

DẤU ẤN DI TRUYỀN TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH VẬN ĐỘNG VIÊN

PGS.TS.BS. Võ Tường Kha¹; Nguyễn Thùy Trang²

Tóm tắt: Hoạt động thể chất thường xuyên với cường độ thích hợp đã được chứng minh là một yếu tố trong việc ngăn ngừa, cải thiện các bệnh tim mạch ở các nhóm dân số khác nhau. Ngược lại, luyện tập thể dục, thể thao trong thời gian dài, quá sức và thiếu khoa học có thể gây ra các biến cố tim mạch như thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ. Tuy nhiên, việc đánh giá định lượng ảnh hưởng của việc tập thể dục, thể thao đối với sức khỏe tim mạch do sự tương tác bởi số lượng và cường độ bài tập thể dục, thể thao là rất khác nhau và hiện đang thiếu các đánh giá có hệ thống thông qua các dấu ấn sinh học hiệu quả, tin cậy.

Xuất phát từ tính cấp thiết này, chúng tôi phân tích, tổng hợp, cung cấp một cách có hệ thống các dấu ấn sinh học di truyền mới nhất liên quan đến các bệnh tim mạch của VĐV, đồng thời chỉ ra tiềm năng ứng dụng các dấu ấn sinh học di truyền này trong việc dự báo, sàng lọc chẩn đoán, tiên lượng, giám sát, can thiệp điều trị và dự phòng kịp thời đối với các VĐV có kiểu gene có nguy cơ cao về bệnh lý tim mạch có thể mắc phải trong hoạt động thể dục thể thao.

Từ khóa: dấu ấn di truyền, dấu ấn protein, hoạt động thể chất, bệnh lý tim mạch, vận động viên.

Abstract: Regular physical activity of appropriate intensity has been shown to be a factor in the prevention and improvement of cardiovascular diseases in different population groups. In contrast, long-term, excessive and unscientific physical activity can cause acute cardiovascular events such as myocardial ischemia, acute myocardial infarction, and stroke. However, the quantitative assessment of the effects of exercise and sport on cardiovascular health due to the interaction by the quantity and intensity of exercise and sport is very different and lacks of systematic evaluation methods through effective, reliable biomarkers.

Stemming from this urgency, we systematically analyze, synthesize, and provide the latest genetic biomarkers related to cardiovascular diseases of athletes, and at the same time indicate the potential applications of these genetic biomarkers in the prediction, screening, diagnosis, prognosis, monitoring, therapeutic intervention and timely prevention of cardiovascular disease in genotyped athletes at high risk, who may be suffered from during sports activities.

Keywords: genetic markers, protein markers, physical activity, cardiovascular disease, athletes.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hoạt động thể chất thường xuyên đã được chứng minh là một yếu tố độc lập tạo ra sự thích nghi sinh lý và trao đổi chất ổn định cho tế bào, mô và cơ quan, trong đó có hệ thống tim mạch. Tập luyện thể dục, thể thao (TDTT) có vai trò liên quan để duy trì, tăng cường sức khỏe, chống lão hóa, có tác dụng hữu ích trong việc ngăn ngừa nhiều bệnh mãn tính bao gồm bệnh lý tim mạch (cardiovascular disease - CVD), ở các nhóm dân số khác nhau. Duy trì hoạt động thể chất hằng ngày làm tăng tuổi thọ thêm 8–10 năm và ngăn ngừa được các bệnh mãn tính so với lối sống ít vận động. Tập luyện TDTT cường độ nhẹ, chẳng hạn như đi bộ nhanh giúp cải thiện kiểm

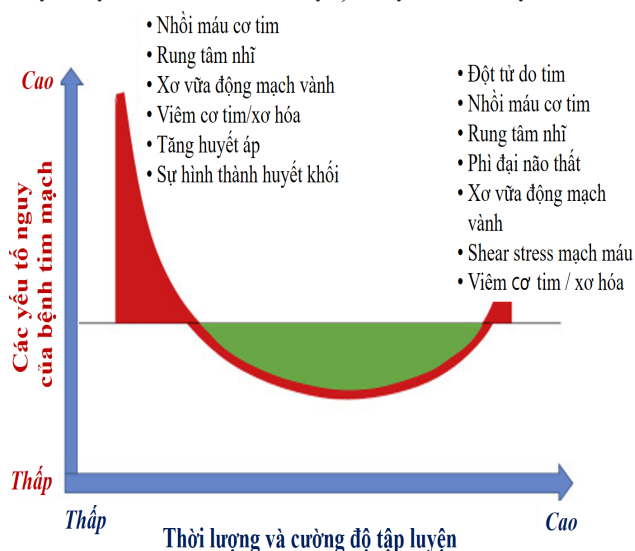
soát huyết áp ở những người bị tăng huyết áp, cải thiện một số thông số trao đổi chất và các yếu tố nguy cơ ở bệnh tiểu đường type II, có thể giúp kiểm soát tình trạng viêm mức độ thấp.

