

GIẢI NOBEL Y SINH HỌC NĂM 2005 - MỘT CỠ ĐI VỀ VỚI VI KHUẨN

Hai người Úc được tuyển chọn để trao giải thưởng cao quý năm 2005: Bác sĩ chuyên gia về hệ thống tiêu hóa Barry J. Marshall (54 tuổi) và bác sĩ chuyên gia bệnh lý học J. Robin Warren (68 tuổi, đã nghỉ hưu). Thế giới y khoa có vẻ ngạc nhiên về giải Nobel năm 2005,

Hai người Úc được tuyển chọn để trao giải thưởng cao quý năm 2005: Bác sĩ chuyên gia về hệ thống tiêu hóa Barry J. Marshall (54 tuổi) và bác sĩ chuyên gia bệnh lý học J. Robin Warren (68 tuổi, đã nghỉ hưu). Thế giới y khoa có vẻ ngạc nhiên về giải Nobel năm 2005, bởi vì trong mấy thập niên gần đây giải này thường được trao cho các nhà khoa học Mỹ và Âu châu, và cũng tập trung vào các công trình nghiên cứu cơ bản. Nhưng lần này giải thưởng được trao cho hai nhà khoa học người Úc và một công trình nghiên cứu tương đối đơn giản.

Cả hai bác sĩ Marshall và Warren đều làm việc tại một viện nghiên cứu có thể nói là “vô danh” thuộc Trường Đại học Tây Úc (University of Western Australia) tại thành phố Perth, Châu Úc. Cả hai cũng chẳng phải là những nhà khoa học thuộc vào loại hàng đầu của Úc hay trên trường quốc tế. Tuy nhiên, công trình nghiên cứu của họ có tầm vóc lớn và quan trọng cho thế giới: họ phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* (viết tắt là H. Pylori) là thành tố gây bệnh loét tiêu hóa (peptic ulcer) hay viêm dạ dày và một số ung thư. Đánh giá tầm quan trọng của phát hiện này, hội đồng khoa học Hàn lâm viện Thụy Điển viết: “Khám phá vi khuẩn là nguyên nhân gây ra bệnh loét tiêu hóa, một trong những bệnh phổ biến nhất của con người, đã mở ra một định hướng nghiên cứu mới nhằm tìm ra những vi khuẩn khác có thể là nguyên nhân gây ra các bệnh viêm mãn tính.”

Vi khuẩn *Helicobacter pylori* (viết tắt là H. Pylori) (Ảnh: fondef)

Thật ra, khám phá của Marshall và Warren đã viết lại sách giáo khoa y học, và hành trình đi đến đỉnh cao của vinh quang là những chua cay và gay go. Qua hàng trăm năm nay, một trong những “giáo lí” của y khoa là không có cái gì mọc lên từ dạ dày cả. Sách giáo khoa y khoa cho đến nay vẫn cho rằng loét dạ dày hay loét đường ruột (một bệnh rất đau đớn cho bệnh nhân) là bệnh phát sinh từ cách ăn uống, như ăn quá nhiều thức ăn gia vị cay, chứa nhiều acid, hay ở trong tình huống tâm trạng căng thẳng. Thật vậy, mở đầu như bất cứ từ điển y khoa nào, chúng ta có thể thấy vài hàng giải thích về bệnh loét tiêu hóa như sau: là một chỗ thủng ở màng lót (niêm mạc) đường tiêu hóa do niêm mạc bị pepsin và acid tiêu hóa; điều này có thể xảy ra khi pepsin và

