

Đặc điểm di truyền ở bệnh nhân Covid-19: tình hình nghiên cứu, triển vọng và thách thức trong điều trị Covid-19

Vũ Phương Nhung¹, Trần Thị Bích Ngọc¹, Nguyễn Đăng Tôn¹, Lê Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Thùy Dương¹, Phạm Ngọc Thạch², Nông Văn Hải¹, Nguyễn Hải Hà^{1*}

¹Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài 20/9/2021; ngày chuyển phản biện 24/9/2021; ngày nhận phản biện 15/10/2021; ngày chấp nhận đăng 19/10/2021

Tóm tắt:

Sự xuất hiện của virus viêm đường hô hấp cấp SARS-CoV-2 đã dẫn đến đại dịch Covid-19 trên toàn thế giới. Xác định các yếu tố nguy cơ khiến bệnh tiến triển nặng cũng như đánh giá mức độ đa dạng về tình trạng bệnh của người nhiễm SARS-CoV-2 đã trở thành một trong những mối quan tâm hàng đầu của các nhà khoa học. Các yếu tố nguy cơ đã biết bao gồm tuổi cao và bệnh nền của bệnh nhân có liên quan đến tình trạng bệnh Covid-19 tiến triển nặng. Ngoài ra, hàng loạt nghiên cứu bệnh/chứng, mô phỏng, docking, dự đoán *in silico* cũng như đánh giá tương quan toàn hệ gen đã được thực hiện trên nhiều quần thể người khác nhau gần đây đã đạt được một số kết quả quan trọng. Trong đó, các nhóm gen được báo cáo nhiều nhất nằm trong các con đường nhiễm của SARS-CoV-2, phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ và gen quy định nhóm máu. Các biến thể di truyền hoặc locus gen có thể đóng vai trò bảo vệ cơ thể, tăng tính miễn dịch hoặc có liên quan đến tình trạng bệnh nặng hay tử vong đã được phân tích chi tiết. Mặc dù các kết quả tổng hợp đều được rút ra thông qua các phân tích thống kê, mô phỏng, nhưng đây là những thông tin khởi đầu rất có ý nghĩa cho những nghiên cứu sâu về cơ chế bệnh sinh của Covid-19 và y học cá thể hóa trong tương lai.

Từ khóa: biến thể di truyền, Covid-19, di truyền cơ thể chủ, GWAS, SARS-CoV-2.

Chỉ số phân loại: 3.5

Mở đầu

Đại dịch viêm đường hô hấp cấp Covid-19 do virus SARS-CoV-2 đã gây ra những ảnh hưởng nặng nề đối với hệ thống y tế, kinh tế và an sinh xã hội trên toàn thế giới. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân Covid-19 rất đa dạng, từ không biểu hiện triệu chứng tới bệnh cảnh suy hô hấp cấp nguy kịch và đe dọa tính mạng. Mặc dù các con số thống kê ban đầu cho thấy, các yếu tố như bệnh nền, tuổi cao hay giới tính có mối liên quan với nguy cơ tiến triển bệnh nặng nhưng chưa đủ để giải thích sự khác biệt đã ghi nhận trong đáp ứng của các cá thể khi bị lây nhiễm virus SARS-CoV-2. Nghiên cứu về đặc điểm di truyền của cá thể liên quan tới cách thức cơ thể phản ứng khi tiếp xúc với mầm bệnh là cơ hội làm sáng tỏ những nguyên nhân bệnh sinh, phát hiện đích tác dụng của thuốc, dự đoán phản ứng của người bệnh với liệu pháp điều trị và tiêm chủng. Đối với bệnh truyền nhiễm, nhiều nghiên cứu triển khai theo hướng phân tích từng ca bệnh hoặc đánh giá tương quan toàn bộ hệ gen (Genome wide association studies - GWAS) đã chỉ ra một số biến thể trên hệ gen người bệnh liên quan đến những đặc điểm lâm sàng nhất định. Cụ thể, đối với bệnh sốt rét, áp lực của chọn lọc tự nhiên thể hiện rõ rệt trên một số quần thể có khả năng kháng lại căn bệnh này như đột biến gây tan máu bẩm sinh ở các khu vực Địa Trung Hải, Tây Á, châu Á, sự vắng mặt của nhóm máu Duffy ở Tây Phi, hemoglobin E ở Nam Á và hemoglobin C ở Tây Phi. Những biến đổi trong gen mã hóa cho thụ thể CCR5 (ví dụ như CCR5Δ32) làm suy giảm sự xâm nhập của virus HIV vào tế bào T, từ đó làm chậm tiến triển của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Ngoài ra, locus gen

MICB và biến thể rs3765524 của gen *PLCE1* đã được báo cáo là có liên quan đến hội chứng sốc sốt xuất huyết Dengue.

Trong những năm qua, các công bố về yếu tố di truyền người tham gia vào đáp ứng của cá thể với các bệnh truyền nhiễm bao gồm các nhóm gen sau: mã hóa cho thụ thể trên bề mặt tế bào, mã hóa cho các protein đáp ứng miễn dịch, quy định các thành phần của huyết sắc tố. Những nghiên cứu trên quy mô lớn hứa hẹn sẽ cung cấp những hiểu biết sâu sắc về mối liên kết giữa hệ gen cơ thể chủ - mầm bệnh, tạo cơ sở quan trọng cho những tiếp cận xa hơn với hệ gen cá thể, nhằm hỗ trợ công tác phòng ngừa và điều trị hiệu quả các bệnh truyền nhiễm. Đối với đại dịch Covid-19 trong thời gian gần đây, việc tiếp cận và khai thác chi tiết đặc điểm di truyền của các cá nhân mắc bệnh với những triệu chứng lâm sàng đa dạng là công việc rất cấp thiết. Chúng tôi sẽ khái quát một số kết quả khảo sát đa dạng hệ gen bệnh nhân Covid-19 của cộng đồng khoa học trên thế giới và thảo luận về những xu hướng nghiên cứu trong tương lai.

Tiêu chí sàng lọc và chọn lựa nguồn tài liệu

Tìm kiếm trên ngân hàng dữ liệu PubMed với các từ khóa liên quan (Covid-19 host genetics, Covid-19 susceptibility, Covid-19 severity, SARS-CoV-2, Covid-19 GWAS) cập nhật đến thời điểm tháng 9/2021. Các thiết kế nghiên cứu được tham khảo bao gồm: tổng quan tài liệu, tổng quan hệ thống, nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu GWAS, nghiên cứu phân tích tổng hợp bệnh chứng, nghiên cứu đoàn hệ, các bằng chứng *in vitro*, các phân tích *in silico*.

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenhaiha@igr.ac.vn

Host genetic variation and Covid-19 disease: recent discoveries, prospects and challenges in the treatment of Covid-19

Phuong Nhung Vu¹, Thi Bích Ngọc Tran¹,
Dang Ton Nguyen¹, Thi Thu Hien Le¹,
Thuy Duong Nguyen¹, Ngọc Thạch Phạm²,
Van Hai Nong¹, Hai Ha Nguyen^{1*}

¹Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

²National Hospital for Tropical Diseases

Received 20 September 2021; accepted 19 October 2021

Abstract:

The emergence of the acute respiratory infection virus SARS-CoV-2 has spread the Covid-19 pandemic over the world. Identifying the risk factors relevant to Covid-19 clinical features, given the striking difference in the clinical symptoms observed from SARS-CoV-2 infected individuals, have become one of the primary concerns among scientists. It has been well-known that host factors such as older age and comorbidities are associated with higher severity. Recently, numerous case/control studies, simulations, docking, *in silico* prediction, and genome-wide association study (GWAS) performed in various human populations have achieved many significant results. The reported genetic variants were mostly categorised into the SARS-CoV-2 entry pathway, host immune responses and ABO blood groups. Genetic variants or loci that may play a protective role, increase susceptibility or be associated with severity/mortality have been analysed in detail. Despite the results being all drawn through statistical analysis and simulation, the knowledge still deserves consideration as supporting materials for in-depth studies on the pathogenesis of Covid-19 and personalised medicine in the forthcoming years.

Keywords: Covid-19, genetic variant, GWAS, host genetics, SARS-CoV-2.

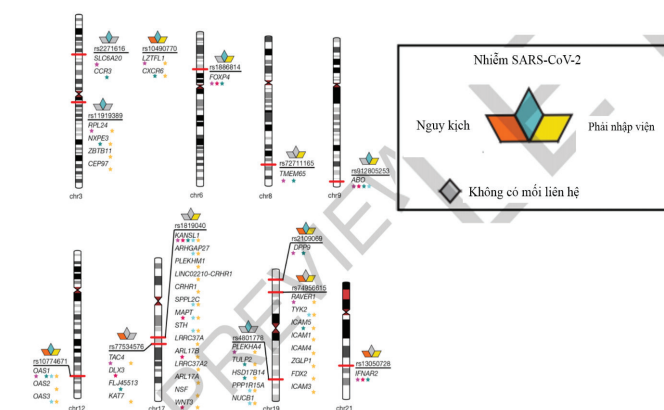
Classification number: 3.5

Tình hình nghiên cứu quốc tế về hệ gen cơ thể chủ của Covid-19

Trong vòng hơn 1 năm trở lại đây, các nhà khoa học và các nhà nghiên cứu lâm sàng đã và đang cố gắng tìm hiểu lý do vì sao diễn biến của Covid-19 ở các bệnh nhân lại rất khác nhau. Bên cạnh những yếu tố đã biết như tuổi cao, tình trạng bệnh nền và điều kiện kinh tế, xã hội khác nhau thì đặc điểm hệ gen của cơ thể chủ cũng được cho là một yếu tố đóng vai trò quan trọng đối với tình trạng bệnh trở nặng. Việc xác định được những yếu tố đóng vai trò then chốt trong hệ gen của người bệnh có thể làm sáng tỏ

