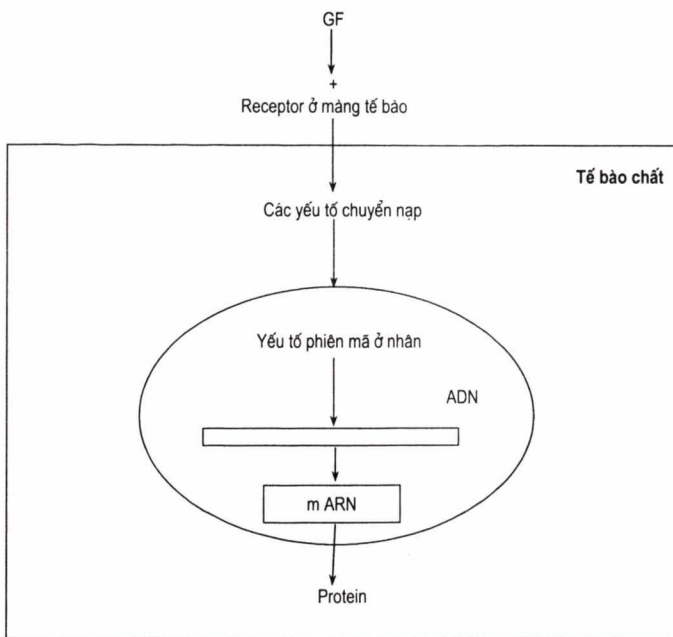
1. UNG THƯ: NHÓM BỆNH RỐI LOẠN VẬT CHẤT DI TRUYỀN

Trong điều kiện bình thường, sự phân chia, sinh trưởng và biệt hóa của mọi tế bào trong cơ thể đều được thực hiện theo các chương trình di truyền một cách chính xác dưới sự kiểm soát, điều chỉnh của một hệ thống phức tạp của những sản phẩm do bộ gen chi phối. Qua phân bào các cơ quan, các bộ phận của cơ thể lớn đến một kích thước nhất định rồi dừng lại, duy trì cấu trúc ổn định của cơ thể.

1.1. Kiểm soát sự phân chia, sinh trưởng của tế bào

Sự phân chia, sinh trưởng của tế bào được kiểm soát bởi nhiều gen thông qua các sản phẩm protein của chúng. Thành phần đầu tiên tham gia kiểm soát là yếu tố sinh trưởng (GF: growth factor). Yếu tố này kết hợp với receptor của nó có trên bề mặt tế bào. Phức hợp receptor– yếu tố sinh trưởng vào trong tế bào, gửi những thông tin tới nhân tế bào bằng quá trình chuyển nạp tín hiệu với những protein kinase đặc hiệu. Ở trong nhân, chúng tương tác với các yếu tố phiên mã để điều khiển sự hoạt động của các gen đặc hiệu chi phối sự phân chia và sinh trưởng của tế bào. Sơ đồ sau đây minh họa sự kiểm soát phân chia và sinh trưởng của tế bào.

Chu kỳ tế bào thực hiện qua các pha khác nhau được chi phối bởi các protein, đó là các cyclin, các loại kinase phụ thuộc cyclin (CDK: cyclin dependent kinase) và các yếu tố ức chế của chúng.



Hình 10.1. Sơ đồ kiểm soát sinh trưởng và biệt hóa tế bào

Các CDK có mặt liên tục trong mọi pha của chu kỳ tế bào, nhưng ở dạng không hoạt động. Chúng chỉ hoạt động khi được gắn vào một cyclin tương ứng. Các cyclin chỉ được tổng hợp trong các pha đặc hiệu của chu kỳ tế bào, cyclin có chức năng hoạt hóa CDK tương ứng. Các chất ức chế của chúng làm cho CDK không hoạt động. Các cyclin điều khiển chu kỳ tế bào bằng sự phosphoryl hóa protein đích. Do sự hoạt động của các yếu tố trên nên tế bào dừng lại hoặc chuyển từ giai đoạn này sang giai đoạn khác của chu kỳ tế bào.

Phức hợp Cyclin D–CDK4 làm tế bào chuyển từ G₁ sang pha S.

Phức hợp Cyclin A– CDK2 làm tế bào chuyển từ pha S sang G₂.

Phức hợp Cyclin B – CDK1 làm tế bào chuyển từ G₂ sang M. (bao gồm các kỳ phân chia chu kỳ tế bào).

1.2. Ung thư phát sinh

Trong một số trường hợp, do tác động của một số tác nhân khác nhau, thuộc nội môi hoặc thuộc môi trường ngoài gây đột biến ADN, đột biến NST làm cho tế

bào mất khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào dẫn đến rối loạn tăng sinh, rối loạn biệt hóa, hoặc rối loạn chết theo chương trình, dẫn đến hình thành tế bào bị đột biến, từ đó tạo nên khối u.

Như vậy, nguồn gốc cho mọi khối u đều bắt nguồn từ rối loạn vật chất di truyền trong tế bào. Các tế bào khối u đều xuất phát từ một tế bào khởi nguồn, tạo nên tính chất đơn dòng (mono clonal) của khối u.

Các đột biến gây u có thể xảy ra ở tế bào sinh dưỡng (soma) hoặc ở các tế bào tạo giao tử (germline cell).

Khối u có thể lành tính hoặc ác tính. Khối u có thể biểu hiện ở các cơ quan, các bộ phận khác nhau của cơ thể.

Như vậy, ung thư là một nhóm bệnh có đặc điểm chung là mất khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào.

1.3. Đặc điểm của tế bào ung thư

Đặc điểm chung nhất của tế bào ung thư là mất khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào do vậy phân chia một cách hỗn loạn, phân chia không ngừng.

Tính chất di truyền: từ một tế bào ung thư khởi nguồn, được hình thành sau một quá trình chọn lọc, các tế bào con sinh ra từ tế bào ấy đều mang bộ gen đột biến. Kết quả là một dòng tế bào có kiểu gen đột biến được hình thành, tạo nên khối u.

Tính có thể chuyển ghép: tế bào ung thư khi được chuyển ghép vào động vật thí nghiệm thích hợp có thể tạo nên khối u ở động vật đó.

Tính ít biệt hóa hoặc không biệt hoá: tế bào ung thư thường không thể hiện những nét đặc trưng của tế bào bình thường bao quanh khối u, ví dụ tế bào da ung thư không dẹt như tế bào da bình thường.

Mất tính ức chế tiếp xúc: tế bào ung thư không phát triển thành từng lớp mà tế bào có thể phát triển chồng lên nhau tạo thành dạng khối.

Tính xâm lấn: tế bào ung thư có khả năng xâm lấn đến mô bên cạnh. Tế bào u lành tính không có đặc điểm này.

Tính di căn: từ một mô này, bộ phận này của cơ thể, tế bào ung thư có thể di chuyển đến mô khác, đến cơ quan khác của cơ thể theo đường máu hoặc đường bạch huyết và tạo khối u ở đó. Tế bào u lành tính không có đặc điểm này.

1.4. Khả năng di truyền của các loại khối u

Mỗi loại ung thư là bệnh do rối loạn vật chất di truyền gây ra. Các đột biến gây ung thư có thể xảy ra ở tế bào sinh dưỡng hoặc tế bào tạo giao tử.

Nếu đột biến xảy ra ở tế bào sinh dưỡng từ đó phát sinh khối u thì loại đột biến này không di truyền cho thế hệ sau, bệnh chỉ biểu hiện ở cá thể mang tế bào đột biến.

Nếu đột biến xảy ra ở tế bào tạo giao tử, loại đột biến này di truyền cho thế hệ sau.

Đại đa số các ung thư là không di truyền cho thế hệ sau, tức là không có tính chất gia đình, phát sinh do các đột biến soma xảy ra trong quá trình phát triển cá thể. Tuy nhiên, trên thực tế có nhiều thành viên của cùng một gia đình đều cùng bị một bệnh ung thư. Hiện tượng này được giải thích như thế nào?

Người ta thấy rằng, đa số bệnh ung thư không thể giải thích bằng đột biến đơn gen, theo quy luật di truyền của Mendel. Qua nghiên cứu, người ta thấy rằng: sự biểu lộ bệnh ung thư thường do các đột biến kế tiếp nhau, số lượng đột biến xảy ra tùy thuộc vào loại ung thư. Sự phát sinh ung thư vô cùng cần hai đột biến, còn sự phát sinh ung thư trực tràng do đột biến của các gen APC (trên NST số 5), gen k-ras (trên NST số 12), gen DCC (trên NST số 18) và gen p53 (trên NST số 17) đã chuyển tế bào biểu mô đại tràng từ tế bào bình thường qua các bước để hình thành ung thư.

Nếu đột biến xảy ra ở tế bào tạo giao tử thì mọi tế bào của cơ thể được tạo nên đều mang đột biến đó. Đó là đột biến tiên đề. Chỉ riêng đột biến này chưa đủ điều kiện để ung thư xuất hiện mà cần có những đột biến tiếp theo. Ví dụ bệnh ung thư vô cùng cần: ung thư biểu lộ ở nơi đột biến thứ hai xảy ra, ở tế bào sinh dưỡng do chưa có đột biến tiên đề, nên cần hai đột biến kế tiếp nhau xảy ra trên cùng một tế bào, để ung thư xuất hiện.

2. NGUYÊN NHÂN PHÁT SINH UNG THƯ

2.1. Vai trò của các yếu tố di truyền

Các yếu tố di truyền là nguyên nhân cơ bản gây ung thư. Những đột biến ở những hệ thống gen chứa thông tin di truyền, điều khiển và điều chỉnh của tế bào là cơ sở để phát sinh ung thư. Người ta đã có thể gây ung thư ở động vật thực nghiệm bằng cách gây đột biến ở những gen đặc hiệu. Các biến đổi thông tin di truyền dẫn tới biến đổi protein. Sự tiếp xúc với các tác nhân gây đột biến (mutagens) dẫn đến các dạng đột biến gen, hoặc đột biến NST. Một số tác nhân gây đột biến đồng thời là tác nhân gây ung thư (carcinogens). Các tác nhân này có thể là các tác nhân vật lý, các tác nhân hóa học, các tác nhân sinh vật học hoặc các tác nhân bên trong cơ thể. Các tác nhân này có thể tác động đến nhiễm sắc thể hoặc tác động đến gen hoặc tác động đồng thời lên cả hai.

Như vậy nguyên nhân cơ bản của mỗi loại ung thư là sự tổn thương của những gen chứa các thông tin di truyền đặc hiệu. Thường những đột biến trong những gen này được tích lũy ở trong tế bào sinh dưỡng qua nhiều năm chọn lọc, phân hóa các loại tế bào, cho đến tận khi tạo một tế bào chứa đủ đột biến để có đủ những tính chất của một tế bào ung thư khởi nguồn, mất những hệ thống điều khiển phát triển và bắt đầu loạn sinh tạo clon dẫn đến hình thành khối u.

2.2. Vai trò của môi trường trong phát sinh ung thư

Môi trường cũng có vai trò quan trọng trong phát sinh ung thư. Tần số và sự tham gia của các gen đột biến còn chịu ảnh hưởng bởi sự tác động của nhiều tác nhân trong môi trường. Ngoài các tác nhân môi trường gây đột biến còn có các tác nhân không trực tiếp gây đột biến nhưng tăng cường sự tăng sinh của các tế bào đã bị đột biến.

Nguy cơ của mỗi cá thể sẽ bị ung thư là sự kết hợp của nhân tố di truyền và sự tác động của môi trường. Như vậy các nhân tố vô sinh hoặc hữu sinh của môi trường đã đóng vai trò quan trọng đối với ung thư.

Sự tiếp xúc với các tác nhân môi trường có thể thay đổi một cách đáng kể đối với từng cá thể khác nhau có nguy cơ bị ung thư. Hàng loạt nhân tố môi trường làm phát sinh ung thư đã và đang được khẳng định. Ví dụ hút thuốc lá nhiều dẫn tới ung thư phổi và những dạng ung thư khác, được nghiên cứu cả ở trong phòng thí nghiệm cũng như điều tra dịch tễ học. Vai trò của các tác nhân môi trường khác trong một số ung thư đặc trưng đã được biết rõ, ví dụ bụi uranium trong ung thư phổi của các công nhân hầm mỏ. Mặt khác các nghiên cứu so sánh dịch tễ học của ung thư giữa các quần thể có các điều kiện sống khác nhau cũng nói lên vai trò của môi trường với ung thư. Ví dụ ung thư vú hay gặp ở Bắc Âu và ở Mỹ nhưng có tần số thấp hơn nhiều ở khu vực khác (như châu Á). Khi xem xét ở những cộng đồng tương tự về vốn gen di truyền nhưng có khác nhau về điều kiện môi trường sống thì khả năng xuất hiện ung thư cũng khác nhau, ví dụ ở Hoa kỳ nguy cơ ung thư đại tràng là 5%, ở Nhật Bản nguy cơ đó thấp hơn chỉ là 0,5%. Ở thế hệ thứ nhất của những người Nhật di cư sang Hawaii, tỷ lệ ung thư tăng lên vài lần, cao hơn ở Nhật nhưng vẫn thấp hơn ở Mỹ. Đến thế hệ thứ hai, tỷ lệ ung thư đại tràng của người Nhật sống ở Mỹ đã là 5% ngang như người Mỹ bản xứ.

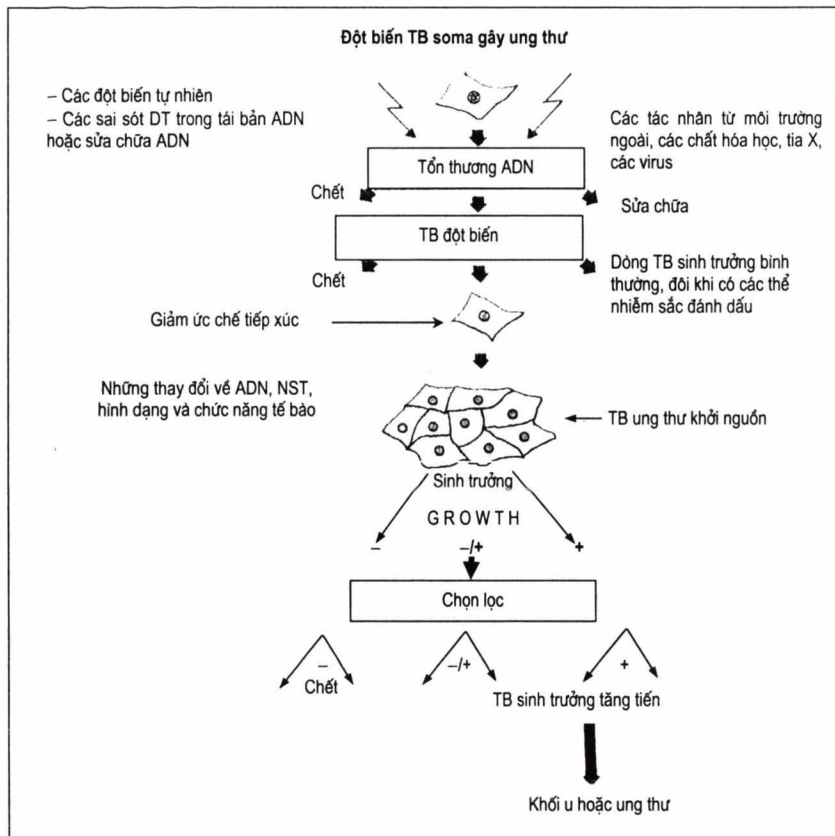
Như vậy trong mối tương quan giữa các yếu tố di truyền và môi trường thì các yếu tố di truyền là nguyên nhân cơ bản phát sinh ung thư.

Mặc dù vậy, nguy cơ ung thư của mỗi cá thể còn phụ thuộc vào sự kết hợp của yếu tố di truyền và môi trường.