acid nồng độ cao bất thường hay khi có vài cơ chế khác làm giảm đi các cơ chế bình thường bảo vệ niêm mạc; có thể có vai trò của muối mật đặc biệt trong loét bao tử. Nhưng vào đầu thập niên 1980, bác sĩ Warren để ý thấy sự có mặt của vi khuẩn ở niêm mạc của dạ dày của khoảng phân nửa bệnh nhân có sinh thiết. Sau đó, bác sĩ Marshall, lúc đó là một y sĩ trẻ thực tập tại phòng thí nghiệm của Warren, tham gia vào công trình nghiên cứu, và thành công trong việc cấy trồng được một vi khuẩn mà ông đặt tên là *Campylobacter pyloridis* vì ông nghĩ là nó thuộc họ vi khuẩn *Campylobacter*. Nhưng sau này, vi khuẩn này được biết là thuộc họ *Helibacter*, cho nên nó có tên mới là vi khuẩn *H. pylori*. Thế nhưng, dạo đó chẳng có ai trong giới y khoa tin vào thuyết vi khuẩn là nguyên nhân của bệnh loét dạ dày! Khi bác sĩ Warren và Marshall nộp báo cáo trong một hội nghị y khoa tại Úc, vị chủ tịch hội nghị không cho công bố, vì ông tin rằng cái thuyết “ngược đời” đó là một sai lầm!

Barry J. Marshall

J. Robin Warren

Đến năm 1982, để thuyết phục đồng nghiệp, bác sĩ Marshall (lúc đó mới 32 tuổi) quyết định làm thí nghiệm trên chính cơ thể của ông. Ông nuốt ống soi dạ dày (gastroscope) vào bụng để bác sĩ đồng nghiệp Warren có thể nhìn thấy dạ dày ông mà làm sinh thiết để chứng minh rằng ông không bị nhiễm vi khuẩn *H. pylori*. (Xin nhắc lại các bạn đọc không quen với y khoa, sinh thiết (Biopsie) là một phẫu thuật nhỏ nhằm cắt một phần nhỏ trong một cơ phận nào đó, như dạ dày, gan, cổ tử cung... chẳng hạn. Sinh thiết nói chung là an toàn nhưng cũng có trường hợp có thể gây nguy hiểm đến tính mạng của bệnh nhân). Bác sĩ Marshall phải đợi đến 10 ngày sau, khi các chỗ dạ dày (được lấy sinh thiết) lành lặn, ông uống vi khuẩn *H. pylori* vào bụng. Ba ngày sau, ông ngã bệnh, nôn ói liên tục, lúc nào cũng cảm thấy no nề, và hơi thở thì hôi thối không chịu được! Mười ngày sau, ông lại nuốt ống soi dạ dày để bác sĩ Warren lại làm sinh thiết, và chứng minh rằng chính vi khuẩn *H. pylori* là thủ phạm gây bệnh loét dạ dày. Sau khi được điều trị bằng thuốc kháng sinh, ông hết bệnh. Thí nghiệm độc đáo này thuyết phục Marshall và Warren rằng loét dạ dày là do vi khuẩn gây ra, chứ không phải do acid hay do tâm trạng căng thẳng mà ra như sách giáo khoa viết.

Đến nay, qua hàng ngàn nghiên cứu, giới y khoa biết rằng quả thật vi khuẩn *H. pylori* là thủ phạm của khoảng 80% đến 90% các trường hợp loét dạ dày, và các trường hợp này đã có thể điều trị một cách nhanh chóng và dễ dàng bằng thuốc kháng sinh. (Tuy nhiên, rất nhiều người -- có thể 50% -- trong chúng ta là “chủ nhà” của vi khuẩn *H. pylori*, nhưng chỉ 10% đến 15% trong số này bị bệnh loét). Nhờ vào khám phá của Marshall và Warren mà bệnh loét dạ dày, loét đường ruột

không còn là bệnh mãn tính nữa.

Giới y khoa biết rằng quả thật vi khuẩn *H. pylori* là thủ phạm của khoảng 80% đến 90% các trường hợp loét dạ dày

