

PNT - Di truyền ung thư

Friday, August 28, 2020 15:30



Di-truyen-u
ng-thu



Di-truyen-u
ng-thu.doc

DI TRUYỀN UNG THƯ

DÀN BÀI

- I. Đại cương về ung thư
- II. Các nguyên nhân gây ung thư do di truyền
- III. Ung thư "cá thể" hay ung thư do đột biến mới
- IV. Các loại ung thư có tính gia đình thường gặp
- V. Chẩn đoán và tham vấn di truyền

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ

1. Ung thư là gì

Ung thư là hiện tượng tế bào phân chia vô tổ chức, phát triển thành khối u tại chỗ sau đó di căn đến các vị trí thứ phát khác.

Ung thư là một bệnh lý đa yếu tố, trong đó phải kể đến các yếu tố di truyền, môi trường, y khoa, lối sống.

Trong bài này, “đột biến” dùng để nói đến sự thay đổi trên chuỗi ADN của một gen xác định. Dù là ung thư do đột biến mới trên TB sinh dưỡng, hay ung thư xuất hiện nhiều lần trong cùng một gia đình, **ung thư là một bệnh di truyền** (genetic disease).

2. Cơ chế

Từ tổn thương ban đầu là đột biến gen hoặc bất thường nhiễm sắc thể, các gen liên quan đến ung thư (các gen liên quan đến quá trình phát triển, tăng sinh tế bào, điều hòa sự chết chương trình của tế bào) không còn đảm bảo hoạt động bình thường nữa. Hậu quả là các tế bào sinh dưỡng mất khả năng kiểm soát phân bào, tăng sinh quá nhanh hoặc vô hạn, phá vỡ màng đáy, mất đáp ứng với các tín hiệu điều hòa, mất khả năng gắn kết với các tế bào khác, rơi vào tuần hoàn và di căn đến các vị trí khác trong cơ thể.

***Tiến triển của ung thư:** trong quá trình tiến triển, khối ung thư tích tụ nhiều hư hại gen và NST khác, gây nhiều hậu quả nghiêm trọng như tăng phân bố mạch vùng ung thư, thay đổi các tính chất bám dính của tế bào... dẫn đến khối ung thư ngày càng phát triển và di căn.*

Phóng đại gen

Một hiện tượng thường quan sát thấy trong nhiều loại ung thư là một đoạn NST được phóng đại nhiều lần, trong đoạn này chúng ta tìm thấy nhiều tiền gen sinh ung. Ví dụ, gen NMYC có thể được phóng đại tới 200 lần trong ung thư nguyên bào thần kinh.

Đoạn NST được phóng đại có thể được quan sát thấy như một băng trên NST có độ dài bất thường, hoặc có thêm một chromosome rất nhỏ trong bộ NST thể. Cơ chế của hiện tượng phóng đại gen hiện nay chưa được làm rõ.

Tế bào mầm ung thư: Khi dòng tế bào ung thư đầu tiên mang tính không ổn định bộ gen (vì có đột biến trong bộ máy phát hiện và sửa lỗi ADN, đột biến ảnh hưởng cơ chế phân chia bình thường của NST...), dòng tế bào này gọi là tế bào mầm ung thư, là một nguồn sản sinh nhiều dòng thứ phát. Các dòng thứ phát có thể tồn tại song song trong một khối u và mang nhiều loại đột biến hay bất thường NST khác nhau.

3. Tần suất

Ung thư là một trong những nhóm bệnh thường gặp nhất và nặng nhất gặp trong y khoa. Ở các nước phát triển, ung thư xuất hiện ở trên 1/3 dân số, chiếm 20% các nguyên nhân tử vong, và chiếm 10% tổng chi phí Y tế nói chung.

Chỉ khoảng 10% các loại ung thư là di truyền (ung thư gia đình).

II. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY UNG THƯ DO DI TRUYỀN

1. Nguyên nhân di truyền của ung thư

Gen liên quan đến ung thư thuộc hai loại : Gen sinh ung hay gen ức chế ung. Gen ức chế ung lại có hai loại: gen giữ cổng và gen bảo vệ. Các gen liên quan đến ung thư có tần suất không cao hơn các gen bình thường, nhưng mỗi đột biến của các gen này đều có khả năng đưa đến sự phát triển của một khối u. Hình 1 minh họa các cơ chế chính có thể đưa đến ung thư.

