

HỘI CHỨNG WOLFRAM 1: TỪ NHỮNG BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN ĐẾN PHƯƠNG PHÁP TRỊ LIỆU

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

HỘI CHỨNG WOLFRAM 1

Hội chứng Wolfram 1 (WS1) là một bệnh thoái hóa thần kinh rất hiếm gặp, lây truyền theo tính trạng lặn trên nhiễm sắc thể thường. Các đặc điểm lâm sàng chính bao gồm bệnh đái tháo nhạt hay còn gọi là bệnh đái tháo đường insipidus, đái tháo đường, teo thị giác và mất thính lực thần kinh giác quan như điếc⁶. Các biểu hiện lâm sàng phức tạp khác như các bất thường về đường tiết niệu, nội tiết, tâm thần và thần kinh. Bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin không tự miễn khởi phát sớm và viêm khớp hai bên là tiêu chí lâm sàng chính để chẩn đoán WS1. WS1 được gây ra bởi đột biến gen WFS1 nằm trên nhiễm sắc thể 4p16 mã hóa protein xuyên màng có tên là Wolframin. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng Wolframin điều hòa một số cơ chế cân bằng nội môi canxi lưới nội chất và đóng vai trò trong quá trình apoptosis của tế bào. Hơn 200 đột biến chịu trách nhiệm cho WS1. Quá trình lâm sàng của WS1 tiến triển nhanh chóng dẫn đến tử vong sớm ở bệnh nhân ở độ tuổi trung bình là 30 tuổi (25 – 49 tuổi). Nguyên nhân tử vong chính là suy hô hấp do teo thân não. Hiện tại không có phương pháp điều trị nào cho WS1, tuy nhiên, việc theo dõi lâm sàng cẩn thận cũng như chăm sóc hỗ trợ có thể hữu ích để làm giảm các triệu chứng nghiêm trọng và tiến triển của WS1.

DI TRUYỀN CỦA WS1

Gen WS1 ở người (WFS1) nằm trên nhiễm sắc thể 4p16, bao gồm 8 exon và mã hóa Wolframin, một glycoprotein xuyên màng gồm 890 axit amin trong mạng lưới nội chất. Cấu trúc Wolframin bao gồm chín đoạn xuyên màng và một vùng ưa nước lớn ở cả hai đầu. Gen WFS1 được biểu hiện cao ở mô não, tế bào β của tuyến tụy, tim, phổi và nhau thai. Hơn 200 đột biến đã được tìm thấy trong gen WFS1 hầu hết đều nằm ở exon 8. Vùng exon 8 mã hóa miền xuyên màng và đầu C của Wolframin, rất quan trọng cho protein thực hiện chức năng. Các đột biến WFS1 thường bị bất hoạt và hầu hết được truyền ở thể lặn trên nhiễm sắc thể thường. Tuy nhiên, việc nghiên cứu mối tương quan giữa kiểu gen – kiểu hình của WS1 khó thực hiện do số lượng lớn đột biến gen WFS1, hình ảnh lâm sàng phức tạp, cùng với số lượng bệnh nhân ít. Các đột biến được phân loại theo tác động của chúng lên sự biểu hiện gen WFS1, thường những bệnh nhân có đột biến dẫn đến việc đình chỉ sản xuất Wolframin có nhiều khả năng mắc bệnh đái tháo đường khởi phát sớm và có thể khởi phát teo thị giác sớm hơn so với những bệnh nhân có biểu hiện sản xuất Wolframin.

Nghiên cứu di truyền và lâm sàng trên số lượng lớn bệnh nhân WS1 giúp giải thích cơ chế gây bệnh của WS1⁷. Sự thay đổi chức

năng của Wolframín theo loại đột biến *WFS1* bao gồm 3 loại:

- Loại A: Sự suy giảm Wolframín do sự suy thoái của *WFS1* mRNA, do thoái hóa mRNA và protein, và do thoái hóa protein.
- Loại B: Giảm biểu hiện thiếu hụt Wolframín.
- Loại C: Biểu hiện thiếu hụt Wolframín.