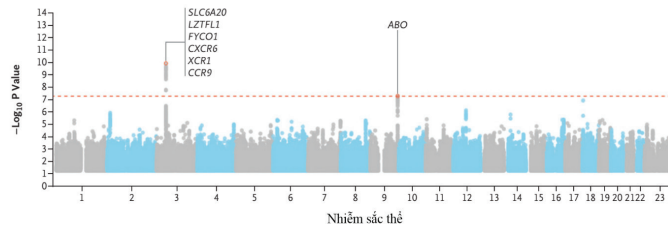
những cơ chế sinh học có liên quan đến liệu pháp điều trị cũng như mối quan hệ nhân quả giữa sự biến động của các yếu tố nguy cơ với quá trình lây nhiễm virus và diễn biến ở bệnh nhân. Các tổ chức: Sáng kiến Di truyền Cơ thể chủ Covid-19 (Covid-19 Host Genetics Initiative) và Nỗ lực nghiên cứu Di truyền người mắc Covid (Covid Human Genetic Effort) đã nhanh chóng được thành lập vào tháng 4/2020. Đây là những hệ thống mạng lưới liên kết các nhà khoa học và trung tâm nghiên cứu đa quốc gia, nhằm chia sẻ các cơ sở dữ liệu về hệ gen cơ thể chủ, từ đó phối hợp phân tích bộ dữ liệu lớn và khám phá những yếu tố nguy cơ trong tính miễn cảm và mức độ nguy kịch của bệnh nhân Covid-19 [1], mặt khác cũng truy tìm yếu tố di truyền và đáp ứng miễn dịch là nguyên nhân trực tiếp gây nên những ca bệnh thể hiện tính đề kháng cao với virus hoặc diễn biến nặng ở các bệnh nhân Covid-19 [2]. Động lực chính thúc đẩy hoạt động của các tổ chức này là tiềm năng ứng dụng của những kiến thức khoa học mới trong việc nâng cao chất lượng quản lý lâm sàng và cải thiện hiệu quả điều trị.

Các hướng tiếp cận sử dụng GWAS hoặc các ngành khoa học khác nhau có thể được áp dụng để xác định những biến thể di truyền cũng như khám phá mạng lưới sinh học của mối tương tác giữa cơ thể chủ và mầm bệnh [3]. GWAS là một phương pháp tiếp cận thông qua khảo sát toàn hệ gen/hệ mã hóa được áp dụng trong nghiên cứu di truyền nhằm xác định những biến thể liên quan đến một tính trạng cụ thể nào đó. Các công bố gần đây nhất dựa trên nghiên cứu GWAS đã xác định được các locus nhạy cảm với bệnh cảnh suy hô hấp ở bệnh nhân Covid-19 thuộc nhiễm sắc thể số 3 (*SLC26A20*, *LZTFL1*, *FYCO1*, *CXCR6*, *XCRI*, *CCR9*) và số 9 (*ABO*) [4], ngoài ra, có 13 locus gen đã được xác định là có liên quan đến khả năng nhiễm virus và tiên lượng nặng của bệnh nhân [5]. Một phần kết quả từ các nghiên cứu GWAS được thể hiện ở hình 1 và 2. Một nghiên cứu khác trên 2.393 bệnh nhân Covid-19 và 3.298 đối chứng khỏe mạnh ở Nhật Bản cho thấy, biến thể rs60200309 (g.169519612G>A) thuộc vùng không mã hóa của gen *DOK2* có mối tương quan với tình trạng nguy kịch của các bệnh nhân dưới 65 tuổi. Đây là biến thể gen xuất hiện phổ biến ở khu vực Đông Á với tần số là 0,097 [6]. Tương tự, những dữ liệu hệ gen đơn bội *HLA* hay gen quy định nhóm máu ABO cũng có thể



Hình 1. Kết quả nghiên cứu GWAS trên bệnh nhân Covid-19 [5]. Có 13 locus gen trên 8 nhiễm sắc thể đã được xác định là có mối liên hệ với những tình trạng bệnh khác nhau của bệnh nhân.

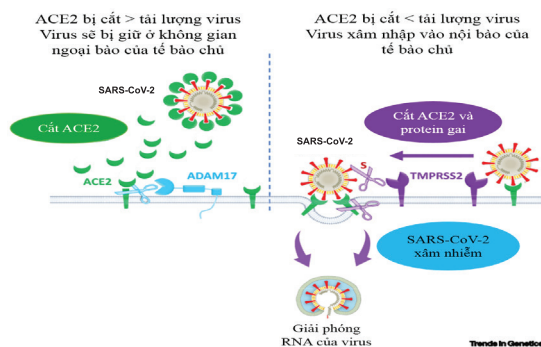
được đánh giá mối tương quan với độ nhạy cảm, sức đề kháng và các biến chứng ở bệnh nhân Covid-19 [7]. Ngoài ra, việc liên kết dữ liệu hệ gen với hồ sơ sức khỏe điện tử có thể được tận dụng để điều tra ảnh hưởng của yếu tố di truyền đối với biểu hiện lâm sàng ở những người nhiễm SARS-CoV-2 [8].



Hình 2. Sơ đồ Manhattan về mối liên hệ của 2 locus gen nhạy cảm với bệnh cảnh suy hô hấp của các ca bệnh Covid-19 nguy kịch [4]. Hai locus gen gồm có *SLC6A20*, *LZTFL1*, *FYCO1*, *CXCR6*, *XCR1*, *CCR9* (nhiễm sắc thể số 3) và *ABO* (nhiễm sắc thể số 9). Đường giới hạn màu đỏ thể hiện ngưỡng ý nghĩa thống kê trên toàn hệ gen với giá trị $P < 5 \times 10^{-8}$.

Nhóm gen liên quan đến quá trình xâm nhập tế bào của virus

Để xâm nhập vào tế bào người, virus SARS-CoV-2 sử dụng enzyme chuyển hóa angiotensin 2 (*ACE2*) để gắn với domain liên kết với thụ thể của nó (Receptor binding domain - RBD) và serine protease xuyên màng (*TMPRSS2*) để cắt protein gai. Khi protein gai của virus đã bị cắt bởi *TMPRSS2* sẽ khởi động cho quá trình xâm nhập vào tế bào và hỗ trợ virus tránh được sự tấn công của hệ miễn dịch. Mặt khác, protein màng *ADAM17* tham gia thủy phân thụ thể *ACE2* nhưng không tác động lên protein gai của virus, kết quả là thụ thể *ACE2* bị tách vào không gian ngoại bào và giữ cho tế bào tránh bị virus xâm nhiễm (hình 3). Thực tế dữ liệu trước đây cho thấy, hiệu quả tách khỏi màng tế bào của thụ thể *ACE2* là kết quả của quá trình tinh chỉnh phụ thuộc vào 2 protein *TMPRSS2* và *ADAM17* [9]. Như vậy, sự đa dạng về mặt di truyền của các gen mã hóa cho các protein *ACE2*, *TMPRSS2* và *ADAM17* có thể là yếu tố tiềm năng gây ra những khác biệt trong đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân Covid-19.



Hình 3. Mô hình giả thuyết về sự trung hòa virus ở không gian ngoại bào liên quan đến thụ thể *ACE2* [10]. Khi lượng *ACE2* bị cắt lớn hơn tải lượng virus thì virus sẽ không tiếp cận được tế bào chủ, ngược lại khi lượng *ACE2* bị cắt nhỏ hơn tải lượng virus thì virus có cơ hội xâm nhiễm cao hơn. Quá trình này liên quan đến sự điều chỉnh và tham gia của các protein thủy phân là *ADAM17* và *TMPRSS2*.

Trong đợt bùng phát dịch SARS (giai đoạn 2002-2003), các nhà khoa học đã chứng minh rằng, một số đột biến gen mã hóa cho thụ thể *ACE2* ở người có liên quan tới mức độ biểu hiện của thụ thể này trên bề mặt tế bào và từ đó dẫn tới hiệu quả xâm nhập của virus khác nhau giữa các cá thể [11]. Hiện nay, có 25 biến thể khác nhau của *ACE2* đã được công bố trên cơ sở dữ liệu mở về biến thể di truyền Leiden (Leiden open variation database - LOVD), trong khi đó, có tới 1.700 biến thể của gen này đã được tổng hợp tại các cơ sở dữ liệu như ChinaMAP và 1 KGP. Trong số đó, 2 allele của gen này là rs73635825 và rs143936283 làm giảm ái lực của thụ thể với protein gai của SARS-CoV-2, từ đó giảm khả năng bị virus xâm nhập và người mang biến thể gen, do vậy cũng có khả năng đề kháng với virus này [12]. Một số nghiên cứu gần đây cũng cho thấy, những biến thể gen *ACE2* trong quần thể gây ảnh hưởng đến ái lực với protein của virus, góp phần gây tổn thương phổi hoặc tổn thương hệ thống ở bệnh nhân Covid-19 thông qua việc tăng cường phản ứng viêm, đông máu, tăng tính thấm của mao mạch và quá trình tự chết của các tế bào phế nang. Đầu năm 2020, một nghiên cứu khảo sát tần số của 1.700 biến thể gen *ACE2* trên các quần thể người khác nhau cho thấy, có 11 biến thể phổ biến và 1 biến thể hiếm của gen này có vai trò tăng cường biểu hiện của thụ thể *ACE2* [13]. Đặc biệt trong số này, biến thể gen rs4646127 trong intron của *ACE2* có liên quan đến sự biểu hiện mạnh nhất ở người Đông Á. Qua đó, có thể phản ánh quần thể người châu Á sẽ có mức độ miễn dịch đặc thù khi đáp ứng với virus SARS-CoV-2 so với các quần thể khác nếu đặt trong cùng môi trường [13, 14]. Một nghiên cứu khác phân tích dữ liệu hệ gen hơn 290.000 mẫu thuộc hơn 400 quần thể người khác nhau đã xác định có ít nhất 9 biến thể gen *ACE2* được dự đoán là tăng độ nhạy cảm với virus, trong khi đó, 17 biến thể gen khác lại có tác dụng bảo vệ cơ thể khỏi sự xâm nhập của virus do có xu thế liên kết yếu hơn với protein gai của SARS-CoV-2 [15]. Những lập luận nêu trên cũng đã được khẳng định bởi một nghiên cứu độc lập khác dựa trên bằng chứng khi so sánh hiệu quả liên kết giữa các biến thể gen *ACE2* với RBD của SARS-CoV-2 [16]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu dựa trên mô phỏng docking về biến thể rs4646116 của *ACE2* đã đưa ra những kết quả trái ngược về ái lực tương tác giữa thụ thể khi mang biến thể gen này với protein gai của SARS-CoV-2 [17, 18].