Gen sinh ung (oncogene)

Là một allele đột biến của tiền gen sinh ung (proto-oncogene). Tiền gen sinh ung vốn là một loại gen bình thường, có chức năng quan trọng trong sinh trưởng và sinh tồn của tế bào. Nhóm gen này gồm các gen tổng hợp tín hiệu tăng sinh tế bào, tổng hợp các protein quyết định quá trình chết chương trình của tế bào, tổng hợp các yếu tố sao mã cho các gen tăng sinh tế bào.

Gien ức chế ung

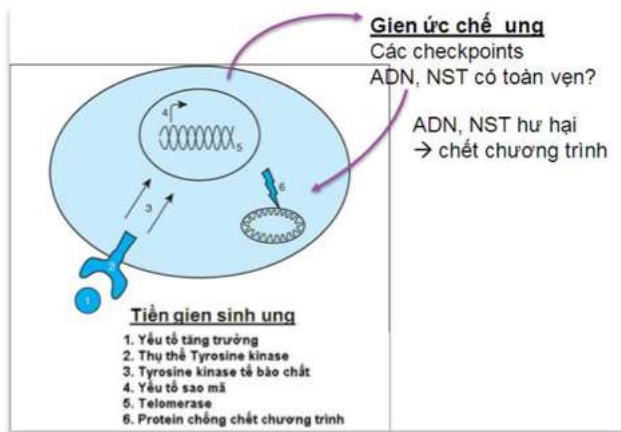
- *Gien giữ cổng (gatekeeper)*

Là gen kiểm soát sự tăng sinh của tế bào tại các điểm kiểm soát (checkpoint) của chu trình tế bào, cho phép tế bào hoặc đi vào phân chia hoặc phải chết chương trình tùy vào nhu cầu phát triển bình thường của mô và tình trạng "khỏe mạnh" của tế bào. Khi các gen này không hoàn thành nhiệm vụ, các tế bào sẽ tăng sinh nhiều, tích tụ và phát triển thành khối ung thư.

- **Gien bảo vệ (caretaker)**

Bảo vệ sự toàn vẹn của bộ gen. Nhóm gen này gồm các gen tổng hợp các protein phát hiện và sửa chữa các đột biến, các protein điều hòa quá trình phân chia nhiễm sắc thể trong nguyên phân, các protein thuộc quá trình chết chương trình của tế bào. Khi các gen bảo vệ không hoạt động tốt, các đột biến tích tụ ngày càng nhiều trong các gen sinh ung và gen giữ cổng, sẽ đưa đến phát triển ung thư.

Gien ARN: trong bộ gien người có nhiều gien không mã hoá cho protein, mà hoạt động dưới dạng các phân tử ARN nhỏ (microRNAs hay miRNAs), có chức năng điều hòa sao mã của các gien khác. Khi các miRNA điều hòa sao mã của một tiền gien sinh ung bị rối loạn gây tăng sao mã của gien này, cơ chế sinh ung cũng tương tự như đột biến tăng chức năng của tiền gien sinh ung.



Hình 35: Các cơ chế gây ung thư

2. Ung thư có tính gia đình

Ung thư có tính gia đình có các đặc điểm sau:

a. Trên bệnh nhân

- Nhiều khối u nguyên phát trên cùng một cơ quan
- Nhiều khối u nguyên phát trên các cơ quan khác nhau
- Có khối u ở cả hai bên với các cơ quan chẵn
- Ung thư đa ổ
- Tuổi phát hiện sớm hơn bình thường
- Khối u có đặc điểm mô học hiếm
- Ung thư ở phái ít mắc bệnh (ví dụ: ung thư vú ở nam)
- Ung thư kết hợp với các đặc điểm bệnh di truyền khác
- Ung thư kết hợp với các dị tật bẩm sinh
- Ung thư trên nền các tổn thương tiền ung di truyền
- Ung thư kết hợp với bệnh hiếm
- Ung thư kết hợp với tổn thương có liên quan đến nhạy cảm hơn với ung thư (ví dụ các bệnh da di truyền)

Trên gia đình bệnh nhân

- 1 người thân liên hệ độ I¹ có cùng loại ung thư hay một ung thư khác liên quan
- 2 người thân liên hệ độ I với ung thư ở cùng vị trí
- 2 người thân liên hệ độ I với ung thư có liên quan
- 2 người thân liên hệ độ I với ung thư được biết có tính gia đình
- 2 người thân liên hệ độ I với các ung thư hiếm
- 3 người thân thuộc 2 thế hệ khác nhau có ung thư cùng vị trí hay ung thư khác có liên quan.