3. CÁC CƠ CHẾ PHÁT SINH UNG THƯ

3.1. Mô hình chung của phát sinh ung thư

Về chi tiết có nhiều cơ chế di truyền phân tử và di truyền tế bào gây phát sinh ung thư. Về nguyên tắc sự phát sinh ung thư trải qua một quá trình nhiều bước đột biến, chọn lọc, tích lũy đột biến và phân hóa các dòng tế bào cho tới khi tạo tế bào ung thư khởi nguồn để tăng tiến sinh trưởng tạo dòng tế bào ung thư (xem hình 10.2).



Hình 10.2. Sơ đồ tóm tắt chuỗi sự kiện dẫn tới phát sinh ung thư do đột biến soma (theo Schroeder)

Theo sơ đồ trên thì bước đầu tiên là các tổn thương ở ADN do các yếu tố bên trong (các khiếm khuyết trong tự nhân đôi ADN hoặc trong sửa chữa ADN) hoặc do các tác nhân bên ngoài tác động (như các tia phóng xạ ion hóa, các tác nhân hóa học gây đột biến, một số loại virus...). Tổn thương ADN có thể gây chết tế bào hoặc được sửa chữa lại như bình thường, hoặc tạo thành đột biến (NST hoặc gen). Đột biến này có thể gây chết dòng dõi tế bào này trong chọn lọc (vì kém ưu thế trong cạnh tranh sinh trưởng so với các tế bào bình thường), hoặc tạo dòng tế bào mới có sức sinh trưởng như tế bào bình thường, tồn tại mang một gen hoặc NST “đánh dấu” do kết quả của đột biến. Khả năng thứ ba là tạo ra một tế bào mới với đặc điểm giảm ức chế tiếp xúc, có tính ưu việt chọn lọc, sinh trưởng ưu thế, tăng sinh nhanh hơn các tế bào bình thường. Các tế bào này tiếp tục tích lũy các biến đổi ở ADN, NST gây biến đổi mạnh hình thái và chức năng tế bào, thoát khỏi các tác động bình thường về điều chỉnh kiểm soát tăng sinh. Một số tế bào qua chọn lọc bị đào thải (chết) hoặc ngẫu nhiên dẫn tới dòng tế bào có ưu thế chọn lọc cao hơn nữa, sinh trưởng tăng tiến tạo khối u và phát triển độc lập, không bị kiểm chế, chen ép, xâm lấn các mô lân cận hoặc di căn.

3.2. Một số cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư

3.2.1. Đột biến gen gây ung thư phát sinh

Từ đầu thế kỷ XX, Boveri đã cho rằng trong tế bào có hai hệ thống gen hoạt động bình thường, đó là hệ thống gen kích thích phân chia tế bào và hệ thống gen ức chế phân chia tế bào, chúng hoạt động phối hợp hài hòa với nhau để kiểm soát, điều chỉnh phân bào để duy trì sự sinh trưởng bình thường của tế bào trong cơ thể. Khi một trong hai hệ thống này bị bất thường hoạt hóa quá mức (gen kích thích phân bào) hoặc mất chức năng (gen ức chế phân bào) đều có thể dẫn đến tăng sinh tế bào hỗn loạn, nhanh và mạnh, dẫn tới sinh u. Sau này nhiều bằng chứng đã chứng minh những ý niệm của Boveri là rất chính xác. Đến nay đã xác định được khoảng 100 gen thuộc 3 nhóm gen gây phát sinh khối u là nhóm gen sinh ung thư, nhóm gen ức chế khối u và nhóm gen sửa chữa ADN.

Người ta gọi chung các gen thuộc hệ thống gen kích thích phân bào có thể gây ung thư là gen sinh ung thư (oncogene) và các gen thuộc hệ thống gen ức chế phân bào là gen ức chế khối u. Bên cạnh đó còn có hệ thống các gen sửa chữa ADN mà các sai sót của các hệ thống gen này cũng gây ung thư.

3.2.1.1. Oncogen (gen sinh ung thư hay gen ung thư)

Đa số oncogen bắt nguồn từ proto- oncogen. Các proto- oncogen là những gen bình thường có mặt trong tế bào mã hóa cho các protein điều chỉnh thuộc hệ thống kích thích sinh trưởng, phân chia và biệt hóa của tế bào. Các protein này có thể là các yếu tố sinh trưởng (growth factor), các receptor của các yếu tố sinh trưởng, các

protein chuyển nạp thông tin từ màng vào nhân hoặc các yếu tố sao mã. Khi đột biến xảy ra ở proto- oncogen nó có thể trở thành oncogen. Tác động chung của các oncogen là tạo protein bất thường tác động vào các khâu của quá trình điều chỉnh, để kích thích tăng sinh tế bào mạnh mẽ. Các oncogen là trội ở mức tế bào, chỉ một bản copy của một oncogen đột biến góp phần vào dây chuyền gồm nhiều bước để hình thành khối u. Trái ngược với các gen ức chế khối u, phát sinh ung thư bằng những đột biến mất chức năng, còn oncogen phát sinh ung thư bằng những đột biến làm thêm chức năng. Hầu hết oncogen tìm thấy ở các khối u không di truyền, nhưng cũng có những đột biến oncogen của tế bào tạo giao tử có di truyền, nhưng không phổ biến.

Xét về nguồn gốc có thể phân biệt hai nhóm oncogen:

– Oncogen- virus (v- oncogen): có trong virus mà chủ yếu là virus ARN. Do có enzym phiên mã ngược nên khi xâm nhập vào tế bào virus tạo ra phân tử lai ADN- ARN từ đó hình thành ADN bổ sung (c ADN) và do vậy protein được tổng hợp theo mã của virus kích thích phân bào mạnh mẽ, có thể dẫn đến ung thư.

– Oncogen tế bào (c- oncogen = cell – oncogen)

Do các proto-oncogen bình thường vốn có sẵn trong tế bào bị đột biến tạo thành c-oncogen. c- oncogen hoạt động gây ung thư có thể do những đột biến điểm ở những nucleotid nào đó, hoặc do sự sắp xếp lại của NST tạo “gen lai” hoặc bằng sự khuếch đại của gen. Chuỗi ADN của c-oncogen có trình tự tương tự như oncogen virus tuy nhiên oncogen virus chỉ có exon còn proto- oncogen chứa cả exon và intron. C- oncogen gây tăng sinh tế bào mạnh mẽ bất thường dẫn đến ung thư.

– Oncogen thường gặp trong các thể ung thư không di truyền.

Bảng 10.1. Một số oncogen thường gặp

Oncogene	Vị trí	Loại ung thư liên quan
Tác nhân sinh trưởng		
HST	11q13	U da dày
SIS	22q12	U não
Receptor tác nhân sinh trưởng		
RET	10q	U nhiều tuyến nội tuyến
erb. B		U não, u vú
erb.A	17q11	Leukemia
NELI		U thần kinh
Tín hiệu chuyển nạp		
H.RAS	11q15	U đại tràng, phổi, tụy
K.RAS	12q12	U da, u tuyến giáp
Abi	9q34	Leukemia
Tác nhân phiên mã		
N. myc	2p24	U thần kinh, phổi
MYB	6q22	U da, leukemia
Fos	14q24	U xương

3.2.1.2. Nhóm các gen ức chế khối u (Tumor suppressor genes)

Người ta đã chứng minh là trong tế bào bình thường có những gen kiểm soát, kiểm chế hiện tượng tăng sinh u để duy trì đúng mức tốc độ phân bào đó là gen ức chế khối u. Sự kiểm chế này được thực hiện theo con đường điều khiển chu kỳ tế bào. Những gen này khi bị đột biến làm mất hay bị bất hoạt dẫn tới không kiểm chế được sự phân chia tế bào, gây tăng sinh tế bào một cách tự do gây ra u.

Chỉ cần có một tế bào u trong quần thể hàng triệu tế bào bình thường đã có thể hình thành nên u trong một cá thể. Ở người đã được di truyền đột biến thứ nhất từ bố hoặc mẹ, còn đột biến thứ hai có thể xảy ra ở bất cứ tế bào nào và sẽ là nguyên nhân hình thành u. Vì vậy ảnh hưởng mạnh để hình thành u là đột biến thứ nhất mà được di truyền như di truyền trội trên NST thường, đây là kiểu di truyền bẩm tố tiền định mắc ung thư. Như vậy đặc điểm của gen ức chế khối u khi bị đột biến là di truyền trội ở mức độ cá thể (người dị hợp cũng biểu hiện bệnh) nhưng là di truyền alen lặn ở mức độ tế bào (tế bào dị hợp không hình thành u).

Đến nay người ta đã biết nhiều gen ức chế khối u.

Bảng 10.2. Giới thiệu một số gen ức chế khối u

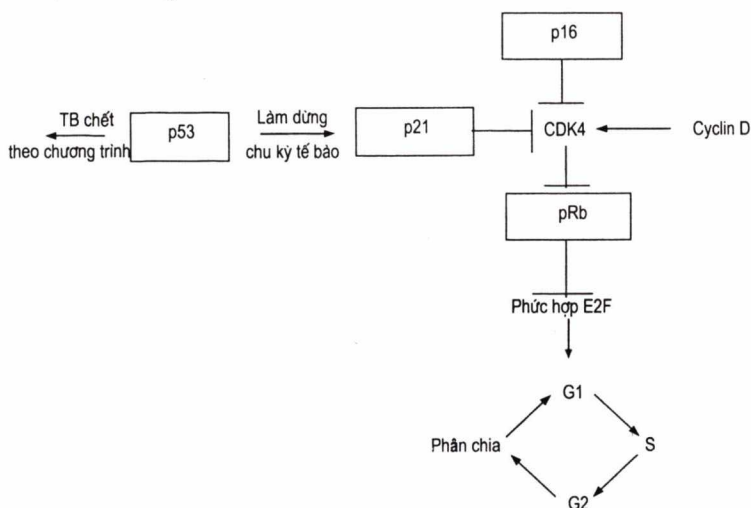
Tên gen	Vị trí	Bệnh do đột biến ở dòng tế bào sinh dục
Rb-1 (Retinoblastoma)	13q14	Ung thư võng mạc
APC (Adenomatous polyposis coli)	5q21	Ung thư xương Polyp gia đình
NF1	17q11	U xơ thần kinh I
NF2 (Neurofibromatosis)	22q12	U xơ thần kinh II
P53	17q13	H/chứng Li- Fraumeni
P16	9q21	Ung thư da gia đình
BRCA1	17q21	Ung thư vú, ung thư buồng trứng gia đình
BRCA2	13q12	Ung thư vú gia đình

- Gen Rb-1

Một bệnh ung thư điển hình của loại này là u nguyên bào võng mạc. Theo Naeim thì gen ức chế khối u hoạt động theo cơ chế điều khiển ngược, gen muốn hoạt động phải có yếu tố phiên mã, yếu tố phiên mã của gen chỉ đạo phân chia tế bào võng mạc là E2F. Gen ức chế khối u Rb-1 (retinoblastoma gene) khu trú ở 13q14 và mã hóa protein pRb có chức năng chuyển E2F từ trạng thái hoạt động sang trạng thái bị ức chế. Gen này có vai trò trong việc kiểm soát chu kỳ tế bào trong giai đoạn G1 → S. Sự điều khiển chu kỳ tế bào này được hoàn thành do hoạt

động tương tác giữa các yếu tố hoạt hóa và các yếu tố kìm hãm. Gen ức chế Rb-1 sản xuất ra protein pRb. Gen này hoạt động khi nó không được phosphoryl hóa nhưng thành bất hoạt khi nó được phosphoryl hóa bởi CDK trước giai đoạn S của chu kỳ tế bào. Trong tình trạng không được phosphoryl hóa, pRb liên kết với với phức hợp sao mã E2F, bất hoạt E2F làm tế bào dừng lại không bước vào pha S. Khi E2F hoạt động thì làm chu kỳ tế bào bước vào pha S. Như vậy hoạt động của protein này có vai trò như cái phanh của chu kỳ tế bào khi pRb gắn vào phức hợp E2F làm tế bào dừng lại trước khi pha S bắt đầu. Phức hợp Cyclin D – CDK4 làm pRb bất hoạt do đó giải phóng phức hợp E2F làm chu kỳ tế bào bước vào pha S.

Các protein ức chế CDK như p16 và p21 làm CDK bất hoạt, do vậy cũng kìm hãm chu kỳ tế bào. Gen p53 sản xuất ra protein p53 tác động qua p21 cũng làm ngừng chu kỳ tế bào, hoặc gây hiện tượng tế bào chết theo chương trình (apoptosis) khi ADN bị tổn thương.



Hình 10.3. Sơ đồ quá trình ức chế phân bào
(Mô phỏng theo hình của Jorde – Carey, 2000)

– Gen p53

Gen này nằm trên nhánh ngắn của NST số 17 (17p13) có vai trò kiểm soát chu kỳ tế bào ở giai đoạn G1. Sản phẩm của gen p53 là protein p53. Trong cơ thể p53 có nhiều chức năng quan trọng: điều chỉnh và kiểm tra sự phân chia của tế bào, giữ gìn sự toàn vẹn của bộ gen tế bào, thể hiện ở hai tác động chính sau đây:

– Làm dừng chu kỳ tế bào ở pha G1: p53 kích thích hoạt tính của các gen ức chế khối u khác được coi là gen đích của p53 như p21 mà protein của p21 ức chế CDK làm CDK 4 không hoạt động, dẫn tới pRb không bị bất hoạt bởi CDK4 làm tế bào dừng lại ở pha G1. Do tế bào dừng ở trước pha S nên tế bào có thời gian sửa chữa những sai sót của ADN trước khi ADN được nhân lên.

– Chết tế bào theo chương trình (apoptosis): khi tế bào có ADN bị tổn thương không được sửa chữa sẽ được p53 điều khiển đi đến chết tế bào theo chương trình.

Do vậy khi p53 bị đột biến, những tế bào với những tổn thương ADN có thể vừa không được sửa chữa, vừa không chết và tiếp tục nhân lên với những ADN tổn thương có thể dẫn tới hình thành khối u.

Có khoảng 50% số ung thư của người liên quan đến thiếu p53 hoặc p53 bị biến đổi. Đột biến gen p53 thấy ở 70% những trường hợp ung thư trực tràng, 40% trong ung thư vú, 60% ung thư phổi.

Khoảng 80–90% đột biến p53 là dạng đột biến sai nghĩa (missenses). Đột biến p53 có thể là những đột biến mất đoạn hoặc đột biến điểm. Tùy theo từng loại ung thư mà có những mất đoạn hoặc đột biến điểm khác nhau. Chẳng hạn trong ung thư trực tràng có sự thay thế C thành T ở CpG (đặc biệt ở các vị trí 175, 248, 273 và 282), trong ung thư gan GpC thay bằng TpC ở vị trí 249.

Đột biến p53– nguyên nhân gây u đã được phát hiện nhiều ở tế bào soma. Những đột biến tiền đề của tế bào mầm của p53 có thể di truyền được, như trong hội chứng Li– Fraumeni. Hội chứng này di truyền trội trên NST thường như ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư mô liên kết, ung thư xương, u não, leukemia phát triển ở lứa tuổi trẻ.

Người ta thấy rằng: nguy cơ phát sinh u ác tính ở các gia đình mắc hội chứng Li– Fraumeni lớn gấp 25 lần so với quần thể dân cư nói chung.

p53 trong điều trị ung thư: trong điều trị người ta nhận thấy các u mang p53 bình thường đáp ứng với xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu tốt hơn các u mang p53 đột biến.

Người ta cũng có thể điều trị bằng cách gắn những gen p53 bình thường vào những tế bào u, kết quả giảm một cách đáng kể khối u.