Bên cạnh *ACE2*, hoạt động của enzyme *TMPRSS2* rất quan trọng đối với quá trình lây lan và sinh bệnh học ở vật chủ bị nhiễm virus. Enzyme này tham gia phân cắt *ACE2* và protein gai của SARS-CoV-2, ức chế enzyme này làm giảm khả năng xâm nhập của SARS-CoV-2 qua thụ thể *ACE2* trên màng tế bào phổi [19]. Gen mã hóa enzyme này có tính đa hình rất cao ở các quần thể người khác nhau. Nghiên cứu khảo sát tần số của 1.025 biến thể gen *TMPRSS2* từ cơ sở dữ liệu Genome aggregation database (gnomAD) cho thấy, biến thể rs35074065 đi kèm với sự biểu hiện mạnh protein này và do đó, có thể là một ứng viên liên quan đến tình trạng nặng của bệnh nhân Covid-19 [20, 21]. Đây là một biến thể gen cực hiếm ở khu vực Đông Á nhưng lại phổ biến ở Bắc Mỹ và châu Âu. Khai thác dữ liệu toàn bộ hệ gen mã hóa và SNP-array trên người Italia cho thấy, một nhóm allele đơn bội bao gồm ít nhất 9 biến thể gen rs463727, rs34624090, rs55964536, rs734056, rs4290734, rs34783969, rs11702475, rs35899679 và rs35041357

phổ biến ở người châu Âu và hoàn toàn không xuất hiện ở khu vực châu Á. Một điều thú vị là nhóm đơn bội này có mối liên hệ về mặt chức năng với rs8134378, đây là biến thể gen nằm ở vị trí tăng cường điều hòa biểu hiện gen *TMPRSS2*. Trong khi đó, nhóm đơn bội thứ 2 cũng được dự đoán liên quan đến mức độ biểu hiện mạnh của *TMPRSS2*, bao gồm 3 biến thể gen là rs2070788, rs9974589 và rs7364038. Đây cũng là những biến thể gen mà tần số xuất hiện cao ở người châu Âu [22]. Ngoài những thiết kế nghiên cứu bệnh - chứng/quần thể để khai thác những biến thể là nguy cơ lây nhiễm/liên quan đến tình trạng bệnh nặng, cũng có một hướng nghiên cứu khác phân tích toàn diện ảnh hưởng của những biến thể gen *TMPRSS2* đã biết liên quan đến đặc điểm chức năng của protein này. Một nghiên cứu công phu đã đánh giá ảnh hưởng của các biến thể gen *TMPRSS2* đến chức năng và cấu trúc của protein

Bảng 1. Một số biến thể gen *ACE2* và *TMPRSS2* liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân Covid-19.

Gen	Biến thể gen	Tần số allele kiểu đại	TLTK
Tăng tính miễn cảm			
<i>ACE2</i>	rs73635825 g.15618980A>G, p.Ser19Pro	Phân Lan: A=1; Mỹ gốc Phi: A=1; Nhật Bản: A=1; Trung Quốc (Hán): A=1; Việt Nam (Kinh): A=1	*
<i>ACE2</i>	rs778030746 g.15618974T>C, p.Ile21Val	Châu Âu: T=0,9999; Mỹ gốc Phi: T=1; Đông Á: T=1; Nam Á: T=1	#
<i>ACE2</i>	rs756231991 g.15618968C>T, p.Glu23Lys	Châu Âu: C=0,9999; Mỹ gốc Phi: C=1; Đông Á: C=1; Nam Á: C=1	# [15]
<i>ACE2</i>	rs4646116 g.15618958T>C, p.Lys26Arg	Châu Âu: T=0,9881; Mỹ gốc Phi: T=0,9998; Đông Á: T=1; Nam Á: T=1	#
Bảo vệ			
<i>ACE2</i>	rs201076681 g.61568669G>A, p.Glu37Lys	Châu Âu: G=0,9996; Mỹ gốc Phi: G=0,9990; Đông Á: G=0,9999; Nam Á: G=0,9986	#
Biểu hiện mạnh protein			
<i>TMPRSS2</i>	Nhóm đơn bội: rs2070788 g.42844988G>A; rs9974589 g.42842123A>C; rs7364038 g.39489623C>T	Phân Lan: G=0,4495; Mỹ gốc Phi: G=0,3229; Nhật Bản: G=0,2981; Trung Quốc (Hán): G=0,2767; Việt Nam (Kinh): G=0,4293	* [22]
<i>TMPRSS2</i>	rs35074065 g.42833520delC	Phân Lan: AC=0,6162; Mỹ gốc Phi: AC=0,8361; Nhật Bản: AC=0,9952; Trung Quốc (Hán): AC=0,9951; Việt Nam (Kinh): AC=0,9848	* [21]
<i>TMPRSS2</i>	rs12329760 g.42852497C>T p.Val160Met	Phân Lan: C=0,6364; Mỹ gốc Phi: C=0,6885; Nhật Bản: C=0,6058; Trung Quốc (Hán): C=0,5874; Việt Nam (Kinh): C=0,6768	* [24, 25]

TLTK: tài liệu tham khảo; *: tần số allele tham khảo từ cơ sở dữ liệu 1000 genome; #: cơ sở dữ liệu gnomAD.

này được tiến hành sử dụng các công cụ *in silico* như Ensembl, Gtex, ExPASy 2, KEGG, Polyphen-2, PROVEN, HSF, SIFT [23]. Trong số 11.184 biến thể gen thu được từ cơ sở dữ liệu dbSNP, chỉ có 92 biến thể có sự khác biệt về tần số giữa quần thể người châu Á so với các quần thể khác trên thế giới. Và cũng chỉ có 21 trong số này có tiềm năng ảnh hưởng đến chức năng và cấu trúc của protein *TMPRSS2* thông qua làm biến đổi sự gấp cuộn, chế biến protein sau dịch mã cũng như cơ chế cắt nối tự nhiên của mRNA và chức năng của miRNA. Ví dụ như biến thể rs12329760 được dự đoán sẽ hình thành nên vị trí hoạt động mới trong cấu trúc của protein. Biến thể rs12627374 lại có thể ảnh hưởng toàn diện đến một phổ rộng của các miRNA [23]. Chính biến thể gen rs12329760 cũng đã được dự đoán bằng mô hình nghiên cứu động học và mô phỏng cho thấy có khả năng làm giảm độ bền của protein *TMPRSS2* [24]. Mới đây, biến thể gen rs1239760 cũng đã được đánh giá là có thể liên quan đến tải lượng virus ở bệnh nhân Covid-19. Trong đó, người bệnh có kiểu gen CC (p.Val160) dường như có tải lượng virus cao hơn so với các bệnh nhân còn lại. Đây cũng là kiểu gen có tỷ lệ tử vong cao hơn trong số các bệnh nhân nguy kịch [25]. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa biến thể rs12329760 với sự tiến triển nặng của các bệnh nhân trong nhóm mẫu nghiên cứu [25]. Lý do được các tác giả lý giải là một số yếu tố khác cũng có thể góp phần vào tình trạng nặng của bệnh nhân như tuổi, giới tính và bệnh nền.

Đối với gen *ADAM17*, hiện nay chỉ có 3 biến thể gen cho thấy sự khác nhau giữa các quần thể người châu Á và châu Âu trong mối liên quan với đột quy (rs1524668) [26] và sốc nhiễm trùng (rs12692386) [27]. Đáng chú ý là các biến thể gen này đều nằm ở vùng điều hòa biểu hiện gen *ADAM17*, như vậy nhiều khả năng các biến thể gen ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của *ADAM17* cũng góp phần vào việc điều chỉnh mật độ của thụ thể *ACE2* [10].

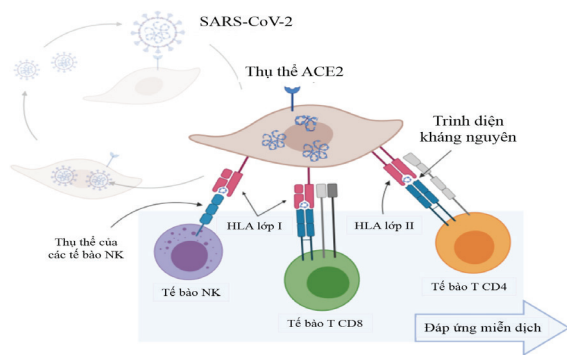
Nhóm gen liên quan đến các phản ứng miễn dịch tự nhiên ở người

Hiểu biết về cách thức tương tác giữa virus và protein của người cũng như các cơ chế miễn trong quá trình lây nhiễm đóng vai trò quan trọng trong việc xác định những gen đích liên quan tới tính miễn cảm cũng như mức độ tiến triển của bệnh nhân Covid-19. Bên cạnh những gen mã hóa cho các protein liên quan đến quá trình nhập bào của virus như đã trình bày ở phần trước, một số gen khác liên quan đến hệ thống miễn dịch của cơ thể người cũng là những mục tiêu nghiên cứu quan trọng cần xét đến.

Hệ thống trình diện kháng nguyên bạch cầu người (*Human leukocyte antigens - HLA*)

Hệ thống miễn dịch ở người vô cùng phức tạp, cơ chế ngăn chặn virus/vi khuẩn hiệu quả giúp bảo vệ cơ thể thường được thực hiện bởi các tế bào hoặc cytokine trung gian liên quan đến các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và đáp ứng miễn dịch thu được. Hệ thống HLA bao gồm các protein mã hóa bởi các gen thuộc phức hệ phù hợp tổ chức mô (Major histocompatibility complex - MHC), vốn rất đa hình trong hệ gen người. Sự khác biệt trong các gen *HLA* dẫn tới những đáp ứng miễn dịch khác biệt ở những người bị nhiễm mầm bệnh [28, 29]. Ví dụ, như các trường hợp nhiễm virus mạn

tính thường là do các tế bào T CD8⁺ và T CD4⁺ gặp khó khăn trong việc nhận biết các kháng nguyên HLA lớp I và II trên bề mặt tế bào hoặc do các phân tử HLA có mức độ biểu hiện yếu [30]. Cũng vì vai trò then chốt của HLA trong đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên mà các nhà khoa học cho rằng, sự đa hình của locus *HLA* ở người có thể giải thích được một phần sự khác biệt trong tính miễn dịch với SARS-CoV-2 giữa các quần thể người khác nhau. Liên quan tới vấn đề này, nhóm nghiên cứu tại Đại học California San Francisco (Mỹ) đã hợp tác với Chương trình Quốc gia Hiến tặng Tủy xương (National Marrow Donor Program) cùng khởi động thu thập thông tin của hơn 3,5 triệu người đăng ký hiến tủy đã có sẵn dữ liệu kiểu gen *HLA* để tìm hiểu thêm vai trò của biến đổi gen *HLA* trong bệnh Covid-19. Cơ chế trình diện kháng nguyên thực hiện bởi các phân tử HLA được biểu diễn ở hình 4.



