

# KỶ NGUYÊN MỚI CỦA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN

Lương Thị Lan Anh<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Lĩnh vực xét nghiệm di truyền còn tương đối non trẻ nhưng đang nhanh chóng trở thành một trong những lĩnh vực mới quan trọng nhất của y học hiện đại. Đã hơn 20 năm kể từ khi mã di truyền đầu tiên của con người được giải trình tự, mất một thập kỷ phát triển và tiêu tốn hơn một tỷ đô la Mỹ. Đến nay, chi phí giải trình tự DNA đã giảm nhanh chóng, chúng ta đang nghiên cứu sâu về di truyền người cũng như tác động của di truyền đối với bệnh tật với tốc độ ngày càng nhanh. Một số khám phá gây bất ngờ lớn trong thập kỷ nghiên cứu vừa qua là sự biến đổi gen của con người lớn hơn nhiều so với dự kiến và các rối loạn di truyền đều phổ biến và phức tạp hơn trong dân số loài người so với những gì đã nghĩ trước đây. Bất chấp sự phức tạp này, những lợi ích to lớn đã được thực hiện. Xét nghiệm di truyền đang góp một vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh trên hầu hết các lĩnh vực y học, như: sản phụ khoa, nhi khoa, nam khoa, ung thư, tim mạch, thần kinh, tâm thần, nội tiết, chuyển hóa...

**Từ khóa:** Xét nghiệm di truyền, giải trình tự thế hệ mới, biến thể di truyền.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mười năm trước, để giải trình tự cho một gen gây bệnh có giá tới 3.000 đô la Mỹ. Hệ gen mã hoá của mỗi người chúng ta có khoảng hơn 20.000 gen.<sup>1-6</sup> Như vậy, chi phí để xét nghiệm di truyền nói chung, phân tích gen và hệ gen nói riêng là vô cùng lớn.<sup>2</sup> Các phòng xét nghiệm di truyền ngày nay có thể giải trình tự đồng thời hàng trăm, thậm chí hàng nghìn gen với giá vài trăm đô la đến một vài nghìn đô la Mỹ, chỉ bằng một phần nhỏ so với chi phí của một gen cách đây một thập kỷ. Với việc giảm chi phí, xét nghiệm di truyền đang nhanh chóng chuyển từ nghiên cứu cơ bản sang y học lâm sàng và cuộc đua đang diễn ra để minh chứng vai trò quan trọng của di truyền trong bối cảnh rộng hơn của bệnh tật ở người. Chẳng bao lâu nữa, việc giải trình tự toàn bộ hệ gen ở độ phân giải cao để xác định tất cả các biến thể di truyền sẽ là những chi phí hợp lý cho toàn dân khi thăm khám và thực hiện xét nghiệm di truyền.

Tác giả liên hệ: Lương Thị Lan Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/09/2021

Ngày được chấp nhận: 21/10/2021

## II. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

### 1. Xét nghiệm di truyền là gì?

Xét nghiệm di truyền là một loại xét nghiệm trong y học để xác định những biến đổi di truyền ở mức độ di truyền tế bào (nhiễm sắc thể) và di truyền phân tử (gen, protein). Kết quả của xét nghiệm di truyền có thể xác định hoặc loại trừ tình trạng nghi ngờ bệnh lý liên quan đến di truyền hay không. Hiện nay có hơn 77.000 xét nghiệm di truyền đang được sử dụng và nhiều xét nghiệm di truyền mới đang được phát triển ứng dụng trong y học.<sup>1-9</sup> Các xét nghiệm di truyền tập trung chính vào việc phát hiện các biến đổi vật liệu di truyền sau đây:

- Nhiễm sắc thể (vật liệu di truyền tế bào): xét nghiệm di truyền phân tích toàn bộ nhiễm sắc thể, phát hiện các bất thường về số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể.

- Gen: xét nghiệm phát hiện các biến thể/đột biến của gen có thể gây bệnh hoặc làm tăng nguy cơ rối loạn di truyền. Xét nghiệm phân tích gen có phạm vi rộng, có thể phân tích một đột biến của một gen, nhiều đột biến của

một gen hoặc nhiều đột biến, nhiều gen, đột biến có thể xảy ra ở một vị trí nucleotide cho đến hàng trăm, thậm chí hàng nghìn nucleotide.

- Protein: Xét nghiệm nghiên cứu những biến đổi về số lượng hoặc mức độ hoạt động của protein hoặc enzyme, đó là biểu hiện của những biến đổi trong phân tử DNA quy định tổng hợp protein hoặc enzyme.

