



# 10.000 NĂM TIẾN HÓA CỦA VI-RÚT VIÊM GAN B

Đình Văn Chiến

Cục An toàn Bức xạ và Hạt nhân, Bộ Khoa học và Công nghệ



Vi-rút viêm gan B (HBV) đã xuất hiện và lây nhiễm cho con người trong nhiều thiên niên kỷ qua. Nguồn gốc của HBV được xác định xuất hiện khoảng từ 12.000 đến 20.000 năm trước ở những người săn bắt hái lượm tại khu vực châu Âu và Nam Mỹ trong thời kỳ Holocen sớm và trải qua quá trình đa dạng di truyền với các biến thể khác nhau. Đến nay, HBV vẫn là vấn đề toàn cầu liên quan đến sức khỏe của nhân loại, tuy nhiên sự đa dạng di truyền và con đường lây lan của HBV từ hàng nghìn năm về trước vẫn còn nhiều điều chưa được sáng tỏ.

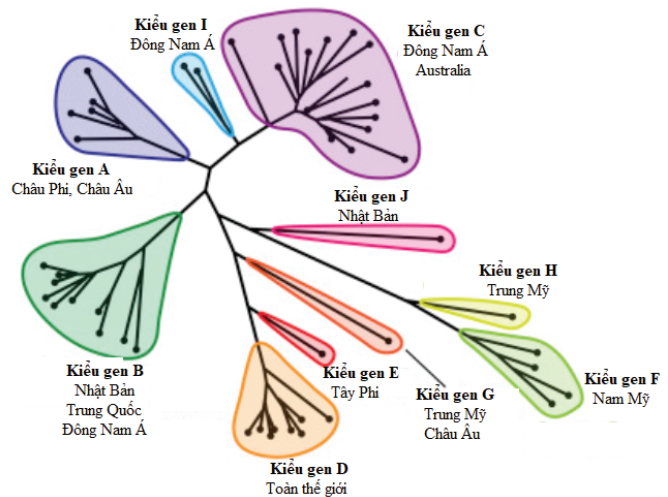


## Nguồn gốc tổ tiên của các biến thể HBV

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [1], năm 2019 có khoảng 296 triệu người đang sống chung với HBV, với gần 1,5 triệu ca nhiễm mới mỗi năm. Năm 2019, HBV đã gây ra khoảng 820.000 ca tử vong, chủ yếu là do xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Sự lây nhiễm của HBV phổ biến là qua tiếp xúc với chất dịch cơ thể, chủ yếu là quan hệ tình dục và từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh (7 ngày đầu sau sinh). Do không hình thành dịch bệnh trên động vật và trong môi trường nên sự lây lan của HBV liên quan chặt chẽ đến sự phân bố và di cư của con người.

Các nghiên cứu gần đây đã thu thập được DNA của HBV cổ đại từ di tích khảo cổ học của con người [2], cung cấp những hướng đi mới để giải quyết các câu hỏi về sự tiến hóa của HBV và nguồn gốc lịch sử địa lý của loại vi-rút này. Đặc biệt, những nghiên cứu cho thấy, sự hiện diện của HBV ở châu Âu ngay từ thời kỳ đồ đá mới và biến thể HBV cổ đại này hiện nay đã tuyệt chủng. Dữ liệu DNA cổ đại cho phép hiệu chuẩn đồng hồ phân tử và thời gian liên quan đến nguồn gốc tổ tiên gần đây nhất của tất cả các dòng biến thể HBV đã biết, được xác định có niên đại từ khoảng 9.000 đến 21.000 năm trước. Tuy nhiên, mức độ đa dạng di truyền trong quá khứ của loại vi-rút này nhìn chung vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

Kết quả phân tích dữ liệu bộ gen HBV từ 137 mẫu khảo cổ của người Á - Âu và người Mỹ bản địa có niên đại từ khoảng 400 đến 10.500 năm trước trong kịch bản không tính đến sự phụ thuộc thời gian của tốc độ tiến hóa thì nguồn gốc tổ tiên của các biến thể HBV xuất hiện trong khoảng từ 12.000 đến 16.000 năm trước, phù hợp



Các biến thể kiểu gen HBV ngày nay và phân bố địa lý điển hình.

với phạm vi của những nghiên cứu trước đó [2]. Điều này chứng tỏ rằng, đã có sự tiếp xúc giữa người Á - Âu tổ tiên và người châu Mỹ đầu tiên trước thời kỳ chuyển tiếp Bølling-Allerød (khoảng 13.000 đến 15.000 năm trước - thời kỳ ám lên tương ứng với sự lan rộng của con người ở Bắc Mỹ) [3].