Hình 4. Sơ đồ trình diện kháng nguyên bởi các phân tử HLA trên bề mặt tế bào [31]. Sau khi được tổng hợp, các HLA thu nhận các mảnh peptide của kháng nguyên trong không gian nội bào. Sau đó, các phân tử HLA di chuyển ra bề mặt tế bào và trình diện các kháng nguyên này cho các tế bào của hệ thống miễn dịch bao gồm tế bào sát thủ tự nhiên (Natural killer cells - NK), tế bào T CD4⁺ và T CD8⁺.

Liên quan tới tính miễn dịch với SARS-CoV-2 ở người, nghiên cứu phân bố của các allele *HLA* lớp I và II ở 86 bệnh nhân Covid-19 người Hán (thuộc tỉnh Chiết Giang, Trung Quốc) nhận thấy, có 2 allele *HLA-C*07:29* và *HLA-B*15:27* xuất hiện với tần số cao hơn ở nhóm bệnh nhân so với nhóm đối chứng [31]. Một số allele khác bao gồm *HLA-C*7:29*, *HLA-C*08:01G*, *HLA-B*15:27* và *HLA-D*4:06* cũng được phát hiện phân bố ở nhóm bệnh nhân cao hơn nhóm đối chứng. Đối với quần thể người Italia, các allele *HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DQB1*06:02* và *HLA-B*27:07* được báo cáo có liên quan đến tính miễn dịch với SARS-CoV-2 [32].

Đối với nguy cơ tiến triển Covid-19 nặng, nghiên cứu trên người Trung Quốc cho thấy, các allele liên quan bao gồm *HLA-A*11:01*, *HLA-B*51:01* và *HLA-C*14:02* [33]. Mặt khác, nghiên cứu trên 72 bệnh nhân Covid-19 người Tây Ban Nha lại cho thấy sự hiện diện của 3 allele *HLA* (*HLA-A*11*, *HLA-C*01* và *HLA-DQB1*04*) có liên quan với tỷ lệ tử vong cao [34]. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân Italia thì tình trạng tử vong liên quan tới sự hiện diện của allele *HLA-DRB1*08* do allele này được dự đoán kết hợp với các mảnh peptide của SARS-CoV-2 với ái lực yếu [35]. Nghiên cứu tại các bệnh viện phía đông bắc nước Anh trên 49 bệnh nhân nguy kịch và 69 người bệnh không có triệu chứng

với Covid-19 cho thấy, allele *HLA-DRB1*04:01* xuất hiện với tần số thấp hơn ở nhóm nguy kịch (5,1%) so với nhóm không có triệu chứng (16,7%). Biến thể *HLA-DRB1*04:01* cũng là yếu tố liên quan tới những triệu chứng ít nghiêm trọng của Covid-19 [36]. Tiến sang khu vực Nam Á, nghiên cứu trên 95 bệnh nhân thuộc các nước Pakistan, Ấn Độ và Bangladesh cho thấy, allele *HLA-B*51* có tần số ở nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn so với nhóm bệnh nhân nhẹ [37]. Như vậy có thể thấy, ảnh hưởng của đa hình gen *HLA* đối với diễn biến nặng của bệnh nhân Covid-19 có thể phụ thuộc vào nguồn gốc chủng tộc.

Áp dụng các phương pháp dự đoán chức năng *in silico* cho thấy, allele *HLA-B*46:01* là một yếu tố nguy cơ tiến triển bệnh nặng do có ái lực liên kết thấp với các mảnh peptide của SARS-CoV-2. Ngược lại, allele *HLA-B*15:03* lại có xu hướng đóng vai trò bảo vệ cơ thể vì có khả năng trình diện tốt các mảnh peptide bảo thủ của SARS-CoV-2 cho hệ miễn dịch. Đối với allele *HLA-A*02:02*, kết quả dự đoán khả năng trình diện kháng nguyên chưa nhất quán, một số nhóm nghiên cứu dự đoán nó có khả năng trình diện kháng nguyên của SARS-CoV-2 cao [38, 39], trong khi nhóm khác lại chứng minh kết quả ngược lại [40]. Tất nhiên, những kết quả đối lập trong các nghiên cứu dựa trên *in silico* cần phải được xem xét thận trọng cho tới khi mối liên hệ thực sự được chứng minh bằng các nghiên cứu lâm sàng. Tổng kết một số biến thể gen mã hóa cho *HLA* lớp I và II liên quan đến nguy cơ mắc bệnh/tử vong được thống kê ở bảng 2.

Bảng 2. Các allele của *HLA* liên quan đến tính miễn dịch với virus SARS-CoV-2 [36].

Allele <i>HLA</i>	Các quần thể mà các allele này xuất hiện phổ biến*
Nguy cơ cao	
<i>HLA-A*25:01</i>	Colombia
<i>HLA-B*46:01</i>	Trung Quốc, Hồng Kông (Trung Quốc), Malaysia, Singapore, Đài Loan (Trung Quốc), Thái Lan, Việt Nam
<i>HLA-C*01:02</i>	Úc, Hồng Kông (Trung Quốc), Colombia, Nhật Bản, Mexico, Malaysia, Hàn Quốc, Đài Loan (Trung Quốc), Venezuela, Việt Nam, Bolivia, Costa Rica, New Zealand.
Nguy cơ thấp	
<i>HLA-A*02:02</i>	Cameroon, Israel
<i>HLA-B*15:03</i>	Guinea Bissau
<i>HLA-C*12:03</i>	Đức, Hy Lạp, Ý, Ba Lan, Tây Ban Nha, Colombia
Tử vong/nguy kịch	
<i>HLA-A*11</i>	Myanmar, Trung Quốc, Thái Lan, Đài Loan (Trung Quốc), Nhật Bản, Mexico, Hàn Quốc, Mông Cổ, Pháp, Iran.
<i>HLA-B*51:01</i>	Ý, Nhật Bản, Trung Quốc, Mỹ, Hy Lạp, Ả Rập Xê Út, Thụy Sĩ, Đức, Croatia,
<i>HLA-C*01</i>	Trung Quốc, Nhật Bản, Brazil, Scotland, Thái Lan, Hàn Quốc, Na Uy, Peru, Việt Nam, Mông Cổ, Myanmar
<i>HLA-C*05</i>	Anh, Pháp, Tây Ban Nha, Wales, Venezuela
<i>HLA-C*14:02</i>	Nhật Bản (Tokyo, Osaka)
<i>HLA-DQB1*04</i>	Mexico, Na Uy, Venezuela, Brazil, Ecuador, Malaysia, Nga
<i>HLA-DRB1*08</i>	Đài Loan (Trung Quốc), Brazil, Mexico, Chile, Sudan, Peru, Argentina, Ấn Độ, Nhật Bản, Venezuela, Colombia.

Các quần thể được ghi nhận với tần số allele >0,01; *: dữ liệu được truy xuất từ cơ sở dữ liệu Allele Frequency Net Database (<http://www.allelefrequencies.net>); *: nhóm gen mã hóa cho các cytokine.

Bão cytokine là nguyên nhân chủ yếu khiến các bệnh nhân Covid-19 rơi vào nguy kịch. Khi cơ thể bị nhiễm SARS-CoV-2, virus sẽ kích hoạt hàng loạt các tế bào của hệ miễn dịch (đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, các tế bào tua) và dẫn đến hàng loạt các cytokine được giải phóng, trong đó có yếu tố tiền viêm IL-6. Đây là cytokine đóng vai trò trung tâm trong cơn bão cytokine thông qua hiệu ứng kích thích sự nhân lên của các tế bào T và sự biệt hóa của các tế bào B. Nồng độ IL6 cao có thể kích hoạt con đường đông máu và các tế bào nội mạch nhưng lại ức chế chức năng của cơ tim. Ở những trường hợp Covid-19 nguy kịch, lượng IL6 đo được cao gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân còn lại và có liên quan đến tiên lượng xấu của người bệnh [41]. Một số biến thể gen thuộc vùng điều hòa của gen *IL6* như rs1800795 và rs1800796 đã được báo cáo có liên quan đến nồng độ cao của IL6 trong huyết tương và nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp trên [42, 43]. Hơn nữa, 2 biến thể gen này đều có liên quan đến tiến triển của một số rối loạn khác

Bảng 3. Tần số các biến thể của các gen mã hóa cho cytokine có liên quan đến độ nhạy cảm với bệnh truyền nhiễm và tiên lượng của bệnh nhân Covid-19 [37].