## 2. Phân loại xét nghiệm di truyền

Nhiều loại xét nghiệm di truyền sẵn có để phân tích các biến đổi các vật liệu di truyền ở mức độ tế bào và phân tử. Bác sĩ di truyền lâm sàng sẽ lựa chọn các xét nghiệm thích hợp theo định hướng chẩn đoán bệnh tật của bác sĩ chuyên khoa lâm sàng, dựa trên biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân. Nếu chẩn đoán chưa rõ ràng, có thể áp dụng các xét nghiệm di truyền cơ bản như lập công thức nhiễm sắc thể hoặc phân tích toàn bộ hệ gen. Nếu đã khu trú được nhóm bệnh, có thể áp dụng phân tích các nhóm gen hoặc gen đích liên quan.

Sau đây là một số xét nghiệm di truyền phổ biến được sử dụng hiện nay trong y học.

### Lập công thức nhiễm sắc thể

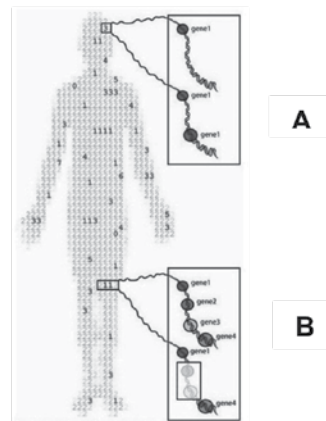
#### (Lập karyotype/ karyotyping)

Xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể hay còn gọi là lập karyotype là xét nghiệm di truyền tế bào, khảo sát bộ nhiễm sắc thể trong một tế bào. Xét nghiệm được thực hiện bằng cách nuôi cấy tế bào trong môi trường đặc biệt, kích thích, chuyển dạng tế bào, thu hoạch các tế bào phân chia ở kỳ giữa, nhuộm màu, quan sát và phân tích bộ nhiễm sắc thể. Mẫu tế bào lympho máu ngoại vi thường được dùng để phân tích nhiễm sắc thể. Kích thước vật liệu di truyền được phân tích nhiễm sắc thể tương ứng với 5 Mb trở lên (5 triệu nucleotide).<sup>1</sup>

### Xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử

#### (molecular cytogenetics/ molecular cytogenomics)

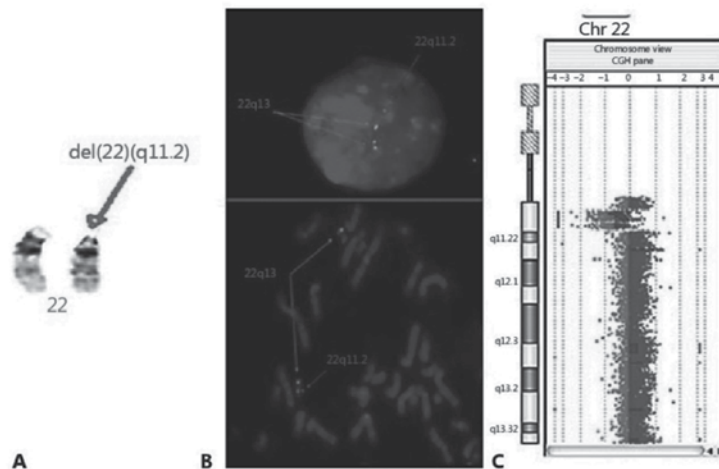
Xét nghiệm phân tích các biến thể số bản sao (CNV, Indels, dup,...): Xét nghiệm này phân tích các rối loạn vật liệu di truyền có kích thước dưới 5Mb, mà bằng phương pháp lập công thức nhiễm sắc thể khó nhận biết được, đó là các chèn đoạn nhỏ (Insert), mất đoạn nhỏ (deletion) hay các nhân đoạn nhỏ (duplication), số bản sao của gen hay biến thể số bản sao (CNV). Thông thường, các gen luôn xuất hiện hai bản sao trên mỗi bộ gen thì nay đã được phát hiện đôi khi có một hoặc ba bản sao (Hình 1) hoặc nhiều hơn ba bản sao, trong một số trường hợp hiếm hoi, các gen bị thiếu hoàn toàn.