Ngược lại, theo WHO 2021 việc ít hoạt động thể chất là một yếu tố chính góp phần gây tử vong toàn cầu (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>). Ở nhóm đối tượng không hoạt động thể chất, khoảng 20% mắc ung thư ruột kết và ung thư vú, 6% bệnh tim mạch vành và khoảng 7% bệnh tiểu đường type II. Giảm hoạt động thể lực còn là yếu tố nguy cơ thúc đẩy sự phát triển của nhiều bệnh trong tương lai.

Mối liên hệ tích cực giữa hoạt động thể chất và CVD đã được chứng minh từ nghiên cứu trên

các đối tượng ở khu vực thành thị và nông thôn của 17 quốc gia (trong độ tuổi 35–70) và nghiên cứu của Trung Quốc (trong độ tuổi 30–79; trung bình là 51 tuổi), cho thấy giảm đáng kể nguy cơ xuất hiện và tỷ lệ tử vong của CVD trong thời gian theo dõi từ 4–7 năm. Trong một nghiên cứu đa quốc gia khác đã phân tích 130.843 đối tượng không có bệnh lý CVD và chỉ ra rằng hoạt động thể chất giúp giảm đáng kể nguy cơ mắc CVD và tỷ lệ tử vong ở cả các quốc gia có thu nhập cao, trung bình và thấp. Theo một tuyên bố khoa học của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) về các biến cố tim mạch cấp tính liên quan đến tập TDTT và khả năng thích ứng hậu quả biến cố này, cho thấy hoạt động thể chất quá mạnh, đặc biệt ở những người không khỏe mạnh, có thể làm tăng đáng kể nguy cơ các bệnh lý cấp tính tim mạch và đột tử ở những người nhạy cảm (Hình 1), đồng thời thúc đẩy vôi hóa động mạch vành, giải phóng các dấu ấn sinh học tim mạch, xơ hóa cơ tim và rung tâm nhĩ. Biomarkers di truyền ngày càng đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển các nghiên cứu cơ bản, có triển vọng cao sang các ứng dụng lâm sàng từ xét nghiệm chẩn đoán thường quy, ra quyết định dự báo, hướng dự phòng, chuẩn bị kế hoạch điều trị và tiên lượng.

Dấu ấn sinh học (Biomarkers) di truyền là một loại chỉ báo sinh học, được thu nhận từ các



Hình 1. Đường cong chữ J đảo ngược minh họa giữa mức độ hoạt động thể chất hoặc khối lượng/cường độ tập thể dục và các nguy cơ đối với các bệnh tim mạch

mẫu sinh học và có thể được định tính hoặc định lượng bằng các thiết bị xét nghiệm, thử nghiệm lâm sàng. Có nhiều loại Biomarkers di truyền khác nhau có thể được nhận diện người khỏe mạnh ngay từ lúc bào thai từ mẫu sinh học của bệnh nhân: Từ mẫu nước tiểu, máu, nước mắt, nước mũi, niêm mạc – dịch hầu họng, dịch não tủy, mẫu sinh thiết mô.