Có khoảng 50 hội chứng ung thư có tính gia đình rất cao (người trong cùng gia đình có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nhiều so với dân số chung).

¹ Cha mẹ, con, anh chị em ruột

Có khoảng 100 bệnh di truyền mendel gây tăng khả năng xuất hiện ung thư ở những cá thể mắc bệnh.

Có những dạng ung thư tuy không biểu hiện kiểu di truyền mendel trong gia đình, nhưng thân nhân cấp độ I vẫn có tần suất xuất hiện ung thư cao hơn dân số chung. Giả thiết được đặt ra là ngoài cơ địa di truyền, đây còn là kết quả của yếu tố môi trường sống.

3. Ung thư gia đình do đột biến gen sinh ung

Ví dụ gen sinh ung được kích hoạt trong ung thư gia đình: **Gen RET trong bệnh U đa tuyến nội tiết type 2** bị đột biến gây tăng chức năng (thụ thể bị kích hoạt thường xuyên ngay cả khi không có chất gắn). Cá thể được di truyền allele đột biến này sẽ có 60% khả năng trong cuộc đời phát triển ung thư tủy tuyến giáp (medullary carcinoma of the thyroid) và có thể kèm một số loại u khác.

4. Ung thư gia đình do đột biến gen ức chế ung

Trong trường hợp ung thư có tính gia đình, do di truyền từ cha hoặc mẹ, mỗi TB của cá thể đều mang sẵn một đột biến của một gen ức chế ung (tình trạng dị hợp). Một đột biến thứ hai mắc phải trong quá trình sống của cá thể là đủ cho sự xuất hiện của ung thư, vì khi đó cá thể là đồng hợp lặn, cả hai allele đều không hoạt động. Cơ chế này được gọi là Sự mất dị hợp (LOH : Loss of heterozygosity).

Cách giải thích này được giả thiết từ những năm 1960, trong trường hợp u nguyên bào võng mạc (retinoblastoma) xuất hiện rất sớm ở trẻ em. **U nguyên bào võng mạc** là một ung thư hiếm gặp (1:20000) của võng mạc, thường gặp ở trẻ em. Khoảng 40% các trường hợp U nguyên bào võng mạc có tính gia đình, trong đó có các cá thể nhận một đột biến của gen **RBI** từ cha hoặc mẹ. Do số lượng của nguyên bào võng mạc rất lớn và tốc độ tăng sinh tế bào cao, nên trong số 10^6 nguyên bào võng mạc, khả năng có thêm một đột biến thứ hai là rất cao. Do đó, bệnh lý này có hình thái cây gia hệ rất giống di truyền trội NST thường. Và trong nhiều trường hợp, bệnh nhân có thể có nhiều hơn một khối u, có thể ở cả hai mắt và có thể tái phát sau mổ. Các trường hợp u nguyên bào võng mạc không gia đình đòi hỏi có hai đột biến trên cùng một tế bào, nên thường u xuất hiện trễ hơn, chỉ ở một mắt, chỉ một khối u, và không tái phát.

Hội chứng Li-Fraumeni là một bệnh cảnh gia đình mắc phải nhiều loại ung thư đủ dạng (ung thư xương, mô mềm, vú, não, máu...). Các thành viên có mang một đột biến gen **TP53**, một gen rất quan trọng trong việc phát hiện các hư hại của ADN, khiến TB có ADN hư hại ngưng phân chia và đi vào chết chương trình. Khi cả hai allele này đều bất hoạt, TB có ADN hư hại tiếp tục sống và phân chia không ngừng. Vì vậy, gen **TP53** được xem là một gen "giữ cửa".