Hình 1. Sơ đồ minh họa biến thể số bản sao (CNV) trong hệ gen của người<sup>11</sup>

- A. Gen 1 có ba bản sao tại vị trí số 3;**  
**B. Gen 2 và gen 3 có một bản sao tại vị trí số 11**

Kỹ thuật được sử dụng để phát hiện các CNV, các Indels là các kỹ thuật phối hợp kỹ thuật di truyền tế bào và kỹ thuật di truyền phân tử, gọi là kỹ thuật di truyền tế bào-phân tử (molecular cytogenetics), đó là kỹ thuật microarray (aCGH), lai tại chỗ huỳnh quang (FISH), lai DNA được đánh dấu biotin với các hạt bead có sẵn các đoạn dò (BoBs, BACs-on-Beads)...". Thí dụ: các mất đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể số 5 gây hội chứng mèo kêu (Cri du chat syndrome, 5p-), mất đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể số 22 gây hội chứng DiGeorge (22q11.2) (Hình 2).<sup>1,5,12</sup>



**Hình 2. Kỹ thuật di truyền tế bào - phân tử phát hiện CNV.<sup>12</sup> A. Nhuộm băng G phát hiện mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể 22 (22q11.2). B. Kỹ thuật FISH; C. Kỹ thuật microarray (aCGH)**

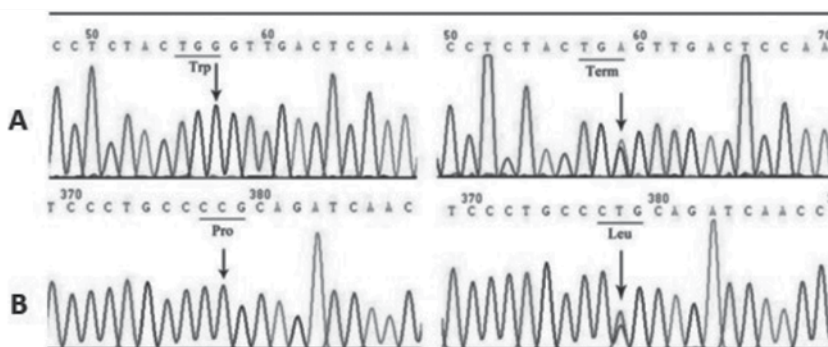
**Xét nghiệm di truyền phân tử (molecular genetics)**

Xét nghiệm di truyền phân tử xác định các biến thể, đột biến của một hoặc nhiều gen bằng các kỹ thuật di truyền phân tử như PCR, RFLP, MLPA, lai phân tử, giải trình tự gen (sequencing, next generation sequencing)... Các xét nghiệm này có các phạm vi khác nhau tùy theo mục đích phát hiện:

- Xác định các đột biến gen đã biết trước (gen đích): thí dụ xác định đột biến đồng hợp tử  $-^{SEA}$  trên gen *HBA* hoặc đột biến  $-CD41/41(-TTCT)$  trên gen *HBB* gây bệnh tan máu bẩm sinh Thalassemia, đột biến p.Arg403Glu trên

gen *MYH7* gây bệnh cơ tim phì đại, đột biến p.Pro685Leu trên gen *LDLR* gây bệnh tăng cholesterol máu gia đình (Hình 3), đột biến p.Tyr333Ter trên gen *NF1* gây u sợi thần kinh.<sup>1,13,14</sup>

- Đột biến đơn gen: phân tích toàn bộ gen để xác định sự biến đổi của gen. Xét nghiệm này thường được sử dụng để xác nhận hay loại trừ chẩn đoán một bệnh cụ thể nghi ngờ liên quan đến di truyền. Thí dụ bệnh tan máu bẩm sinh  $\beta$ -Thalassemia do đột biến gen *HBB*, có khoảng hơn 200 đột biến trên gen này gây bệnh, để xác định nguyên nhân, cần giải trình tự toàn bộ gen *HBB* để xác định đột biến.<sup>1</sup>



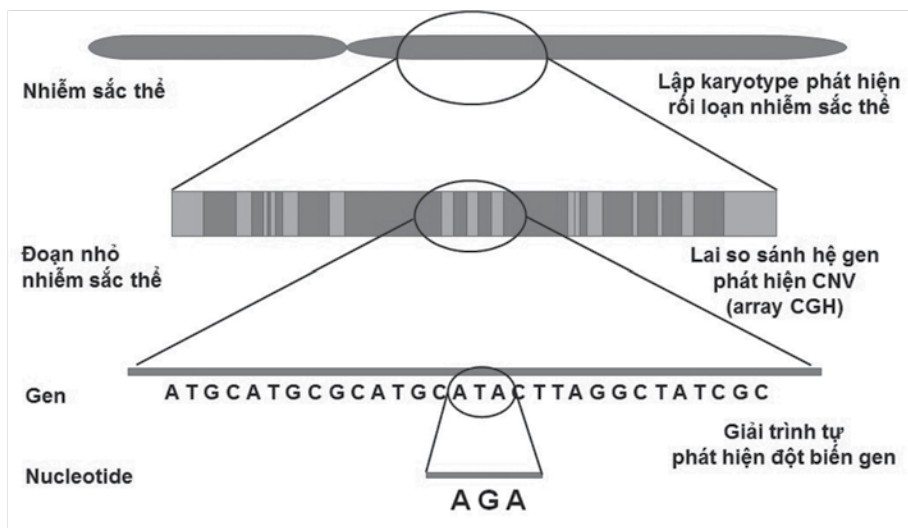
**Hình 3. Giải trình tự trực tiếp phát hiện đột biến gen *LDLR* gây bệnh tăng cholesterol máu gia đình.<sup>14</sup> A. Đột biến dị hợp tử p.Trp577Ter (c.1731G>A); B. Đột biến dị hợp tử p.Pro685Leu (c.2054C>T)**