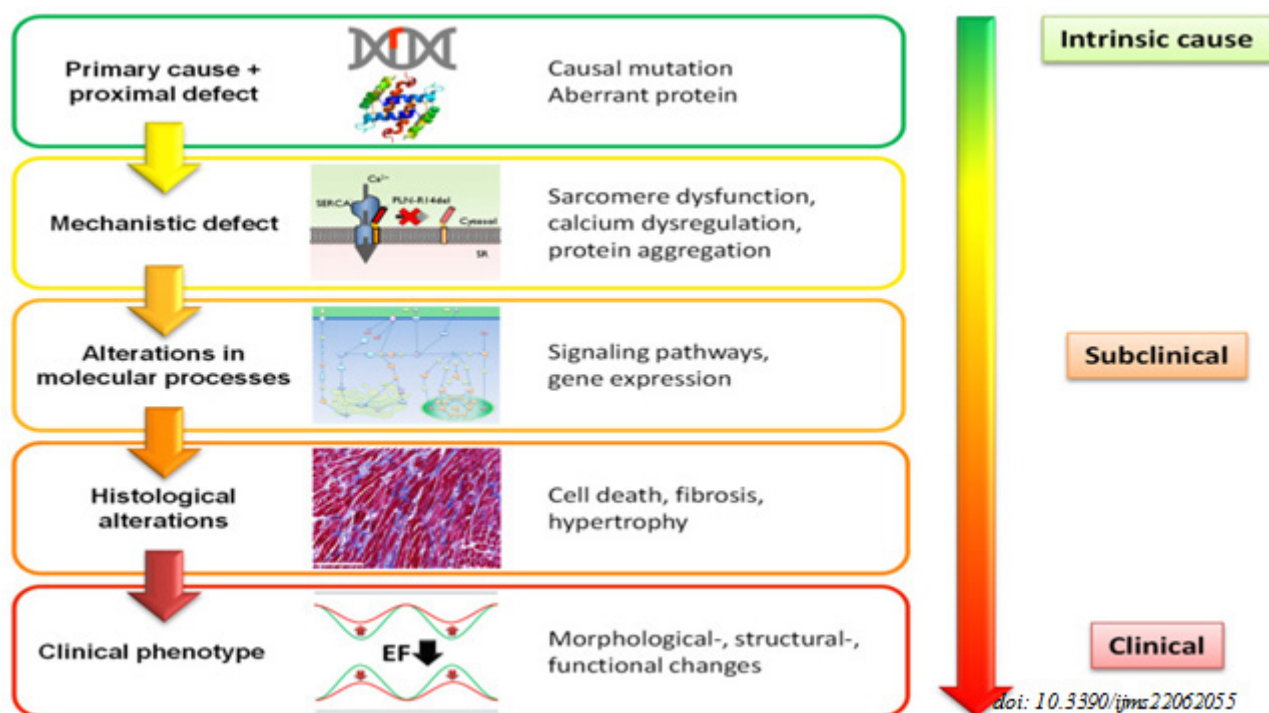
Bài viết này nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan về tầm quan trọng và các thành tựu nghiên cứu nổi bật về các Biomarkers di truyền liên quan đến các bệnh lý tim mạch. Bài viết cũng cung cấp các giá trị dự báo, phòng ngừa trong việc quản lý sức khỏe các VĐV và người tập luyện TDTT, góp phần cải thiện chất lượng giám sát y tế và các biện pháp phòng ngừa đối với các nguy cơ xuất hiện bất thường bệnh lý tim mạch liên quan đến tập luyện TDTT.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

* Dấu ấn di truyền trong chẩn đoán sớm nguy cơ các bệnh lý tim mạch

Việc phòng ngừa hiệu quả bệnh tim mạch phụ thuộc vào khả năng nhận biết những người có nguy cơ cao ở giai đoạn đầu của bệnh hoặc trước khi phát triển các biến cố bất lợi. Các nghiên cứu di truyền gần đây đã chỉ ra một số locus hoặc gen có liên quan với nguy cơ mắc bệnh CVD cao hơn. Một điểm khác biệt chính trong việc kiểm tra các Biomarkers di truyền so với các Biomarkers khác là các dấu ấn di truyền có mặt ngay từ khi sinh và có thể được xác định chắc chắn ngay cả trước khi sinh. Mặc dù chúng không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường, nhưng sự tương tác giữa gen và môi trường đôi khi có thể là nguyên nhân dẫn đến sự xuất hiện và phát triển của các trạng thái bệnh. Xét nghiệm di truyền các bệnh lý liên quan đến hệ thống tim mạch sẽ giúp sàng lọc, theo dõi một VĐV có điện tâm đồ bất thường hoặc tiền sử bệnh để xác định những VĐV có rối loạn di truyền về tim mạch có thể đe dọa tính mạng trong khi luyện tập và thi đấu TDTT.

Hiện nay, thông qua các Biomarkers di truyền (các gen nguy cơ) có thể giúp chẩn đoán hơn 40 bệnh tim mạch (Bảng 1). Những tiến bộ trong công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới đã giúp



Hình 2: Dấu ấn di truyền liên quan sức khỏe tim mạch và hoạt động thể chất

kiểm tra nhiều gen cùng lúc (Bảng 1), nhanh chóng với chi phí tương đối thấp, làm cho xét nghiệm di truyền các bệnh về tim trở nên phổ biến hơn. Có lẽ thách thức lớn nhất không phải là xác định trình tự thực tế của các gen tim mà là phân tích và giải thích chi tiết và toàn diện dữ liệu di truyền để xác định khả năng gây bệnh của các biến thể DNA được xác định và phát hiện nào có liên quan lâm sàng với kiểu hình bệnh tim mạch VĐV.