III. UNG THƯ CÁ THỂ HAY UNG THƯ DO ĐỘT BIẾN MỚI

1. Ung thư do đột biến tiền gen sinh ung

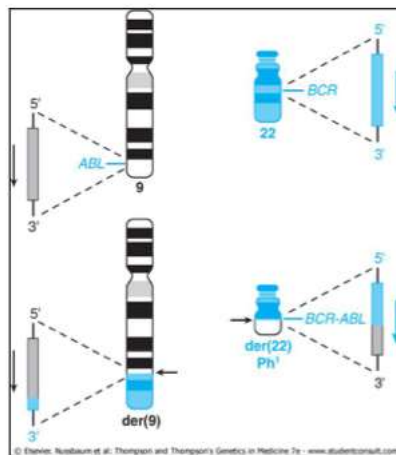
Một đột biến trong chuỗi ADN của tiền gen sinh ung (hoặc một bất thường NST) sẽ có thể kích hoạt gen này tăng biểu hiện, biến thành gen sinh ung, gây tăng sinh tế bào không kiểm soát hoặc ức chế quá trình chết chương trình của tế bào.

2. Ví dụ tiền gen sinh ung được kích hoạt trong ung thư mới

Proto-oncogene RAS mã hóa một *G protein*, khi gắn kết với chất *GTP* có chức năng kích thích tăng sinh tế bào. *Oncogen RAS* chỉ mang đột biến 1 nucleotide, nhưng protein đột biến này được kích thích thường xuyên ngay cả khi không gắn kết với *GTP*, hậu quả là tín hiệu tăng sinh tế bào được phát liên tục. Gen *RAS* đột biến được tìm thấy trong nhiều loại ung thư, đặc biệt là ung thư bàng quang. Ngoài gen *RAS*, hiện có khoảng 50 tiền gen sinh ung khác được biết, chủ yếu gặp trong các trường hợp ung thư do đột biến mới

Trong nhiều loại ung thư máu, lymphôm, sự kích hoạt tiền gen sinh ung thành gen sinh ung là kết quả của bất thường NST, thường gặp nhất là chuyển đoạn.

Ví dụ thường được nhắc đến nhất là chuyển đoạn t(9;22) trong ung thư máu mạn tính dòng tủy (Hình 36). Trên NST 22 chuyển đoạn (NST Philadelphia / Ph¹), phần đầu của gen *BCL* kết hợp với phần cuối của gen *ABL*. Gen *ABL* là một tiền gen sinh ung, bình thường nằm trên NST 9, hoạt động tyrosine kinase kích thích tăng sinh TB. Chuyển đoạn NST nói trên dẫn đến sự hòa nhập hai gen, tạo thành một protein lai, với hoạt động tyrosine kinase tăng rõ rệt, thúc đẩy sự phân bào không kiểm soát. Đây là sự kiện khởi phát bệnh ung thư máu mạn tính. Imatinib là một thuốc mới có hiệu quả cao trong điều trị thể ung thư này, có cơ chế tác dụng là ức chế hoạt động tyrosine kinase nói trên.



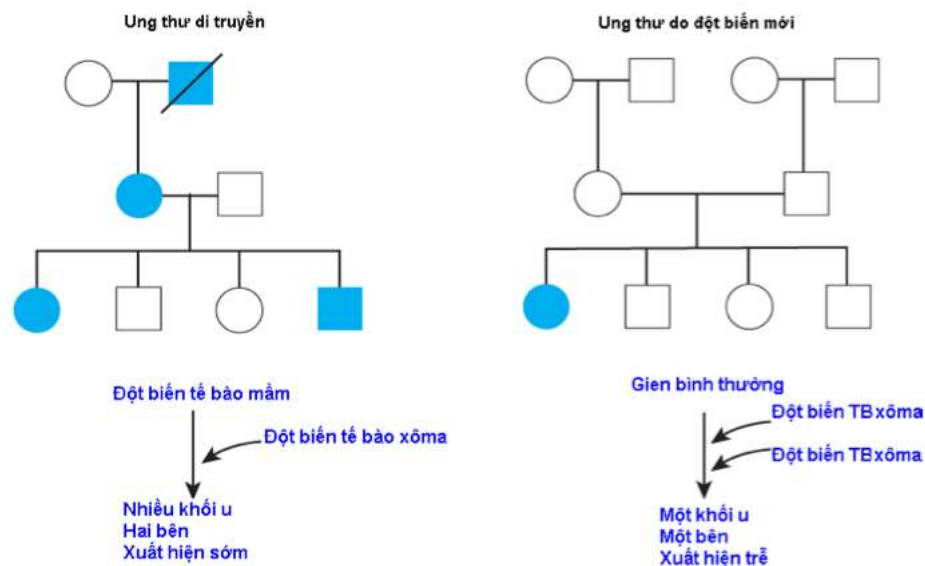
Hình 36: Chuyển đoạn t(9;22) và NST Philadelphia