Gen	Biến thể gen	Tần số allele kiểu đại*	TLTK
Mẫn cảm với mầm bệnh			
IL1B	rs16944 g.4490T>C	Châu Âu: A=0,3499; châu Phi: A=0,5726; Đông Á: A=0,4692; Nam Á: A=0,6; Mỹ: A=0,55	[45]
IL17A	rs2275913 g.4849G>C	Châu Âu: G=0,6203; châu Phi: G=0,9508; Đông Á: G=0,5069; Nam Á: G=0,62; Mỹ: G=0,784	
IL6	rs2275913 g.4880C>G	Châu Âu: C=0,4155; châu Phi: C=0,0182; Đông Á: C=0,001; Nam Á: C=0,1390; Mỹ: C=0,1840	[46]
TNF	rs1800629 g.4682G>A	Châu Âu: G=0,8658; châu Phi: G=0,8805; Đông Á: G=0,9415; Nam Á: G=9470; Mỹ: G=0,9310	[43, 47]
Huyết khối tĩnh mạch			
IL1B	rs1143633 g.8890G>A	Châu Âu: C=0,666; châu Phi: C=0,8260; Đông Á: C=0,4613; Nam Á: C=0,7480; Mỹ: C=0,7090	
IL1R1	rs3917332 g.102180064A>T	Châu Âu: A=0,1938; châu Phi: A=0,0825; Đông Á: A=0,0724; Nam Á: C=0,1350; Mỹ: A=0,1540	[48]
IL1RN	rs2232354 g.16866T>G	Châu Âu: T=0,7962; châu Phi: T=0,9924; Đông Á: T=0,9534; Nam Á: T=0,79; Mỹ: T=0,831	
Bão cytokine			
IL6	rs1800796 g.4481G>C	Châu Âu: G=0,9523; châu Phi: G=0,8971; Đông Á: G=0,2093; Nam Á: G=0,6050; Mỹ: G=0,7050	[49, 50]
	rs1800797 g.4456A>G	Châu Âu: A=0,4076; châu Phi: A=0,0166; Đông Á: A=0,001; Nam Á: A=0,134; Mỹ: A=0,184	[51]
FCGR2A	rs1801274 g.9541A>G	Châu Âu: A=0,4891; châu Phi: A=0,4743; Đông Á: A=0,7222; Nam Á: A=0,5810; Mỹ: A=0,5490	[52]

TLTK: tài liệu tham khảo; *: tần số các allele thu được từ cơ sở dữ liệu 1000 genome.

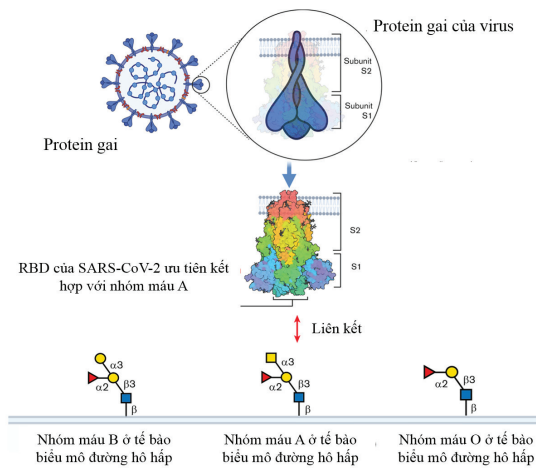
như nhiễm trùng huyết, bệnh mạch vành và tiểu đường. Ngoài ra, còn 7 biến thể gen *IL6* (rs140764737, rs142164099, rs2069849, rs142759801, rs190436077, rs148171375, rs13306435) và 5 biến thể gen *IL6R* (rs2228144, rs2229237, rs2228145, rs28730735, rs143810642) đã được dự đoán ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện và tương tác của các protein này, từ đó có thể phản ánh nguyên nhân bệnh sinh của Covid-19 cũng như những biến chứng gặp phải [44]. Các biến thể gen trong vùng điều hòa biểu hiện của các cytokine khác cũng đã được báo cáo. Ví dụ, các đột biến sai nghĩa ảnh hưởng đến các protein TGF- β và IFN- α , bên cạnh đó còn có các biến thể làm thay đổi quá trình dịch mã của TNF- α , TL-10 và IL-2. Một số các biến thể gen đã được ghi nhận là có liên quan đến tình trạng nhạy cảm với mầm bệnh, bão cytokine và huyết khối tĩnh mạch. Các biến thể gen thuộc nhóm gen mã hóa cho các cytokine và tần số của chúng được thống kê chi tiết ở bảng 3.

Đối với nguy cơ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân Covid-19, 18 biến thể trong các gen *IL1B*, *IL1R*, *IL1R1* và *IL1R2* cùng với 25 nhóm đơn bội đã được khảo sát trong một nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu và nhóm đối chứng. Các tác giả nhận thấy, những biến thể gen *IL1B* (rs1143633), *IL1R1* (rs3917332) và *IL1RN* (rs2232354) có quan hệ khác nhau với nguy cơ hình thành huyết khối. Những cá thể có kiểu gen đồng hợp tử với nhóm đơn bội của *IL1RN* (rs3181052, rs419598, rs2232354, rs315952, rs315949) có nguy cơ hình thành huyết khối cao hơn [48]. Tất nhiên, các biến thể gen mã hóa cho các cytokine (*IL2*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *TGFB1* và *IFNG*) có mức độ phổ biến khác nhau giữa các chủng tộc [53]. Ví dụ, biến thể gen *IL2* phân bố khác nhau giữa các quần thể người châu Phi, châu Âu và châu Á. Trong khi đó, các allele biểu hiện mạnh của *IL6* và *IL10* xuất hiện phổ biến hơn ở người châu Phi và châu Á so với người da trắng [53].

Nhóm gen quy định nhóm máu ABO

Vai trò của các gen quy định nhóm máu ABO đối với mức độ tiến triển và tiên lượng của bệnh Covid-19 đã được báo cáo. Một số nghiên cứu hồi cứu theo thiết kế bệnh/chứng và nghiên cứu GWAS đều đã quan sát thấy những người có nhóm máu A dường như có nguy cơ nhiễm bệnh cao hơn so với các nhóm máu khác. Đặc biệt, người mang nhóm máu O thì ít có nguy cơ mắc bệnh hơn [4, 54, 55]. Như vậy có thể thấy, về khía cạnh nhóm máu, 2 nhóm máu A và O là những yếu tố quan trọng cần lưu ý trong lâm sàng khi tiên lượng cho các bệnh nhân Covid-19. Nhưng một kết quả khác khi nghiên cứu trên 397 bệnh nhân Covid-19 và 500 mẫu đối chứng không nhiễm tại Iran lại cho thấy, người có nhóm máu AB mới thuộc nhóm có nguy cơ nhiễm virus cao hơn các nhóm máu còn lại [56]. Phân tích trên 95 bệnh nhân Covid-19 tại Canada cho thấy, những bệnh nhân nặng mang nhóm máu A hoặc AB có nguy cơ cao phải can thiệp thở máy và thời gian điều trị tích cực cũng kéo dài hơn những bệnh nhân mang nhóm máu O hoặc B [57]. Về mặt cơ chế, mối liên hệ giữa virus SARS-CoV-2 và locus gen mã hóa cho nhóm máu ABO đã được lý giải một phần thông qua sự tương tác trực tiếp giữa virus này với kháng nguyên nhóm máu A biểu hiện trên các tế bào biểu mô đường hô hấp. Cụ thể, vùng RBD của SARS-CoV-2 vốn chịu trách nhiệm với quá trình xâm nhiễm

của nó có trình tự tương đồng với galectin ở người, đây là protein có ái lực cao với các kháng nguyên của nhóm máu. Tương tác giữa RBD với kháng nguyên nhóm máu A biểu hiện ở đường hô hấp chiếm ưu thế hơn so với kháng nguyên của các nhóm máu B và O [58]. Mỗi tương tác này cũng không mạnh trong trường hợp các kháng nguyên nhóm máu biểu hiện ở tế bào hồng cầu [58] (hình 5). Một số giả thuyết đã cho rằng, các kháng nguyên nhóm máu có thể góp phần vào đáp ứng miễn dịch tự nhiên để kháng lại virus [59]. Đồng thời, nhiều kháng nguyên nhóm máu góp phần tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hấp thu nội bào, truyền tín hiệu hoặc kết dính thông qua các vi tổ chức của màng tế bào. Một số kiểu gen nhất định liên quan đến nhóm máu cũng cho thấy mối liên hệ với kiểu hình có sức đề kháng với bệnh sốt rét, quan sát thấy những kiểu hình này thường chiếm ưu thế ở những quần thể thuộc khu vực mà bệnh sốt rét lưu hành, đây là kết quả của áp lực tiến hóa hình thành nên [59].



Hình 5. Sơ đồ đại diện cho sự ưu tiên tương tác của SARS-CoV-2 với kháng nguyên nhóm máu A trên biểu mô đường hô hấp [57]. Protein gai của SARS-CoV-2 có 2 tiểu phần S1 (kết hợp với thụ thể của tế bào chủ) và S2 (kích hoạt quá trình dung hợp màng khi virus xâm nhiễm). Tam giác màu đỏ: fucose; hình tròn màu vàng: galactose; hình vuông màu vàng: N-Acetylgalactosamine; hình vuông màu xanh lam: N-Acetylglucosamine. RBD: miền liên kết với thụ thể.

Diễn biến dịch bệnh Covid-19 tại Việt Nam và những nghiên cứu liên quan

Tính đến giữa tháng 9/2021, Việt Nam đã trải qua 4 đợt dịch lớn với tổng số ca nhiễm ghi nhận là 635.055, trong đó có 398.461 bệnh nhân đã được điều trị khỏi và 15.936 ca tử vong trên toàn quốc. Dịch bệnh đã lan rộng ra 60/63 tỉnh, thành phố, trong đó TP Hồ Chí Minh là nơi chịu ảnh hưởng nặng nề nhất với tổng số ca nhiễm là 310.307 và 6.312 bệnh nhân tử vong, tại Hà Nội cũng đã ghi nhận 4.331 ca nhiễm và 47 ca tử vong (số liệu cập nhật ngày 15/9/2021) [1].

Ngay đợt dịch đầu tiên khi chủng SARS-CoV-2 xâm nhập vào nước ta, đã có báo cáo về đặc điểm lâm sàng của 16 bệnh nhân Covid-19 đầu tiên của Việt Nam cũng như cách xử lý của

Chính phủ đối với dịch bệnh [60]. Ngoài ra, Việt Nam đang nghiên cứu phát triển 3 ứng viên vắc-xin ngừa Covid-19 là Nanocovax, Covivac và Self Amplifying mRNA ARCT-154 Covivac. Về điều trị, từ tháng 4/2020, đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford (Oxford University Clinical Research Unit - OUCRU) tại TP Hồ Chí Minh đang triển khai sử dụng thử nghiệm thuốc Chloroquine trong điều trị nội trú cho các bệnh nhân Covid-19. Thử nghiệm đã bước vào pha 2 với sự phối hợp của các đơn vị: Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP Hồ Chí Minh. Trong năm 2021, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã công bố kết quả nghiên cứu thuốc ức chế virus SARS-CoV-2 có nguồn gốc thảo dược và đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia, Bộ Y tế chấp thuận nghiên cứu lâm sàng trên người bệnh Covid-19.