WS1 VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI TIẾT – SINH SẢN

Suy sinh dục nguyên phát và thứ phát, thường gặp ở nam giới, là biểu hiện chính của tình trạng suy giảm chức năng nội tiết ở bệnh nhân WS1. Ở phụ nữ WS1, biểu hiện chính là chậm kinh và thay đổi chu kỳ kinh nguyệt, tuy nhiên, họ vẫn có chức năng buồng trứng bình thường và mang thai tự nhiên. Một số biểu hiện khác như tầm vóc thấp bé, thiếu hụt hormone tăng trưởng và suy giảm bài tiết corticotrophin do suy giảm chức năng tuyến yên trước có nguồn gốc từ vùng hạ đồi cũng được biểu hiện⁸. Tốc độ tăng trưởng và sự phát triển ở tuổi dậy thì phải được theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng hormone tăng trưởng và xem xét bổ sung steroid trong giai đoạn stress hoặc nhiễm trùng nặng³.

CHẨN ĐOÁN WS1

Chẩn đoán sớm và chính xác WS1 cho phép bệnh nhân bắt đầu các biện pháp can thiệp thích hợp. Tiền sử và các biểu hiện lâm sàng, như chẩn đoán viêm khớp sau bệnh đái tháo đường dưới 16 tuổi, sẽ dẫn đến nghi ngờ mắc WS1. Các bất thường về thị giác và bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin phải được đánh giá cẩn thận ở bệnh nhân WS1, vì chúng có thể bị chẩn đoán nhầm là đái tháo đường loại 1 với bệnh vồng mạc đái tháo đường. Sai lầm này có thể gây ra sự chậm trễ trong chẩn đoán WS1. Do tính phức tạp về mặt lâm sàng của WS1, các phương pháp

chẩn đoán phân biệt nên được thực hiện với các bệnh liên quan đến ty thể, đặc biệt do đột biến *WFS1*, viêm khớp do tình trạng trội của gen trên nhiễm sắc thể thường, hội chứng Bardet–Biedl, hội chứng Alström và chứng mất điều hòa Friedreich⁸. Các xét nghiệm di truyền, chẳng hạn như giải trình tự exome và các phương pháp chẩn đoán dựa trên trình tự bộ gen, là những công cụ có giá trị để xác nhận hoặc loại trừ chẩn đoán WS1. Nếu nghi ngờ WS1, nên thực hiện tư vấn di truyền thật kỹ để tiến hành xét nghiệm các thành viên trong gia đình ngay cả khi họ không có triệu chứng.

CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ WS1

Stress tế bào đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của WS1. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn không có liệu pháp nào có thể trì hoãn, ngăn chặn hoặc đảo ngược tiến trình phát bệnh WS1. Thuốc điều trị WS1 nên nhắm mục tiêu thay đổi stress, điều chỉnh cân bằng nội môi canxi và cân bằng protein tế bào^{1,5}.

CÁC CHAPERONE HÓA HỌC

Mô hình thử nghiệm sử dụng tế bào gốc đa năng (iPSC) thu được từ tế bào da của bệnh nhân WS1 để tạo ra tế bào β . iPSC là công cụ rất hữu ích để nghiên cứu các loại thuốc mới tiềm năng cho WS1, vì chúng có đặc điểm biểu hiện stress cao và hàm lượng insulin giảm. Gần đây, các chaperone hóa học đã được đề xuất là một liệu pháp điều trị WS1. Các chaperone này đóng vai trò quan trọng trong quá trình gấp cuộn protein lưới nội chất: ổn định cấu trúc tự nhiên trong quá trình gấp các protein đột biến *WFS1*. Do đó, chúng giúp cải thiện chức năng của tế bào β và ngăn ngừa sự chết của tế bào thông qua việc giảm căng thẳng nội chất, làm chậm quá trình thoái hóa thần kinh ở bệnh nhân