Trong phần lớn các trường hợp lymphôm Burkitt (một loại u lympho của xương hàm), proto-oncogen MYC bị chuyển đoạn từ vị trí bình thường trên NST 8q24 sang NST 14q32, gần vùng điều hòa của một số gen immunoglobulin. Sự kiện này làm tăng cao biểu hiện của gen MYC, kéo theo sự tăng sinh tế bào không kiểm soát.

Đột biến gen mã hóa telomerase, khiến enzyme này tăng chức năng và bảo tồn được độ dài các đầu tận NST, sẽ khiến các tế bào này có thể được phân chia mãi không ngừng. Đột biến này ít khi được quan sát thấy là sự kiện gây khởi phát ung thư, nhưng hay gặp trong các khối u tiến triển như một cơ chế làm trầm trọng thêm tiến triển bệnh.

3. Ung thư do đột biến mới của gen ức chế ung

Trong ung thư do đột biến mới của gen ức chế ung, hai đột biến mới sẽ làm bất hoạt cả hai allele của gen này, do đó tần suất xuất hiện ung thư thấp hơn so với ung thư có tính gia đình (Hình 37). Gen TP53 và RB1 là hai gen ức chế ung thường phát hiện thấy mất chức năng trong nhiều loại ung thư mới, không có tính gia đình.



© Elsevier, Nussbaum et al: Thompson and Thompson's Genetics in Medicine 7e - www.studentconsult.com

Hình 37: Ung thư gia đình và ung thư do đột biến mới

IV. CÁC LOẠI UNG THƯ CÓ TÍNH GIA ĐÌNH THƯỜNG GẶP

1. Ung thư vú

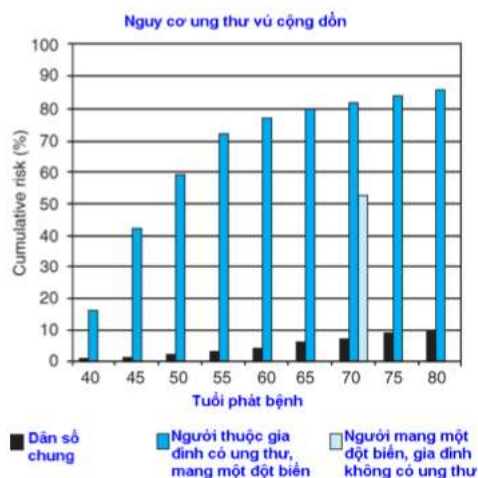
a. Ung thư vú gia đình và gen *BRCA1* và *BRCA2*.

Ung thư vú là loại ung thư rất thường gặp. Tần suất mắc ung thư vú ở phụ nữ Bắc Mỹ và Châu Âu lên đến 9%. Từ lâu, ung thư vú đã được xem là có tính di truyền rất cao, vì nguy cơ mắc bệnh của người có liên hệ độ I với bệnh nhân cao gấp 3 lần dân số chung (và cao gấp 10 lần nếu có ≥ 2 người thân liên hệ độ I mắc bệnh).

Ung thư vú gia đình khác với ung thư vú không có yếu tố gia đình ở các đặc điểm: tuổi phát bệnh sớm hơn, nhiều cá thể bị bệnh trong gia đình, thường gặp ung thư cả hai vú, và tăng tần suất ung thư khác (ví dụ ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến).

Khoảng 1/2 các trường hợp ung thư vú gia đình có bất thường gen *BRCA1*, và 1/3 có bất thường gen *BRCA2*. Nếu test các trường hợp ung thư vú nói chung sẽ tìm được bất thường của một trong hai gen này trong khoảng 5% trường hợp. Hai gen này mã hoá cho các protein nằm trong phức hợp phát hiện sự đứt gãy ADN.

Nếu một phụ nữ trong gia đình trên mang đột biến một trong hai gen trên ở trạng thái dị hợp, nguy cơ xuất hiện ung thư vú cộng dồn do LOH là 80% tính đến tuổi 70. Tuy nhiên nếu một phụ nữ trong mang đột biến một trong hai gen trên ở trạng thái dị hợp, nhưng gia đình không có ca bệnh khác, nguy cơ này chỉ là 45 - 60%, gợi ý có một phần tác động của yếu tố môi trường (Hình 38).