Hướng nghiên cứu vai trò của hệ gen người đối với tính nhạy cảm và mức độ diễn biến bệnh của Covid-19 đã và đang được triển khai tại một số cơ sở nghiên cứu như: Viện Nghiên cứu Hệ gen, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Kết quả khảo sát đặc điểm đa hình gen *TMPRSS2* mã hóa enzyme tham gia vào cơ chế xâm nhiễm vào tế bào người của SARS-CoV-2 trên quần thể người Việt Nam lần đầu tiên được báo cáo [61]. Các nghiên cứu chi tiết trên hệ gen bệnh nhân Covid-19 và các đối tượng tiếp xúc trực tiếp nguồn bệnh đang được tiến hành.

Những triển vọng và thách thức trong nghiên cứu đặc điểm hệ gen vật chủ liên quan đến tình trạng của bệnh nhân Covid-19

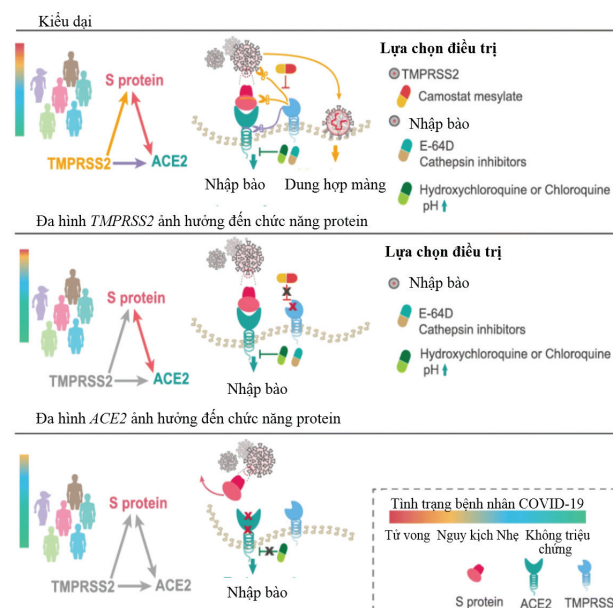
Triển vọng trong y học cá thể hóa

Với khả năng của nền y học hiện nay, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân Covid-19. Một số loại thuốc thay thế khác như melatonin, hydroxychloroquine, chloroquine, remdesivir đều đang trong giai đoạn khảo sát để đánh giá an toàn và hiệu quả khi điều trị. Một số biến thể của gen *ACE2* phát hiện ở người châu Phi và người Mỹ như p.Met383Thr hay p.Pro389His và p.Asp427Tyr có thể ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng của hydroxychloroquine hoặc chloroquine. Điều này có thể giải thích cho việc điều trị với hydroxychloroquine không thực sự làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân Covid-19 tại New York, Mỹ [62]. Ngoài ra, đã có báo cáo trường hợp bệnh nhân thiếu hụt G6PD mắc Covid-19 xuất hiện tình trạng tan máu nghiêm trọng hơn khi điều trị với hydroxychloroquine [63], đây là kiểu hình thường gặp ở quần thể người ở châu Phi, khu vực Địa Trung Hải, Trung Đông, Tây Á. Bên cạnh đó, đặc điểm hệ gen dược học bao gồm các gen mã hóa cho các enzyme chuyển hóa thuốc, các thụ thể, các protein vận chuyển và đích tác dụng của thuốc cũng đã được nghiên cứu rất rộng rãi. Đa hình điểm của hệ gen dược học có thể làm thay đổi hiệu quả cũng như an toàn sử dụng thuốc ở mỗi cá thể. Trong bối cảnh hiện nay, một số loại thuốc đã được các nhà khoa học đưa vào nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị Covid-19. Trong quá trình sử dụng các loại thuốc này, sự khác biệt của hệ gen dược học liên quan đến tình trạng đáp ứng thuốc khác nhau đã được báo cáo. Ví dụ như: nồng độ hydroxychloroquine được xác định cao hơn ở

những người mang allele làm mất/giảm hoạt tính enzyme CYP2D6 (*4, *10) [64], đặc điểm dược động học của azithromycin bị ảnh hưởng bởi hoạt tính của P-glycoprotein vận chuyển thuốc - được mã hóa bởi gen *ABCB1* [65]. Ngoài ra, remdesivir là cơ chất của các enzyme chuyển hóa thuốc như CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 và còn là cơ chất của protein vận chuyển ABCB1 [66]. Do vậy, về lý thuyết thì những biến thể của các gen mã hóa cho nhóm enzyme/protein nêu trên có thể gây biến động đến dược động học của thuốc này. Những thông tin trên cho thấy tầm quan trọng của hướng nghiên cứu sâu hơn về di truyền dược học tích hợp các dữ liệu về đáp ứng thuốc và thông tin di truyền của bệnh nhân Covid-19 là rất cần thiết, từ đó dự đoán hiệu quả điều trị đồng thời đưa ra chiến lược sử dụng thuốc tối ưu.

Liên quan đến phương thức xâm nhiễm của SARS-CoV-2, các nhà khoa học đã đưa ra 2 cơ chế mà virus này sử dụng để xâm nhập vào tế bào chủ: nhập bào (thông qua liên kết giữa protein gai và thụ thể *ACE2*) và dung hợp màng của virus với tế bào chủ (sau khi *TMPRSS2* thủy phân protein gai) [67]. Dựa trên lý thuyết và những bằng chứng về đặc điểm di truyền của mỗi cá nhân liên quan đến những enzyme và con đường tín hiệu quan trọng đối với sự xâm nhập của SARS-CoV-2, có 3 giả thuyết về phác đồ điều trị cho bệnh nhân Covid-19 đã được đưa ra [68]. Thứ nhất, đối với cơ chế xâm nhập của virus thông qua nhập bào. Bên cạnh cơ chế kháng virus thông qua tăng pH của các endosome và gây ức chế quá trình dung hợp của màng tế bào (thuốc hydroxychloroquine và chloroquine) thì một liệu pháp khác nhắm đến có thể là sử dụng chất ức chế *TMPRSS2* (camostat mesylate - đã được Nhật Bản sử dụng). Chất ức chế *TMPRSS2* có tác dụng làm cản trở quá trình dung hợp giữa vỏ virus và màng tế bào của vật chủ khi cấu hình của protein gai thay đổi. Lý thuyết này đưa ra gợi ý về mặt lựa chọn trong điều trị, đó là những thuốc gây tăng pH của các endosome như hydroxychloroquine/chloroquine sẽ có hiệu quả trên những bệnh nhân mang biến thể gen gây thiếu hụt *TMPRSS2*, ngược lại hiệu quả khi dùng các loại thuốc này sẽ không cao đối với bệnh nhân có allele *TMPRSS2* kiểu đại. Như vậy, quần thể người châu Âu và châu Phi sẽ nhạy cảm hơn khi điều trị với hydroxychloroquine/chloroquine do họ mang những biến thể dạng thay thế hoặc làm xuất hiện mã kết thúc sớm của *TMPRSS2*. Thứ hai, với những bệnh nhân không mang đột biến nào của cả *ACE2* và *TMPRSS2* thì việc sử dụng kết hợp camostat mesylate với hydroxychloroquine/chloroquine có thể sẽ đem lại hiệu quả điều trị khả quan hơn. Lý do là vì dùng 2 loại thuốc này đã cùng lúc ức chế 2 con đường xâm nhập của virus là nhập bào và dung hợp màng. Thứ ba, với những bệnh nhân mang đột biến gây suy giảm chức năng của thụ thể *ACE2* thì việc sử dụng thuốc ức chế 2 con đường xâm nhập nêu trên là không cần thiết. Có thể suy luận rằng người châu Âu với những biến thể gen làm thay thế các amino acid tại các vị trí quan trọng như p.Arg708Trp, p.Arg710Cys, p.Arg710His và p.Arg716Cys của *ACE2* sẽ có triệu chứng nhẹ hơn sau khi bị nhiễm virus do đã bị mất những vị trí cần được nhận biết bởi *TMPRSS2*. Những bệnh nhân này có thể tự hồi phục thể trạng và khỏi bệnh trong thời

gian ngắn (hình 6). Tuy nhiên, cả 3 mô hình dự đoán điều trị theo phương án cá thể hóa được thảo luận nêu trên vẫn cần phải kiểm chứng bằng những thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trước khi được áp dụng trong thực hành lâm sàng.



Hình 6. Mô hình đề xuất về các liệu pháp điều trị kết hợp 2 nhóm thuốc ức chế protease và ức chế *TMPRSS2* cho bệnh nhân Covid-19 theo hướng cá thể hóa [68]. Có 3 đề xuất về lựa chọn giải pháp điều trị cho bệnh nhân Covid-19: i) Với những bệnh nhân không mang đột biến ở các gen mã hóa cho *ACE2* và *TMPRSS2* thì kết hợp hydroxychloroquine (hoặc chloroquine, E-64D) với camostat có thể đem lại hiệu quả lâm sàng tốt; ii) Những bệnh nhân mang biến thể gây ảnh hưởng có hại đến chức năng *TMPRSS2* thì áp dụng điều trị với nhóm thuốc ức chế protease; iii) Những bệnh nhân mang biến thể ảnh hưởng đến chức năng thụ thể *ACE2* có thể tự hồi phục trong thời gian ngắn.