- Nhóm gen (Gene panel): phân tích đồng thời nhiều hơn một gen. Loại xét nghiệm này thường được sử dụng để xác định chẩn đoán khi một người có các triệu chứng có thể phù hợp với nhiều bệnh hoặc nghi ngờ do nhiều biến thể của nhiều gen gây ra (di truyền đa gen). Thí dụ: chứng rối loạn phổ tự kỉ, bệnh động kinh, khiếm thính bẩm sinh (có khoảng hơn 200 gen liên quan), bệnh tăng cholesterol máu gia đình (có ít nhất 3 gen liên quan: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*).<sup>1,13</sup>

- Giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hoá (Whole exome sequencing - WES): xét nghiệm di

truyền này phân tích toàn bộ hệ gen mã hoá của cá thể (toàn bộ exon, mã hoá acid amin) để tìm các biến thể di truyền, được ứng dụng trong các trường hợp chưa xác định được nguyên nhân hoặc nghi ngờ nguyên nhân do di truyền; hoặc các trường hợp phân tích một gen hoặc nhóm gen không phát hiện được đột biến.

- Giải trình tự toàn bộ hệ gen (Whole genome sequencing - WGS): xét nghiệm phân tích cả trình tự mã hoá (exon) và không mã hoá (intron) của gen, thường được sử dụng trong nghiên cứu.



Hình 4. Sơ đồ tổng quát hệ gen người từ di truyền tế bào đến di truyền phân tử.<sup>10,11</sup>

Giải trình tự hệ gen mã hoá (WES) hay toàn bộ hệ gen (WGS) ứng dụng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) thường hiệu quả hơn về chi phí và thời gian so với thực hiện xét nghiệm đơn lẻ trên nhiều gen hoặc nhóm gen. Tuy nhiên, chỉ định xét nghiệm WES hay WGS tùy thuộc vào mục đích phát hiện đột biến và được quyết định bởi bác sĩ chuyên khoa và tư vấn di truyền.

Hình 4 mô tả tổng quát hệ gen người từ di truyền tế bào đến di truyền phân tử và quy trình xét nghiệm di truyền tương ứng để phân tích các biến thể di truyền.

#### **Xét nghiệm phân tích biểu hiện gen (mRNA hoặc protein)**

Biểu hiện gen là quá trình hoạt động của gen phiên mã tạo ra mRNA, sinh tổng hợp protein trong tế bào. Hoạt động quá nhiều (biểu hiện quá mức) hoặc hoạt động quá ít (không biểu hiện) của một số gen nhất định có thể là dấu hiệu của các rối loạn di truyền cụ thể. Thí dụ xét nghiệm hoá mô miễn dịch để phân tích biểu hiện của protein HER2 trong ung thư vú. Gen *HER2* qui định tổng hợp protein thụ thể trên màng tế bào HER2, giúp kiểm soát cơ chế phát triển, phân chia và tự sửa chữa của tế bào

vú. Đột biến gen *HER2* tạo ra quá nhiều thụ thể, biểu hiện quá mức protein *HER2*.<sup>15</sup>

### **Xét nghiệm di truyền sinh hóa (Biochemical genetics)**

Các xét nghiệm di truyền sinh hoá không trực tiếp phân tích DNA, nhưng chúng nghiên cứu số lượng hoặc mức độ hoạt động của protein hoặc enzyme được tạo ra từ gen. Sự bất thường trong các chất này có thể chỉ ra rằng có những thay đổi trong DNA làm cơ sở cho rối loạn di truyền. Thí dụ, mức độ hoạt động của enzyme biotinidase thấp là dấu hiệu của sự thiếu hụt enzym biotinidase do các đột biến gen *BTD* gây ra. Thiếu hụt enzyme biotinidase là một loại rối loạn di truyền ảnh hưởng đến việc tái sử dụng và tái sản xuất vitamin biotin - một là chất cần thiết cho quá trình chuyển hóa các chất béo, protein và carbohydrate. Hay thiếu hụt enzyme *G6PD* là bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X do đột biến gen *G6PD*.<sup>16,17</sup>

### **3. Lợi ích của xét nghiệm di truyền**

Xét nghiệm di truyền cung cấp cho chúng ta các dữ liệu thông tin di truyền của mỗi người trong các lĩnh vực sau đây.