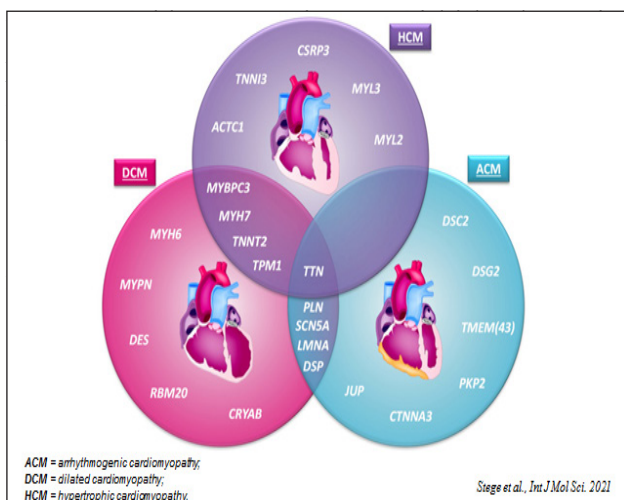
Hiểu được hồ sơ sức khỏe, đặc biệt di truyền liên quan đến các bệnh lý tim mạch ở mỗi VĐV là cực kỳ quan trọng trong việc sàng lọc, chẩn đoán, tiên lượng, điều trị và trong công tác huấn luyện, đào tạo. Việc luyện tập, thi đấu với cường độ và áp lực cao đã đưa nhóm đối tượng này thành những người có nguy cơ bị đột tử cao hơn so với các đối tượng khác. Tỷ lệ đột tử ở thanh niên từ 1–35 tuổi trong dân số chung là 1,3/100.000 cá thể, trong khi nghiên cứu gần đây về các cầu thủ bóng đá ở độ tuổi vị thành niên cho thấy tỷ lệ này cao hơn với 6,8/100 000. Các rối loạn di truyền cấu trúc và rối loạn nhịp tim chiếm một tỷ lệ quan trọng trong các trường hợp tử vong đột ngột này ở các VĐV trẻ. Các vấn đề về tim như phì đại thất trái, giãn buồng tim và kéo dài khoảng QT có thể

trùng lặp với các rối loạn di truyền trong ‘vùng xám’ và có thể bị hiểu sai là bệnh lý. Điều này sau đó có thể dẫn đến chẩn đoán không chính xác ở VĐV, không phù hợp với các môn thể thao và đánh giá quá mức không cần thiết của các thành viên trong gia đình. Như trong dân số nói chung, xét nghiệm di truyền tim ở các vận động viên có thể có lợi về mặt chẩn đoán, hướng dẫn các lựa chọn điều trị bao gồm các quyết định liên quan đến việc tham gia hoạt động TDTT và tiên lượng. Kết quả phân tích di truyền cũng có thể hữu ích cho việc dự báo, xác định những người thân có nguy cơ trong gia đình VĐV và bắt đầu các chiến lược phòng ngừa và giám sát lâm sàng thích hợp. Thiết lập chính xác kiểu hình lâm sàng của VĐV là điều cần thiết. Điều này bao gồm các cá nhân có tiền sử liên quan như ngất, gia đình có người đột tử, các bất thường trên điện tâm đồ, siêu âm tim và MRI tim... Xác định các dạng di truyền của các bệnh tim mạch, bao gồm bệnh lý kênh ion, bệnh cơ tim, bệnh động mạch chủ..., là một phần quan trọng của việc theo dõi, giám sát tim mạch thể thao trong tập luyện TDTT. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự phức tạp của xét nghiệm di truyền trong các bệnh tim mạch và vai trò của các nhà tư vấn di truyền.