Về khía cạnh đáp ứng miễn dịch của cơ thể người khi nhiễm virus SARS-CoV-2, hiểu biết về biến thể gen của *HLA* và các gen mã hóa cho các cytokine sẽ hỗ trợ cho việc phát hiện các dấu ấn di truyền có liên quan đến tình trạng bệnh nhân, đồng thời cũng là cơ sở trong việc thiết kế hay chọn lựa phác đồ điều trị cho từng cá nhân. Đây là một phần rất quan trọng trong quản lý điều trị bệnh nhân Covid-19, vì cụ thể trong cơ chế miễn dịch liên quan đến bảo cytokine thì việc kiểm soát sớm bảo này sẽ giúp cải thiện được diễn biến nặng của căn bệnh [69]. Bên cạnh đó, sự khác biệt di truyền của hệ gen miễn dịch giữa các cá nhân/quần thể người khác nhau cũng có thể dẫn đến khả năng tạo miễn dịch khác nhau trong tình huống được tiêm vắc-xin. Bởi sự không đồng nhất trong đáp ứng miễn dịch mà một vắc-xin có thể bảo vệ các cá nhân được tiêm chủng ở các mức độ khác nhau. Hai nghiên cứu của Viện Công nghệ Massachusetts (Mỹ) sử dụng học máy hỗ trợ cho mô hình dự đoán *in silico* đã đưa ra dự đoán rằng, các vắc-xin được phát triển bởi Moderna, Pfizer, AstraZeneca có thể không bảo vệ những quần thể người có nguồn gốc di truyền không phải da trắng (châu Phi, châu Á) như mong đợi [70]. Dường như đây là hệ quả của việc

thiếu hụt trong chế phẩm vắc-xin để kích hoạt phản ứng miễn dịch với cùng mức độ ở tất cả các quần thể người. Với cơ sở dữ liệu hệ gen nói chung và hệ gen miễn dịch nói riêng của các quần thể, chiến lược tiêm chủng Covid-19 đang đứng trước một cơ hội mới nhằm khai thác, nghiên cứu và ứng dụng đặc điểm di truyền của hệ gen miễn dịch trong y học cá thể hóa.

Một trong những thách thức liên quan đến điều trị bệnh nhân Covid-19 theo hướng cá thể hóa đó là khám phá tác động chính xác vào cơ chế nhân lên của SARS-CoV-2. Một số nghiên cứu gần đây đã xác định được những yếu tố quan trọng trong tế bào chủ cần thiết cho sự tổng hợp virus mới. Ví dụ, sử dụng hệ thống knock-out CRISPR-Cas9 trên mô hình tế bào HeLa biểu hiện mạnh *ACE2*, các nhà khoa học đã sàng lọc 178 gen và phát hiện việc loại bỏ gen *B4GALT7* và *IL10RB* thực sự làm giảm sự nhân lên của SARS-CoV-2 [71]. Một protein khu trú ở mạng lưới nội chất là TMEM41B cũng đã được chứng minh là nhân tố quan trọng đối với quá trình nhân bản của một số virus Corona ở giai đoạn sớm của xâm nhiễm sau khi virus tiếp cận với thụ thể tế bào chủ [72]. Trong khi đó, sàng lọc 300 yếu tố được kích hoạt bởi Interferon loại I đã phát hiện phức hệ tạo bởi RNF20/RNF40 có khả năng ức chế sự nhân lên của virus này, đây được coi là yếu tố hạn chế sự sinh sôi của virus này ở các tế bào cơ thể chủ [73].

Thách thức trong tương lai

Có thể thấy, kể từ khi Covid-19 trở thành đại dịch, các nhà khoa học từ khắp nơi trên thế giới đã nỗ lực nghiên cứu và cung cấp lượng lớn thông tin về các biến thể di truyền đáng chú ý liên quan đến sự nhạy cảm với virus SARS-CoV-2 và những bệnh cảnh lâm sàng nặng của các bệnh nhân. Tổ chức Sáng kiến di truyền vật chủ Covid-19 vẫn luôn cập nhật thường xuyên, chia sẻ thông tin và dữ liệu của các nhóm nghiên cứu từ nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, trong số những dữ liệu được công bố gần đây, vẫn còn một số vấn đề đáng chú ý cần được thảo luận thêm. Cụ thể, nhiều thiết kế nghiên cứu trong vòng hơn 1 năm trở lại đây sử dụng các mẫu bệnh nhân Covid-19 và mẫu đối chứng là người khỏe mạnh chưa rõ lịch sử phơi nhiễm, như vậy kết quả phân tích tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình đáp ứng với virus chưa thực sự thuyết phục. Bên cạnh đó, những kết luận về mối liên hệ giữa một số biến thể di truyền với kiểu hình ở bệnh nhân Covid-19 trong những nghiên cứu gần đây đều là kết quả của các phân tích thống kê. Tuy nhiên, dữ liệu thống kê đôi khi chỉ phản ánh mối liên hệ giữa các đặc điểm nghiên cứu chứ không đưa ra được những cơ chế cụ thể, cũng như chuỗi liên quan giữa nguyên nhân và hậu quả. Như vậy, chưa thể chắc chắn về mối quan hệ nhân quả giữa kiểu gen ứng viên với kiểu hình lâm sàng ở bệnh nhân [74]. Trong các nghiên cứu y sinh học, việc khám phá ra nguyên nhân di truyền của một kiểu hình nào đó cần được chứng minh chặt chẽ bởi nhiều cơ chế ở các cấp độ phân tử, tế bào và cơ thể. Trong tình huống này, đặc điểm hệ gen của mỗi cá thể cần phải lý giải được các cơ chế tiềm ẩn gây nên đặc điểm lâm sàng nghiêm trọng đã ghi nhận, việc này đòi hỏi các nghiên cứu chuyên sâu về hóa sinh và miễn dịch [74]. Ngoài ra, thế mạnh của các nghiên cứu như GWAS là khảo sát

được lượng rất lớn các biến thể gen đã biết và phổ biến thuộc vùng mã hóa hoặc toàn bộ hệ gen, nhưng lại bỏ sót những biến thể di truyền hiếm và mới. Bởi vậy, việc khai thác đặc điểm hệ gen của các cá nhân không bệnh nền và trẻ tuổi nhưng biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng đặc biệt rất có thể sẽ phát hiện được vai trò của những biến thể gen hiếm và mới đã bị bỏ sót khi nghiên cứu trên lượng mẫu lớn.

Kết luận

Việc giải mã các biến thể gen ở mức độ cá thể một mặt cung cấp thông tin tổng thể về những biến thể gen có liên quan đến tính miễn cảm/nguy cơ bệnh nặng, mặt khác sẽ có giá trị trong việc đánh giá những nguy cơ đối với bệnh nhân Covid-19. Bức tranh về phổ biến thể gen nêu trên là những thông tin quý giá đối với nền y học của mỗi quốc gia trong giai đoạn phòng chống dịch Covid-19, khi mà vẫn chưa có phác đồ điều trị hay vắc-xin hiệu quả đối với bệnh dịch này. Mặt khác, những phát hiện mới về biến thể gen đóng vai trò then chốt trong một con đường tín hiệu nào đó liên quan đến cơ chế bệnh sinh gây ra bởi SARS-CoV-2 đều là nền tảng quan trọng cho những nghiên cứu sâu về mặt cấu trúc/chức năng của protein được mã hóa. Từ đó, tính miễn cảm với virus SARS-CoV-2 hay những diễn biến khác biệt giữa các bệnh nhân Covid-19 có thể được làm sáng tỏ từ nguyên nhân di truyền. Ở khía cạnh điều trị và phát triển thuốc, cần quan tâm đến những biến thể gen có khả năng gây biến động con đường tín hiệu nội sinh và vận dụng để xây dựng chiến lược điều trị hiệu quả và đặc hiệu trong tương lai. Cũng cần lưu ý rằng, những nghiên cứu về mối tương quan giữa kiểu gen - kiểu hình trên bệnh nhân Covid-19 cho đến nay vẫn chưa có kết quả thống nhất. Do vậy, rất cần những nghiên cứu tiếp tục triển khai bao quát trên nhiều quần thể người khác nhau và tập trung truy tìm cơ chế thực sự của những biến thể được cho là có nguy cơ trong tiến triển của căn bệnh này.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện với sự tài trợ của Bộ Khoa học và Công nghệ thông qua đề tài KH&CN cấp quốc gia “Nghiên cứu đặc điểm hệ gen người Việt Nam liên quan đến lây nhiễm và diễn biến của bệnh nhân Covid-19”, mã số ĐTĐLCN.49/20. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] <https://www.covid19hg.org>.
- [2] <https://www.covidhge.com>.
- [3] P.M. Visscher, et al. (2012), “Five years of GWAS discovery”, *Am. J. Hum. Genet.*, **90**(1), pp.7-24.
- [4] D. Ellinghaus, et al. (2020), “Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure”, *N. Engl. J. Med.*, **383**(16), pp.1522-1534.
- [5] Covid-19 Host Genetics Initiative (2021), “Mapping the human genetic architecture of Covid-19”, *Nature*, **600**, pp.472-477.
- [6] H. Namkoong, et al. (2021), “Japan Covid-19 task force: a nation-wide consortium to elucidate host genetics of Covid-19 pandemic in Japan”, *medRxiv*, DOI: 10.1101/2021.05.17.21256513.