3.2.1.3. Gen sửa chữa ADN

Đa số tế bào phân chia liên tục trong suốt quá trình sống. Sự tái bản ADN một cách chính xác là cần thiết để di truyền bộ gen giống hệt nhau cho mọi thế hệ tế bào trong cơ thể. Mỗi lần phân chia tế bào có khoảng 6 tỷ cặp bazơ nitơ được tổng hợp, kết nối trong một khoảng thời gian rất ngắn, nên khả năng xảy ra sai sót là

rất lớn. Trong quá trình tái bản ADN, nếu có sai sót, thì các sai sót này thường được sửa chữa nhờ hoạt động bình thường của hệ thống gen sửa chữa ADN.

Hoạt động sửa chữa ADN này bị giảm hoặc mất do di truyền hay do đột biến mắc phải của hệ thống gen sửa chữa ADN sẽ làm các sai sót trên ADN không được sửa chữa gây đột biến ở nhiều gen khác nhau, trong đó có các sai sót làm proto-oncogen thành oncogen hay làm gen ức chế khối u bị bất hoạt dẫn tới phát sinh ung thư.

Một số ung thư có tính chất gia đình như ung thư vú, da khô nhiễm sắc tố (Xero derma pigmentosis) liên quan với bất thường gen sửa chữa ADN. Trong một số ung thư khác, bất thường sửa chữa ADN biểu hiện ở dạng rối loạn NST (NST bị đứt gãy, lệch bội...), ví dụ trong hội chứng Bloom, thiếu máu Fanconi, Ataxia-telangiectasia, leukemia, nhiều NST bị đứt gãy.

3.2.2. Telomerase

Đầu mút của NST (telomere) đảm bảo cho sự toàn vẹn của bộ NST người. Sau mỗi lần tế bào phân chia, phần đầu mút ngắn dần, khi đầu mút ngắn đến giới hạn thì tế bào hết khả năng phân chia.

Phần đầu mút NST người có trình tự của ADN là TTAGGG được nhắc lại hàng ngàn lần.

Enzym telomerase cần thiết cho sự duy trì chiều dài của phần đầu mút NST. Telomerase là một phức hợp bao gồm protein và ARN có trình tự là AAUCCC, trình tự này làm khuôn cho ADN của phần đầu mút.

Ở tế bào bình thường, telomerase thường không xuất hiện do vậy sau mỗi lần phân bào, phần đầu mút lại ngắn đi. Ở tế bào ung thư, telomerase có mặt. Do sự có mặt của nó nên chiều dài đầu mút của NST được duy trì, dẫn đến sự phân chia không ngừng của tế bào.

3.2.3. Ung thư và một số dạng đột biến đơn gen

Có một số ung thư phát sinh có sự kết hợp với đột biến của một gen nào đó và có thể xếp vào dạng di truyền Mendel. Sau đây là một số ví dụ:

+ Polyp gia đình.

Khi mới sinh đại tràng bình thường, nhưng trong vòng 20 năm đầu của cuộc sống, nhiều u thịt dạng polyp xuất hiện ở đại tràng và có thể ở nơi khác trong ống tiêu hóa, ở giai đoạn này thường không có triệu chứng. Một số polyp có nguy cơ chuyển thành ung thư đại tràng ở độ tuổi 50.

Polyp gia đình di truyền trội nhiễm sắc thể thường, gen đột biến nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 5. Ở một số gia đình, polyp có sự kết hợp với ung thư tủy và ung thư tổ chức liên kết.

+ Thiếu máu Fanconi.

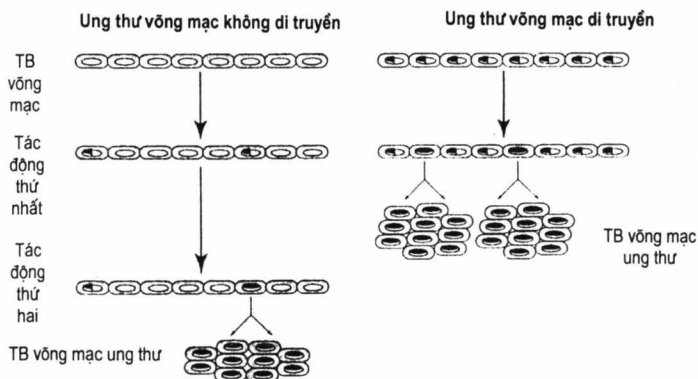
Di truyền lặn nhiễm sắc thể thường.

Biểu hiện: thấp, ngón tay cái ngắn hoặc không có, thường chậm phát triển trí tuệ, da chuyển màu đen. Những trẻ này thường biểu hiện thiếu máu (giảm cả hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu). Một đặc trưng của thiếu máu Fanconi là NST máu ngoại vi nuôi cấy dễ bị đứt gãy.

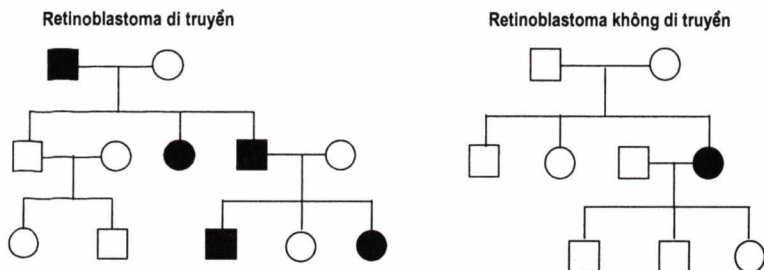
+ Ung thư võng mạc

Năm 1971 A.G Knudson's khi phân tích bệnh sinh của ung thư võng mạc đã nhận thấy có hai thể: một thể di truyền và một thể không di truyền. Thể không di truyền thường chỉ bị ở một bên mắt, còn thể di truyền thường xảy ra ở cả hai bên mắt. Ung thư võng mạc là một bệnh hay gặp ở trẻ nhỏ. Có khoảng 20-30% ung thư võng mạc xảy ra ở cả hai bên thì tất cả đều là dạng ung thư võng mạc thể di truyền. Số còn lại là ung thư võng mạc một bên, chỉ có 15% ở loại ung thư này mang tính chất di truyền. Bệnh di truyền ở mức độ cá thể như kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Gen bệnh nằm ở NST 13q14. Thể di truyền thì bố hoặc mẹ mang gen bệnh dị hợp và vì vậy có 50% khả năng truyền gen bệnh cho con, còn thể không di truyền thì bố mẹ không bị bệnh và cũng không mang gen bệnh nên không truyền gen bệnh cho con.

Knudson's cho rằng phát sinh ung thư võng mạc cần hai đột biến, một đột biến làm thay đổi gen ung thư võng mạc, nếu đột biến này có ở tế bào tạo giao tử thì thể hiện ở tất cả các tế bào của những đứa con nhận alen đột biến. Đột biến thứ hai không đặc hiệu, tác động vào làm thay đổi tế bào thực sự, bổ sung cho đột biến thứ nhất. Giả thiết của tác động thứ hai đã giải thích tại sao chỉ có một lượng nhỏ những tế bào võng mạc của những người mang một đột biến di truyền mà đã phát triển thành u. Đó là mô hình hai tác động của sự phát sinh ung thư. Trong thể di truyền, con được di truyền một tác động đầu tiên (đột biến alen lặn thứ nhất) đã có sẵn ở tế bào cơ thể (truyền qua giao tử) chỉ cần có thêm một tác động (đột biến lặn) bổ sung ở một tế bào võng mạc đơn lẻ sau này sẽ phát triển thành một dòng tế bào u để phát triển thành ung thư. Còn ở thể không di truyền, cả hai đột biến phải xảy ra độc lập trên cùng một tế bào võng mạc. Hình dưới đây minh họa sự phát sinh ung thư võng mạc (retinoblastoma) đơn phát và có tính chất gia đình.



Hình 10.4. Sự phát sinh ung thư võng mạc đơn phát và có tính chất gia đình (Theo Knudson)



Hình 10.5. Phả hệ của gia đình bị ung thư võng mạc thể di truyền và thể không di truyền

3.2.4. Đột biến nhiễm sắc thể gây ung thư

Bảng 10.3. Giới thiệu một số bệnh ung thư có thể kết hợp với một số dạng đột biến NST khác nhau

Bệnh ung thư	Dạng rối loạn NST
Bệnh bạch cầu	
Tủy mạn	t (9; 22)
Tủy cấp	
+ M ₁	t (9; 22)
+ M ₂	t (8; 21)
+ M ₃	t (15; 17)

Bệnh ung thư	Dạng rối loạn NST
+ M ₁ , M ₂ , M ₄ , M ₅ , M ₆ .	5q ⁻ , 7q ⁻ , +8
- Lympho mạn	+ 12
- Lympho cấp	t (9; 22), t (8; 14)
Hội chứng Bloom	Nhiều NST bị đứt gãy
Hội chứng Fanconi	Nhiều NST bị đứt gãy
Thất điều giãn mạch (ataxia-telangiectasia)	Nhiều NST bị đứt gãy
Lympho Burkitt	t (8;14), t (2;8), t (8;22)
Retinoblastoma	13 q ⁻

Ngày nay bằng kỹ thuật hiện đại, người ta thấy nhiều bất thường ADN đặc trưng trong leukemia là do bất thường NST tạo gen lai, thí dụ như gen lai *ABL/BCR* trong leukemia hạt kinh là do chuyển đoạn NST 9 và NST 22. Gen lai *AML1/ETO* trong leukemia cấp là do chuyển đoạn NST 8 và NST 21. Các gen lai này tạo sản phẩm protein lai đột biến có tác động kích hoạt phân bào mạnh mẽ gây lơ xê mi.

Các nhà lâm sàng cũng thấy một số bệnh nhân bị bệnh bẩm sinh do bất thường NST như hội chứng Down có tỷ lệ mắc leukemia cấp là cao hơn nhóm người bình thường.

Một số bệnh có NST không bền vững như hội chứng Fanconi, hội chứng Bloom có tỷ lệ mắc bệnh lơ xê mi cao hơn người bình thường nhiều lần. Có những nghiên cứu còn cho thấy, ngoài lơ xê mi, những bệnh nhân bị hội chứng Fanconi còn dễ mắc ung thư phổi.

Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tia xạ gây đứt gãy NST, đồng thời nhiều thông báo cũng khẳng định tia xạ có vai trò gây leukemia. Những người điều trị bằng tia xạ hay bị nhiễm xạ có tỷ lệ bị bệnh ác tính cao.

Một số dạng đột biến NST đã nêu trên đã tạo điều kiện cho các proto-oncogen trở thành dạng oncogen có tính chất gây ung thư. Các đột biến NST về số lượng thường gây mất cân bằng gen (tăng gen sinh u) còn các đột biến cấu trúc NST có thể làm biến đổi đến cấu trúc của các gen tiền sinh u hoặc gen ức chế khối u tạo gen đột biến hoặc gen lai gây tăng sinh hỗn loạn gây u.

3.2.5. Ung thư phát sinh do sự tương tác của môi trường và di truyền

Có nhiều dạng ung thư phát sinh có thể được giải thích bằng sự tương tác của di truyền và môi trường, bệnh ung thư vú là một ví dụ. Người ta thấy tỷ lệ mắc ung thư vú có mối liên quan với mọi người trong họ hàng, đồng thời liên quan với sự mãn kinh, với nội tiết tố sinh dục.

Bảng 10.4. Mối liên quan giữa tiền sử gia đình và nguy cơ mắc ung thư vú

Tiền sử gia đình	Nguy cơ (%) nhắc lại
Không bị ung thư vú	5 – 6
Có chị bị ung thư vú ở tuổi sau mãn kinh	10 – 15
Có chị bị ung thư vú một bên ở tuổi trước mãn kinh	10 – 15
Có chị bị ung thư vú hai bên ở tuổi trước mãn kinh	30 – 50
Có chị và mẹ bị ung thư vú hai bên ở tuổi trước mãn kinh	40 – 60

Ở đây chúng ta thấy sự chi phối của di truyền (quan hệ họ hàng) đồng thời có sự chi phối của môi trường (tuổi mãn kinh kèm theo biến đổi nội tiết tố sinh dục).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tại sao nói ung thư là nhóm bệnh rối loạn vật chất di truyền.
2. Trình bày các nguyên nhân phát sinh ung thư.
3. Trình bày mô hình chung của phát sinh ung thư.
4. Kể tên các cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư. Trình bày cơ chế đột biến gen gây ung thư phát sinh?
5. Kể tên các cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư. Trình bày vai trò của telomerase trong gây ung thư.
6. Kể tên các cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư. Trình bày vai trò của đột biến đơn gen với ung thư.
7. Kể tên các cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư. Trình bày vai trò của đột biến NST với ung thư.
8. Kể tên các cơ chế đột biến vật chất di truyền gây ung thư. Trình bày vai trò của môi trường với ung thư.

Chương 11

DI TRUYỀN HỌC QUẦN THỂ NGƯỜI

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nội dung định luật Hardy – Weinberg. Vận dụng định luật này để tính tần số các alen.
2. Trình bày được các nhân tố ảnh hưởng lên tần số các alen.

1. SỰ ĐA HÌNH CỦA CÁC QUẦN THỂ

1.1. Khái niệm về sự đa hình

Di truyền học quần thể nghiên cứu sự phân bố của các gen trong các quần thể (quần thể là một cộng đồng dân cư chung sống trên một lãnh địa nhất định), và nghiên cứu các tần số, các kiểu gen đã được duy trì và biến đổi như thế nào.

Trong một quần thể, mỗi một gen tồn tại thành vô số bản chứ không phải là hai bản như trong một tế bào, vì thế mà phát sinh những vấn đề phải giải đáp:

– Trong một quần thể, có phải chỉ có một dạng alen duy nhất đối với một gen hay một gen có rất nhiều alen?

– Nếu có nhiều dạng alen thì người ta có thể liên hệ tần số của các alen khác nhau với tần số của các kiểu gen lưỡng bội khác nhau ở các cá thể cùng chung một quần thể hay không?

– Tần số này có hằng định từ thế hệ này sang thế hệ khác không, lấy các nhân tố nào để xác định nó?

Người ta gọi alen hoang dã là gen đối với alen đột biến. Alen hoang dã được định nghĩa như là cái gốc tồn tại trong quần thể tự nhiên. Định nghĩa như vậy cũng có nghĩa là trong các quần thể ấy có các alen đột biến và nếu có thì chúng chỉ có tần số rất thấp ngang với các tần số đột biến.

Nói theo cách khác thì khi một loài đã tồn tại thì bộ gen nó phải là bảo thủ và ổn định tức là phần lớn các gen là đồng hợp tử, một số ít các gen là đa hình do các loại đột biến. Ở người các ví dụ hay được nói đến là sự đa hình (nhiều alen) của các nhóm máu Rh, ABO và MN.

Ngày nay, khi phân tích bằng kỹ thuật phân tử thấy nhiều protein tuy có chức năng như nhau nhưng có sự khác biệt ở cấu trúc phân tử. Người ta có thể bằng điện di protein mà biết được người dị hợp tử thì protein đó có hai vị trí trên bản điện di, khi đồng hợp tử thì protein đó chỉ có một vị trí trên bản điện di. Các protein có cùng một chức năng mà khác nhau về chi tiết như vậy sẽ cho biết tính đa hình của gen.

1.2. Tần số alen và các kiểu gen

Gen có sự đa hình có nghĩa là gen có alen của nó. Cơ thể của người là cơ thể 2n. Đối với một gen đa hình nhất định thì các kiểu gen về gen đó cũng phải khác nhau. Ví dụ một gen có 2 alen của nó là A và a thì các kiểu gen tương ứng có thể có là: AA, Aa và aa. Vậy đối với gen nhất định, tần số các kiểu gen đã tiến hóa như thế nào qua các thế hệ? Để trả lời các câu hỏi cần có các điều kiện sau đây:

Các gen quan tâm phải thuộc NST thường, gen có hai dạng alen. Quần thể phải là quần thể giao phối ngẫu nhiên (quần thể panmictic). Độ lớn của các quần thể phải đủ để có thể bỏ qua các sai số ngẫu nhiên khi tính tần số alen.