#### **Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh**

Xét nghiệm di truyền trước sinh để phát hiện các bệnh lý di truyền hay gặp trước khi sinh có liên quan đến các rối loạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen. Xét nghiệm được thực hiện trong thời kì mang thai, xác định thai có nguy cơ hay mắc các bệnh tật di truyền hay không, giúp gia đình đưa ra quyết định giữ hay đình chỉ thai kì. Các xét nghiệm sàng lọc bệnh tật di truyền trước sinh hiện nay như double test (sàng lọc trong quý 1 của thai kì), triple test (sàng lọc quý 2 của thai kì), NIPT (noninvasive prenatal test, sàng lọc từ thai 9 tuần tuổi) để phát hiện các lệch bội nhiễm sắc thể. Các thủ thuật sinh thiết gai rau, chọc hút dịch ối để lấy mẫu tế bào có nguồn gốc thai nhi giúp chẩn đoán di truyền

trước sinh các bất thường nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen. Tuy nhiên, không thể xác định tất cả các rối loạn di truyền và dị tật bẩm sinh, việc sàng lọc chẩn đoán trước sinh chủ yếu tập trung vào các bất thường di truyền hay gặp trước sinh hoặc định hướng bệnh tật di truyền đã biết trước trong gia đình.

### **Xét nghiệm di truyền trước làm tổ (Preimplantation genetic testing - PGT)**

Xét nghiệm di truyền trước làm tổ được áp dụng cho phôi thụ tinh nhân tạo ngày 5 (IVF - in-vitro fertilization). Kỹ thuật được sử dụng là sinh thiết phôi hoặc lấy dịch nuôi cấy phôi và sử dụng các xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử để phát hiện các rối loạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen. Xét nghiệm di truyền trước làm tổ để sàng lọc các rối loạn nhiễm sắc thể được kí hiệu là PGT-A (Aneuploide). Xét nghiệm di truyền chẩn đoán các đột biến gen hay các đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể được kí hiệu là PGT-M (monogenic) hay PGT-SR (structure). PGT-M và PGT-SR áp dụng cho các trường hợp đã biết trước các bệnh lý di truyền trong gia đình. Xét nghiệm di truyền trước làm tổ giúp gia đình lựa chọn các phôi không bị rối loạn di truyền để chuyển phôi cho người mẹ mang thai.

#### **Sàng lọc sơ sinh**

Sàng lọc bệnh tật cho trẻ sơ sinh được sử dụng ngay sau khi sinh, thường trong vòng 48 đến 72 giờ, nhằm xác định các rối loạn di truyền có thể được điều trị sớm. Một trong nguyên nhân cơ bản và phổ biến nhất chính là những rối loạn bẩm sinh liên quan đến nội tiết - chuyển hóa - di truyền. Ở trẻ em, phần lớn các bệnh lý rối loạn nội tiết - chuyển hóa và di truyền thường chưa biểu hiện rõ ràng trong thời kỳ sơ sinh hay một vài năm đầu đời. Các bệnh lý này rất khó phát hiện và chẩn đoán nếu chỉ dựa vào quan sát bên ngoài, điển hình như suy giáp trạng bẩm sinh. Khi các dấu hiệu lâm sàng trở nên rõ ràng thì đã là giai đoạn muộn của



bệnh, trẻ không còn khả năng hồi phục hoàn toàn, đặc biệt với chức năng hoạt động của thần kinh trung ương, trí tuệ và tinh thần của trẻ. Những rối loạn bẩm sinh này làm cho trẻ dần dần về trí tuệ, chậm lớn, chậm phát triển thể chất, không phát triển dậy thì hay rối loạn phát triển giới tính... không có khả năng hoàn thành được các chức năng sinh trưởng. Nếu được phát hiện sớm từ khi chưa có biểu hiện bệnh và có phương pháp điều trị, chăm sóc phù hợp thì trẻ có thể sống một cuộc sống hoàn toàn khỏe mạnh bình thường. Sàng lọc sơ sinh đã và đang triển khai hiệu quả ở hầu hết các quốc gia trên thế giới với số lượng bệnh được sàng lọc từ 3 đến hơn 60 loại bệnh khác nhau. Tại Việt Nam, chương trình sàng lọc sơ sinh quốc gia đã triển khai 2 bệnh lý cơ bản là thiếu enzyme G6PD và suy giáp trạng bẩm sinh từ năm 2006. Đến nay, tại Hà Nội, số trẻ em được sàng lọc sơ sinh hai bệnh trên đạt 85,35%, cả nước đạt 30%. Mục tiêu của cả nước là đến năm 2020, 80% số trẻ sinh ra được sàng lọc. Các dịch vụ sàng lọc sơ sinh hiện nay khá phát triển, số bệnh được sàng lọc ngày càng tăng, có thể lên tới gần 80 bệnh lý di truyền - nội tiết - chuyển hoá.<sup>17</sup>

