

Overview

Overview of Genetic Features in Asthama

Duong Quy Sy^{1*}, Nguyen Thi Bich Hanh², Le Thi Minh Huong²

¹Lam Dong Medical College, 16 Ngo Quyen, Da Lat, Lam Dong, Vietnam

²Vietnam National Children's Hospital, No 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 29 November 2020

Revised 19 December 2020, Accept 31 December 2020

Abstract

Numerous studies have examined the association between pharmacogenetic effects and the response to inhaled corticosteroids (ICS) in patients with asthma. In fact, several single nucleotide polymorphisms of a number of candidate genes have been identified that might influence the clinical response to ICS in subjects with asthma. Their direct or indirect effects depend on their role in the inflammatory process in asthma or the anti-inflammatory action of corticosteroids, respectively. Among the genes identified, variants in T-box 21 (TBX21) and Fc fragment of IgE receptor II (FCER2) contribute indirectly to the variability in the response to ICS by altering the inflammatory mechanisms in asthma, while other genes such as corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1), nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 (NR3C1), stress induced phosphoprotein 1 (STIP1), dual specificity phosphatase 1 (DUSP1), glucocorticoid induced 1 (GLCC1), histone deacetylase 1 (HDAC), ORMDL sphingolipid biosynthesis regulator 3 (ORMDL3), and vascular endothelial growth factors (VEGF) directly affect this variability through the anti-inflammatory mechanisms of ICS. The results to date indicate various potential genetic factors associated with the response to ICS, which could be utilized to predict the individual therapeutic response of patients with asthma to ICS.

Keywords: Asthma; gene; phenotype; inhaled corticosteroid.

* Corresponding author.

E-mail address: sduongquy.jfvp@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.273>

Tổng quan về đặc điểm di truyền trong hen phế quản

Dương Quý Sỹ^{1*}, Nguyễn Thị Bích Hạnh², Lê Thị Minh Hương²

¹Trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng, 16 Ngô Quyền, Đà Lạt, Lâm Đồng, Việt Nam

²Bệnh viện Nhi Trung ương, Số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 11 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 19 tháng 12 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 31 tháng 12 năm 2020

Tóm tắt

Nhiều nghiên cứu đã kiểm tra mối liên hệ giữa các tác dụng dược lý và đáp ứng với corticosteroid dạng hít (ICS) ở bệnh nhân hen phế quản (HPQ). Trên thực tế, một số đa hình đơn nucleotid của một số gen ứng viên đã được xác định có thể ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng với ICS ở người bị HPQ. Tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp của chúng phụ thuộc vào vai trò của chúng trong quá trình viêm trong HPQ hoặc tác dụng chống viêm của corticosteroid. Trong số các gen được xác định, các biến thể trong T-box 21 (TBX21) và Fc đoạn của thụ thể IgE II (FCER2) đóng góp gián tiếp vào sự thay đổi trong phản ứng với ICS bằng cách thay đổi cơ chế viêm trong hen, trong khi các gen khác như CRHR1, NR3C1, STIP1, DUSP1, GLCC11, histone deacetylase 1 (HDAC), ORMDL3, và các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) ảnh hưởng trực tiếp đến sự thay đổi này thông qua cơ chế chống viêm của ICS. Các kết quả cho đến nay cho thấy các yếu tố di truyền tiềm năng liên quan đến đáp ứng với ICS, có thể được sử dụng để dự đoán đáp ứng điều trị cá thể của người bị HPQ với ICS.

Từ khóa: Hen phế quản; di truyền; kiểu hình; corticoid hít.

1. Mở đầu

Hen phế quản (HPQ) là một bệnh lý đa dạng về lâm sàng và cơ chế sinh bệnh học, đặc trưng bởi đặc điểm là viêm mạn tính đường dẫn khí, tăng phản ứng tính phế quản và cơn co thắt phế quản. Đặc điểm sinh bệnh học của HPQ được biểu hiện dưới sự tương tác giữa gen và yếu tố môi trường [1]. HPQ là một bệnh lý đa gen và đa hình thể (kiểu hình) do vậy sự tương tác với yếu tố môi trường có vai trò rất quan trọng trong nghiên cứu về yếu tố gen trong hen. Tuy nhiên, cho đến nay, một kiểu hình di truyền học cụ thể trong HPQ vẫn chưa

được làm sáng tỏ. Kết quả nghiên cứu GWAS (Genome-Wide Association Study) được công bố gần đây đã giúp cho các nhà lâm sàng hiểu rõ hơn về đặc điểm di truyền học trong HPQ.