1.2.1. Định luật Hardy – Weinberg

Trước hết phải giả định là quần thể đang xem xét không có đột biến, không có chọn lọc, mọi giao tử dù thuộc kiểu gen nào cũng có cùng một xác suất tham gia thụ tinh; tất cả các cá thể đều có cùng một khả năng tạo nên một cá thể trưởng thành; tất cả các cá thể khi đến tuổi sinh sản đều phải có khả năng sinh sản.

Gọi A và a là 2 alen của một gen nào đó.

Ở thế hệ n: gọi p là tần số của alen A (tần số của giao tử A).

và q là tần số của alen a (tần số của giao tử a).

Bởi vì tồn tại dưới dạng hai alen A và a và theo định nghĩa, tổng các tần số alen bằng 1:

$$p + q = 1$$

Nếu các cặp vợ chồng kết hôn ngẫu nhiên, tần số của ba loại kiểu gen có thể có được tính bằng công thức $[p(A) + q(a)]^2$ (nhân tổng hợp 2 xác suất).

p^2 là các cá thể có kiểu gen AA (tần số kiểu gen AA).

$2pq$ là các cá thể có kiểu gen Aa (tần số kiểu gen Aa)

q^2 là các cá thể có kiểu gen aa (tần số kiểu gen aa).

Ở thế hệ $n + 1$ (sau thế hệ n) thì tần số các giao tử A sẽ bằng $p^2 + pq$ (theo bảng nhân xác suất sau đây) $= p^2 + p(1 - p) = p^2 + p - p^2 = p$. Cũng bằng cách tính như vậy ta có tần số các giao tử a sẽ bằng q .

Và như vậy, trong các điều kiện xác định trước, tần số các alen là hằng định qua các thế hệ.

Bảng 11.1. Bảng nhân các xác suất (theo kiểu sơ đồ lai)

Tần số Giao tử ♂ \ Giao tử ♀	Giao tử ♀	p (A)	q (a)
p (A)		p^2 (AA)	pq (Aa)
q (a)		pq (Aa)	q^2 (aa)

Tần số ba kiểu gen trong thế hệ con được ghi trong hệ thức:

$$\begin{array}{llll} \text{Kiểu gen:} & AA & Aa & aa \\ \text{Tần số:} & p^2 & + & 2pq & + & q^2 & = & 1 \end{array}$$

Hệ thức trên được nhà toán học Anh Hardy và nhà y học Đức Weinberg đồng thời (1980) và độc lập tìm ra và gọi là định luật Hardy – Weinberg. Định luật phát biểu như sau:

Trong một quần thể giao phối ngẫu nhiên, không chọn lọc, không đột biến, tần số các alen và tần số các kiểu gen giữ hằng định từ thế hệ này sang thế hệ khác và quần thể đó ở trạng thái cân bằng.

1.2.2. Vận dụng định luật Hardy – Weinberg

1.2.2.1. Trường hợp di truyền hai alen tương đương: nhóm máu MN

Gọi p là tần số alen M, q là tần số alen N.

Nhóm máu	M	MN	N
Kiểu gen	MM	MN	NN

Số các thể điều tra $2.916 + 4.958 + 2.126 = 10.000$

Tần số kiểu gen 0,29 0,49 0,21

p^2 $2pq$ q^2

$$q^2 = 0,21 \rightarrow q = \sqrt{0,21} = 0,46$$

$$p = 1 - q = 1 - 0,46 = 0,54$$

Tần số alen M trong quần thể là 0,54

Tần số alen N trong quần thể là 0,46

Và tần số các kiểu gen sẽ là:

$$p^2 (MM) = (0,54)^2 = 0,29$$

$$2pq (MN) = 2 \times 0,54 \times 0,46 = 0,49$$

1.2.2.2. Vận dụng vào trường hợp di truyền alen lặn nhiễm sắc thể thường

Bệnh bạch tạng do gen lặn a chi phối, alen lành là A. Trong một quần thể, tỷ lệ người bị bạch tạng là 1/20.000. Tính tần số các alen và tần số lý thuyết các kiểu gen trong quần thể:

Kiểu gen: AA Aa aa

Tần số: p^2 $2pq$ q^2

$$\text{Ở đây } q^2 = 1/20.000 \approx 0,00005$$

$$q = \sqrt{0,00005} = 0,007$$

$$\text{Tần số alen a gây bệnh bạch tạng } a = 0,007$$

$$\text{Suy ra p tần số alen lành A bằng } 1 - q = 1 - 0,007 = 0,993$$

Tần số người dị hợp tử mang Aa là:

$$2pq = 2 \times 0,993 \times 0,007 = 0,013 = 1/76$$

Trong khoảng 76 người thì có một người dị hợp mang gen bạch tạng tuy tần số bệnh nhân là thấp là 1/20.000.

Nếu hai người không thân thuộc họ hàng dị hợp tử trong quần thể lấy nhau thì các con họ có xác suất bị bệnh bạch tạng là $(1/76)^2 \times 1/4$ xấp xỉ bằng 1/20000 (1/4 là xác suất sinh ra con đồng hợp tử lặn của hai bố mẹ dị hợp tử). Trường hợp bố mẹ là một đồng hợp tử lành lấy một dị hợp tử thì khác – không có người bị bệnh. Những người trong họ hàng thân thuộc của người bệnh lấy nhau thì khả năng mắc bệnh sẽ lớn hơn 1/20000 vì các gen lặn a ở các người dị hợp tử có điều kiện tổ hợp với nhau hơn.

Nói chung khi điều tra trong quần thể về một bệnh hoặc một tính trạng nếu biết được tần số người bệnh hoặc tính trạng đó thì chỉ cần biết cơ chế di truyền của bệnh thì có thể tính tần số các alen như sau: tần số alen bệnh bằng căn bậc 2 của tần số người bệnh.

1.3. Trường hợp di truyền alen trội

Tần số gen bệnh trội NST thường bằng khoảng một nửa tần số bệnh trong quần thể vì $p^2 + 2pq$ coi như bằng $2pq$ vì bệnh trội thường được thấy ở người dị hợp tử mà thôi, người đồng hợp tử gen bệnh rất hiếm và trường hợp hai người bệnh lấy nhau (AA coi như có xác suất bằng 0), nói chung các đồng hợp tử bệnh trội thường chết sớm.

2. CÁC NHÂN TỐ ẢNH HƯỞNG LÊN TẦN SỐ CÁC ALÊN

Trong các quần thể tự nhiên của loài người không phải bao giờ những điều kiện giả định của định luật Hardy – Weinberg cũng được thỏa mãn. Người ta nhận thấy có sự biến động tần số các alen từ thế hệ này sang thế hệ khác. Có các nhân tố ảnh hưởng lên tần số gen là: sự di dân, chọn lọc, đột biến và sự kết hôn họ hàng, con của cha mẹ lớn tuổi..., tuy nhiên khả năng tiến hóa để đi đến một sự cân bằng bền vững là hiện thực.

Tần số tương đối của các kiểu gen có bị biến đổi bởi sự kết hôn đồng huyết mặc dầu tần số alen có thay đổi hay không.

2.1. Sự di dân

Khi người ở quần thể khác nhập cư vào một quần thể biệt lập thì họ mang theo cùng với họ những gen có thể không có trong quần thể địa phương ấy hoặc có nhưng khác với tần số có ở quần thể gốc. Kết quả là có một sự thay đổi sâu sắc cấu trúc di truyền của quần thể bị xâm nhập. Nếu các gen du nhập là loại gen trung tính về phương diện chọn lọc, các cuộc hôn nhân là ngẫu nhiên, số dân của quần thể là tương đối lớn thì người ta thấy rằng, đối với một locus nhất định, sự cân bằng sẽ được thiết lập ngay thế hệ sau.

2.2. Sự chọn lọc

Để vận dụng định luật Hardy – Weinberg, người ta thừa nhận rằng các kiểu gen khác nhau đều hữu thụ và sống được, và như vậy người ta nói rằng chúng “trung tính”. Trái lại, thì khả năng thích ứng sinh học để sống được và sinh sản được sẽ khác nhau ở các kiểu gen khác nhau. Trong sự ngẫu nhiên này, các kiểu gen ấy chịu sự chọn lọc và sự chọn lọc ấy sẽ dẫn đến thay đổi tần số gen từ thế hệ này sang thế hệ khác. Từ quan điểm này người ta có thể chia ra bốn loại tình huống chọn lọc.

2.2.1. Chọn lọc chống đồng hợp tử lặn

Sự chọn lọc chống alen lặn, có loại kém hiệu quả hơn đối với alen trội. Ngay cả khi alen lặn ấy ở trạng thái đồng hợp tử thì sự chọn lọc để loại trừ alen ấy ra khỏi quần thể cũng rất chậm vì tần số alen a rất thấp. Gen a phần lớn tồn tại ở những người dị hợp tử không biểu hiện bệnh. Người dị hợp tử vẫn tồn tại trong quần thể và vẫn sinh sản và nếu họ kết hôn với người lành thì gen bệnh vẫn lan truyền trong quần thể và khả năng tồn tại là lâu dài.

Sự tiến bộ của y học cũng làm giảm áp lực chọn lọc. Y học đã phát hiện được nhiều bệnh di truyền alen lặn lúc sơ sinh, điều trị có hiệu quả do đó người bệnh có

thể sống bình thường và sinh sản do đó duy trì gen bệnh trong quần thể. Tuy nhiên để tăng áp lực chọn lọc, y học đã có những biện pháp phát hiện bệnh trước khi sinh và cho sẩy thai những bào thai có bệnh tật.

2.2.2. Chọn lọc chống alen trội gây bệnh

Trong tình huống này thì người bình thường có kiểu gen aa, người bệnh là dị hợp tử Aa hoặc đồng hợp tử trội AA. Sự loại trừ gen A khỏi quần thể bệnh là rất nhanh. Người bệnh đồng hợp tử trội thường mắc bệnh ảnh hưởng đến tuổi dậy thì và khả năng sinh sản. Nếu người có gen bệnh trội gây chết trước khi đến tuổi sinh sản hay làm mất khả năng sinh sản thì gen đột biến có hại này chỉ tồn tại ở một thế hệ mà thôi và bệnh này chỉ xuất hiện lại khi có đột biến mới.

2.2.3. Chọn lọc chống dị hợp tử

Dị hợp tử Aa bất lợi so với đồng hợp tử AA và aa. Ví dụ sự không hòa hợp giữa thai và mẹ về nhóm máu Rh. Để đơn giản hóa, có thể coi mẹ Rh âm có kiểu gen dd, bố Rh dương có kiểu gen DD hoặc Dd sẽ sinh ra các con Rh dương có kiểu gen Dd.

Nếu một quần thể chỉ chứa các gen D, hoặc chỉ chứa các gen d, thì rõ ràng là nó sẽ cân bằng bền. Nếu cả hai gen có cùng tần số tức là $p = q = 0,5$ thì quần thể cũng cân bằng, bởi vì sự loại trừ dị hợp tử lấy đi một tỷ lệ ngang nhau các alen D và d so với toàn bộ các gen đó có trong quần thể và như vậy không làm thay đổi tần số gen.

Tuy vậy mỗi cân bằng này không bền. Nếu tần số alen xê dịch chút ít so với con số 0,5 thì mỗi cân bằng bị phá vỡ và alen nào có tần số thấp hơn thì sẽ bị loại nhanh hơn.

2.2.4. Chọn lọc có lợi cho dị hợp tử

Có trường hợp các dị hợp tử Aa có lợi hơn so với các đồng hợp tử AA và aa do đó hai gen A và a cùng tồn tại và đạt tới cân bằng bền.

Ví dụ trường hợp bệnh thiếu máu hồng cầu liềm (HbS). Người đồng hợp tử gen bệnh bị thiếu máu tan huyết nặng, thường chết trước tuổi trưởng thành. Người đồng hợp tử gen lành dễ bị sốt rét và dễ bị chết vì sốt rét ác tính. Người dị hợp tử có khả năng không mắc bệnh sốt rét, họ có ưu thế sống sót.

2.3. Vấn đề kết hôn họ hàng

Hiện nay, chúng ta không ít những cuộc hôn nhân có họ hàng gần. Hay gặp nhất là những cặp anh em con dì con già, tuy khác họ nhưng hệ số đồng huyết rất cao chẳng khác gì anh em con chú bác ruột. Hôn nhân họ hàng còn cao hơn ở các quần thể biệt lập trên rẻo cao, ngoài hải đảo nhỏ hoặc một số vùng tôn giáo.

Nhiệm vụ của tư vấn di truyền là hạn chế các cuộc hôn nhân như vậy vì lợi ích gia đình và nòi giống.

Một số nguy cơ di truyền tăng cao ở con cháu các bậc cha mẹ có quan hệ cận huyết. Các nguy cơ này bao gồm cả các loại thuộc cơ chế lặn, cả các loại thuộc cơ chế nhiều gen. Hậu quả của các hôn nhân này là làm bộc phát ở một phần của quần thể các tính trạng đột biến mà bình thường vẫn được che dấu trong quần thể. Các tính trạng này do gen lặn dị hợp tử gặp nhau khi các bộ alen có cùng nguồn gốc kết hợp với nhau.

Điều đáng chú ý là tại các quần thể nội phối lâu đời dẫn tới thuần chủng thì các bậc cha mẹ cận hôn có ít hậu quả di truyền. Về hậu quả của sự tăng đồng hợp tử do nội phối, người ta không thấy tăng tần số chết non. Nhưng tính từ khi đưa trẻ ra đời thì tình hình khác hẳn. Tại một thành phố ở Nhật Bản, trẻ em ở lứa dưới 8 tuổi, con của các cặp vợ chồng là anh em, chủ bác ruột hay dì già ruột có tần số chết là 116/1000. Ở các cặp đôi chứng tần số đó là 55/1000. Ở một thành phố nước Mỹ tần số này còn chênh lệch hơn nữa: tỷ lệ chết dưới 40 tuổi của con của các cặp cận phối là 81/1000 trong khi đối chứng là 24/1000. Trong số này số chết vì gen lặn đã biết là số ít. Các tật bẩm sinh có rất nhiều nhưng cho đến nay chưa có những kết quả nghiên cứu nào cho phép nghĩ rằng nguyên nhân của các tật bệnh ấy là cơ chế di truyền lặn, và chỉ có thể giải thích hiện tượng này bằng cơ chế di truyền nhiều gen.

2.4. Vấn đề con của những người cha mẹ lớn tuổi

Người ta đã nhận xét thấy nhiều bệnh di truyền có mối liên quan khá rõ với tuổi của cha mẹ hay thứ tự anh chị em ruột. Một ví dụ hay được dẫn nhất là bệnh Down, lúc đầu tần số hội chứng này được theo dõi rất nhiều ở những bà mẹ lớn tuổi đẻ con.

Penrose là người đầu tiên cho các bà mẹ lớn tuổi sinh con có bệnh Down nhiều hơn các bà mẹ ít tuổi. Tần số chung của bệnh Down là 1 trên 700 sơ sinh.

Ở bà mẹ dưới 30 tuổi thì tần số này chỉ vào khoảng từ 1/2500 đến 1/2000.

