

Nghiên cứu đột biến gen ATP7B trên bệnh nhân Wilson người lớn

Study of ATP7B gene mutation in the adult patients with Wilson disease

Lê Hữu Phước*,
Hoàng Anh Vũ**, Bùi Hữu Hoàng**

*Bệnh viện Chợ Rẫy,
**Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định các dạng đột biến trên toàn bộ 21 exon của gen ATP7B và tỷ lệ của các đột biến này ở bệnh nhân Wilson người lớn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên 70 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson theo tiêu chuẩn Ferenci tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 9/2015 đến tháng 9/2020. Gen ATP7B được phân tích bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp 21 exon. Phân tích trình tự gen trên các exon và so sánh với hệ thống dữ liệu của NCBI (National Center for Biotechnology Information) để xác định đột biến gen. **Kết quả:** Tuổi trung bình: $25,11 \pm 7,98$ tuổi, có 44 nữ (62,9%). Tỷ lệ phát hiện đột biến gen trong nghiên cứu này là 97,1%. Kiểu gen đồng hợp tử chiếm tỷ lệ 11,4% và dị hợp tử kép là 60,0%. Chúng tôi phát hiện 33 dạng đột biến khác nhau; trong đó dạng đột biến thường gặp nhất là Thr850Ile (10,7%), Val176fsStop203 (10,7%) và Ser105Stop (9,3%). Các đột biến thường xảy ra trên exon 2, 8, 10 của gen ATP7B. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến gen trong nghiên cứu này là 97,1%. Nghiên cứu phát hiện 33 dạng đột biến khác nhau, các đột biến này thường xảy ra trên exon 2, 8, 10 của gen ATP7B.

Từ khóa: Bệnh Wilson, gen ATP7B, đột biến gen.

Summary

Objective: To determine all kinds of mutation on 21 exons of ATP7B gene and the rate of these gene mutations in the adult patients with Wilson disease. **Subject and method:** A cross-sectional study was conducted on 70 patients. The patients with Wilson disease were diagnosed basing on standards of Ferenci criteria at Cho Ray Hospital from September, 2015 to September, 2020. ATP7B gene were analyzed by direct sequencing of 21 exons. Analysing the sequence on exons and comparison of these exons to database from NCBI (National Center for Biotechnology Information) to determine all kinds of gene mutations. **Result:** The median age of the patients in this study was 25.11 ± 7.98 , and 44 subjects were female (62.9%). The rate of gene mutations in this study was 97.1%. Homozygous genotype accounted for 11.4% and heterozygous genotype accounted for 60.0%. There were 33 types of gene mutations in this study. The most common types were Thr850Ile (10.7%), Val176fsStop203

Ngày nhận bài: 01/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 18/7/2021

Người phản hồi: Lê Hữu Phước, Email: huuphuocviemgan@gmail.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

(10.7%) and Ser105Stop (9.3%). These gene mutations were often on exon 2, 8, 10 of ATP7B gene. *Conclusion:* The rate of gene mutations in this study was 97.1%. There were 33 types of gene mutations, and they were often on exon 2, 8, 10 of ATP7B gene.

Keywords: Wilson disease, ATP7B gene, gene mutation.

1. Đặt vấn đề

Bệnh Wilson là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen ATP7B. Gen này có vai trò điều hòa quá trình hấp thu, phân bố và thải trừ đồng (Cu) trong cơ thể. Khi gen ATP7B bị đột biến, quá trình đào thải Cu bị rối loạn, Cu sẽ lắng đọng trong mô. Tùy theo thời gian, vị trí mà lâm sàng có những biểu hiện khác nhau như tổn thương não, gan, mắt, xương, khớp, thận. Nếu không được điều trị, bệnh diễn tiến nặng dần và tử vong [2, 6].

Chẩn đoán sớm giúp cho việc điều trị hiệu quả, làm cho bệnh nhân có cuộc sống gần như bình thường. Hiện nay, phân tích đột biến gen là một xét nghiệm đặc hiệu giúp chẩn đoán sớm, chính xác bệnh Wilson. Từ đó mở đường cho việc tầm soát những người nghi ngờ mắc bệnh, nhất là các thành viên trong gia đình bệnh nhân. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định các dạng đột biến trên toàn bộ 21 exon của gen ATP7B và tỷ lệ của các đột biến này ở bệnh nhân Wilson người lớn.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

2.1.1. Dân số nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Dân số chọn mẫu: Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 9/2015 đến tháng 9/2020.

2.1.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu toàn bộ, gồm tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn đưa vào

Tất cả bệnh nhân ≥ 16 tuổi.