Mặc dù đa số bệnh nhân đáp ứng điều trị với 3 nhóm thuốc chính trong hen phế quản: đồng vận beta 2 (hay kích thích beta 2), corticosteroid, kháng leukotriens nhưng cũng có một số nhỏ các bệnh nhân không đáp ứng. Theo các nghiên cứu, gen đóng góp 60-80% trong sự đáp ứng với thuốc điều trị của từng cá thể [2]. Corticoid là thuốc đầu tay để điều trị cũng như dự phòng hen phế quản ở trẻ em và người lớn theo khuyến cáo của GINA vì tác dụng chống viêm hiệu quả. Tuy nhiên sự đáp ứng với

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: sduongquy.jfvp@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.273>

corticoid là khác nhau ở mỗi bệnh nhân và yếu tố di truyền là một trong những lý do dẫn đến sự đáp ứng khác nhau này.

2. Đặc điểm di truyền trong hen phế quản

HPQ là một bệnh lý mà sự rối loạn phức hợp gen có tính chất di truyền. Di truyền trong hen là sự kết hợp của thay đổi ở nhiều gen dưới sự tương tác với môi trường khác nhau biểu hiện ra các kiểu hình rất đa dạng. Đặc điểm của những hội chứng rối loạn đa nhân tố này là người bệnh phụ thuộc vào mức độ tương tác di truyền của các gen có liên quan tới bệnh. Chính vì vậy, không giống như các bệnh di truyền đơn gen, mức độ biểu hiện của bệnh nhân hen không có quan hệ tuyến tính và rất đa dạng, phong phú. Điều này làm cho việc dự đoán, phòng ngừa hen trở nên khó khăn hơn.

Các yếu tố môi trường tác động quan trọng lên sự biểu hiện của hen bao gồm: phơi nhiễm với khói thuốc lá, nhiễm vi khuẩn đường hô hấp, chế độ ăn và sự tiếp xúc với dị nguyên hô hấp. Bên cạnh đó, giới và chủng tộc cũng có vai trò quan trọng trong sự biểu hiện của hen. Đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá sự tương tác giữa yếu tố gen với phơi nhiễm khói thuốc lá và nguy cơ bị HPQ. Kết quả những nghiên cứu đoàn hệ về mối liên quan giữa thời kỳ mang thai hoặc sự tiếp xúc với hút khói thuốc lá thụ động của trẻ sơ sinh với bất thường về gen và nguy cơ bị hen cũng đã được chứng minh

3. Vai trò của di truyền trong sinh bệnh học của hen phế quản

Các nghiên cứu về gen cơ bản trong HPQ đã đem lại những hiểu biết rất ấn tượng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý phức tạp này. Ban đầu, hầu hết các nghiên cứu gen ứng viên của HPQ tập trung vào sự liên kết của các đa hình chức năng trong

thành phần của đáp ứng miễn dịch qua trung gian Th2. Gen mã hóa cytokine qua đường Th2 là một trong những gen quan trọng nhất liên quan đến hen và kiểu hình sinh bệnh học của hen.

Một trong các cytokine có vai trò quan trọng trong đáp ứng viêm đó là IL13. Vì vậy các gen liên quan đến IL13 được tập trung nghiên cứu, các tác giả nhận thấy vị trí của gen mã hóa IL13 liên quan tới sự nhạy cảm với hen phế quản nằm trên nhiễm sắc thể 5p31[3]. Đa hình chức năng của IL13 đã được phân tích bao gồm các đa hình tại vùng gen khởi động (promotor) tại vị trí 1112 C/T xuất hiện làm biến đổi yếu tố phiên mã và làm xuất hiện các đa hình axit amin. Biến đổi một cặp bazơ nitơ ở vị trí này dẫn đến sự thay thế arginine bằng glycine ở vị trí axit amin 131. Điều này làm biến đổi ái lực của IL13 ở vị trí thụ thể IL13RA2 (IL13 gắn kết tại thụ thể IL13RA2), làm tăng hoạt động chức năng thông qua IL13RA1 và ổn định phân tử trong huyết tương.

Đa hình trong các gen khác mã hóa protein điều hòa tế bào Th2 như GATA3 (mã hóa GATA-binding protein 3), TBX21 (mã hóa T-bet, yếu tố phiên mã cho sự phát triển tăng trưởng tế bào Th1), IL4 (mã hóa cytokine), ILR4 (mã hóa thụ thể cho IL4) và STAT6 (mã hóa sự chuyển đổi liên tín hiệu) cũng liên quan đến sự tăng nhạy cảm với hen phế quản và kiểu hình hen. Những bằng chứng chỉ ra rằng có thể có sự hiệp đồng ảnh hưởng liên quan đến di truyền hơn là những biến thể đơn thuần.