Hình 38: Nguy cơ ung thư vú

b. Ung thư vú do đột biến mới

Mất biểu hiện gen BRCA1 và BRCA2 do các bất thường NST, cùng với nhiều bất thường các locus khác (1p, 3p, 11p, 13q, 16q, 17p) thường quan sát thấy trong các trường hợp ung thư vú không có tính gia đình. Đột biến một allele của BRCA1 hoặc BRCA2 có thể kết hợp với một số cơ chế khác gây giảm nặng chức năng hai gen này và ung thư vú xuất hiện.

2. Ung thư đại tràng

a. Đại cương

Chiếm khoảng 15% tất cả các loại ung thư, ung thư đại tràng là một trong các loại ung thư thường gặp nhất.

Ung thư đại tràng gia đình có hình thái cây gia hệ tương tự di truyền trội NST thường.

b. Ung thư đại tràng polyp gia đình

Gen APC chịu trách nhiệm kích hoạt sự thoái biến của protein beta-catenin. Khi gen này bị bất hoạt, beta-catenin tích tụ nhiều trong tế bào chất sẽ xâm nhập nhân và sẽ kích hoạt nhiều gen gây tăng sinh tế bào, trong số đó có gen MYC. Cá thể mang một đột biến gen APC sẽ có rất nhiều polyp trong lòng đại tràng, và trong hầu hết các trường hợp, đột biến thứ hai sẽ xảy ra và các polyp sẽ hóa ác tính. Do đó các cá thể này cần được tầm soát bệnh thường xuyên. Cắt toàn bộ đại tràng là một biện pháp ngăn ngừa sự xuất hiện của ung thư trong trường hợp này.

c. Ung thư đại tràng không polyp gia đình

(Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer HNPCC). Chiếm khoảng 2 - 4% các loại ung thư đại tràng. Các cá thể trong gia đình nếu đã có một đột biến, sự xuất hiện đột biến thứ hai gây mất dị hợp một trong các gen MLH, MSH2 và MSH6 (chức năng sửa chữa ADN hư hại) sẽ kéo theo sự xuất hiện của ung thư. Ngoài ra còn một số gen khác liên quan đến dạng ung thư này nhưng với tần suất rất thấp.

d. Ung thư đại tràng không có tính gia đình

Các gen liên quan đến ung thư đại tràng (có polyp và không polyp) cũng có thể xuất hiện hai đột biến mới.

3. Hội chứng mất ổn định NST

Một số các gen quan trọng trong quá trình tự sao ADN và các enzyme sửa chữa hư hại ADN được phát hiện là nguyên nhân của các hội chứng mất ổn định NST.

Các hội chứng này có biểu hiện là sự tích tụ nhiều đột biến gen và bất thường NST, tăng nguy cơ xuất hiện nhiều loại ung thư, có hình thái di truyền trên cây gia hệ giống di truyền lặn NST thường. Ví dụ: thiếu máu Fanconi, hội chứng Bloom.

V. CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN VÀ THAM VẤN DI TRUYỀN

1. Xét nghiệm gen BRCA1 và BRCA2 trong ung thư vú

Giải trình tự gen tìm đột biến: Do hai gen nói trên có chuỗi khá dài, việc giải trình tự tốn kém nhiều. Do đó, việc cân nhắc có thực hiện xét nghiệm này hay không phụ thuộc nhiều yếu tố.

Tầm soát cho dân số chung: Tần suất đột biến hai gen nói trên rất thấp trong dân số chung, và chỉ chiếm khoảng 5% tổng số bệnh nhân ung thư vú. Do đó, xét nghiệm đại trà tìm đột biến hai gen này là không cần thiết.

Cho bệnh nhân ung thư vú:

Khi bệnh nhân ung thư vú là nữ, chúng ta khuyên làm xét nghiệm giải trình tự hai gen BRCA1 và BRCA2 trong các trường hợp bệnh nhân có tiền sử gia đình ung thư vú, tuổi phát bệnh sớm (trước 50 tuổi), độ biểu hiện thụ thể Estrogen và của oncogene HER2 tăng cao trên mẫu sinh thiết khối u (hai marker này thường tăng biểu hiện trong ung thư vú có đột biến hai gen trên trong TB mầm). Nếu phát hiện thấy đột biến, ngoài việc cung cấp thông tin cần thiết cho tham vấn di truyền các cá thể khác trong gia đình, BN nữ này có thể được xử trí cắt toàn bộ vú để dự phòng.