Vai trò của viêm

Khám phá của Marshall và Warren không chỉ có ý nghĩa và tiềm năng trong việc điều trị bệnh loét dạ dày, loét ruột, mà còn làm cho chúng ta phải suy nghĩ nhiều hơn về vai trò của viêm đối với các bệnh mãn tính khác như ung thư dạ dày và bệnh tim. Thật vậy, có một yếu tố có triển vọng giải thích một số trường hợp bệnh tim, nhưng không có bao nhiêu người tin vào, nếu không muốn nói là có nhiều người phản đối: đó là viêm. Thử đưa ra một giả thuyết: điểm khởi đầu của quá trình phát sinh bệnh tim là viêm động mạch do nhiễm trùng. Đã từ lâu, giới khoa học ghi nhận rằng viêm động mạch là bước đầu tiên trong quá trình phát bệnh vữa xơ động mạch, nhưng họ tin rằng sự tổn hại này là do cholesterol gây nên. Nhưng có thể viêm động mạch xảy ra trước, rồi mới đến cholesterol tích tụ sau. Có vài bằng chứng có vẻ nhất quán với quan điểm này. Trong thỏ, người ta phát hiện là một khi vành động mạch bị vỡ, không có mảng (plaque), dù chúng có độ cholesterol rất cao. Dĩ nhiên, viêm động mạch có thể phát sinh bằng nhiều cách, chẳng hạn như qua hóa chất từ thuốc lá

Vi khuẩn *Chlamydia pneumoniae* tấn công và lưu truyền trong con người qua ho, và hắt hơi

(khói thuốc là một chất kích thích trong máu). Các nhà khoa học Pháp từng chứng minh rằng trong chuột, khi được đặt vào môi trường không khí ô nhiễm, hệ thống tuần hoàn bị hư hại. Sự "hư hại" này xuất hiện dưới hình thức những mảng rất giống với vữa xơ động mạch. Ngoài ra, còn có yếu tố di truyền: các mảng thường xảy ra trong chuột không có protein IL-10. Chuột không có khả năng sản xuất IL-10 có động mạch bị nghẽn cao gấp 30 lần (và nguy cơ vành động mạch bị vỡ cao gấp 4 lần) so với chuột có IL-10. Khoảng 10% con người thiếu IL-10 và có thể những người này rất dễ bị nhiễm vi khuẩn.

Một vi khuẩn được chú ý nhiều nhất là *Chlamydia pneumoniae*, thường được gọi là TWAR. Vi khuẩn này tấn công và lưu truyền trong con người qua ho, và hắt hơi. Trong những người ở độ tuổi 20, xác suất mang vi khuẩn này khoảng 50%. Từ phổi, vi khuẩn này có thể "quá giang" tiểu thực bào để vào động mạch. Trong thập niên 1990, giới khoa học ghi nhận rằng những người bị bệnh tim mạch thường có độ kháng thể TWAR rất cao, tức là họ đã từng bị nhiễm vi khuẩn nhiều lần trước khi bị bệnh. Ngoài ra, DNA và protein của vi khuẩn này thường xuất hiện trong các mảng đóng phía ngoài của vành động mạch, thậm chí có trường hợp vi khuẩn sống cũng được tìm thấy trong đó. Trong một nghiên cứu ở Hòa Lan, dấu hiệu vi khuẩn được tìm thấy trong khoảng 60% đến 79% trường hợp động mạch bị nghẽn, và ít khi nào tìm thấy trong các động mạch bình

thường. Nhưng, một vài nghiên cứu khác không tìm thấy dấu hiệu của vi khuẩn này trong những động mạch bị nghẽn!

Xu hướng gia tăng bệnh tim trong đầu thế kỉ 20 và suy giảm trong thời gian gần đây được ví von như là một bệnh dịch, bởi vì quá trình phát triển bệnh này có vẻ đi theo một quá trình thường tìm thấy trong bệnh dịch, nhưng với một thời gian lâu dài hơn bệnh dịch. Có thể bệnh tim thực sự là một bệnh dịch theo cách hiểu thông thường, hơn là một cách nói ví von. Nhiễm vi khuẩn có thể giải thích tại sao tỉ suất tử vong vì bệnh tim giảm một cách nhanh chóng, và sự suy giảm đó không nằm trong kì vọng của chúng ta. Những loại thuốc trụ sinh loại kiềm khuẩn như tetracycline được đưa vào y tế công cộng cùng thời với tỉ suất tử vong bắt đầu suy giảm. Tương tự, vi khuẩn *H. pylori* cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong việc chữa trị ung thư dạ dày. Thật ra, *H. pylori* đã từng được xem là một thành tố gây bệnh ung thư dạ dày có tên là MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Loại ung thư này thường được kiểm chế bằng cách dùng thuốc kháng sinh để diệt vi khuẩn *H. pylori* trong dạ dày. Bệnh này rất phổ biến vào đầu thế kỉ 20, thế nhưng đến sau thập niên 1950s thì bệnh này không còn phổ biến như trước nữa, dù không ai biết nguyên nhân tại sao. Có lẽ việc sử dụng thuốc kháng sinh là một yếu tố làm giảm tỉ lệ bệnh ung thư dạ dày chăng? Có thể lắm!