Các gen liên quan đến sinh bệnh học của hen có thể được chia thành 5 nhóm [4]: các gen biểu hiện trực tiếp dưới tác động của yếu tố môi trường bao gồm các gen mã hóa các thành phần của hệ miễn dịch bẩm sinh; gen duy trì sự toàn vẹn của hàng rào biểu mô màng nhầy truyền tín hiệu từ biểu mô tới hệ thống miễn dịch sau khi cơ thể tiếp xúc với yếu tố môi trường; phản ứng miễn

dịch có thể được điều hòa bởi gen bao gồm điều hòa theo đường Th1/Th2 và các ảnh hưởng chức năng khác, ví dụ IL6R hoạt hóa mức độ viêm ở phổi; gen liên quan đến đáp ứng ở mô trong viêm mạn tính như tái cấu trúc đường dẫn khí bao gồm: ADAM33, PDE4D, SMAD3, TGF β ; một số gen không phải liên quan trực tiếp đến biểu hiện của hen mà liên quan đến kiểu hình, đến tiến trình bệnh, như tỷ lệ của cơn hen cấp, độ nặng của hen và các tắc nghẽn phổi hợp.

HPQ có kiểu hình rất đa dạng, các kiểu hình khác nhau trong hen có thể do phối hợp của các cơ chế bệnh sinh liên quan đến gen [5]. Nghiên cứu về các gen liên quan đến sinh bệnh học của hen giúp phân loại được kiểu hình hen liên quan đến các cơ chế bệnh sinh để tiên lượng và điều trị hen được trúng đích.

4. Vai trò của di truyền trong kiểu hình lâm sàng HPQ

Các nghiên cứu GWAS xác định gen tiên đoán hen, gen liên quan đến thời kỳ khởi phát hen đồng thời các gen liên quan đến kiểu hình dị ứng trong hen, liên quan đến độ nặng của hen, đến sự tăng phản ứng phế quản cũng được các nghiên cứu đề cập.

4.1. Gen liên quan đến kiểu hình dị ứng

Bạch cầu ái toan là một chỉ điểm sinh học có liên quan đến đáp ứng viêm trong hen. Trong một nghiên cứu GWAS ở người Ai Len, một số nghiên cứu ở người Châu Âu và Đông Á nhận thấy đa hình gen IL-1RL1, WDR36, IL-33, MYB liên quan đến số lượng bạch cầu ái toan và liên quan đến hen dị ứng [6].

4.2. Gen liên quan đến độ nặng của bệnh

Theo nghiên cứu của Li và cộng sự ở bệnh nhân gốc Tây Ban Nha và người bình

thường trong nghiên cứu TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens) cho thấy các biến thể của gen RAD/IL13 tại vị trí 5q31.1 liên quan đến độ nặng của hen dị ứng [7].

Gen ADAM 33 (A disintegrin and metalloprotease 33), thành viên của họ gen liên quan đến sự bám dính, truyền tín hiệu trong tế bào, bằng phương pháp dòng hóa theo vị trí đã xác định gen này liên quan đến sự nhạy cảm với hen. Thêm vào đó, trong các nghiên cứu tương quan khác còn nhận thấy gen ADAM 33 liên quan đến chức năng hô hấp của bệnh nhân, qua đó liên quan đến độ nặng của HPQ. Đa hình gen ADAM 33 S-2 dự đoán sự giảm chỉ số FEV₁ liên quan đến diễn tiến của bệnh hen.

Trong một nghiên cứu trên 1.441 bệnh nhân hen, đa hình gen HHIP/rs1512288 trên nhiễm sắc thể 4q31 liên quan đến chỉ số FEV₁ và FVC. Gen HHIP cũng liên quan đến sự hồi phục phế quản nhưng không liên quan đến sự tăng phản ứng phế quản.