mắc WS1^{1,5}. Hai chaperone hóa học là axit 4-phenylbutyric (PBA) và axit tauroursodeoxycholic (TUDCA) đã được nghiên cứu. PBA giúp điều chỉnh quá trình tổng hợp insulin, và một phân tử mới AMX0035 giúp giảm tình trạng rối loạn chức năng và chết tế bào thần kinh nhằm vào stress. AMX0035 là một loại thuốc đầy hứa hẹn để ngăn chặn những thay đổi không thể đảo ngược trong các vấn đề viêm khớp ở bệnh nhân WS1. Các chaperone hóa học này có thể trì hoãn sự tiến triển của WS1 và bảo tồn các chức năng mô khác có liên quan¹. Gần đây, các nghiên cứu mô hình tiền lâm sàng đã chỉ ra rằng việc kích hoạt chaperone thụ thể sigma-1 (S1R), một loại protein thường trú ở lưới nội chất liên quan đến quá trình vận chuyển ion canxi, đã phục hồi chức năng của bệnh nhân WS1 do thiếu hụt Wolframin. Đặc biệt, chất chủ vận S1R PRE-084 hỗ trợ phục hồi quá trình vận chuyển canxi, cải thiện hô hấp của ty thể, cải thiện quá trình tự thực bào và thực bào của tế bào. Do đó, các chaperone thụ thể sigma-1 có thể là một loại thuốc tiềm năng để điều trị WS1². Tuy nhiên, nhu cầu sử dụng nồng độ cao loại thuốc này đã hạn chế việc sử dụng trong điều trị WS1. Vì vậy, việc sàng lọc thông lượng cao (HTS) đã được đề xuất để xác định các phân tử nhỏ của chaperone hóa học bảo vệ tế bào thần kinh và tế bào β tuyến tụy chống lại stress mạng lưới nội chất⁶.

CHẤT ỔN ĐỊNH CANXI LƯỚI NỘI CHẤT

Liệu pháp điều trị bằng chất ức chế calpain XI và ibudilast sẽ bảo tồn mức canxi trong tế bào cũng như khả năng tồn tại của tế bào và sự tiết insulin do glucose kích thích tế bào WFS1 – KO⁴. Trong WS1, sự cạn kiệt canxi lưới nội chất sẽ kích hoạt protease calpain. Calpain là các protease cystein phụ thuộc vào canxi, thường được điều hòa bởi những

thay đổi của mức canxi trong tế bào. Con đường calpain có thể là mục tiêu cho các loại thuốc mới trong điều trị WS1. Ibudilast, một chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc, ngăn chặn sự phân cắt của cAMP. cAMP tương tác với các con đường truyền tín hiệu canxi và có liên quan đến việc tiết insulin của tế bào tuyến tụy β . Ibudilast bình thường hóa mức canxi thông qua tương tác với NCSI. Loại thuốc này đã được phê duyệt để sử dụng trong một số bệnh ở người và có thể là một loại thuốc an toàn để điều trị WS1. Thuốc dantrolene natri được FDA phê duyệt cũng đã được đề xuất cho liệu pháp WS1 nhờ tác dụng ổn định nồng độ canxi lưới nội chất. Cho đến nay, dantrolene natri đã được sử dụng để điều trị chứng tăng thân nhiệt ác tính và co thắt cơ. Dantrolene nhắm vào thụ thể ryanodine nằm trong màng lưới nội chất, do đó ngăn chặn dòng canxi từ lưới nội chất đến bào tương, giúp ngăn chặn sự chết tế bào và thoái hóa thần kinh.