Hành trình về bệnh viêm

Có thể nói giải Nobel y sinh học năm nay là một thể hiện của hành trình về nguồn, quay về với thuyết viêm (inflammation). Trong vòng 200 năm qua, bệnh tật được phân loại thành 3 nhóm: bệnh truyền nhiễm, bệnh do di truyền mà ra, và bệnh do môi trường gây ra. Đầu thế kỉ 19, phát triển y học xoay quanh việc chinh phục những bệnh truyền nhiễm.

Emil Adolf von Behring (Ảnh: gmina-ilawa)

Trong thời gian đầu thế kỉ 20 đến giữa thế kỉ 20, khi các nghiên cứu về các tác nhân truyền nhiễm chuyển từ nghiên cứu về vi khuẩn sang nghiên cứu virus, khái niệm về di truyền bệnh tật đã bắt đầu nhen nhúm. Cho đến khi khám phá cấu trúc DNA và sau đó, nghiên cứu về di truyền học đã trở thành một cái mốc thời thượng trong y học. Theo sau di truyền học là những phát triển phi thường về sinh học phân tử (molecular genetics) và tế bào học dẫn đến những nghiên cứu tinh vi về cơ chế gây bệnh xuất phát từ đột biến DNA và tương tác giữa DNA với môi trường.

Giải Nobel y sinh học được trao từ năm 1901, tính đến nay đã hơn 100 năm. Nhìn qua các công trình khoa học được trao giải này cũng có thể cho ra một khái niệm về quá trình tiến bộ của y học theo khuynh hướng mà tôi vừa nêu trên. Từ những nghiên cứu có tính lâm sàng tương đối "sơ sài" (so với trình độ kĩ thuật ngày nay), nghiên cứu y khoa đã tiến sâu vào lĩnh vực cơ bản nhất

của con người như di truyền phân tử học và sinh học phân tử. Năm 1901, ông Emil Adolf von Behring (người Đức) đoạt giải này vì đã các công trình nghiên cứu và chữa trị bệnh bạch hầu. Hàn lâm viện Thụy Điển đánh giá công trình này rất cao, họ viết: “[qua nghiên cứu này], ông đã mở ra một hướng đi mới trong lĩnh vực y khoa, và bằng cách đó, đã cho các y sĩ một vũ khí hữu hiệu để chinh phục bệnh tật và sự tử vong.” Năm 1902, giải thưởng được trao cho một nhà khoa học người Anh, ông Ronald Ross vì công trình nghiên cứu liên quan tới bệnh sốt rét. Những năm sau đó, các khoa học được tặng giải thưởng nhờ vào nghiên cứu liên quan tới bệnh lao (1905; Robert Koch, người Đức), sốt ban (typhus) (1928; Charles Nicolle, người Pháp); phân loại máu (1930; Karl Landsteiner, người Mỹ), bệnh truyền nhiễm (1945; Alexander Fleming, Mỹ; Ernst Boris Chain, Anh; Howard Walter Florey, Úc), sốt vàng (1951; Max Theiler, người Mỹ), chữa trị bệnh lao bằng thuốc streptomycin (1952; Salman Abraham Waksman, Mỹ).