Trong nghiên cứu của chương trình hen nặng tại Mỹ (SARP: Severe Asthma Research Program), đa hình gen liên quan đến thụ thể với IL-4 là IL-4 E375A và Q551R liên quan đến các cơn hen nặng và chức năng hô hấp kém, đồng thời alen E375A C cũng liên quan đến sự tăng tế dưỡng bào (mast cells). Kiểu hình hen trong hen được chia làm 5 nhóm (cluster) trong theo SARP: nhóm 1: hen dị ứng nhẹ; nhóm 2: hen dị ứng nhẹ - trung bình; nhóm 3: hen dị ứng khởi phát muộn; nhóm 4: hen dị ứng nặng; nhóm 5: hen nặng với tắc nghẽn đường dẫn khí [5]. Nhóm 1, 2 và 4 có tỷ lệ lớn gia đình có tiền sử dị ứng so với nhóm 3 và nhóm 5, đồng thời các gen liên quan theo con đường IL-4/13 theo hướng Th2 gặp nhiều hơn ở nhóm 1, 2 và 4.

4.3. Gen liên quan đến tình trạng mãn cảm đường dẫn khí

Koppelman khi nghiên cứu 200 gia đình người Đan mạch nhận thấy đa hình gen

PCDH1 tại vị trí 5q31.3 liên quan đến sự tăng mãn cảm đường dẫn khí. Trong nghiên cứu của White và cộng sự, Gen OPN3 tại vị trí 1q43 và CHML tại vị trí 1q42-pter liên quan đến hen dị ứng và tăng mãn cảm đường dẫn khí [8].

Dù rằng nghiên cứu về gen nhạy cảm trong hen đã đạt được những kết quả khả quan, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh của hen nặng cũng như hiểu biết về tác động của gen gây độ nặng của hen còn hạn chế. Do đó, xác định các gen liên quan đến mức độ hen, gen liên quan đến chức năng hô hấp, gen liên quan đến sự tăng phản ứng tính phế quản rất quan trọng giúp chẩn đoán các nhóm kiểu hình hen để sử dụng thuốc điều trị ở bệnh nhân hen được hiệu quả và phù hợp với từng kiểu hình.

5. Vai trò của di truyền liên quan đến đáp ứng thuốc trong HPQ

Hiện nay, điều trị đặc hiệu ở bệnh nhân hen dựa vào các đặc điểm lâm sàng, các biểu hiện tế bào hoặc dấu ấn sinh học có hiệu quả trong phần lớn bệnh nhân hen phế quản (HPQ). Nhưng một tỉ lệ không nhỏ bệnh nhân kém đáp ứng với ít nhất một nhóm thuốc trong điều trị hen phế quản. Mặt khác, mỗi nhóm thuốc trong điều trị hen phế quản cũng có tác dụng phụ khác nhau trên từng bệnh nhân. Do đó, chọn thuốc nào điều trị bệnh nhân là phù hợp nhất là một thách thức.

5.1. Vai trò của gen trong đáp ứng thuốc điều trị HPQ

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng 60% sự khác nhau trong đáp ứng thuốc ở bệnh nhân có liên quan đến gen trên mỗi bệnh nhân. Tìm hiểu gen liên quan đến đáp ứng thuốc sẽ cho biết liệu sự khác nhau về gen trên mỗi cá thể có ảnh hưởng khác nhau đến đáp

ứng thuốc của từng bệnh nhân để tìm được thuốc điều trị an toàn và hiệu quả nhất cho từng bệnh nhân. Các gen đáp ứng thuốc trong HPQ được nghiên cứu theo các hướng chính trong điều trị: các gen liên quan đến giãn phế quản con đường đồng vận beta 2 (β_2 -adrenegic), gen liên quan đến tình trạng viêm mãn tính ở phế quản qua con đường leukotriene và liên quan đến đáp ứng với corticosteroid.