Trong di truyền đơn gen, các tính trạng của cá thể được kiểm soát bởi một cặp alen và được truyền theo quy luật di truyền của Mendel. Vấn đề di truyền đơn gen ở các bệnh tim mạch thường là kiểu hình duy nhất, hoặc kèm theo tổn thương tim mạch. Đến nay có hơn 100 loại bệnh tim mạch liên quan di truyền đơn gen khác nhau. Về mặt lâm sàng, di truyền đơn gen ở các bệnh tim mạch thường phổ biến nhất bao gồm bệnh cơ tim (bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim thất phải loạn nhịp, bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim chuyển hóa), bệnh kênh ion tim (hội chứng QT dài, hội chứng QT ngắn, hội chứng Brugada, nhịp nhanh thất đa dạng nhạy cảm với catecholamine, rối loạn nhịp và rối loạn dẫn truyền của tim), tăng huyết áp di truyền đơn nguyên (hội chứng Liddle, hội chứng Gordon, thừa mineralocorticoid, kháng glucocorticoid toàn thân, tăng sản thượng thận bẩm sinh, cường aldosteron có tính chất gia đình, u bạch cầu), bệnh động mạch chủ di truyền (hội chứng Marfan và các hội chứng khác có kiểu hình tương tự, phình và bóc tách động mạch chủ ngực có tính gia đình, hội chứng Ehlers-Danlos), tăng áp động mạch phổi, tăng huyết khối di truyền, tăng cholesterol máu gia đình, và hơn 20 bệnh khác (bảng 1). Mặc dù tỷ lệ mắc hầu hết các bệnh tim mạch đơn nguyên không cao nhưng với dân số 1,33 tỷ người, thì Trung Quốc có gần 7 triệu người mắc bệnh tăng lipid máu gia đình, gần 700.000 người bị tăng huyết áp đơn

Trước đây, các bệnh tim mạch đơn nguyên chỉ có thể được chẩn đoán bằng các phương pháp xét nghiệm lâm sàng truyền thống, như xét nghiệm máu để tìm dấu hiệu sinh hóa, theo dõi điện tâm đồ, chẩn đoán hình ảnh... Những phương pháp này đóng một vai trò không thể thay thế trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh, nhưng chúng đều là những phương pháp xét nghiệm “sau triệu chứng”. Nói cách khác, chỉ sau khi bệnh nhân biểu hiện ra kiểu hình lâm sàng tương ứng, thì các chẩn đoán cận lâm sàng này mới biểu hiện kết quả dương tính, dẫn đến việc chẩn đoán và điều trị bệnh thường bị chậm trễ. Điều này đặc biệt bi thảm đối với những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng khởi phát sớm là đột tử, có thể xảy ra với bệnh cơ tim phì đại, các bệnh về kênh ion tim, ... Với việc hoàn thành giải trình tự gen của “Dự án Bộ gen người” và sự tiến bộ của công nghệ phát hiện gen, mô hình y học chính xác dần dần được áp dụng vào thực hành lâm sàng. Một trong những nguyên nhân gây nên các bệnh tim mạch đơn gen nêu trên đã được xác định liên quan đến sự bất thường ở các gen gây bệnh cụ thể (bảng 1). Hầu hết các trường hợp bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim thất phải loạn nhịp, hội chứng QT dài, nhịp nhanh thất đa hình catecholaminergic, hội chứng xoang bệnh di truyền, hội chứng Liddle, hội chứng Gordon, hội chứng Marfan, hội chứng Ehlers-Danlos, tăng áp phổi di truyền hoặc vô căn, bệnh tăng ưa chảy máu di truyền và tăng cholesterol máu... có tính gia đình, có thể là nguyên nhân của các đột biến gây bệnh trên các gen tương ứng và được phát hiện sàng lọc thông qua giải trình tự gen. Do đó, chẩn đoán dựa trên thông tin di truyền hiện nay là phương pháp sớm nhất để xác định các bệnh lý tim mạch đơn gen. Thông tin di truyền của những bệnh này là bẩm sinh, và chẩn đoán di truyền có lợi thế rất lớn là chẩn đoán “tiền triệu chứng”.

Biomarkers được quy định bởi các alen trong cấu trúc di truyền từ lúc bào thai đã được chỉ ra tại Bảng 1, là bằng chứng lâm sàng liên quan gen và tần suất đột biến ở các bệnh tim mạch phổ biến. Kết quả khảo sát này mở ra tiềm năng tầm soát, dự báo các bệnh lý tim mạch có thể mắc phải ở



Hình 3: Dấu ấn di truyền liên quan bệnh lý tim mạch VĐV

Bảng 1. Bảng chứng lâm sàng liên quan gen và tần suất đột biến ở các bệnh tim mạch phổ biến