Phân tử khác được đề xuất để duy trì cân bằng nội môi lưới nội chất bao gồm SERCA ATPase. Các loại thuốc kích hoạt SERCA ATPase giúp ổn định mức canxi lưới nội chất đã được đề xuất cho liệu pháp điều trị WS1. Một chất khác là IP3R, có thể được sử dụng để điều chỉnh kênh canxi, ổn định việc giải phóng canxi từ lưới nội chất. IP3R bị ức chế bởi pioglitazone. Ở chuột WS1, pioglitazone bảo vệ tế bào β khỏi quá trình chết tế bào và ngăn ngừa sự phát triển của bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, pioglitazone gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng và bị hạn chế sử dụng trong điều trị WS1. Rapamycin, một loại thuốc ức chế miễn dịch, cũng có thể được sử dụng để làm giảm nồng độ canxi. Tuy nhiên, giống như pioglitazone, rapamycin gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng nên bị hạn chế sử dụng trong điều trị WS1⁶.

Ngoài ra, carbachol, một chất chủ vận thụ

thể muscarinic 3 (M3), là một loại thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân WS1, nhờ khả năng tăng tiết insulin được kích thích bởi glucose. Acetylcholine liên kết với các thụ thể M3, tạo ra IP3 và diacylglycerol. Bằng cách liên kết IP3 với IP3R trên màng lưới nội chất, huy động canxi nội bào, tăng nồng độ Ca^{2+} trong tế bào chất và do đó tăng tiết insulin. Các nghiên cứu gần đây đã xác định được chất ổn định canxi mới có tên JVT – 519, chất này đóng vai trò chính trong lưới nội chất nhờ liên kết với thụ thể ryanodine 2 (RyR2), ổn định ở trạng thái đóng, và hiện đang được thử nghiệm trên chuột WS1.

ĐIỀU TRỊ TRÚNG ĐÍCH VỚI STRESS LƯỚI NỘI CHẤT

Protein p21 là một chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin có tác dụng chống lại sự chết tế bào, là một liệu pháp điều trị WS1 trong tương lai. Protein p21 đóng vai trò trong sự tăng sinh và sống sót của tế bào sau stress lưới nội chất. Mức p21 giảm trong các tế bào đột biến WFS1, giảm biểu hiện p21Cip1 và gây tăng sự chết của tế bào. Axit valproic (VPA), một chất giúp ổn định tâm trạng, làm tăng biểu hiện của p21Cip1, do đó bảo vệ tế bào ở bệnh nhân WS1 chống lại sự chết của tế bào. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng VPA có tác dụng bảo vệ thần kinh, và thúc đẩy sự phát triển của tế bào thần kinh vì nó ức chế quá trình tự hủy do stress lưới nội chất gây ra. Hiệu quả của valproate trong việc trì hoãn sự thoái hóa thần kinh và thay đổi thị giác gần đây đang được đánh giá⁶.

Thuốc đồng vận GLP-1, một trong số những loại thuốc tiêm điều trị bệnh đái tháo đường, đã được đề xuất làm thuốc điều trị WS1 nhờ tác dụng ở cả mô hình động vật và bệnh nhân WS2. GLP-1R ngăn ngừa và ức chế quá trình chết tế bào qua trung gian stress lưới nội chất trong WS1. Một

thử nghiệm với liệu pháp điều trị 24 tuần bằng liraglutide, chất chủ vận GLP-1R có tác dụng kéo dài, cải thiện việc kiểm soát đường huyết và giảm 20% liều insulin hàng ngày ở một bệnh nhân mắc WS1. Liệu pháp bằng liraglutide có thể làm giảm căng thẳng nội chất, tình trạng viêm và tăng sinh trong tế bào β tuyến tụy, ngăn ngừa hoặc trì hoãn bệnh đái tháo đường. GLP-1R được tìm thấy phổ biến trong các tế bào thần kinh, do đó có vai trò bảo vệ ở cả hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Liệu pháp liraglutide kéo dài 6 tháng giúp giảm tình trạng viêm thần kinh và cải thiện stress lưới nội chất trên thử nghiệm với chuột WS1. Liraglutide còn giúp bảo vệ các tế bào hạch võng mạc khỏi bị chết theo chương trình và ngăn ngừa thoái hóa thần kinh thị giác. Tuy nhiên, hiệu quả của liệu pháp WS1 sử dụng thuốc đồng vận GLP-1R vẫn chưa được rõ.