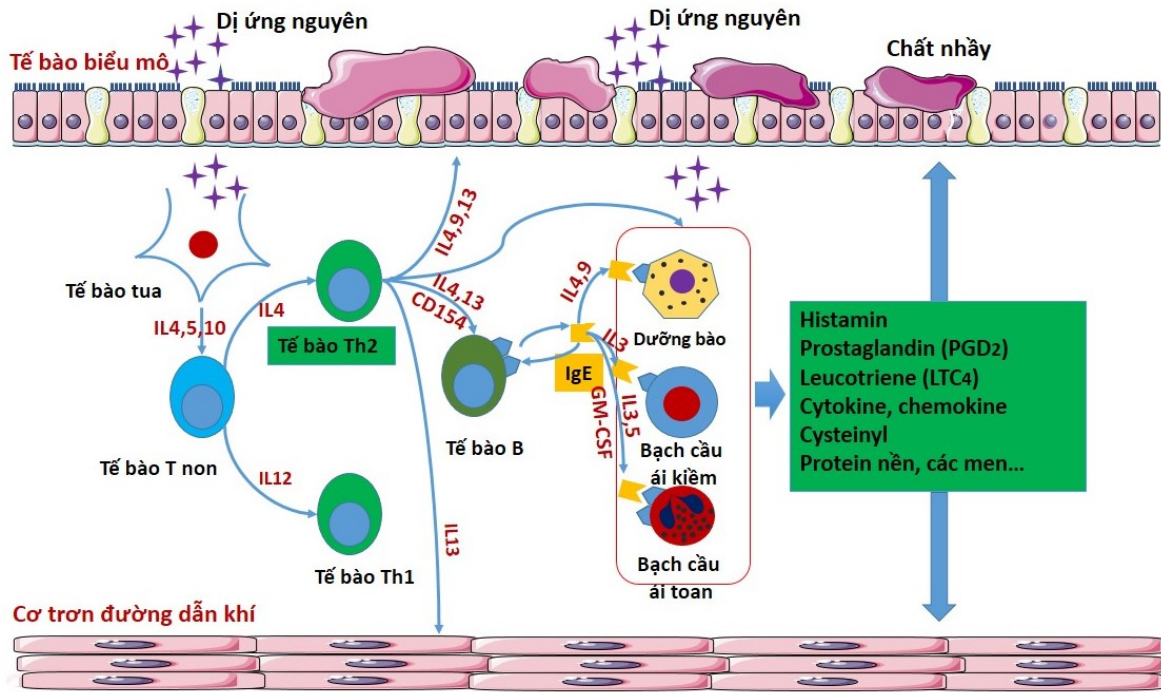
5.2. Cơ chế sinh bệnh học của viêm trong HPQ

HPQ được đặc trưng bởi tình trạng viêm mãn tính của đường dẫn khí liên quan đến rất nhiều loại tế bào đáp ứng viêm và chất trung gian gây viêm khác nhau (Hình 1).

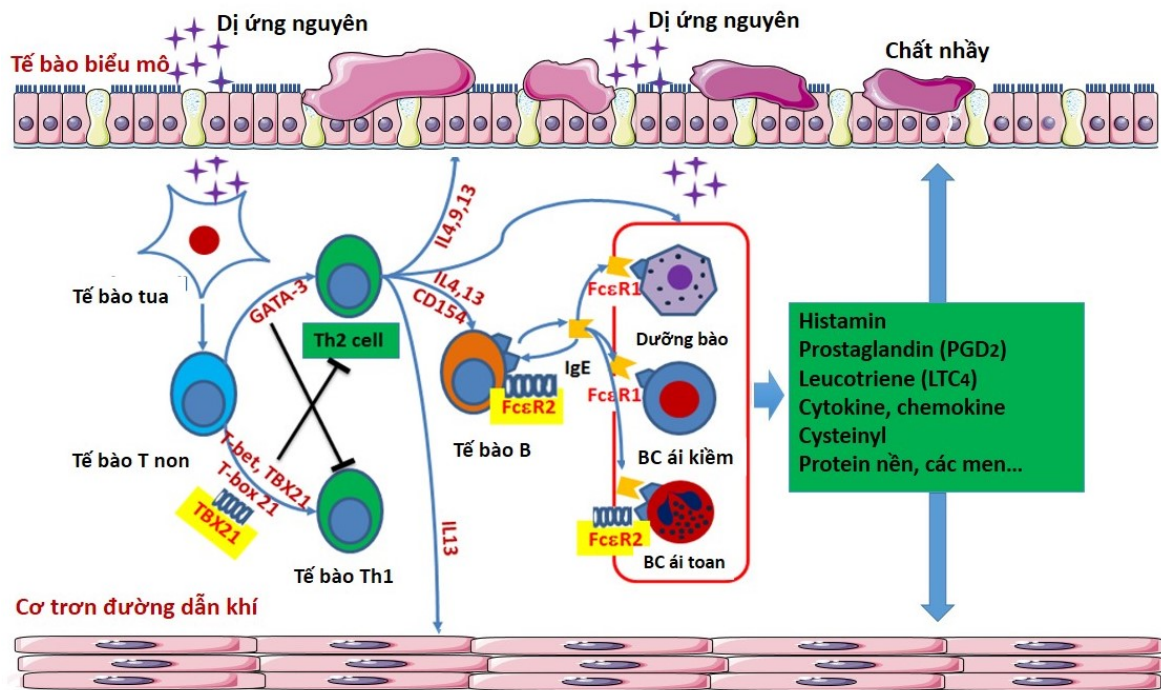
5.3. Các gen liên quan đến đáp ứng corticosteroid trong HPQ

Corticosteroid dạng hít được biết là thuốc được sử dụng đầu tay và hiệu quả nhất trong HPQ vì tác dụng giảm viêm đường dẫn khí, cải thiện chức năng hô hấp, cải thiện triệu chứng hen, giảm các cơn hen cấp đem đến chất lượng sống tốt hơn cho bệnh nhân.