(Tại phía Nam, bệnh nhân Wilson tuổi nhi đồng được điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh, khi đến 16 tuổi thì chuyển đến Bệnh viện Chợ Rẫy. Ngược lại, Bệnh viện Chợ Rẫy chỉ tiếp nhận điều trị cho bệnh nhân ≥ 16 tuổi. Do đó, khái niệm “người lớn” chỉ mang tính tương đối, dựa vào phân cấp của các bệnh viện).

Đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Wilson theo Ferenci.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không thu thập đủ số liệu cho nghiên cứu.

Bảng điểm chẩn đoán bệnh Wilson của Ferenci [2]:

Triệu chứng		Điểm
Vòng Kayser-Fleischer	Có Không	2 0
Triệu chứng thần kinh	Nặng Nhẹ Không có	2 1 0
Ceruloplasmin máu	$> 20\text{mg/dl}$ $10 - 20\text{mg/dl}$ $< 10\text{mg/dl}$	0 1 2
Cu trong gan (đã loại trừ tắc mật)	$> 250\mu\text{g/g}$ gan khô $50 - 250\mu\text{g/g}$ gan khô Bình thường	2 1 -1
Cu trong nước tiểu 24 giờ	Bình thường 1 - 2 lần giới hạn	0 1

	trên > 2 lần giới hạn trên	2
Thiếu máu tán huyết Coomb test (-)	Có Không	1 0
Đột biến gen ATP7B	Cả 2 alen Chỉ 1 alen Không đột biến gen	4 1 0
Tổng số điểm: ≥ 4 : Chẩn đoán xác định bệnh Wilson $= 3$: Có thể mắc bệnh Wilson, cần làm thêm xét nghiệm ≤ 2 : Loại trừ bệnh Wilson		

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện, liên tục dựa theo tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

Các đặc điểm dân số học: Tuổi, giới, chủng tộc.

Đột biến gen: Kiểu gen, dạng đột biến, vị trí đột biến, kiểu đột biến.

2.2.4. Thu thập số liệu

Biến số nghiên cứu:

Tuổi: Biến liên tục (năm).

Giới: Biến nhị giá (nam/nữ).

Chủng tộc: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng tên chủng tộc.

Kiểu gen: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng (đồng hợp tử, dị hợp tử kép, một đột biến).

Dạng đột biến: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng tên đột biến và 0 (không đột biến).

Vị trí đột biến: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng với exon (1-21).

Kiểu đột biến: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng (thay thế, chèn vào, mất đoạn).

Phương pháp thu thập số liệu:

Bệnh án nghiên cứu: Ghi nhận tiền sử bệnh, lâm sàng, cận lâm sàng.

Khám mắt tìm vòng Kayser-Fleischer: Thực hiện tại Khoa Mắt, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Ceruloplasmin máu: Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Máy sử dụng: BS-300 (China), phương pháp: Đo độ đục ở bước sóng 340nm. Giá trị bình thường: 20 - 60mg/dl.

Đồng niệu 24 giờ: Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Phương pháp: So màu.

Chụp cộng hưởng từ sọ não (MRI): Thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Phân tích đột biến gen ATP7B: Được thực hiện tại Trung tâm Sinh học phân tử, Trường Đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh Wilson được lấy 2ml máu tĩnh mạch, phân tích đột biến gen theo quy trình giải trình tự DNA toàn bộ 21 exon và vùng promoter của gen ATP7B bằng kỹ thuật Sanger.

Giải trình tự bằng phương pháp Sanger:
Sản phẩm PCR tinh sạch sẽ được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Mỹ) theo hai chiều xuôi và ngược. Sản phẩm sau đó được kết tinh bằng ethanol, hòa tan trong Hi-Di formamide, biến tính ở 95°C trước khi làm sạch đột ngột. Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI 3130 Genetic Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50cm (Applied Biosystems, Mỹ).

Phân tích kết quả giải trình tự: Kết quả giải trình tự sẽ được phân tích bằng phần mềm CLC Main Wordbench, so sánh với trình tự chứa gen ATP7B mang mã số NG-008806 trong Gene-Bank để xác định đột biến gen.

Công cụ thu thập số liệu

Bệnh án nghiên cứu: Mỗi bệnh nhân được quản lý bằng một bệnh án nghiên cứu, ghi rõ thông tin cá nhân, tiền sử bệnh, dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng.

Các bước tiến hành:

Các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh Wilson được đưa vào quy trình tầm soát bao gồm: Hỏi bệnh, khám lâm sàng, khám mắt tìm vòng Kayser-Fleischer, nồng độ ceruloplasmin máu, đồng niệu 24 giờ, chụp cộng hưởng từ sọ não, phân tích đột biến gen ATP7B.

2.2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Các biến liên tục được kiểm định bằng t độc lập; các biến phân loại được phân tích và trình bày theo tần suất (%); so sánh giữa 2 nhóm sẽ dùng test chính xác Fisher.