Từ 30 đến 34 tuổi tần số này là	1/1200
Từ 35 đến 39 tuổi tần số có thể tới	1/300
Từ 40 đến 45 tuổi tần số có thể tới	1/100
Từ 45 tuổi trở lên tần số có thể tới	1/50

Một thời gian dài người ta đã kết luận là tuổi cao của người mẹ có ảnh hưởng không lợi tới bộ máy di truyền của thế hệ con và điều này không chịu ảnh hưởng của người cha. Cho tới khi phát hiện được tính đa dạng của NST 21 và bằng kỹ

thuật huỳnh quang Wagenbichler (1976) đã khẳng định có nhiều trường hợp NST 21 thừa ra có nguồn gốc từ người bố. Sau đó có hàng loạt công trình điều tra ảnh hưởng tuổi già người cha lên tần số bệnh Down ở con và thấy nguy cơ bị bệnh ở con tăng dần theo tuổi của người cha. Tuy nhiên tần số nguy cơ này thấp hơn tần số nguy cơ do tuổi cao của người mẹ. Điều này phù hợp với nhiều công trình điều tra NST của người già trong đó tần số hợp đoàn các NST tâm đầu tăng, tần số đứt gãy NST tăng và cả các sai lệch về số lượng cũng tăng. Tế bào cơ thể già giảm dần khả năng thực hiện chính xác các chức năng phân bào cũng như khả năng phiên mã, dịch mã.

Điều cần chú ý thêm là tần số bệnh Down cũng tăng ở các bà mẹ quá trẻ (dưới 20 tuổi). Tần số đó giảm dần tới tuổi 20 rồi ổn định cho tới khoảng tuổi 25 để tăng dần tới cực đại ở tuổi tiền mãn kinh.

Bằng phương pháp tính thống kê người ta chứng minh rằng, mỗi một con người trên thế gian chắc hẳn là dị hợp tử của nhiều gen bệnh lặn và nặng. Ngày nay có nhiều kỹ thuật phát hiện dị hợp tử. Một biện pháp hiệu quả nhất hiện nay để giảm tần số gen bệnh lặn là ngăn ngừa sự giao phối dị hợp tử, như vậy thì chỉ sau một thế hệ thì bệnh đã bị loại trừ và ở thế hệ sau ấy, có người mang gen bệnh lặn nhưng không bị bệnh.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phát biểu định luật Hardy – Weinberg. Công thức và ví dụ minh họa.
2. Vận dụng định luật Hardy – Weinberg để tính tần số người dị hợp mang gen bệnh trong quần thể, cho ví dụ.
3. Trình bày các nhân tố ảnh hưởng lên tần số các alen.

Chương 12

TƯ VẤN DI TRUYỀN

MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được các phương pháp sàng lọc bệnh tật di truyền.*
- 2. Nêu được các đối tượng cần chẩn đoán trước sinh và nội dung của các phương pháp chẩn đoán trước sinh.*
- 3. Trình bày được đối tượng, nội dung của tư vấn di truyền.*
- 4. Trình bày được nội dung phương hướng của việc phòng ngừa điều trị bệnh tật di truyền.*

1. SÀNG LỌC BỆNH, TẬT DI TRUYỀN (GENETIC SCREENING)

1.1. Khái niệm về sàng lọc bệnh tật di truyền

Mỗi con người hình thành đều nhận 50% vật liệu di truyền từ bố, 50% vật liệu di truyền từ mẹ. Trong quá trình phát triển cá thể, con người luôn chịu tác động của các yếu tố trong môi trường, bao gồm các yếu tố ngoại cảnh và yếu tố cơ thể. Một số yếu tố độc hại có thể gây nên các đột biến dẫn đến bệnh tật di truyền ở mức độ NST hoặc mức độ gen.

Trước đây, nhiều người có quan niệm bị bệnh tật di truyền là do trời bắt tội nên đành cam chịu. Ngày nay, với những tiến bộ khoa học trong phát hiện, chẩn đoán, điều trị, người ta đã phát hiện được nguyên nhân, cơ chế của nhiều bệnh tật di truyền, do vậy, người ta đã đề ra được các phương hướng, biện pháp phòng và điều trị một số bệnh tật di truyền có hiệu quả.

Sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và tư vấn di truyền là các biện pháp đặc hiệu của phòng và điều trị bệnh tật di truyền.

Mục đích của sàng lọc là phát hiện những người có nguy cơ cao mắc bệnh, tật di truyền, hoặc có nguy cơ cao sinh con bất thường bẩm sinh. Kết quả của sàng lọc

không cung cấp một chẩn đoán xác định mà chỉ nhằm phát hiện người có nguy cơ cao, trên cơ sở đó thực hiện tiếp các xét nghiệm khác để có chẩn đoán xác định.

Sàng lọc được thực hiện ở quần thể nên khi thực hiện cần đạt các yêu cầu:

- Chỉ thực hiện cho bệnh tật đã được xác định rõ và tỷ lệ người mắc tương đối nhiều.

- Kỹ thuật đơn giản, có thể thực hiện ở cộng đồng nhưng có giá trị để phát hiện những người có nguy cơ cao.

- Được cộng đồng chấp nhận thực hiện.

- Giá không cao, cộng đồng chấp nhận được.

- Sau khi sàng lọc phải có xét nghiệm chẩn đoán xác định.

Sàng lọc di truyền bao gồm: sàng lọc bệnh tật di truyền trước sinh, sàng lọc bệnh tật di truyền ở trẻ sơ sinh và sàng lọc di truyền ở cộng đồng (chủ yếu để phát hiện người dị hợp tử).

1.2. Sàng lọc trước sinh bệnh tật di truyền (Prenatal genetic screening)

Sàng lọc trước sinh được áp dụng cho những phụ nữ mang thai, đây là biện pháp giúp cho việc ngăn ngừa không cho ra các đứa trẻ bất thường bẩm sinh.

1.2.1. Tuổi của bố mẹ

- Tuổi của mẹ liên quan đến sinh con bị dị tật, đặc biệt con bị thể ba nhiễm. Các nguy cơ bất thường NST ở thai tăng lên theo tuổi mẹ. Ở những bà mẹ cao tuổi > 35 tuổi thì nguy cơ không phân ly NST xảy ra ở trứng ngày càng tăng. Tuổi mẹ càng cao thì nguy cơ sinh con dị tật càng cao. Người ta cũng nhận thấy ở những bà mẹ quá trẻ < 20 tuổi nguy cơ sinh con dị tật lớn hơn những bà mẹ trong lứa tuổi 20 – 29.

- Tuổi của bố quá cao (lớn hơn 55 tuổi) cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ sinh con dị tật. Do vậy qua điều tra tuổi của bố mẹ ta có thể phát hiện nhóm nguy cơ cao sinh con dị tật.

1.2.2. Siêu âm

Qua nhiều công trình nghiên cứu của nhiều tác giả đã đi đến kết luận: siêu âm sử dụng trong chẩn đoán không có hại gì cho con người, tuy nhiên chỉ nên siêu âm khi cần thiết. Khác với chụp X quang, chẩn đoán bằng siêu âm không có hại cho mẹ, cho thai, cho những người thực hiện kiểm tra này. Vì vậy với siêu âm thường quy thường áp dụng ở tuần 12, tuần 18 – 20 và tuần 30 – 32. Siêu âm có thể kiểm tra được khả năng sống của thai, số thai, tuổi thai và phát hiện những bất thường hình thái của thai nhi.

Ví dụ: phát hiện các bất thường về ống thần kinh, thai vô sọ, các thoát vị nội tạng, dị tật về xương...

Siêu âm cũng có thể phát hiện sớm các thai nhi có nguy cơ bị hội chứng Down (khoảng sáng sau gáy ≥ 3 mm ở 3 tháng đầu), ngắn xương cánh tay, xương đùi thường kèm theo dị tật tim, đa ối...

Qua siêu âm người ta có thể sàng lọc được 50 – 60% hội chứng Down.

1.2.3. Định lượng một số chất có trong huyết thanh mẹ

MS AFP (Maternal serum AFP): Alpha feto protein trong huyết thanh mẹ.

MSHCG (Maternal serum human chorionic gonadotropin): HCG trong huyết thanh mẹ.

uE₃ (unconjugated estriol): Estriol không liên hợp.

Các xét nghiệm này thường được tiến hành ở tuần thai 15 – 18. Trong thể ba nhiễm 18, cả 3 xét nghiệm đều thấp, trong hội chứng Down thì AFP và uE₃ giảm, HCG tăng.

Các xét nghiệm sàng lọc thường được tiến hành để phát hiện một số bệnh, tật di truyền được trình bày ở bảng sau:

Bảng 12.1. Xét nghiệm sàng lọc thường dùng để phát hiện một số bệnh, tật di truyền

Các bệnh, tật di truyền	Đối tượng cần sàng lọc	Phương pháp sàng lọc
Hội chứng Down và Hội chứng thể ba nhiễm 18	- Tất cả các phụ nữ mang thai. - Đặc biệt các phụ nữ mang thai: tuổi ≥ 35 tuổi, những người đã sinh con Down, thể ba nhiễm 18; những người có nguy cơ cao sinh con Down, thể ba nhiễm 18	- Siêu âm thai - Định lượng AFP, hCG, uE₃ trong huyết thanh mẹ
Tật của ống thần kinh	- Tất cả các phụ nữ mang thai. - Các bà mẹ đã sinh con có bất thường ống thần kinh.	- AFP - Acetyl cholinesterase - Siêu âm thai
Phát triển bất thường, dị tật về hình thái khác	Tất cả phụ nữ mang thai	Siêu âm thai
Thai phát triển chậm	Tất cả phụ nữ mang thai	Siêu âm thai

1.3. Sàng lọc bệnh, tật di truyền ở trẻ sơ sinh (Newborn screening)

Bệnh di truyền thường được sàng lọc ở trẻ sơ sinh là: bệnh suy giáp bẩm sinh, bệnh phenylketon niệu và bệnh galactose máu. Với bệnh suy giáp bẩm sinh, kỹ thuật dùng để sàng lọc là định lượng TSH, với bệnh phenylketon niệu và bệnh

galactose máu người ta dùng test Guthrie và Susi. Sàng lọc bệnh tật di truyền thường được thực hiện khi trẻ 5 – 6 ngày tuổi.

1.4. Sàng lọc ở cộng đồng

Sàng lọc ở cộng đồng chủ yếu để phát hiện người dị hợp tử.

Phát hiện những người không biểu hiện bệnh nhưng mang gen bệnh có ý nghĩa lớn trong phòng chống bệnh tật di truyền. Với việc áp dụng phân tích ADN và các kỹ thuật liên quan, người ta đã có thể phát hiện, xác định nhiều bệnh ở trạng thái dị hợp tử. Dùng CK test (creatinin kinase) để phát hiện những người phụ nữ mang gen DMD: tuy không phát hiện được 100% người mang gen nhưng cũng xác định được 50 – 60% trường hợp mang gen. Phát hiện người dị hợp tử β Thalassemia, α Thalassemia cũng đã được thực hiện.

Phát hiện một cách có hệ thống những phụ nữ Rh (–) để theo dõi phát hiện những thai Rh (+) có nguy cơ tan huyết do không phù hợp nhóm máu Rh giữa mẹ và con. Người ta có thể ngăn ngừa bằng cách bổ sung globulin – anti D.

2. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH

Nhiệm vụ của chẩn đoán trước sinh là phát hiện sớm các bệnh, tật di truyền của thai nhi. Qua đó đề ra những giải pháp xử trí kịp thời, tư vấn di truyền cho từng cá nhân, từng gia đình, hạn chế sự ra đời những đứa trẻ bị khuyết tật, góp phần thực hiện ưu sinh học cho nòi giống.

2.1. Các đối tượng cần chẩn đoán trước sinh

Đối tượng cần chẩn đoán trước sinh là những bà mẹ mang thai đã xác định có nguy cơ cao sinh con dị tật.

- Kết quả siêu âm xác định có nguy cơ bất thường về hình thái.
- Kết quả sàng lọc bằng huyết thanh mẹ xác định có nguy cơ cao sinh con dị tật.
- Những bà mẹ mang thai trên 35 tuổi.
- Những bà mẹ sảy thai liên tiếp.
- Những bà mẹ đã sinh con dị tật.
- Bố hoặc mẹ (hoặc cả 2) đã được xác định là người có rối loạn cấu trúc NST di truyền được, ví dụ có mang NST mất đoạn, chuyển đoạn, đảo đoạn...; Các bà mẹ mang thai đã được xác định là người mang NST X có đoạn Xq27.3 dễ đứt.

Trên đây là những yếu tố cần thiết để xem xét. Cần có chỉ định cụ thể cho từng trường hợp chẩn đoán trước sinh.

2.2. Những phương pháp dùng để chẩn đoán trước sinh

2.2.1. Siêu âm bào thai (Fetal sonography)

Hiện nay phương pháp siêu âm bào thai thường được sử dụng nhằm mục đích:

– Xác định được một số khuyết tật di truyền nhất là các trường hợp khuyết tật về hình thái như: một số tật của chi, sút môi, hở hàm, vô não, thoát vị não, não úng thủy, tràn dịch não, thoát vị rốn, thoát vị cơ hoành, dị dạng thận, dị tật tim, đa ối, thiếu ối, thai chậm lớn...

– Quan sát bào thai để xác định giới tính của thai nhi (bệnh di truyền liên kết giới tính), thường phải siêu âm lúc trên 3 tháng vào giai đoạn cơ quan sinh dục ngoài đã hình thành. Cần kết hợp xét nghiệm di truyền để xác định giới tính.

2.2.2. Chọc dò dịch ối

Người ta có thể tiến hành chọc dò ối qua thành bụng hoặc qua đường âm đạo. Ngày nay người ta thường kết hợp với siêu âm để dẫn đường, xác định vị trí cho việc chọc dò. Chọc dò ối thường được tiến hành vào tuần thứ 15 – 18 vì các lý do:

Trước tuần 15 dịch ối còn ít, ít tế bào bong vào nước ối, có thể gây sẩy thai. Sau tuần 15 tử cung đã to, lượng dịch ối khoảng 100 – 180 ml nên việc lấy dịch ối dễ dàng hơn, số tế bào sống bong ra từ bào thai và màng ối lúc này cũng nhiều hơn, đủ để làm các xét nghiệm và nuôi cấy tế bào thành công. Sau tuần 15 tần số sẩy thai tự nhiên bắt đầu giảm, cũng thuận lợi hơn cho việc làm các thủ thuật như chọc dò dịch ối.

Các tế bào có trong dịch ối là những tế bào có nguồn gốc thai nhi (tế bào của mẹ có thể lẫn vào nhưng với tỷ lệ rất ít). Dịch ối là mẫu vật đã được sử dụng từ lâu để chẩn đoán trước sinh. Với sự kết hợp của siêu âm, kỹ thuật chọc dò ối ngày càng phát triển và được sử dụng rộng rãi.

Dịch ối được sử dụng với kỹ thuật nhuộm tế bào, phát hiện vật thể Barr, vật thể Y, định lượng hormon có trong nước ối. Kỹ thuật nuôi cấy tế bào nước ối được sử dụng để làm tiêu bản NST, xét nghiệm sinh hóa, xét nghiệm enzym, phân tích ADN... Với các kỹ thuật này cho phép chúng ta chẩn đoán được giới tính cho thai nhi, phát hiện một số bệnh, tật di truyền ở thời kỳ phôi thai ở mức NST và ADN.

Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là để chọc dò lấy dịch ối, người ta thường phải tiến hành từ tuần thứ 15 trở đi, lúc này thai đã to.

Tỷ lệ sẩy thai do chọc dò ối là 0,5 – 1%.

2.2.3. Sinh thiết tua rau

Thời điểm tốt nhất để sinh thiết tua rau thai là từ tuần thứ 8 – 10. Các tua rau thai này được sử dụng làm tiêu bản NST theo phương pháp trực tiếp hoặc qua

nuôi cấy. Ngoài ra, người ta còn dùng trực tiếp các tế bào tua rau hoặc các tế bào rau đã qua nuôi cấy để thực hiện các xét nghiệm hóa sinh hoặc phân tích ADN nhằm chẩn đoán bệnh tật di truyền.

Ta có thể sinh thiết tua rau qua cổ tử cung hoặc qua thành bụng có sự phối hợp với siêu âm. Mặc dù có các tai biến sảy thai... 2 – 3% (phụ thuộc vào kinh nghiệm sinh thiết tua rau), cao hơn chọc dò ối nhưng kỹ thuật này vẫn được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới.