Robert Koch

Alexander Fleming

Charles Nicolle

Karl Landsteiner

Salman Abraham Waksman

Ernst Boris Chain

Howard Walter Florey

Max Theiler

Bắt đầu từ năm 1958, nghiên cứu về di truyền học đã được sự chú ý của Hàn lâm viện Thụy Điển qua việc trao giải thưởng cho ba nhà khoa học người Mỹ, George Wells Beadle, Edward Lawrie Tatum, và Joshua Lederberg, vì đã có công khám phá ra một qui luật quan trọng trong di truyền học vi khuẩn (genetic recombinant).

George Wells Beadle

Edward Lawrie Tatum

Joshua Lederberg

Năm 1961, ba nhà khoa học Francis Harry Compton Crick (Anh), James Dewey Watson (Mỹ) và Maurice Hugh Frederick Wilkins (Anh) chiếm giải Nobel do khám phá nổi tiếng về cấu trúc DNA, làm tiền đề cho hàng triệu nghiên cứu và tiến bộ về sinh học y khoa sau này.

Francis Crick

James Watson

Maurice Wilkins

Kể từ đó, giải thưởng nghiên về các công trình mang bản chất sinh học phân tử và di truyền. Năm 1978, Hàn lâm viện Thụy Điển trao giải thưởng cho ba nhà khoa học Werner Arber (Thụy sĩ), Daniel Nathans (Mỹ) và Hamilton O. Smith (Mỹ) do đã có công khám phá ra các enzymes và những ứng dụng vào nghiên cứu di truyền học.

Werner Arber

Daniel Nathans

Hamilton O. Smith

Sự tiến bộ trong sinh học phân tử và di truyền học những năm gần đây phần lớn nhờ vào các kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) do hai nhà khoa học Mỹ (Kary Mullis) và Canada (Michael Smith) khám phá, và đã được trao giải thưởng Nobel về hóa học vào năm 1993. Kể từ năm 1999 cho đến nay thì giải này vẫn được trao tặng cho một công trình mang nặng tính chất sinh học phân tử, nhất là các công trình liên quan đến tế bào học. Nói tóm lại tính từ 1950s đến nay, giải Nobel y sinh học chỉ trao cho các công trình nghiên cứu cơ bản, chứ chưa có công trình nghiên cứu lâm sàng nào. Rồi đến năm 2005, Hàn lâm viện Thụy Điển làm cho giới khoa học ngạc nhiên bằng cách trao giải thưởng cao quý này cho một công trình nghiên cứu liên quan đến bệnh viêm, một công trình mang tính nghiên cứu lâm sàng. Đây quả là một thể hiện "về nguồn", về nguồn bệnh viêm. Qua giải thưởng lần này, có lẽ những giáo sư trong Hàn lâm viện Thụy Điển muốn nhắc nhở thế giới rằng bệnh truyền nhiễm vẫn còn đe dọa chúng ta mở mức độ toàn cầu. Những đợt dịch cúm SARS và cúm gia cầm gần đây là một cảnh báo rằng những bệnh truyền nhiễm vẫn còn tồn tại (chứ chưa được xóa bỏ như một giới chức y tế Mỹ từng tuyên bố đầy tự tin rằng "Bây giờ chúng ta có thể nói rằng bệnh truyền nhiễm đã được khống chế hoàn toàn. Đã đến lúc chúng ta đóng sổ căn bệnh này.") Mấy năm gần đây, một số nhà khoa học chất vấn tính thiết thực của giải Nobel y sinh học, vì họ cho rằng giải thưởng này chỉ ghi nhận những công trình nghiên cứu cơ bản, và càng ngày càng xa rời thực tế của khoa học lâm sàng. Có người thậm chí đề nghị một giải thưởng y sinh học khác thiết thực hơn! Năm nay, giải thưởng Nobel y sinh học đã ghi nhận một công trình khoa học lâm sàng thiết thực, và đã không phụ lòng ông Nobel khi ông viết trong di chúc rằng giải thưởng nên dành cho "những ai có cống hiến đem lại phúc lợi lớn cho con người." Ảnh từ <http://nobelprize.org>