Tuy nhiên, các nghiên cứu về bộ gen người cổ đại chỉ ra rằng, tổ tiên của những người châu Mỹ đầu tiên có thể đã bắt đầu tách ra khỏi nhánh họ hàng Á - Âu gần nhất trong khoảng từ 25.000 đến 18.000 năm trước. Sau đó, có thể con người đã trú ẩn và cô lập kéo dài trong thời kỳ cực đại băng hà cuối cùng (khoảng 20.000 năm trước) trước khi di cư vào và lan rộng ở châu Mỹ [4]. Kết quả này phù hợp với kịch bản khi tính đến sự phụ thuộc



thời gian của tốc độ tiến hóa thì nguồn gốc tổ tiên của các biến thể HBV xuất hiện trong khoảng từ 17.000 đến 20.000 năm trước.

Khi kết hợp phân tích, những kết quả này chỉ ra một kịch bản trong đó nguồn gốc tổ tiên của tất cả các biến thể HBV cho đến nay tồn tại vào khoảng cuối thời kỳ Pleistocen (từ khoảng 10.000 đến 20.000 năm trước) và tạo ra một hoặc một số biến thể lan truyền khắp Á - Âu và cuối cùng đến châu Phi, châu Đại Dương và tạo thành biến thể khác lan sang châu Mỹ ở những người định cư đầu tiên của lục địa này.

### Lưu hành HBV ở phía tây khu vực Á - Âu

Việc phân tích bộ gen HBV từ khoảng 10.000 năm trước ở các khu vực khác nhau của châu Âu và Anatolia (phần thuộc châu Á của Thổ Nhĩ Kỳ ngày nay) cho thấy, loại vi-rút này đã lan rộng ở phía tây khu vực Á - Âu ở thời điểm đó. Các biến thể HBV lâu đời nhất ở châu Âu tạo thành 2 nhóm riêng biệt: một nhóm được tìm thấy ở những người săn bắt hái lượm từ vùng tây bắc nước Nga, Bỉ và Doggerland (Đồ đá giữa-1) và một nhóm khác được tìm thấy cũng ở những người săn bắt hái lượm từ vùng phía tây nước Nga (Đồ đá giữa-2). Hai biến thể này thuộc nhánh tiến hóa Á - Âu và có quan hệ anh em với các biến thể hiện đại được tìm thấy ở các loài động vật linh trưởng thuộc khu vực Đông Nam Á và châu Phi. Điều này cho thấy, đã có sự lây nhiễm HBV giữa con người và các loài linh trưởng [5].

Trong khoảng từ 7.500 đến 9.000 năm trước, các biến thể HBV được tìm thấy từ các loài linh trưởng ở vùng Karelia (tây bắc nước Nga), Thụy Điển, Luxembourg và Sicily đều thuộc nhánh Đồ đá giữa-2. Như vậy, có thể thấy rằng, trong thời kỳ Holocen sớm (khoảng 8.000 đến 10.000 năm trước), các biến thể HBV có thể lan rộng ở phần lớn phía tây khu vực Á - Âu trong khoảng vài nghìn năm. Điều này phù hợp với bằng chứng về mối liên hệ di truyền giữa châu Âu và vùng cận Đông trước thời kỳ chuyển tiếp đồ đá mới, cũng như các biến thể di truyền quan sát được ở các loài linh trưởng từ phía tây sang đông của khu vực Á - Âu.

Việc phát hiện ra sự phổ biến của HBV trong quần thể các loài sinh trưởng cho thấy, HBV đã có mặt trước khi nông nghiệp và chăn nuôi xuất hiện ở các khu vực khác nhau trên thế giới. Ngày nay, HBV hiếm khi gây ra bệnh viêm gan bùng phát gây chết người mà chủ yếu là những bệnh nhiễm trùng không có triệu chứng, có thể tiến triển thành mạn tính, phát triển thành các biến chứng ở gan và có thể gây suy gan sau hàng chục năm. Thực tế rất khó để đánh giá từ các nghiên cứu y học ngày nay về tác động lâm sàng của mầm bệnh trong quá khứ, khi mà chế độ ăn uống, gánh nặng bệnh tật và tuổi thọ khác nhau

cũng khiến cho vi-rút có thể biểu hiện các đặc điểm sinh lý bệnh tương tự. Do đó, những phát hiện trên phù hợp với quan điểm: mặc dù cộng đồng loài linh trưởng nhỏ không thể phát triển các bệnh truyền nhiễm thành dịch bệnh lớn, nhưng chúng có thể duy trì các tác nhân truyền nhiễm mạn tính.