### **Chẩn đoán bệnh tật di truyền**

Xét nghiệm chẩn đoán di truyền được sử dụng để xác định hoặc phân biệt bệnh lý di truyền. Các xét nghiệm di truyền chẩn đoán dựa trên các biểu hiện bệnh của bệnh nhân hay chẩn đoán của bác sĩ lâm sàng. Xét nghiệm chẩn đoán có thể được thực hiện trước khi sinh hoặc bất kỳ lúc nào. Kết quả của xét nghiệm chẩn đoán có thể ảnh hưởng đến lựa chọn của một người về việc chăm sóc sức khỏe và quản lý bệnh tật. Ví dụ, đột tử ở người trẻ tuổi do các bất thường ở tim không được phát hiện hoặc bị bỏ qua, gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới, có thể liên quan đến hội chứng Brugada di truyền phần lớn do đột biến gen *SCN5A*, xét nghiệm đột biến gen giúp chẩn đoán xác định nguyên

nhân gây đột tử. Các trường hợp bất thường sinh sản như thai chết lưu liên tiếp hoặc huyết khối động tĩnh mạch, nhóm gen gây nguy cơ tăng đông máu được khuyến cáo khảo sát là: *F2, F5, FVR2, MTHFR* hay *PAI-1*.

### **Phát hiện người lành mang gen bệnh**

Xét nghiệm phát hiện người lành mang gen bệnh di truyền trong các trường hợp bệnh di truyền gen lặn. Xét nghiệm này thường áp dụng cho những cá nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh di truyền hay ở nhóm người dân tộc thiểu số có nguy cơ cao mắc bệnh di truyền (do kết hôn cùng huyết thống). Ngày nay, xét nghiệm người lành mang gen bệnh còn là sự lựa chọn cho các cặp đôi trước khi kết hôn hoặc trước khi sinh. Nếu cả cha và mẹ đều được xét nghiệm, sẽ cung cấp thông tin về nguy cơ sinh con mắc bệnh di truyền. Thí dụ, xét nghiệm người mang gen bệnh tan máu bẩm sinh *Thalassemia*, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, bệnh loạn dưỡng cơ tuỷ, bệnh bạch tạng, bệnh ưa chảy máu *Hemophilia*, bệnh tim mạch di truyền, các bệnh rối loạn chuyển hoá...

### **Tiền lượng bệnh**

Xét nghiệm di truyền thường áp dụng cho các cá thể khỏe mạnh, hay áp dụng cho các trường hợp tiền sử gia đình bị mắc bệnh ung thư, hay mắc các rối loạn di truyền biết trước. Tầm soát ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng di truyền, tầm soát bệnh tăng cholesterol máu gia đình ở những người mang gen bệnh hoặc dị hợp tử gen bệnh, dự phòng cơn nhồi máu cơ tim cấp ở những người trẻ tuổi trong gia đình.

### **Y pháp**

Xét nghiệm di truyền sử dụng trong y pháp để nhận diện cá thể cho các mục đích pháp lý. Không giống như các xét nghiệm được mô tả ở trên, xét nghiệm di truyền trong y pháp không được sử dụng để phát hiện các đột biến gen liên quan đến bệnh tật. Loại xét nghiệm này có thể

xác định thân nhân, tội phạm hoặc nạn nhân của thảm họa, loại trừ hoặc liên quan đến tội phạm, hoặc thiết lập mối quan hệ sinh học giữa mọi người (thí dụ: quan hệ cha con).

### **Di truyền dược lý (Pharmacogenetics/ Pharmacogenomics)**

Xét nghiệm di truyền trong chuyển hoá thuốc giúp xác định loại thuốc và liều lượng nào hiệu quả nhất cho người bệnh. Thí dụ: biến thể ở gen *CYP2C19* làm giảm tỷ lệ chuyển hoá của tiền chất clopidogrel (thuốc chống ngưng tập tiểu cầu) thành dạng hoạt hoá. Có hơn hai triệu người đặt stent động mạch vành phải dùng đến clopidogrel. Những người mang đa hình gen *CYP2C19* sẽ giảm chức năng chuyển hoá và có nguy cơ cao hình thành cục máu đông ở stent, có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim và tử vong. Hai biến thể phổ biến của gen *CYP2C9* (*CYP2C9\*2* và *CYP2C9\*3*), gen quy định tổng hợp hệ thống P450 cytochrome khác, ảnh hưởng tới chuyển hoá warfarin, một loại thuốc chống đông.<sup>1,18</sup>