CHẤT ĐIỀU HÒA TY THỂ

Có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, các phân tử tác động lên sự thay đổi động lực của ty thể, chẳng hạn như bộ điều biến ty thể, có thể được sử dụng làm thuốc để điều trị WS1. Tuy nhiên cho đến nay, có rất ít nghiên cứu về hiệu quả điều trị của các chất điều biến ty thể đối với bệnh nhân WS1.

PHƯƠNG PHÁP TRỊ LIỆU KHÁC

Hiện tại có rất nhiều nỗ lực điều trị WS1 liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc được FDA phê chuẩn hoặc các liệu pháp mới nhắm vào các giai đoạn sinh lý bệnh cụ thể trong quá trình phát triển WS1. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã đề xuất các liệu pháp gen và tái tạo để thay thế các mô bị tổn thương, chẳng hạn như tế bào β tuyến tụy, tế bào thần kinh và võng mạc^{7,9}.

Liệu pháp gen

Urano và cộng sự đã sử dụng tế bào da

của bệnh nhân WS1 để tạo ra tế bào gốc đa năng (iPSC) bằng hệ thống adeno virus. Mục đích điều chỉnh các đột biến gen WFS1 và biệt hóa iPSC thành tế bào thần kinh, tế bào võng mạc và tế bào β tuyến tụy để cấy ghép.

Gần đây, công nghệ lặp lại các trình tự Palindromic ngắn xen kẽ nhau (CRISPR) được sử dụng để thay thế các đột biến WFS1 gây bệnh bằng các alen WFS1 nguyên thủy trong iPSC của bệnh nhân WS1 và từ đó tạo ra các cơ quan từ tế bào gốc iPSC. Phương pháp trị liệu này liên kết với y học tái tạo trong điều trị WS1.

Y học tái tạo

Ở bệnh nhân WS1, các mô bị tổn thương cần được thay thế, chẳng hạn như tế bào β tuyến tụy, hạch võng mạc và tế bào thần kinh. iPSC được lấy từ bệnh nhân WS1 và từ anh chị em hoặc cha mẹ của bệnh nhân, sẽ được biệt hóa thành tế bào tiền thân của tế bào thần kinh, tế bào hạch võng mạc, tế bào tuyến tụy cũng như được sử dụng để kiểm tra trị liệu và trị liệu thay thế tế bào.

Ngoài ra, MANF, yếu tố tái tạo được tạo ra bởi tế bào hình sao, là protein nằm trong lưới nội chất, có sự biểu hiện cũng như bài tiết được kích thích bởi stress lưới nội chất. Yếu tố này kích hoạt sự tăng sinh của tế bào β tuyến tụy và bảo vệ tế bào chống lại quá trình chết qua trung gian stress lưới nội chất¹⁰. Hoạt động bảo vệ tế bào của MANF chưa rõ ràng vì chưa xác định được thụ thể gắn kết. Dù MANF đã được phát hiện có một thụ thể trên bề mặt tế bào, tên Neuroplastin (NPTN). Phức hợp MANF–NPTN giúp điều chỉnh sự chết của tế bào. Do đó, tín hiệu sinh tồn của MANF–NPTN có thể là mục tiêu để điều trị các bệnh do stress lưới nội chất. MANF có thể được đưa vào tế bào thần kinh, tế bào β tuyến tụy và tế bào võng mạc để ngăn chặn sự thoái hóa thần kinh, cải thiện khả năng dung nạp glucose và phát triển thị lực.