### Tiến hóa của biến thể HBV trong quá trình chuyển tiếp thời kỳ đồ đá mới

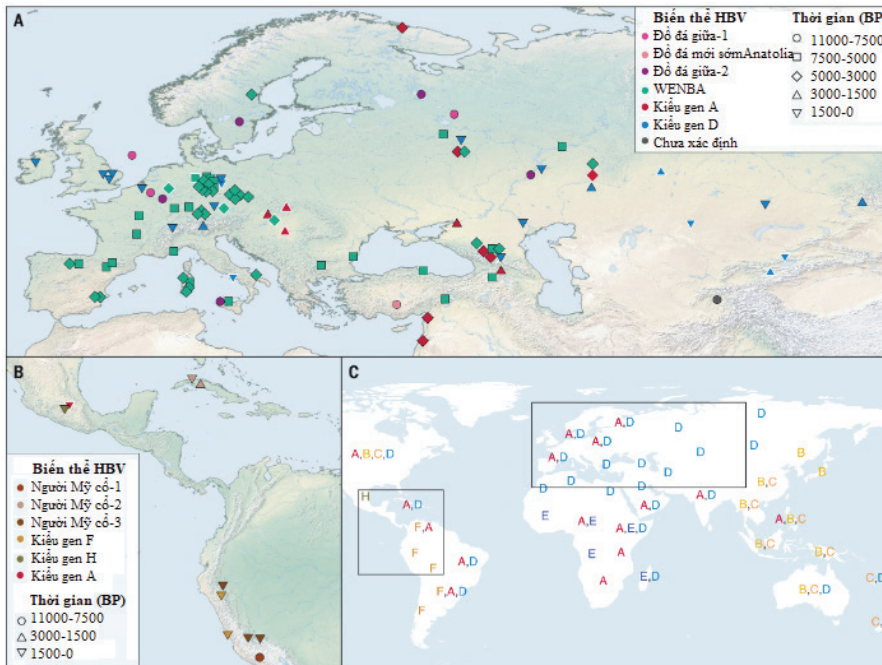
Nhiều biến thể HBV được tái tạo từ dữ liệu khảo cổ của những người nông dân châu Âu thời kỳ đầu cho thấy, HBV vẫn phổ biến ở lục địa này sau quá trình chuyển tiếp thời kỳ đồ đá mới (khoảng từ 7.000 đến 8.000 năm trước) [6]. Tất cả các biến thể này thuộc về một dòng HBV từ thời kỳ đồ đá mới đến thời kỳ đồ đồng ở vùng phía tây khu vực Á - Âu (WENBA) và không có nguồn gốc từ các nhóm Đồ đá giữa-1 và Đồ đá giữa-2.

Phân tích dữ liệu cho thấy, các mối quan hệ di truyền giữa các dòng con cháu trong nhánh WENBA không thể hiện đặc trưng về phân bố địa lý, đồng thời cũng không phản ánh các đặc điểm di truyền hay văn hóa vật thể. Các biến thể HBV từ những người nông dân châu Âu thời kỳ đầu được phát tán và nhanh chóng lan rộng khắp phần lớn phía tây khu vực Á - Âu, thậm chí vượt qua giới hạn mở rộng nông nghiệp ở châu Âu và lưu hành rộng rãi trên các quần thể khác nhau trong vài nghìn năm.

Lây truyền qua đường tình dục và trong thời kỳ chu sinh có thể luôn là cơ chế chính gây nhiễm HBV ở người, nhưng các tập quán văn hóa liên quan đến việc tiếp xúc với máu như xăm mình hoặc các tương tác vật lý cũng có thể đóng một vai trò trong việc lây lan vi-rút.

### Sự biến mất của biến thể WENBA-HBV trong thiên niên kỷ thứ 2 trước Công nguyên

Biến thể WENBA-HBV được tìm thấy gần nhất có niên đại khoảng 3.300 năm trước và không còn xuất hiện sau đó; đồng thời, biến thể kiểu gen A được phát hiện ở khu vực rìa phía đông của châu Âu và ở cận Đông trong khoảng 3.500 đến 5.000 năm trước và vẫn xuất hiện ở lưu vực Carpathian ở trung tâm châu Âu giai đoạn sau 2.500 năm trước. Cùng khoảng thời gian này, biến thể kiểu gen D được phát hiện ở dãy Alps của Ý, cũng như ở nhiều địa điểm khác nhau ở thảo nguyên phía tây châu Âu, trước khi phổ biến rộng khắp châu Âu trong thời Trung cổ. Như vậy, có thể thấy rằng các biến thể WENBA-HBV đã biến mất vào cuối thiên niên kỷ thứ 2 trước Công nguyên, thay vào đó là các biến thể kiểu gen A và D, sau đó lan truyền từ các vùng phía đông đến khu vực phía tây, nơi mà trước đây chỉ có các biến thể WENBA-HBV.