Trong khi đó, có từ 10-40% bệnh nhân HPQ kháng corticoid với các nguyên nhân khác nhau, một trong số các nguyên nhân dẫn đến kém đáp ứng thuốc corticoid dạng hít (ICS: inhaled corticosteroids) là do sự khác biệt về di truyền. Chính vì lý do trên mà các nghiên cứu gần đây tập trung tìm hiểu về các gen đích và đa hình đơn nucleotit (SNP: single nucleotide polymorphism) mục tiêu có liên quan đến đáp ứng điều trị ICS nhằm phân loại được bệnh nhân để điều trị cho phù hợp nhất với tác dụng tốt nhất và ít tác dụng không mong muốn nhất hoặc định hướng điều trị bằng corticoid sớm hơn, với liều thấp hơn trên những cá thể có kiểu gen đáp ứng tốt hoặc



Hình 1. Cơ chế sinh bệnh học của viêm trong hen phế quản



Hình 2. Các gen liên quan đến đáp ứng corticoid trong hen phế quản

chỉ định dùng các thuốc khác thay thế ICS để kiểm soát hen trên những cá thể có kiểu gen không đáp ứng nhằm mang lại hiệu quả điều trị tối ưu với tác dụng không mong muốn thấp nhất.

Theo sinh bệnh học của hen và cơ chế tác dụng của corticosteroid, các gen liên quan đến đáp ứng corticosteroid trong hen phế quản ở các nghiên cứu chia thành các nhóm chính với hơn 20 gen mục tiêu, gồm nhóm gen liên quan đến cơ chế viêm trong HPQ và nhóm gen liên quan đến cơ chế chống viêm của corticoid. Các gen liên quan đến đáp ứng corticoid thông qua cơ chế viêm trong hen phế quản (Hình 2) gồm có hai gen đích là FCER2 (Fc fragment of IgE receptor II) và TBX21 (box, Tbet21) [9,10]. Các gen liên quan đến cơ chế chống viêm của corticoid như là CRHR1 (corticotropin releasing hormon receptor 1), NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group c, member 1), STIP1 (stress induced phospho protein 1), DUSP1 (dual specificity phosphatase 1), GLCCI1 (glucocorticoid induced transcript 1), HADC (histone deacetylase), ORMDL3 (orosomucoid1 – like protein 3), VEGF (vascular endothelial growth factor).

6. Kết luận

HPQ là một bệnh lý có tính chất di truyền phức tạp. Nghiên cứu di truyền trong HPQ cho thấy vai trò rất quan trọng của gen trong hen vì giúp tiên đoán, phân loại kiểu hình hen, dự đoán tình trạng đáp ứng thuốc để cá thể hóa điều trị. Ngoài ra, ứng dụng các phương pháp nghiên cứu và phân tích di truyền trên thực nghiệm và trên quần thể nghiên cứu giúp cho việc chọn lựa dùng thuốc sẽ hiệu quả hơn, giảm được tác dụng phụ và giảm chi phí điều trị trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

- [1] Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):279-282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>.
- [2] Weiss ST, Litonjua AA, Lange C et al. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenomics J* 2006;6(5):311-326. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500387>.
- [3] Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respiratory Research* 2003;4(1):14. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-4-14>.
- [4] Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8(3):169-182. <https://doi.org/10.1038/nri2257>.
- [5] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315-323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- [6] Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009;41(3):342-347. <https://doi.org/10.1038/ng.323>.
- [7] Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):895-902.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.035>.
- [8] White JH, Chiano M, Wigglesworth M et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. *Hum Mol Genet* 2008;17(13):1890-1903. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn087>.
- [9] Huong DTL, Ha NTT, Long NH et al. Effects of genetic factors to inhaled

- corticosteroid response in children with asthma: a literature review. *Journal of International Medical Research* 2017, 45(6):1818-1830. <https://doi.org/10.1177/030006051668387>.
- [10] Hanh NTB, Huong DTL, Thom VT et al. Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children. *J Asthma Allergy* 2016;9:163-170. <https://doi.org/10.2147/JA.A.S107773>.