### **Di truyền ung thư và điều trị đích trong ung thư**

Xét nghiệm di truyền giúp tiên lượng hay dự đoán cá thể có nguy cơ mắc một số loại ung thư hay không. Các xét nghiệm này dành cho những người có tiền sử gia đình mắc ung thư, thậm chí những người đang mắc bệnh ung thư có thể được làm xét nghiệm di truyền tiên lượng các ung thư khác trong cơ thể. Xét nghiệm di truyền tiên lượng ung thư giúp cho cá thể tầm soát sớm ung thư thông qua khám và xét nghiệm chẩn đoán hoặc điều trị can thiệp. Thí dụ sàng lọc đột biến gen ung thư vú và ung thư buồng trứng: *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *STK1*, *TP53*, *CDH1*, *PALB3*. Các xét nghiệm di truyền tiên lượng ung thư được thực hiện trên mẫu máu của cá thể.<sup>19</sup>

Xét nghiệm gen trong điều trị đích bệnh ung thư được ứng dụng hiệu quả trong nhiều căn bệnh ung thư, như ung thư phổi, ung thư vú,

ung thư đại trực tràng. Phần lớn các đột biến gây ung thư là đột biến mới (95%), đột biến ung thư di truyền chỉ chiếm 5% các trường hợp ung thư. Vì vậy, mẫu xét nghiệm nên được tiến hành trên mẫu khối u. Người mắc ung thư phổi được xét nghiệm nhóm gen liên quan đến điều trị đích như: *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *ROS1*, *ALK*, *BRAF*, *PIK3C3*. Người mắc ung thư đại trực tràng được xét nghiệm nhóm gen: *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MLH1*, *MSH2*, *MHS6*.<sup>1,19,20</sup>

### **Giải mã gen khám phá bí mật cơ thể và phòng bệnh**

Mỗi cá thể là đặc biệt và hệ gen của mỗi người cũng là đặc biệt và duy nhất. Gen chứa thông tin di truyền, quy định các đặc điểm cấu tạo và hoạt động của cơ thể người cũng như sinh vật. Hiện nay, việc giải mã hệ gen cơ thể còn được ứng dụng để phòng bệnh, xây dựng kế hoạch rèn luyện, chế độ dinh dưỡng phù hợp với từng cơ thể trong chăm sóc sức khỏe. Đối với trẻ em, giải mã hệ gen hỗ trợ cha mẹ tìm hiểu rõ hơn về cơ thể, khả năng của con mình, từ đó định hướng giáo dục và lựa chọn chế độ dinh dưỡng phù hợp. Thí dụ, nhóm gen ảnh hưởng đến hấp thu vitamin A được phân tích là: *Chr5-75246252*, *LINCOO675*, *NRG3*, *PLCB1*, *ASIC5*, *CEP192*, *Chr6-9476532*; nhóm gen phân tích tiềm năng âm nhạc là: *Chr2-16638478*, *DDX50*, *UNC5C*, *Chr6-156492674*, *ACTN3*, *Chr5-114286707*, *PTPRK*, *NLK*, *LINCOO461*, *CSMD1*; các biến thể sẽ cho kết luận khả năng hấp thu vitamin A hay có tiềm năng âm nhạc cao, trung bình hay thấp, căn cứ để thiết lập chế độ dinh dưỡng hợp lý hay định hướng giáo dục phù hợp. Giải mã hệ gen cung cấp các thông tin về nhu cầu dinh dưỡng, tiềm năng phát triển cá nhân, sức khỏe thể chất, các đặc điểm về dị ứng da, nhạy cảm, kiểm soát cân nặng, chăm sóc sức khỏe, dự báo nguy cơ các bệnh lý mạn tính, ung thư, bệnh lý di truyền... giúp cho cá nhân có kế hoạch tăng cường sức khỏe và phòng ngừa bệnh tật.<sup>21</sup>

### III. KẾT LUẬN

Có hàng nghìn bệnh di truyền đã được xác định là do các biến thể/ đột biến di truyền đã biết gây ra, và nhiều biến thể/đột biến mới cũng được phát hiện hàng năm. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng có tới 20% cá thể có một đột biến gen đã biết có thể ảnh hưởng đến sức khỏe một cách đáng kể trong suốt cuộc đời của họ.<sup>2,6</sup> Phần lớn dân số mang đột biến của các bệnh di truyền lặn (cha mẹ là người mang gen bệnh sẽ sinh con nguy cơ cao bị bệnh di truyền). Mỗi cá thể có những biến thể di truyền khác nhau sẽ có sự chuyển hoá thuốc và phản ứng với một số loại thuốc khác nhau. Đặc biệt, các rối loạn di truyền hiếm gặp thực sự khá phổ biến. Mã di truyền của mỗi người có tác động đến sức khỏe, tính nhạy cảm với các loại bệnh tật, ung thư và đáp ứng với thuốc trong điều trị.