Phân bố địa lý của các biến thể HBV cổ đại ở khu vực Á - Âu (A), châu Mỹ (B) và biến thể HBV ngày nay (C).

### Sự xuất hiện trở lại của biến thể WENBA-HBV

Phần lớn các biến thể HBV lưu hành ở phía tây khu vực Á - Âu ngày nay thuộc biến thể kiểu gen A và D. Mặc dù, biến thể WENBA-HBV đã biến mất hoàn toàn vào khoảng cuối thiên niên kỷ thứ 2 trước Công nguyên, nhưng một dòng khác từ nhánh này vẫn tồn tại cho đến nay - nhóm các biến thể kiểu gen G, một kiểu gen hiếm vẫn còn chưa được tìm hiểu rõ về mặt sinh học.

Biến thể kiểu gen G này lần đầu tiên được phát hiện ở những bệnh nhân đến từ Pháp và Mỹ, sau đó được tìm thấy ở các khu vực khác của châu Âu, châu Mỹ và

châu Á [6]. Mặc dù có sự phân bố rộng rãi, biến thể kiểu gen G thể hiện mức độ đa dạng di truyền tương đối thấp. Ngoài ra, biến thể kiểu gen G hầu hết được tìm thấy ở những bệnh nhân dương tính với HIV và các mô hình động lực học đã chỉ ra sự gia tăng mạnh mẽ mức độ phổ biến của nó cùng xảy ra với đại dịch HIV, liên quan đến các nhóm có hoạt động tình dục cao và những người tiêm chích ma túy.

Các phân tích cổ sinh vật học quy mô lớn trở thành công cụ hiệu quả trong nghiên cứu lịch sử về phân bố địa lý của HBV. Việc làm giàu DNA cho phép tái tạo số lượng lớn các bộ gen HBV cổ từ nhiều loại mô xương của di tích khảo cổ, mở ra khả năng cho các nghiên cứu cổ sinh vật học trong tương lai. Dựa trên dữ liệu này, đã xác định được sự hiện diện rộng rãi của HBV ở người trong thời kỳ

Holocen sớm và lịch sử phân bố địa lý, điều này phản ánh phần nào các sự kiện di cư và phân bố của con người như sự mở rộng của các quần thể người châu Mỹ đầu tiên và quá trình chuyển tiếp thời kỳ đồ đá mới ở châu Âu. Đồng thời, chỉ ra một sự đổi mới gần như hoàn toàn trong đa dạng di truyền của HBV vào khoảng cuối thiên niên kỷ thứ 2 trước Công nguyên. Những phát hiện này có ý nghĩa đặc biệt trong việc khẳng định: tái tạo lại sự đa dạng di truyền của vi-rút cổ đại có tiềm năng to lớn góp phần vào sự hiểu biết của chúng ta về lịch sử loài người.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] F. Cui, S. Blach, C.M. Mingiedi, et al. (2023), "Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C", *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8(4)**, pp.332-342.
- [2] B. Mühlemann, T.C. Jones, P.D.B. Damgaard, et al. (2018), "Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period", *Nature*, **557**, pp.418-423.
- [3] D. Palaces, D. Palacios, C.R. Stokesb, et al. (2020), "The deglaciation of the Americas during the Last Glacial Termination", *Earth Sci. Rev.*, **203**, DOI: 10.1016/j.earscirev.2020.103113.
- [4] J.V.M. Mayar, B.A. Potter, L. Vinner, et al. (2018), "Terminal Pleistocene Alaskan genome reveals first founding population of native Americans", *Nature*, **553**, pp.203-207.
- [5] B.F.C.D. Souza, A. König, A. Rasche, et al. (2018), "A novel hepatitis B virus species discovered in capuchin monkeys sheds new light on the evolution of primate hepadnaviruses", *J. Hepatol.*, **68(6)**, pp.1114-1122.
- [6] M. Feldman, E.F. Dominguez, L. Reynolds, et al. (2019), "Late Pleistocene human genome suggests a local origin for the first farmers of central Anatolia", *Nat. Commun. Rev.*, **10(1)**, DOI: 10.1038/s41467-019-09209-7.