2.2.4. Các xét nghiệm khác từ các tế bào của phôi thai

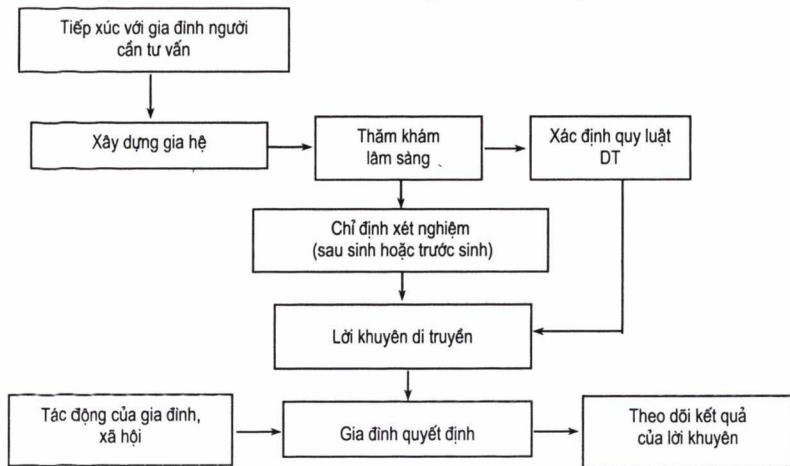
Lấy máu cuống rốn của thai nhi hoặc tách các tế bào của thai nhi từ máu mẹ để chẩn đoán trước sinh bệnh tật di truyền cũng đã được dùng, nhất là từ khi kỹ thuật PCR, kỹ thuật FISH được áp dụng.

Việc tách phôi bào từ khối các phôi bào trong kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm để phát hiện tình trạng của các phôi bào đã nâng cao chất lượng phôi thai, phát hiện các phôi thai có khuyết tật.

3. TƯ VẤN DI TRUYỀN (GENETIC COUNSELING)

3.1. Quá trình tư vấn di truyền

Tư vấn di truyền là một quá trình bao gồm nhiều hoạt động ở từng thời điểm khác nhau. Quá trình đó có thể tóm tắt trong sơ đồ dưới đây.



Hình 12.1. Quá trình tư vấn di truyền

3.2. Mục đích chung của tư vấn di truyền

Tư vấn di truyền là quá trình trao đổi về nguyên nhân, về tỷ lệ mắc, nguy cơ tái mắc của một rối loạn di truyền nào đó trong gia đình, lựa chọn biện pháp thích hợp để hạn chế sự ra đời của trẻ bị bệnh, tật (theo hiệp hội di truyền người của Mỹ (1975)).

Tư vấn di truyền là để phòng bệnh tật di truyền, hạn chế sự ra đời những đứa trẻ bị khuyết tật.

Tư vấn di truyền là cuộc trao đổi giữa các nhà chuyên môn và gia đình cần tư vấn nhằm giải đáp những băn khoăn, thắc mắc về việc sinh sản của gia đình họ dựa trên cơ sở các quy luật di truyền, thông qua việc thăm khám, xét nghiệm.

3.3. Đối tượng cần tư vấn di truyền

Đối tượng của tư vấn di truyền khá đa dạng, có thể xếp thành các nhóm sau:

- Những cặp vợ chồng đã có lần sinh con bị khuyết tật.
- Những cặp vợ chồng vô sinh hoặc sảy thai nhiều lần hoặc nhiều lần thai bị chết lưu.
- Những cặp nam nữ thanh niên trước khi kết hôn muốn biết tình trạng sức khỏe của đứa con sẽ có của mình khi biết một trong hai gia đình (có trường hợp cả 2 gia đình) đã có người mắc bệnh, tật di truyền nào đó.
- Những cặp vợ chồng đã cao tuổi (chồng > 55 tuổi, vợ > 35 tuổi), đặc biệt là phụ nữ đã cao tuổi, muốn biết nguy cơ có thể có về sức khỏe của đứa con sẽ có của họ.
- Một số người làm việc trong môi trường độc hại hoặc tiếp xúc với các tác nhân độc hại muốn biết về sức khỏe sinh sản của mình và nguy cơ về sức khỏe cho đứa con sẽ có của mình.
- Một số cặp vợ chồng kết duyên trong cùng dòng họ muốn biết nguy cơ di truyền về một bệnh tật nào đó ở thế hệ con.
- Một số người biết mình đã mang gen bệnh ở trạng thái lặn hoặc mang NST bị đột biến có thể truyền cho thế hệ con muốn biết nguy cơ di truyền ở thế hệ con.
- Các cặp vợ chồng cần tư vấn để sinh con theo ý muốn.

Những người thuộc các nhóm đối tượng nêu trên có khi đến một mình, có khi cả vợ và chồng cùng đến. Có khi cùng một gia đình nhưng có thể xếp vào vài nhóm nêu trên. Ví dụ: vừa sảy thai, vừa đẻ con khuyết tật, vừa có tiếp xúc với tác nhân có hại.

3.4. Các loại tư vấn di truyền

Tư vấn di truyền cho những người bị bệnh, tật di truyền – cho gia đình họ – cho xã hội thông thường có các loại tư vấn sau:

3.4.1. Tư vấn theo xác suất

Là hình thức đưa ra lời khuyên di truyền dựa vào các quy luật di truyền, qua đó dự báo xác suất tái mắc tật, bệnh di truyền. Người tư vấn di truyền xem xét bệnh, tính trạng di truyền theo cơ chế nào (trội NST thường, lặn NST thường liên kết NST X, trội liên kết NST X...), quan hệ họ hàng của trẻ tương lai với các bệnh nhân, dựa vào nguyên lý phân ly gen trong tạo giao tử, tổ hợp khi tạo hợp tử, qua đó tính toán tần số tái mắc.

Tuy nhiên, sự biểu hiện của gen còn phụ thuộc vào tác động của môi trường, vào độ thâm, độ biểu hiện của gen. Do vậy, có những trường hợp tính theo xác suất không cho kết quả chính xác. Mặc dù vậy phương pháp này vẫn là phương pháp cơ bản được dùng cho đến hiện nay.

3.4.2. Tư vấn di truyền có kết hợp với chẩn đoán trước sinh

Những kỹ thuật chẩn đoán trước sinh đã tạo cho tư vấn di truyền một bước tiến mới. Sự kết hợp tư vấn theo xác suất và chẩn đoán trước sinh đã làm cho tư vấn di truyền có kết quả chính xác hơn. Sau khi tính nguy cơ theo xác suất, cần chỉ định chẩn đoán trước sinh vào những thời điểm thích hợp, qua đó ta có thông báo về tình trạng phôi thai, từ đó có được quyết định cho việc giữ hay không giữ thai.

Để thực hiện được tư vấn di truyền và thực hiện được chẩn đoán trước sinh, cần có sự cộng tác của người bị dị tật và gia đình những người bị tật.

3.5. Các bước cần thực hiện khi tư vấn di truyền

Tư vấn di truyền là một quá trình, quá trình đó bao gồm các bước chính sau đây:

3.5.1. Lập gia hệ – thăm khám lâm sàng – lập bệnh án di truyền

3.5.1.1. Lập gia hệ

Dùng các ký hiệu quốc tế về gia hệ, lập gia hệ ít nhất 3 đời với mục đích:

Xác định bệnh, tật có di truyền không.

Nếu di truyền thì theo quy luật nào.

Cách lập gia hệ và phương pháp phân tích gia hệ đã được trình bày ở chương

1. Một số điểm cần lưu ý khi kết luận là:

– Với các tính trạng, bệnh, tật mà tính di truyền đã được xác định, qua xây dựng gia hệ, bác sĩ di truyền có thể có những kết luận chính xác.

– Với những tính trạng, bệnh, tật chưa rõ có di truyền hay không, và di truyền theo quy luật nào hoặc các trường hợp có tính chất gia đình nhưng bản chất bệnh, tật không liên quan đến NST, ADN hoặc những đột biến phát sinh lặp lại ở các cá thể cùng gia đình nhưng không phải đột biến di truyền được, hoặc đột biến di truyền mới phát sinh thì cần phối hợp nhiều gia hệ, qua nhiều thế hệ cùng các thuật toán thích hợp thì mới cho được kết luận tương đối chính xác về tính chất và quy luật của bệnh, tật.

3.5.1.2. Thăm khám lâm sàng – lập bệnh án di truyền

Tùy theo từng loại bệnh, tật di truyền cần có sự phối hợp chặt chẽ với các chuyên khoa lâm sàng như Nhi, Sản, Nội, Tâm thần, Thần kinh, Mắt, Da liễu, Tai mũi họng... để thăm khám người bệnh một cách toàn diện. Cần tìm các triệu chứng chính để xác định bệnh tật thuộc nhóm nào, ở mức độ nào: bệnh do rối loạn NST hay mức độ gen, ADN. Các bệnh ở mức phân tử thường liên quan đến các enzym, liên quan đến quá trình chuyển hóa...

Khi khai thác bệnh sử cần chú ý tới trình độ người cần tư vấn, phong tục và tập quán của họ. Trong một số trường hợp người cần tư vấn không nói thật vì tập quán, phong tục. Khi hỏi cần tế nhị, tìm cách khích lệ người bệnh, hoặc người nhà bệnh nhân, không gò ép để có thể lấy được đầy đủ các thông tin thật, cần thiết. Có những vấn đề phải hỏi nhiều lần qua các lần khám để kiểm tra lại những thông tin cho chính xác.

Các thông tin cần khai thác gồm:

- Tuổi bệnh nhân, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân.
- Quan hệ huyết thống (chú ý tới con nuôi, con ngoài giá thú để tránh nhầm, sót).
- Theo dõi sự di truyền của bệnh, tật đang quan tâm ít nhất 3 đời.
- Tiền sử về thai nghén: những biểu hiện bất thường khi có thai, số lần sảy thai, số lần thai lưu, đẻ non, thai bất thường...
- Tiền sử tiếp xúc với hóa chất, tia phóng xạ, các loại thuốc thường dùng...
- Chú ý hỏi những người sống một mình, tách khỏi gia đình, những người này thường dễ bị bỏ sót.

Quá trình thăm khám, khai thác các thông tin về biểu hiện của các bệnh tật di truyền phải được làm thành các bệnh án di truyền. Ta có thể lập riêng mẫu bệnh án di truyền cho từng bệnh hoặc sử dụng mẫu bệnh án di truyền chung, thống nhất cho nhiều bệnh.

3.5.2. Xét nghiệm

Bên cạnh việc thăm khám lâm sàng, xây dựng gia hệ, để có thể xác định kiểu gen, góp phần xác định khả năng tái mắc bệnh ở thế hệ sau thường cần phải tiến hành làm một số xét nghiệm. Tùy từng bệnh tật, từng hội chứng cụ thể, ta có thể chỉ định các xét nghiệm cần thiết. Các xét nghiệm thường được dùng hỗ trợ cho việc tư vấn di truyền:

3.5.2.1. Các xét nghiệm di truyền tế bào

Nuôi cấy tế bào để xét nghiệm NST: người ta thường nuôi cấy lympho bào ở máu ngoại vi, tế bào tủy xương, nguyên bào sợi để chẩn đoán các bệnh NST, qua đó biết bố mẹ có các vấn đề gì về NST, có thể truyền cho con hay không. Đặc biệt cần chú ý phát hiện những trường hợp bố mẹ có rối loạn cấu trúc NST, có thể truyền cho thế hệ sau. Trong chẩn đoán trước sinh người ta có thể nuôi cấy tế bào tua rau, tế bào ối hoặc tế bào bào thai.

Kỹ thuật nhuộm giemsa thông thường hoặc nhuộm băng G, R, C, T, Q, kết hợp phân tích NST người ta có thể phát hiện được các sai lệch số lượng, cấu trúc NST.

3.5.2.2. Các xét nghiệm sinh hóa ở mức phân tử protein và các xét nghiệm di truyền ở mức độ phân tử (ADN)

Các xét nghiệm hóa sinh chủ yếu phát hiện các bệnh của protein. Bệnh liên quan đến protein có hai nhóm: bệnh của phân tử protein không phải là enzym và bệnh của phân tử protein enzym.

Các bệnh của protein là enzym thường dẫn đến rối loạn chuyển hóa các chất như acid amin, glucid, lipid, purin, pyrimidin, các chất khoáng... Các bệnh do rối loạn protein cấu trúc như các bệnh Hb (xem phần khái niệm bệnh di truyền phân tử ở người).

Các xét nghiệm phân tích ADN nhằm phát hiện các đột biến gen (xem phần kỹ thuật gen).

3.5.3. Tính nguy cơ di truyền

Dựa vào các quy luật biến dị và di truyền tính toán xác suất gen lành, gen bệnh, xác suất người lành, người bệnh, người mang gen. Qua đó dự báo xác suất tái xuất hiện ở thế hệ sau.

Các bệnh, tật chúng ta gặp có thể là di truyền đơn gen hoặc đa gen, đa nhân tố.

– Với di truyền đa gen, đa nhân tố tỷ lệ tái mắc tính theo con số thống kê kinh nghiệm. Con số thống kê kinh nghiệm của một số tật bệnh di truyền đa nhân tố đã được đề cập ở phần di truyền đa gen và di truyền đa nhân tố ở người.

– Với di truyền đơn gen, qua thăm khám – lập gia hệ chúng ta phải xác định quy luật di truyền: gen trên NST thường hay liên kết với NST giới tính. Tính trạng, bệnh là di truyền trội hay lặn... Việc tính tần số tái mắc với một số tật bệnh di truyền đơn gen, đã được trình bày ở phần di truyền đơn gen.

Việc tính toán nguy cơ tái mắc theo các tần số thực chất là tiên đoán theo xác suất vì vậy cần dùng định luật Bayes. Định luật Bayes là định luật về xác suất của nguyên nhân.

Theo định luật Bayes, khả năng tái xuất hiện bệnh tật di truyền cho mỗi trường hợp cụ thể không chỉ phụ thuộc vào trẻ sắp ra đời có quan hệ họ hàng bậc 1 hay bậc 2 với một người có bệnh nào đó, nó còn tùy thuộc vào tình trạng cụ thể của những người có liên quan gần với trẻ tương lai: đã xuất hiện nhiều hay ít người mắc bệnh trong gia đình. Nguyên lý của định luật này là: xác suất xuất hiện bệnh là tổng hợp các khả năng có liên quan: bố, mẹ, anh, chị, em, cậu, dì... Khả năng xuất hiện cụ thể của một trường hợp là phần giao nhau giữa các khả năng, xác suất tái xuất hiện bệnh tật là tích số của các xác suất liên đới.

– Tính nguy cơ tái xuất hiện tật, bệnh di truyền cho những trường hợp có kết hôn họ hàng: mặc dù luật hôn nhân gia đình cấm kết hôn họ hàng (có quan hệ huyết thống trong vòng 3 đời) nhưng hiện nay vẫn còn những trường hợp có kết hôn họ hàng, đặc biệt ở những vùng biệt lập như trên núi cao, ngoài hải đảo... Hậu quả của việc kết hôn này làm tăng tần số xuất hiện các bệnh, tật di truyền mà nguyên nhân chủ yếu là do sự tổ hợp lại của các gen lặn có hại khi hôn nhân cận huyết.

– Tính nguy cơ di truyền cho một quần thể: việc tính tần số gen bệnh, tần số gen lành, tần số người bệnh, tần số người lành, tần số người mang gen dị hợp trong một quần thể có giá trị giúp ta biết được mức độ lưu hành gen trong quần thể, qua đó có các biện pháp thích hợp để phòng tránh việc xuất hiện bệnh. Để tính toán tần số gen bệnh, gen lành trong quần thể người ta áp dụng định luật Hardy – Weinberg (xem phần di truyền học quần thể người).