KẾT LUẬN

WS1 là hội chứng di truyền hiếm gặp với các đặc điểm lâm sàng gồm thoái hóa thần kinh nghiêm trọng và lan rộng. Cơ chế bệnh sinh phức tạp của WS1 đòi hỏi một phương pháp chăm sóc sức khỏe đa ngành để bệnh nhân được điều trị thành công. Chẩn đoán kịp thời cho phép xác định các triệu chứng ban đầu của WS1, giúp cải thiện tỷ lệ mắc bệnh và giảm tỷ lệ tử vong. Hơn nữa, tư vấn di truyền rất quan trọng và cần thiết ở gia đình có thành viên mắc bệnh. Nghiên cứu trên các dòng tế bào và mô hình động vật cho thấy vai trò của stress lưới nội chất trong WS1. Sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh WS1 có thể giúp hiểu được các bệnh phổ biến đặc trưng bởi quá trình chết tế bào gây ra bởi stress lưới nội chất, như đái tháo đường, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh viêm nhiễm và khối u, từ đó hữu ích để phát triển các chiến lược điều trị mới. Ngoài ra, mối quan hệ giữa stress lưới nội chất, sự thay đổi ion canxi trong tế bào, động lực của ty thể và sự phát triển thần kinh trong WS1 cũng giúp ích cho việc phát triển các loại thuốc mới cho liệu pháp WS1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abreu, D.; Urano, F. Current Landscape of Treatments for Wolfram Syndrome. *Trends Pharmacol. Sci.* 2019, 40, 711–714.[CrossRef]
2. Crouzier, L.; Danese, A.; Yasui, Y.; Richard, E.M.; Liévens, J. – C.; Patergnani, S.; Couly, S.; Diez, C.; Denus, M.; Cubedo, N.; và cs Activation of the sigma – 1 receptor chaperone alleviates symptoms of Wolfram syndrome in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* 2022, 14, eabh3763.[CrossRef][PubMed]
3. Delvecchio, M.; Iacoviello, M.; Pantaleo, A.; Resta, N. Clinical Spectrum Associated with Wolfram Syndrome Type 1 and Type 2: A Review on Genotype–Phenotype Correlations. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4796.
4. Nguyen, L.D.; Fischer, T.T.; Abreu, D.; Arroyo, A.; Urano, F.; Ehrlich, B.E. Calpain inhibitor and ibudilast rescue β cell functions in a cellular model of Wolfram syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 17389–17398.
5. Pallotta, M.T.; Tascini, G.; Crispoldi, R.; Orabona, C.; Mondanelli, G.; Grohmann, U.; Esposito, S. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: From pathogenesis to future treatment perspectives. *J. Transl. Med.* 2019, 17, 238.
6. Rigoli, L.; Caruso, V.; Salzano, G.; Lombardo, F. Wolfram Syndrome 1: From Genetics to Therapy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022 Mar 9;19(6):3225. doi: 10.3390/ijerph19063225. PMID: 35328914; PMCID: PMC8949990.
7. Rigoli, L.; Alois, C.; Salina, A.; Di Bella, C.; Salzano, G.; Caruso, R.; Mazzon, E.; Maghnie, M.; Patti, G.; D'Annunzio, G.; và cs Wolfram syndrome 1 in the Italian population: Genotype–phenotype correlations. *Pediatr. Res.* 2020, 87, 456–462.[CrossRef]
8. Tranebjærg, L.; Barrett, T.; Rendtorff, N.D. WFS1 Wolfram Syndrome Spectrum Disorder. In *GeneReviews*; 2009 February 24[updated 2020 April, 9]; Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Mirzaa, G., Amemiya, A., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2020.
9. Urano, F. Wolfram Syndrome iPS Cells: The First Human Cell Model of Endoplasmic Reticulum Disease. *Diabetes* 2014, 63, 844–846.
10. Yagi, T.; Asada, R.; Kanekura, K.; Eesmaa, A.; Lindahl, M.; Saarma, M.; Urano, F. Neuroplastin Modulates Anti – inflammatory Effects of MANF. *iScience* 2020, 23, 101810