- [7] A.V. Khera, et al. (2018), "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations", *Nat. Genet.*, **50(9)**, pp.1219-1224.
- [8] N.S.A. Husn, E.E. Kenny (2019), "Personalized medicine and the power of electronic health records", *Cell*, **177(1)**, pp.58-69.
- [9] A. Heurich, et al. (2014), "TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein", *J. Virol.*, **88(2)**, pp.1293-1307.
- [10] P. Brest, et al. (2020), "Host polymorphisms may impact SARS-CoV-2 infectivity", *Trends Genet.*, **36(11)**, pp.813-815.
- [11] W. Li, et al. (2005), "Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2", *The EMBO J.*, **24(8)**, pp.1634-1643.
- [12] D. Gemmati, et al. (2020), "Covid-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males?", *Int. J. Mol. Sci.*, **21(10)**, DOI: 10.3390/ijms21103474.
- [13] Y. Cao, et al. (2020), "Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations", *Cell Discov.*, **6**, DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1.
- [14] J. Chen, et al. (2020), "Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation", *Aging Cell*, **19(7)**, DOI: 10.1111/acel.13168.
- [15] K. Suryamohan, et al. (2021), "Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2", *Commun. Biol.*, **4**, DOI: 10.1038/s42003-021-02030-3.
- [16] E. Procko (2020), "The sequence of human ACE2 is suboptimal for binding the S spike protein of SARS coronavirus 2", *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2020.03.16.994236.
- [17] M. Calcagnile, et al. (2020), "ACE2 polymorphisms and individual susceptibility to SARS-CoV-2 infection: insights from an in silico study", *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2020.04.23.057042.
- [18] H. Lanjanian, et al. (2021), "SARS-CoV-2 infection susceptibility influenced by ACE2 genetic polymorphisms: insights from Tehran Cardio-Metabolic genetic study", *Sci. Rep.*, **11(1)**, DOI: 10.1038/s41598-020-80325-x.
- [19] M. Hoffmann, et al. (2020), "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor", *Cell*, **181(2)**, pp.271-280.
- [20] C. Bhattacharyya, et al. (2020), "Global spread of SARS-CoV-2 subtype with spike protein mutation D614G is shaped by human genomic variations that regulate expression of TMPRSS2 and MX1 genes", *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2020.05.04.075911.
- [21] R. Russo, et al. (2020), "Genetic analysis of the coronavirus SARS-CoV-2 host protease TMPRSS2 in different populations", *Front. Genet.*, **11**, DOI: 10.3389/fgene.2020.00872.
- [22] R. Asselta, et al. (2020), "ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in Covid-19 severity in Italy", *Aging (Albany NY)*, **12(11)**, pp.10087-10098.
- [23] A. Paniri, M.M. Hosseini, H.A. Niaki (2021), "First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations", *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **39(10)**, pp.3576-3593.
- [24] R. Vishnubhotla, et al. (2020), "Genetic variants in TMPRSS2 and structure of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and TMPRSS2 complex", *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2020.06.30.179663.
- [25] L. Wulandari, et al. (2021), "Initial study on TMPRSS2 p.Val160Met genetic variant in Covid-19 patients", *Hum. Genomics*, **15(1)**, DOI: 10.1186/s40246-021-00330-7.
- [26] Y. Li, et al. (2014), "Association between ADAM17 promoter polymorphisms and ischemic stroke in a Chinese population", *J. Atheroscler. Thromb.*, **21(8)**, pp.878-893.
- [27] Y. Shao, et al. (2016), "Association study between promoter polymorphisms of ADAM17 and progression of sepsis", *Cell Physiol. Biochem.*, **39(4)**, pp.1247-1261.
- [28] A. Iwasaki, N.D. Grubaugh (2020), "Why does Japan have so few cases of Covid-19?", *EMBO Mol. Med.*, **12(5)**, DOI: 10.1525/emmm.202012481.
- [29] L.M. Zahn (2020), "HLA genetics and Covid-19", *Science*, **368(6493)**, DOI: 10.1126/JVI.00510-20.
- [30] J. Gao, et al. (2019), "The human leukocyte antigen and genetic susceptibility in human diseases", *Journal of Bio-X Research*, **2(3)**, pp.112-120.
- [31] <https://hollenbachlab.ucsf.edu/>.
- [32] W. Wang, et al. (2020), "Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (Covid-19)", *HLA*, **96(2)**, pp.194-196.
- [33] A. Novelli, et al. (2020), "HLA allele frequencies and susceptibility to Covid-19 in a group of 99 Italian patients", *HLA*, **96(5)**, pp.610-614.
- [34] F. Wang, et al. (2020), "Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to Covid-19 severity and susceptibility", *Cell Discov.*, **6(1)**, DOI: 10.1038/s41421-020-00231-4.
- [35] L. Lorente, et al. (2021), "HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with Covid-19", *Med. Intensiva*, **45(2)**, pp.96-103.
- [36] A. Amoroso, et al. (2021), "HLA and AB0 polymorphisms may influence SARS-CoV-2 infection and Covid-19 severity", *Transplantation*, **105(1)**, pp.193-200.
- [37] D.J. Langton, et al. (2021), "The influence of HLA genotype on the severity of Covid-19 infection", *HLA*, **98(1)**, pp.14-22.
- [38] F.M.A. Naemi, et al. (2021), "Association between the HLA genotype and the severity of Covid-19 infection among South Asians", *J. Med. Virol.*, **93(7)**, pp.4430-4437.
- [39] C.A.M.L. Porta, S. Zapperi (2020), "Estimating the binding of SARS-CoV-2 peptides to HLA class I in human subpopulations using artificial neural networks", *Cell Systems*, **11(4)**, pp.412-417.
- [40] A. Nguyen, et al. (2020), "Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", *J. Virol.*, **94(13)**, DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
- [41] Y. Tomita, T. Ikeda, R. Sato, T. Sakagami (2020), "Association between HLA gene polymorphisms and mortality of Covid-19: An in silico analysis", *Immun. Inflamm. Dis.*, **8(4)**, pp.684-694.
- [42] X. Chen, et al. (2020), "Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019", *Clin. Infect. Dis.*, **71(8)**, pp.1937-1942.
- [43] K. Revai, et al. (2009), "Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis

media", *Clin. Infect. Dis.*, **49**(2), pp.257-261.

[44] W.J. Doyle, et al. (2010), "The interleukin 6 -174 C/C genotype predicts greater rhinovirus illness", *J. Infect. Dis.*, **201**(2), pp.199-206.

[45] M. Keshavarz, et al. (2019), "Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population", *Virology Journal*, **16**(1), DOI: 10.1186/s12985-019-1187-8.

[46] F. Zehsaz, et al. (2015), "IL-10 G-1082A gene polymorphism and susceptibility to upper respiratory tract infection among endurance athletes", *J. Sports Med. Phys. Fitness*, **55**(1-2), pp.128-134.

[47] J.A. Patel, et al. (2006), "Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media", *Pediatrics*, **118**(6), pp.2273-2279.

[48] R. Minkelen, et al. (2007), "Haplotypes of IL1B, IL1RN, IL1R1, and IL1R2 and the risk of venous thrombosis", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**(6), pp.1486-1491.

[49] D.J. Brull, et al. (2001), "Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **21**(9), pp.1458-1463.

[50] S.C. Sanderson, et al. (2009), "Association between IL6 gene variants -174G>C and -572G>C and serum IL-6 levels: interactions with social position in the Whitehall II cohort", *Atherosclerosis*, **204**(2), pp.459-464.

[51] C.F. Terry, V. Loukaci, F.R. Green (2000), "Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation", *J. Biol. Chem.*, **275**(24), pp.18138-18144.

[52] J. Zuniga, et al. (2012), "Genetic variants associated with severe pneumonia in A/H1N1 influenza infection", *Eur. Respir. J.*, **39**(3), pp.604-610.

[53] S.C. Hoffmann, et al. (2002), "Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution", *Am. J. Transplant.*, **2**(6), pp.560-567.

[54] Y. Wu, Z. Feng, P. Li, Q. Yu (2020), "Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with Covid-19", *Clin. Chim. Acta.*, **509**, pp.220-223.

[55] E.M. Diaz, et al. (2021), "Relationship between the ABO blood group and Covid-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients", *Blood Transfus.*, **19**(1), pp.54-63.

[56] A. Abdollahi, et al. (2020), "The novel coronavirus SARS-CoV-2 vulnerability association with ABO/Rh blood types", *Iran J. Pathol.*, **15**(3), pp.156-160.

[57] R.L. Hoiland, et al. (2020), "The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in Covid-19", *Blood Adv.*, **4**(20), pp.4981-4989.

[58] S.C. Wu, et al. (2021), "The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A", *Blood Adv.*, **5**(5), pp.1305-1309.

[59] L. Cooling (2015), "Blood groups in infection and host susceptibility",

Clin. Microbiol. Rev., **28**(3), pp.801-870.

[60] N.H. Nguyen, et al. (2020), "The first cohort of the Covid-19 patients in Vietnam and the national response to the pandemic", *Int. J. Med. Sci.*, **17**(16), pp.2449-2453.

[61] D.T. Nguyen, et al. (2021), "Polymorphism of the *TMPRSS2* gene relating to Covid-19 susceptibility in Vietnamese population", *Academia Journal of Biology*, **43**(1), pp.119-128.

[62] E.S. Rosenberg, et al. (2020), "Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with Covid-19 in New York State", *JAMA*, **323**(24), pp.2493-2502.

[63] E. Maillart, et al. (2020), "A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient Covid-19 patient receiving hydroxychloroquine", *Infect. Dis. (Lond)*, **52**(9), pp.659-661.

[64] J.Y. Lee, et al. (2016), "Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis. Rheumatol.*, **68**(1), pp.184-190.

[65] X.J. He, et al. (2009), "Influence of *ABCB1* gene polymorphisms on the pharmacokinetics of azithromycin among healthy Chinese Han ethnic subjects", *Pharmacol. Rep.*, **61**(5), pp.843-850.

[66] The U.S. Food and Drug Administration (2021), *Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir (GS-5734™)*, 36pp.

[67] I.S. Mahmoud, et al. (2020), "SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention", *Biochimie*, **175**, pp.93-98.

[68] Y. Hou, et al. (2020), "New insights into genetic susceptibility of Covid-19: an ACE2 and *TMPRSS2* polymorphism analysis", *BMC Med.*, **18**(1), DOI: 10.1186/s12916-020-01673-z.

[69] B. Hu, S. Huang, L. Yin (2021), "The cytokine storm and Covid-19", *Journal of Medical Virology*, **93**(1), pp.250-256.

[70] B.N.V. Fernandez, et al. (2021), "Personalized health and the coronavirus vaccines - Do individual genetics matter?", *Bioessays*, **43**(9), DOI: 10.1002/bies.202100087.

[71] A. Synowiec, et al. (2021), "Identification of cellular factors required for SARS-CoV-2 replication", *Cells*, **10**(11), DOI: 10.3390/cells10113159.

[72] J.D. Trimarco, et al. (2021), "TMEM41B is a host factor required for the replication of diverse coronaviruses including SARS-CoV-2", *PLOS Pathog.*, **17**(5), DOI: 10.1371/journal.ppat.1009599.

[73] S. Zhang, J. Wang, G. Cheng (2021), "Protease cleavage of RNF20 facilitates coronavirus replication via stabilization of SREBP1", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **118**(37), DOI: 10.1073/pnas.2107108118.

[74] J.L. Casanova, H.C. Su, Covid Human Genetic Effort (2020), "A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection", *Cell*, **181**(6), pp.1194-1199.