Các khó khăn khi tính nguy cơ di truyền:

Trong khi tư vấn di truyền, người làm công tác tư vấn di truyền thường gặp một số khó khăn do các hiện trạng sau:

- Hiện tượng sao chép gen.
- Hiện tượng sao chép kiểu hình.
- Độ bội lệ của gen không hoàn toàn.
- Độ thấm của gen không hoàn toàn.

- Sự xuất hiện một số đột biến mới phát sinh do các nguyên nhân khác nhau.
- Gen bệnh lặn mà cơ thể dị hợp tử vẫn biểu hiện bệnh.
- Mức độ biểu hiện bệnh phụ thuộc vào thời gian: bệnh tăng huyết áp xuất hiện khi lớn tuổi.
- Mức độ biểu hiện bệnh phụ thuộc vào tác động của môi trường (đái tháo đường không phụ thuộc insulin liên quan đến chế độ ăn...).
- Các trạng thái khảm về bệnh di truyền.

Những trường hợp trên có thể làm cho người làm tư vấn di truyền dễ bị nhầm lẫn, cần chú ý vì nếu nhầm lẫn có thể làm chúng ta tính toán sai tần số tái xuất hiện tật bệnh, tư vấn di truyền cũng vì vậy trở nên thiếu chính xác.

Bên cạnh các yếu tố trên, bố mẹ lớn tuổi cũng có thể làm thay đổi tỷ lệ xuất hiện một số tật bệnh di truyền.

Người ta nhận thấy nhiều bệnh di truyền có mối liên quan khá rõ với tuổi người mẹ. Ví dụ tần số mắc bệnh Down tăng lên theo tuổi của bố, mẹ đặc biệt là tuổi mẹ. Vấn đề này đã đề cập ở phần bệnh học NST.

Một số tác giả cho rằng, khi tuổi mẹ cao, tần số sai lệch trong sự phân ly NST, đặc biệt là các NST tâm đầu của noãn cũng tăng lên. Một số tác giả cho rằng, sự sai lệch NST trong giảm phân có liên quan đến giai đoạn Go quá dài của trứng, rối loạn phân ly NST là chủ yếu nên không thấy rõ mối liên quan của tuổi mẹ với rối loạn cấu trúc NST.

Tuổi của bố cũng được một số tác giả nghiên cứu, bố lớn tuổi (> 55 tuổi) cũng ảnh hưởng đến việc sinh con bị bệnh di truyền. Tuy nhiên, người ta chưa xác định được cụ thể tần số mối tương quan giữa tuổi bố và vấn đề sinh con dị tật.

3.5.4. Cho lời khuyên

Sau khi đã tiến hành các bước để xác định bệnh, xác định khả năng tái xuất hiện bệnh, tật di truyền, người cho lời khuyên giải thích rồi kết luận cho người cần tư vấn. Các vấn đề phải kết luận là:

- Xác định bệnh, tật, hội chứng của người bị mắc gì?
- Bệnh, tật có di truyền không? nếu có di truyền thì theo cơ chế, quy luật nào?
- Tiên lượng bệnh, tật. Xác định khả năng điều trị và phòng bệnh, hướng nghiệp cho bệnh nhân nếu cần thiết.
- Xác định xác suất sinh con lành, con bệnh, con mang gen bệnh. Từ đó có những lời khuyên cần thiết.
- Cần kết hợp tâm lý y học và luật pháp để bảo vệ hạnh phúc cho người bệnh.

3.5.5. Gia đình quyết định

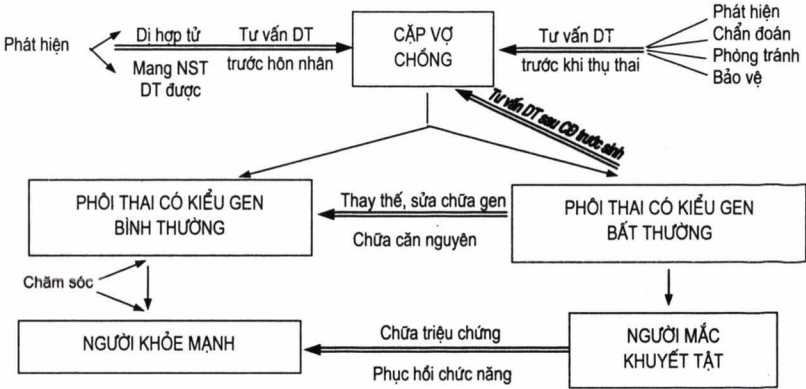
Trong tư vấn di truyền, người làm tư vấn chỉ cung cấp các thông tin cần thiết cho đối tượng cần tư vấn, sau đó đưa ra lời khuyên chứ không đưa ra quyết định. Việc có thực hiện lời khuyên hay không hoàn toàn do gia đình quyết định.

3.5.6. Theo dõi đánh giá kết quả

Việc theo dõi xem người được tư vấn di truyền có thực hiện theo gợi ý của người tư vấn di truyền hay không sẽ giúp cho người làm tư vấn có thể rút kinh nghiệm, đánh giá hiệu quả công việc của mình nhằm nâng cao chất lượng phòng ngừa sự ra đời các trẻ bị tật, bệnh di truyền. Đồng thời cơ quan tư vấn di truyền cũng cần phối hợp với người được tư vấn khi họ có yêu cầu giúp đỡ về chuyên môn.

4. PHÒNG BỆNH, TẬT DI TRUYỀN

Các bước để phòng ngừa bệnh, tật di truyền được trình bày ở sơ đồ dưới đây:



Hình 12.2. Các bước phòng ngừa bệnh, tật di truyền

4.1. Phòng ngừa trước hôn nhân

Thanh niên trước khi kết hôn có thể được phát hiện xem có mang các gen bệnh dị hợp tử, mang NST chuyển đoạn, có hiện tượng bất đồng nhóm máu Rh... hoặc các đột biến khác có khả năng di truyền cho thế hệ sau không. Qua việc phát hiện này có thể có tư vấn di truyền phù hợp nhằm tránh những khả năng kết hôn có thể làm xuất hiện những tật, bệnh di truyền, hoặc các bất thường bẩm sinh ở con cái.

Phòng bệnh trước hôn nhân được chú ý nhiều ở những nơi mà tỷ lệ người có nhóm máu Rh⁻ có tần số cao, hoặc ở nơi đã biết có lưu hành nhiều gen lặn có hại. Ví dụ bệnh hemoglobin, bệnh rối loạn chuyển hóa...

Việc phòng bệnh trước hôn nhân tuy nhiên không thể thực hiện cho mọi cặp nam nữ thanh niên, không thể tránh được hoàn toàn các tật, bệnh di truyền. Vì vậy, người ta phải áp dụng các biện pháp phòng bệnh, tật di truyền trước khi thụ thai.

4.2. Phòng bệnh trước khi thụ thai

Để hạn chế sinh ra những đứa trẻ khuyết tật, nên thực hiện các bước sau:

- Phát hiện xem người vợ hay người chồng có phải là người mang gen bệnh không (nếu chưa xác định điều này trước hôn nhân).

- Khi có kế hoạch mang thai, nên tránh tiếp xúc với các tác nhân độc hại trong môi trường để tránh đột biến.

- Khi đã biết trong gia đình đã có người mắc tật, bệnh di truyền (ví dụ bị tật của ống thần kinh, bị Down) nên dùng một số thuốc đã được chỉ định để hạn chế phát sinh bệnh tật (ví dụ dùng: acid folic, các vitamin nhóm B để phòng các dị tật của ống thần kinh).

4.3. Phòng bệnh sau khi có thai

Kết quả của sự thụ thai là hình thành phôi thai. Phôi thai có thể có kiểu gen bình thường hoặc bất thường.

Để theo dõi sự phát triển của phôi thai, việc khám thai định kỳ là việc làm cần thiết.

Đối với những phôi thai có kiểu gen bình thường, sự chăm sóc của gia đình, của xã hội và chính của bản thân thai phụ là điều kiện cần để cho ra đời những đứa trẻ khỏe mạnh, phát triển tốt mọi mặt.

Đối với những thai có kiểu gen bất thường (biểu hiện ra kiểu hình bằng sự phát triển bất thường), cần chẩn đoán trước sinh để phát hiện những bất thường về NST hoặc đột biến gen. Khi đã có kết quả của chẩn đoán trước sinh, cung cấp cho gia đình những tư vấn cần thiết để gia đình hiểu và gia đình quyết định.

Để chữa căn nguyên của bệnh tật, biện pháp điều trị gen (gene therapy) là cần thiết. Tuy nhiên, việc dùng biện pháp này đến nay vẫn còn nhiều hạn chế.

5. ĐIỀU TRỊ BỆNH, TẬT DI TRUYỀN

Vì bệnh di truyền là bệnh do biến đổi vật liệu di truyền nên chúng ta chưa khắc phục đến tận gốc, sửa chữa những sai sót vật liệu di truyền được (trừ trường

hợp ghép gen). Vì vậy, điều trị càng sớm thì các rối loạn về chức năng chưa có hoặc chưa ảnh hưởng tới cá thể bị tật, bệnh. Ngay trong trường hợp ghép gen cũng phải làm sớm khi còn là tế bào sinh dục, là hợp tử hay phôi mới ở giai đoạn có một số phôi bào, hoặc khi mầm cơ quan mới hình thành. Ghép gen cho các cơ thể ở giai đoạn sinh trưởng, trưởng thành không thể đảm bảo các gen đi vào mọi tế bào của cơ thể, của cơ quan.

Trong điều trị bệnh di truyền, trừ trường hợp ghép gen, các trường hợp còn lại do không khắc phục tận gốc các sai sót di truyền nên khi điều trị, các triệu chứng có thể hết nhưng cơ chế phát sinh bệnh vẫn còn nên các bệnh, tật di truyền phải điều trị lâu dài, hầu hết phải điều trị suốt đời.

Bệnh tật di truyền nhiều khi do các cơ chế phát sinh khác nhau nhưng cùng gây ra một số biểu hiện lâm sàng giống nhau và thậm chí giống với một số bệnh, tật do môi trường gây nên, ở các tật, bệnh di truyền này dù có một số biểu hiện giống nhau nhưng phương pháp điều trị lại phải khác nhau.

Tóm lại, nguyên tắc chung của điều trị bệnh, tật di truyền là:

- Phát hiện sớm, điều trị sớm.
- Điều trị lâu dài.
- Dùng phương pháp điều trị thích hợp cho từng bệnh.

Có hai phương pháp chính trong điều trị bệnh, tật di truyền:

5.1. Phương pháp điều trị đặc hiệu

5.1.1. Phương pháp tránh

Phương pháp này áp dụng khi xác định được cơ thể không có khả năng chuyển hóa được một số chất nào đó. Cách điều trị là tránh và loại bỏ những chất cơ thể không chuyển hóa được trong chế độ ăn, thường gọi là điều trị bằng tiết chế dinh dưỡng.

Ví dụ: trong bệnh phenylketon niệu, cần loại bỏ phenylalanin trong thức ăn. Vấn đề này không đơn giản vì phenylalanin có trong hầu hết các protein. Trong bệnh galactose huyết, khi trẻ còn bú, việc thay sữa mẹ bằng sữa đã loại trừ galactose rất có hiệu quả. Khi trẻ lớn sẽ có thêm con đường chuyển hóa khác nên các rối loạn do ăn thức ăn có galactose cũng giảm bớt.

Với phương pháp điều trị này, kết quả điều trị phụ thuộc vào chế độ điều trị, cần điều trị sớm, suốt đời và nghiêm ngặt.

5.1.2. Phương pháp bổ sung

Áp dụng cho trường hợp cơ thể không tổng hợp được một số chất cần thiết. Biện pháp điều trị ở đây là bổ sung cho cơ thể những chất cần thiết đó. Ví dụ trong suy giáp bẩm sinh, điều trị sớm bằng thyroxin sẽ có ảnh hưởng tốt đến sự phát triển cơ thể và trí tuệ. Trong bệnh thiếu các yếu tố đông máu: thiếu yếu tố VIII, yếu tố IX..., việc bổ sung các yếu tố này cho cơ thể sẽ phòng các chảy máu khó đông cho bệnh nhân.

5.1.3. Phương pháp loại bỏ

Trong một số bệnh di truyền có sự tích lũy quá mức các sản phẩm của quá trình chuyển hóa, hoặc xuất hiện các sản phẩm bất thường gây độc cho cơ thể, loại bỏ các chất này ra khỏi cơ thể là biện pháp điều trị có hiệu quả. Ví dụ bệnh Wilson là bệnh rối loạn chuyển hóa đồng, ngoài biện pháp tránh các thức ăn chứa nhiều đồng (gan, ốc, trai...), việc dùng kalisulfua để kết tủa đồng làm ruột giảm hấp thụ và dùng các thuốc tăng bài tiết đồng qua nước tiểu sẽ làm các biểu hiện bệnh ở bệnh nhân giảm hoặc mất.

Trong hội chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh, androgen được sản xuất ra quá mức. Dùng dexamethasone cho thai phụ sau kỳ kinh cuối cùng 10 tuần có thể làm giảm các biểu hiện bệnh của trẻ bị hội chứng này.

5.1.4. Liệu pháp gen (gene therapy)

Đa số các bệnh tật di truyền là do đột biến gen. Điều trị gen là phương pháp chữa căn nguyên của bệnh tật. Sự kiện giải mã xong bản đồ gen của người đã mở ra triển vọng rất lớn cho điều trị gen. Tuy nhiên, điều trị gen đến nay mới chỉ đi những bước ban đầu.

Điều trị gen có thể ở tế bào sinh dưỡng (somatic cell therapy) hoặc ở các dòng tế bào tạo giao tử (germline therapy) hoặc dòng tế bào gốc (stem cell therapy).

5.1.4.1. Liệu pháp điều trị bằng tế bào sinh dưỡng (somatic cell therapy): liệu pháp này được tập trung nghiên cứu trong việc điều trị gen ở người.

Điều trị gen ở tế bào sinh dưỡng nhằm các loại tế bào bị đột biến để điều trị. Kỹ thuật thường được dùng là thay thế sản phẩm bị thiếu của gen bằng cách tích hợp gen bình thường vào tế bào sinh dưỡng. Phương pháp đưa gen vào tế bào sinh dưỡng có thể thực hiện bằng cách lai tế bào hoặc dùng virus làm vector.

Có hai cách tiếp cận kỹ thuật này:

- Exvivo là phương pháp đưa ADN lành vào vector, đưa vector mang ADN lành vào tế bào, sau đó truyền những tế bào lành vào cơ thể người bệnh.

– In vivo là phương pháp đưa ADN lành vào vector sau đó truyền trực tiếp vector mang ADN lành vào cơ thể người bệnh.

Trong phương pháp này người ta dùng các tế bào ở các mô có khả năng phân chia, sau khi tích hợp gen, tế bào phải có khả năng nhân lên. Tế bào tủy xương có khả năng đó cho nên được chọn, tuy nhiên có hạn chế vì hầu hết tế bào tủy không phải tế bào gốc, một số tế bào không có khả năng phân chia, nên người ta có thể dùng nguyên bào sợi của da, tế bào nội mô mạch máu, tế bào gan, lympho. Vòng đời các tế bào này ngắn do vậy điều trị phải lặp đi lặp lại.

Điều trị bằng liệu pháp thay thế gen

Hầu hết liệu pháp điều trị thay thế gen bằng cách tích hợp gen của tế bào bình thường vào ADN của tế bào soma. Phương pháp này có hiệu quả trong điều trị bệnh di truyền lặn: (bệnh do thiếu sản phẩm protein hoặc có protein nhưng không có chức năng). Tích hợp gen lành vào để bù lại gen thiếu, nhiều bệnh thiếu hụt enzym nếu bù được 10% sản phẩm của gen thì việc điều trị có hiệu quả.