Sức mạnh thực sự của di truyền học là xác định được bệnh trước khi nó xảy ra. Tương lai của xét nghiệm di truyền có thể cho phép chúng ta sàng lọc mọi trẻ em khi sinh ra về tất cả các bệnh tật hay rối loạn di truyền đã biết và quản lý thông tin đó trong suốt cuộc đời của trẻ. Hãy tưởng tượng một ngày mà chúng ta có những liệu pháp điều trị tiềm năng cho tất cả các rối loạn di truyền đã biết. Hy vọng, ngày đó có thể gần hơn chúng ta nghĩ!

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lynn BJ, John CC, Michael JB. *Medical genetics*, sixth edition, ISBN: 978-0-323-59737-1 Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
2. Randy SC. The Dawn of a New Era in Genetic Medicine. *Biologos*. 2020.
3. MedlinePlus. Genetic testing. *U.S. National Library of Medicine*. 2021.
4. Ansley MM, Janine S, Annabelle E. A new era of genetic testing in congenital heart disease: A review. *Trends Cardiovascular*

*Medicine*. 2021; S1050-1738(21):00055-4.

5. Laura H. A New Era of Designer Babies May Be Based on Overhyped Science. *Biology, Newletters*. 2021.
6. CDC. Genetics testing. *Genomics & Precision Health*. 2020.
7. CDC. Genetic Counseling and Testing. *Genomics & Precision Health*. 2019.
8. Mayo Clinic. Genetics testing. *Patient Care & Health information*. 2020.
9. Anne AD. Genetic screening: A primer for primary care. *Canadian Family Physician*. 2010;56(4):333-339.
10. Heidi LR. A new era in the interpretation of human genomic variation. *Genetics in Medicine*. 2017;19:1092-1095.
11. CNV.gene-quantification. info: <https://www.gene-quantification.de/cnv.html>. Accessed July, 4, 2021.
12. Abeer AB. Use of Array Comparative Genomic Hybridization for the Diagnosis of DiGeorge Syndrome in Saudi Arabian Population. *Cytogenetic and Genome Research*, 2018; 154:20-29.
13. Trương Thanh Hương, Đỗ Doãn Lợi. *Di truyền trong tim mạch lâm sàng. Nhà xuất bản Y học*. 2020.
14. Xinyao C, Yifang H, Xueping Q. Novel compound heterozygous mutations in low density lipoprotein receptor gene causes a severe phenotype in a Chinese hypercholesterolemia family. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(2):901-907.
15. Lương Ngọc Khuê và cộng sự. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Bộ Y tế. 2020.
16. Tổng cục dân số và Kế hoạch hoá gia đình. Sàng lọc trước sinh và sơ sinh: Nâng cao chất lượng giống nòi. *Trang thông tin điện tử Tổng cục dân số và Kế hoạch hoá gia đình*. 2020.



17. Mohammed A, Ronit M, Reid SV. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Current Opinion Pediatrics*. 2016;28(6):694-699.
18. Don R, Angela H, Moom RR. Pharmacogenomics cascade testing (PhaCT): a novel approach for preemptive pharmacogenomics testing to optimize medication therapy. *Pharmacogenomics Journal*. 2021;21(1):1-7.
19. Cancer Treatment Centers of America. Genetic testing and advanced genomic testing. 2021.
20. American Cancer Society. Testing cancer cells for genetic changes. 2021.
21. ClinVar aggregates information about genomic variation and its relationship to human health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Accessed August, 8, 2021.

## Summary

### NEW ERA OF GENETIC TESTING

The field of genetic testing is relatively young but is rapidly becoming one of the most important new areas of modern medicine. It has been over 20 years since the first human genetic code was sequenced, which took a decade of development and cost over a billion dollars. Since then, the cost of DNA sequencing has rapidly declined, and we are now learning about the genetics of human biology and its impact on disease at an accelerating pace. Some of the biggest surprises to us of the last decade of research are that human genetic variation is much greater than expected, and genetic disorders are both more common and complex in the human population than previously thought. Despite this complexity, enormous gains have been made. Genetic testing is beginning to play a significant role in the diagnosis and treatment as well as prevention disease across virtually all areas of medicine. This includes Gynecology, Pediatrics, Andrology, Cancer, Heart diseases, Neurological disorders, Mental Retardation, Endocrinology, Metabolism.

**Keywords:** Genetics testing, next generation sequencing, genetic variants.