Ung thư vú ở nam rất hiếm, và nếu xuất hiện thì trong 16% trường hợp có đột biến, phần lớn là gen BRCA2. Do đó xét nghiệm giải trình tự hai gen trên được chỉ định trong mọi trường hợp ung thư vú ở nam.

2. Xét nghiệm cho HNPCC

Chỉ khoảng 4% các bệnh nhân ung thư đại tràng có đột biến trên các gen MLH1, MSH2 và MSH6. Do đó, xét nghiệm giải trình tự tìm đột biến các gen trên không được thực hiện rộng rãi trên tất cả các bệnh nhân ung thư đại tràng, mà được chỉ định khi có các yếu tố: tuổi khởi phát sớm (trước 50 tuổi), khối u nằm ở đoạn gần của đại tràng, bản thân đã từng bị ung thư đại tràng hoặc một loại ung thư khác, tiền sử gia đình ung thư đại tràng, xét nghiệm di truyền tế bào (nhiễm sắc thể đồ) thấy nhiều bất thường, nhuộm hóa mô miễn dịch khối u thấy giảm hoặc mất biểu hiện các protein của gen MLH1, MSH2 và MSH6.

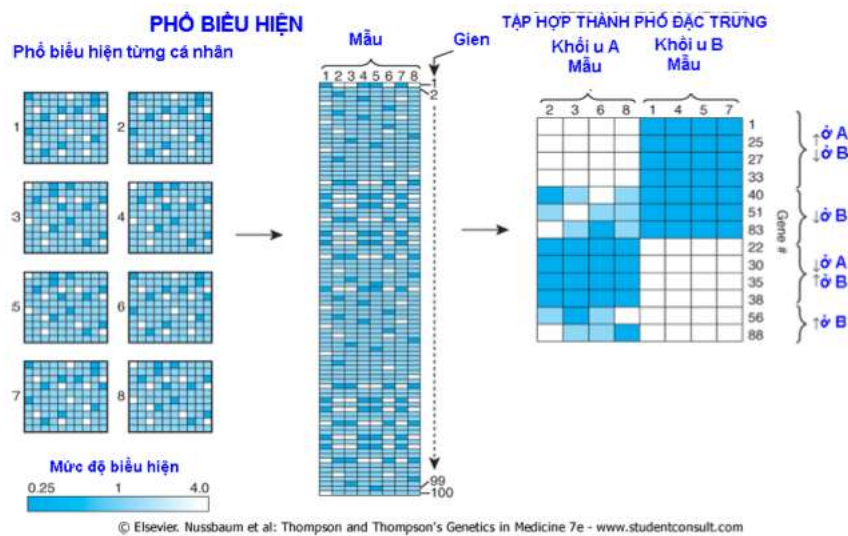
3. Xác định phổ biểu hiện gen đặc trưng cho khối u trong chẩn đoán và điều trị ung thư

Bằng một số phương pháp như mRNA array, chúng ta có thể xác định được hàng loạt gen tăng, giảm biểu hiện trong các tế bào ung thư của một bệnh nhân xác định (Hình 39).

Phổ biểu hiện gen này có thể được sử dụng để:

- phân loại các thể khác nhau của một loại ung thư (đặc hiệu hơn các phương pháp khác ví dụ hình thái học, nhuộm marker...);
- dự đoán tiên lượng;
- định hướng điều trị.

Kết quả thực hiện phổ biểu hiện gen cũng giúp ích rất nhiều cho nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của ung thư giúp định hướng trong nghiên cứu tìm thuốc điều trị ung thư.



Hình 39: Phổ biểu hiện gen trong ung thư

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- *Thompson & Thompson GENETICS IN MEDICINE*, Seventh Edition. Robert L. NUSSBAUM 2009.
- USMLE ROAD MAP: GENETICS. McGraw-Hill Medical 2008.
- Inside Cancer. <http://www.insidecancer.org/>
- National Cancer Institut
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/overview/HealthProfessional/page2>