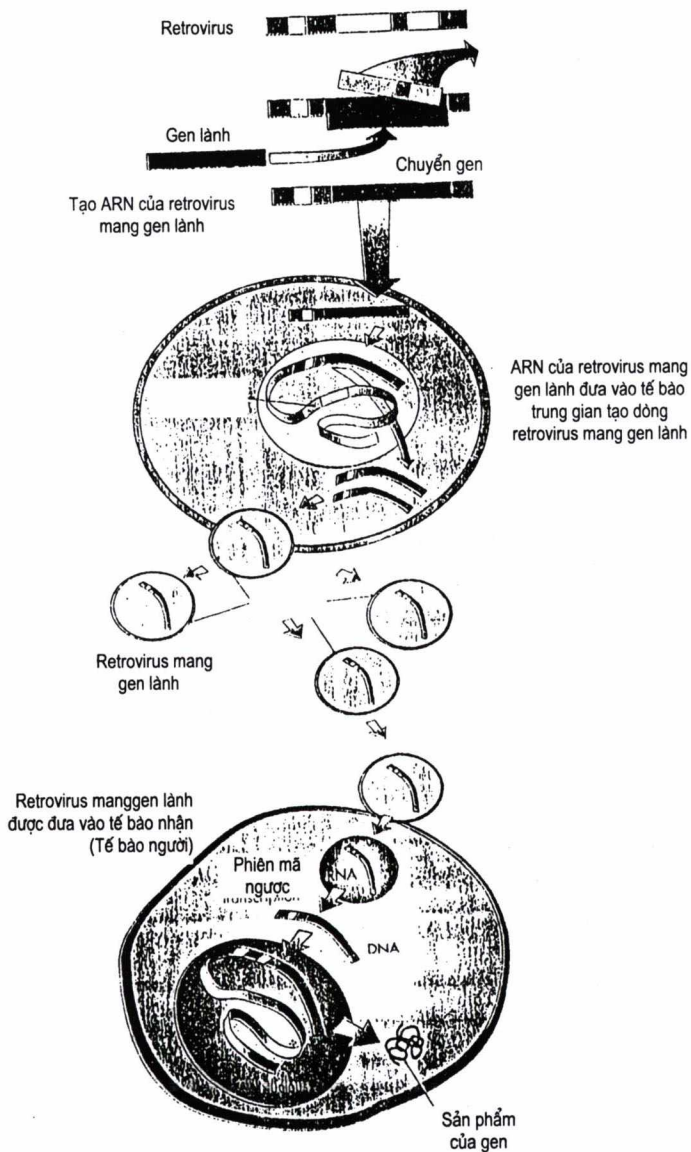
Có nhiều kỹ thuật đưa gen vào trong tế bào:

- Hòa nhập tế bào (cell fusion).
- Dùng calci phosphat, chất hóa học này làm rối loạn màng tế bào, vì vậy ADN tích điện âm vượt qua lực đẩy hóa học tự nhiên của màng tế bào.
- Tiêm ADN vào tế bào.
- Dùng sốc điện tế bào để ADN lành vượt qua màng tế bào đi vào tế bào.
- Hòa ADN vào liposome.
- Đưa ADN trần vào tế bào.
- Dùng virus làm vector để chuyển gen vào tế bào.

Chúng tôi giới thiệu một số kỹ thuật thường được dùng:

– Dùng Retrovirus làm vector: Retrovirus là những virus có vật chất di truyền là ARN. Virus ARN có khả năng đi vào tế bào vật chủ, phiên mã ngược từ ARN thành ADN và tích hợp vật chất di truyền vào ADN của vật chủ.

Ưu điểm của phương pháp này là gen lành tích hợp vào được ADN của tế bào nhận cho nên hiệu quả cao. Bất lợi là tích hợp một cách ngẫu nhiên vì vậy nó có thể chèn vào proto-oncogen, hoạt hóa oncogen và gây ung thư. Để hạn chế bất lợi này người ta thay đổi các promoter của retrovirus. Một bất lợi nữa là retrovirus chỉ có khả năng đi vào nhân khi màng nhân biến mất vì vậy chúng chỉ nhiễm ở tế bào đang phân chia, không có hiệu quả ở tế bào không phân chia.



Hình 3.6. Sơ đồ chuyển gen bằng Retrovirus

– Dùng Adenovirus làm vector: Adenovirus là những virus có vật chất di truyền là ADN. Với khả năng đi vào các tế bào không phân chia, Adenovirus được sử dụng trong một số thực nghiệm. Adenovirus khó tích hợp vào ADN vật chủ, nó không hoạt hóa proto-oncogen. Tuy nhiên việc khó tích hợp vào ADN cũng là một bất lợi vì Adenovirus sớm bị đào thải khỏi tế bào, điều này dẫn đến việc biểu hiện gen chỉ thoáng qua, vì vậy phải có sự tái đưa ADN vào tế bào.

Những virus khác: Adeno – associated virus cũng được làm vector để chuyển gen.

Dùng virus làm vector chuyển gen có hiệu quả cao trong việc chuyển gen điều trị bằng liệu pháp tế bào soma. Tuy nhiên nó cũng có những bất lợi: sự biểu hiện gen thấp hoặc thoáng qua, kích thước gen đưa vào giới hạn, khó điều hòa chính xác sự biểu hiện gen một số vector virus không xâm nhập vào tế bào không phân chia và có khả năng tạo tế bào oncogen.

– Vector không phải virus: Liposome

Liposome có thể chứa đoạn ADN có kích thước lớn, liposome có thể đi vào tế bào, đưa ADN vào tế bào. Tuy nhiên chuyển gen bằng cách này chỉ một lượng nhỏ tế bào nhận được gen lành.

– Chuyển gen bằng ADN trần

Người ta có thể đưa ADN trần vào tế bào mà không cần vector, mặc dù ADN trần thường bị đẩy lùi bởi lực đẩy hóa học tự nhiên của màng tế bào nhưng nó có thể đi vào tế bào với cơ chế chưa rõ, từ đó tạo ra protein. Ngoài ra còn có phương pháp tạo NST nhân tạo của người: NST nhân tạo thường có độ dài 5–10 kilobase (Kb). Có tâm động, có các đầu mút của NST (telomere). NST chứa các gen lành. Đưa NST nhân tạo vào tế bào ta thu được sản phẩm của gen lành.

Liệu pháp bất hoạt gen

Liệu pháp này được dùng trong kỹ thuật điều trị đột biến gen trội. Ví dụ: bệnh Marfan, Huntington...

Có hai phương pháp được dùng:

– Phương pháp điều trị bằng đối mã: đưa oligonucleotid (cDNA) bổ sung với mARN của gen bệnh ngăn cản sự dịch mã không tạo protein có hại.

– Phương pháp dùng enzym: dùng enzym phá hủy mARN của gen bệnh.

Phương pháp tiêm trực tiếp ADN vào mô đặc hiệu

Trong một số trường hợp có thể tiêm trực tiếp vào mô cơ. Ví dụ trong việc điều trị bệnh teo cơ Duchenne: Tiêm vào cơ đoạn gen nhỏ để tổng hợp dystrophin vào chuột hoặc dùng súng bắn gen. (ADN được bọc trong kim loại và được bắn bằng súng đặc biệt để đưa vào tế bào). Kỹ thuật này đơn giản và an toàn tuy nhiên hiệu

quả thấp vì tế bào cơ không phải là tế bào sinh sản thường xuyên nên ADN tiêm vào chỉ biểu hiện được vài tháng. Muốn duy trì thì phải lặp đi lặp lại việc đưa ADN vào tế bào.

Liệu pháp gen còn được ứng dụng để điều trị các bệnh không di truyền, ví dụ điều trị các bệnh ung thư không di truyền, điều trị bệnh AIDS: trong điều trị ung thư người ta thấy rằng khi thử nghiệm invitro các tế bào ung thư được gắn với gen p53 (gen p53 có khả năng ức chế nhân đôi ADN, ức chế phân bào) thì các tế bào ung thư này không phát triển hoặc giảm sự phát triển. Đây cũng là một hướng để chuyển gen p53 vào điều trị ung thư, ức chế sự phát triển của các khối u. Ví dụ đã điều trị trong bệnh ung thư phổi.

5.1.4.2. Điều trị bằng liệu pháp tế bào tạo giao tử (Germline therapy)

Germline là dòng tế bào tạo giao tử, ưu điểm là có hiệu quả đối với bệnh nhân và con cháu của họ. Điều trị bằng phương pháp này thành công đầu tiên vào năm 1983, đưa gen hormon tăng trưởng của người vào phôi chuột bằng phương pháp dùng kim tiêm nhỏ đưa ADN vào phôi. Một số phôi được tích hợp gen hormon tăng trưởng thì giao tử cũng có gen này và truyền cho thế hệ sau. Nguyên tắc của phương pháp này được áp dụng để nghiên cứu điều trị gen của người.

5.1.4.3. Phương pháp điều trị bằng tế bào gốc (Stem cell)

Tế bào gốc là một tập hợp tế bào tiền thân chưa biệt hóa, nó có khả năng tạo ra các tế bào biệt hóa của các mô. Tế bào gốc không chỉ biệt hóa, tự nó còn tái tạo ra các tế bào gốc mới. Như vậy tế bào gốc là một nhóm tế bào không chết, nó có khả năng tạo ra các tế bào mô khác nhau. Phương pháp điều trị bằng tế bào gốc có hiệu quả cao, ổn định, tạo ra khả năng điều trị các bệnh di truyền. Người ta đã sử dụng tế bào gốc ở tủy xương (ghép tủy) để điều trị một số bệnh về máu ví dụ điều trị β - thalassemia, thiếu máu fanconi...

5.2. Các phương pháp điều trị không đặc hiệu

Gồm các phương pháp điều trị triệu chứng.

5.2.1. Phẫu thuật chỉnh hình: được dùng trong các dị tật về hình thái như sứt môi, hở hàm, thừa ngón, dính ngón, dị dạng cơ quan sinh dục... Người ta đã thu được một số kết quả bước đầu khi thực hiện phẫu thuật mở chít hẹp ống tiết niệu ngay ở giai đoạn thai.

5.2.2. Phương pháp thể dục liệu pháp: được áp dụng trong các trường hợp bệnh loạn dưỡng cơ, phương pháp này thường được kết hợp với phương pháp bổ sung như bổ sung acid amin, bổ sung hormon thích hợp...

5.2.3. Phương pháp truyền máu thường được dùng trong một số bệnh về máu, trong những trường hợp có tăng hủy tế bào máu thì người ta còn kết hợp cắt lách để giảm tốc độ hủy các tế bào máu trong cơ thể.

5.2.4. Phương pháp dùng hormon: phương pháp này thường được áp dụng với những trường hợp có rối loạn về giới hay chậm phát triển thể chất, nhi tính. Ví dụ:

- Với người mắc hội chứng Turner người ta dùng estrogen điều trị.
- Với hội chứng Klinefelter người ta dùng hormon sinh dục nam.
- Với trẻ bị mắc Down, người ta dùng hormon tăng trưởng.

Đối với các trẻ bị bệnh, tật di truyền cần có sự hỗ trợ của xã hội – nhà trường – gia đình, có các chương trình chăm sóc giáo dục phù hợp, giúp các trẻ bị bệnh, tật di truyền hòa nhập với cộng đồng.

Nhìn chung, sau khi xác định được cơ chế di truyền của bệnh, tật, tùy từng bệnh, tật di truyền, ta tìm phương pháp điều trị thích hợp. Trong nhiều trường hợp, phải kết hợp nhiều biện pháp khác nhau mới có hiệu quả tốt cho điều trị.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các xét nghiệm sàng lọc bệnh, tật di truyền.
2. Trình bày đối tượng cần chẩn đoán trước sinh.
3. Kể tên các phương pháp được dùng để chẩn đoán trước sinh. Trình bày vai trò của phương pháp chọc dò dịch ối, sinh thiết tua rau.
4. Trình bày đối tượng của tư vấn di truyền.
5. Trình bày một số khó khăn khi tính nguy cơ di truyền.
6. Kể tên các bước cần thực hiện khi tư vấn di truyền – Trình bày nội dung của bước thăm khám lâm sàng, lập gia hệ, lập bệnh án di truyền.
7. Kể tên các bước cần thực hiện khi tư vấn di truyền. Trình bày nội dung các bước xét nghiệm.
8. Kể tên các bước cần thực hiện khi tư vấn di truyền. Trình bày nội dung của bước cho lời khuyên di truyền và gia đình quyết định.
9. Trình bày nội dung phòng bệnh tật di truyền.
10. Trình bày phương pháp điều trị đặc hiệu bệnh, tật di truyền.
11. Trình bày phương pháp điều trị không đặc hiệu bệnh, tật di truyền.
12. Việc sinh con Down do vợ hay do chồng? Trình bày các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán trước sinh hội chứng Down.
13. Trình bày kỹ thuật chuyển gen với mục đích điều trị gen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trịnh Văn Bảo (2004)
Dị dạng bẩm sinh.
Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Đặng Văn Ngũ, Ngô Gia Thạch, Trịnh Văn Bảo, Phạm Đức Phùng (1965)
Sinh vật học.
Nhà xuất bản Y học và Thể dục thể thao, Hà Nội.
3. Đặng Văn Ngũ, Ngô Gia Thạch, Trịnh Văn Bảo, Phạm Đức Phùng (1987)
Sinh học.
Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Harrison (1999)
Các nguyên lý y học nội khoa (Dựa trên Harrison – xuất bản lần thứ 12).
Nhà xuất bản Y học.
5. Bộ môn Y Sinh học – Di truyền, Đại học Y Hà Nội (2002)
Các nguyên lý sinh học.
Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

TIẾNG ANH

6. Bruce A., Alexander J., Jeulia L., Martin R., Keith R., Peter W. (2002)
Molecular Biology of the cell.
Gardand publishing, NewYork.
7. Jacqueline B., Carrie F. (2002)
Molecular analysis of cancer.
Humamna press, Inc.
8. Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., White R.L. (2000)
Medical genetics (Second edition).
Mosby, Inc.

9. Harrison (2001)
Principles of internal medicine (fifth edition).
McGraw – Hill, USA.
10. Ricki L (2005)
Human genetics – Concepts and application (sixth edition).
McGraw – Hill, New York.
11. Leland H.H., Leroy H., Michael L.G., Ann E.R., Lee M.S., Ruth C.U. (2000)
Genetics – from genes to genomes.
McGraw – Hill, USA.
12. Lynn B.J., Jonh C.C., Michael J.B., Raymond L.W. (2003)
Medical genetics (third edition).
Mosby, USA.
13. Mark I.E., Mark P.J., Yuval Y., Arie D. (2006)
Prenatal Diagnosis
McGraw – Hill Medical publishing, New York.
14. McKusick V.A. (1992)
Medelian inheritance in man (tenth edition).
The Jonhs Hopkin university press.
15. Thompson and Thompson (2004)
Genetics in medicine (sixth edition).
Saunders, USA.
16. Walt R., Katharine Q.F. (1999)
Molecular biology techniques.
Academic press, USA.

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch Hội đồng Thành viên kiêm Tổng Giám đốc NGUYỄN NGÔ TRẦN ẮI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập GS.TS VŨ VĂN HÙNG

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:

Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TƯ
Giám đốc Công ty CP Sách ĐH-DN NGÔ THỊ THANH BÌNH

Biên tập và sửa bản in:

BS. VŨ THỊ BÌNH

Thiết kế bìa :

BÙI QUANG TUẤN

Chế bản:

THÁI SƠN

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo)

DI TRUYỀN Y HỌC

(Dùng cho đào tạo bác sĩ đa khoa)

Mã số: 7K772y4-DAI

Số đăng kí KHXB : 19 - 2014/CXB/ 25- 235/GD.

In 1000 cuốn (QĐ in số : 01), khổ 19 x 7 cm.

In tại Công ty CP in Phúc Yên.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 1 năm 2014.