Bệnh tim mạch	Tỷ lệ phổ biến	Các gen gây bệnh dựa trên bằng chứng lâm sàng	Tỷ lệ đột biến
Bệnh cơ tim			
Bệnh cơ tim phì đại	80/100,000	<i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, PLN, FLNC, GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR, GAA</i>	60%–70%
Bệnh cơ tim loạn nhịp thất phải	20–50 /100,000	<i>PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43</i>	60%
Bệnh cơ tim giãn nở có tính chất gia đình	19–36.5 /100,000	<i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, DSP, TTN, LMNA, MYH6, MYPN, RBM20, SCN5A, ANKRD1, RAF1, DES, DMD</i>	40%
Bệnh cơ tim chuyển hóa			
Bệnh dự trữ glycogen	25/100,000	<i>GYS1, GAA, LAMP2, AGL, GBE1, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PRKAG2</i>	Không rõ
Các bệnh chuyển hóa oxy hóa axit béo	Không rõ	<i>SLC22A5, CPT1A, SLC25A20, CPT2, VLCAD, HADHA, ACADM, ETFA, ETFB, ETFDH</i>	Không rõ
Các bệnh lưu trữ Mucopolysaccharide	Không rõ	<i>IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, ARSB, GUSB</i>	Không rõ
Bệnh lưu trữ Lysosome	Không rõ	<i>GBA, GLA, GLB1, HEXB, GNPTAB, GNPTAB, GNPTG</i>	Không rõ
Các bệnh về rối loạn ty thể	Không rõ	<i>SURF1, mtDNAb, mtDNAb, mtDNAb, mtDNAb, TAZ, AGK</i>	Không rõ
Các bệnh chuyển hóa axit hữu cơ và peroxit	Không rõ	<i>FAH, AGXT, GRHPR, HOGA1, PCCA, PCCB, MLYCD, PHYH</i>	Không rõ
Các bệnh về kênh ion tim			
Hội chứng QT dài	50/100,000	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, CALM1, CALM2</i>	>75%
Hội chứng QT ngắn		<i>KCNH2</i>	20%
Hội chứng Brugada	50/100,000	<i>SCN5A</i>	10%–15%
Catecholaminergic đa hình	10/100,000	<i>RYR2, CASQ2</i>	60%–70%
Nhịp nhanh thất			
Hội chứng nút xoang có tính di truyền	Không rõ	<i>SCN5A, HCN4, MYH6, GNB2</i>	100%
Các bệnh bất thường dẫn truyền tim	Không rõ	<i>SCN5A, SCN1B, TRPM4, LMNA, NKX2-5, DES</i>	50%
Tăng huyết áp di truyền đơn nguyên			
Hội chứng Liddle	Không rõ	<i>SCNN1B, SCNN1G</i>	100%
Hội chứng Gordon	Không rõ	<i>WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3</i>	89%
Hội chứng thừa mineralocorticoid rõ ràng	Không rõ	<i>HSD11B2</i>	Không rõ
Hội chứng kháng glucocorticoid	Không rõ	<i>NR3C1</i>	Không rõ
Tăng sản thượng thận bẩm sinh	Không rõ	<i>CYP11B1, CYP17A1</i>	Không rõ
Hội chứng tăng aldosteron có tính gia đình	Không rõ	<i>CYP11B2/CYP11B1, CLCN2, KCNJ5, CACNA1H</i>	Không rõ
Hội chứng Pheochromocytoma / paraganglioma	Không rõ	<i>VHL, RET, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, EPAS1, SDHA, FH, SDHAF2</i>	40%–55%
Bệnh động mạch chủ di truyền			
Hội chứng Marfan	6.5–20.0/100,000	<i>FBN1, TGFBRI, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SKI</i>	70%–93%
Phình động mạch chủ ngực và bóc tách	Không rõ	<i>ACTA2, FBN1, MYH11, MYLK, SMAD3, TGFBRI, TGFB2, PRKG1, LOX, COL3A1, TGFB2, TGFB3</i>	20%–25%
Hội chứng Ehlers-Danlos	Không rõ	<i>COL3A1</i>	90%
Tăng huyết áp động mạch phổi	1.5–2.0/100,000	<i>BMPR2, BMPR1B, CAV1, KCNK3, SMAD9, ACVRL1, ENG, EIF2AK4</i>	>90%
Tăng huyết áp di truyền	400/100,000	<i>ROS1, SERPINC1, FVL</i> đột biến ở gen <i>F5</i> , <i>PT20210A</i> đột biến ở gen <i>F2</i>	70%–80%
Tăng cholesterol máu có tính gia đình	410–500/100,000	<i>LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1</i>	92%–95%