2.2.6. Vấn đề y đức trong nghiên cứu

Đây là nghiên cứu không can thiệp, không xâm hại đến bệnh nhân.

Bệnh nhân được giải thích rõ về tình trạng bệnh, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Các thông tin về bệnh nhân và gia đình được bảo mật.

Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học và lợi ích của bệnh nhân.

3.3. Đặc điểm kiểu gen

Tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y học.

Đã thông qua hội đồng đạo đức bệnh viện.

3. Kết quả

3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi		
< 20	20	28,6
20 - 29	34	48,6
30 - 39	12	17,1
≥ 40	4	5,7
Tổng	70	100,0
Giới		
Nam	26	37,1
Nữ	44	62,9
Tổng	70	100,0

Tuổi trung bình: $25,11 \pm 7,98$ năm (nhỏ nhất 16 tuổi, lớn nhất 51 tuổi), tỷ lệ nữ/nam là 1,7.

3.2. Phân bố bệnh nhân theo chủng tộc

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo chủng tộc

Chủng tộc	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Kinh	64	91,4
Dân tộc khác	6	8,6
Tổng	70	100,0

Bệnh xảy ra ở nhiều chủng tộc khác nhau: Tộc Kinh, K'Ho, H'Mong, Sán Dìu... nhưng đa số là dân tộc kinh, chiếm tỷ lệ 91,4%.

Bảng 3. Đặc điểm kiểu gen

Kiểu gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đồng hợp tử	8	11,4
Val176fsStop203/Val176fsStop203	2	
Arg778Leu/Arg778Leu	1	
Asp1027His/Asp1027His	1	
Glu1173Lys/Glu1173Lys	1	
Ile1148Thr/Ile1148Thr	1	
Leu1333fsStop1392/ Leu1333 fsStop1392	1	
Pro1273Gln/Pro1273Gln	1	
Dị hợp tử kép	42	60,0
Arg778Leu/Leu1371Pro	1	
Arg778Leu/Leu902Pro	1	
Arg778Leu/Thr850Ile	3	
Arg919Gly/Ser1356Pro	1	
Asp1027His/Leu1333fsStop1392	1	
Asp1027His/Val1297Ile	1	
Asp765Gly/IVS6+3A>G	1	
Asp765Gly/Arg778Gln	1	
Asp765Gly/Thr850Ile	2	
Asp765Gly/Val1216Met	1	

Bảng 3. Đặc điểm kiểu gen (Tiếp theo)

Kiểu gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Gly943Asp/ Ala1295Val	1	
Ile1148Thr/ IVS7+3A>T	1	
Ile1148Thr/ Glu1173Lys	1	
Leu1209Val/IVS20+4A>G	1	
Leu792Pro/Leu1371Pro	1	
Met769fsStop794/ IVS+4A>G	1	
Ser105Stop/IVS7+3A>T	1	
Ser105Stop/Ala874Val	1	
Ser105Stop/Asp765Gly	1	
Ser105 Stop/Ile1148Thr	1	
Ser105Stop/Thr762Pro	1	
Ser105Stop/Thr850Ile	5	
Thr850Ile/Asp1027His	1	

Thr850Ile/Ile1148Thr	1	
Thr850Ile/Leu902Pro	2	
Thr850Ile/Pro1273Gln	1	
Thr935Met/Gly1355Asp	1	
Thr935Met/Gly869fsStop872	1	
Val1106Ile/Glu1173Lys	1	
Val176fsStop203/Ala1231Thr	1	
Val176fsStop203/Arg778Leu	2	
Val176fsStop203/Asp765Gly	1	
Val176fsStop203/Glu1173Lys	1	
Một đột biến	18	25,7
Không phát hiện	2	2,9

Kiểu gen dị hợp tử kép thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 60,0%.

3.4. Dạng đột biến

Bảng 4. Các dạng đột biến của gen ATP7B

TT	Dạng đột biến	Exon	Kiểu đột biến	Hậu quả	Số alen	Tỷ lệ %
1.	Alen bình thường				22	15,7
2.	Thr850Ile	10	Substitution	Missense	15	10,7
3.	Val176fsStop203	2	Insertion	Frameshift	15	10,7
4.	Ser105Stop	2	Substitution	Nonsense	13	9,3
5.	Arg778Leu	8	Substitution	Missense	11	7,9

Bảng 4. Các dạng đột biến của gen ATP7B (Tiếp theo)

TT	Dạng đột biến	Exon	Kiểu đột biến	Hậu quả	Số alen	Tỷ lệ %
6.	Asp765Gly	8	Substitution	Missense	7	5,0
7.	Asp1027His	14	Substitution	Missense	6	4,3
8.	Ile1148Thr	16	Substitution	Missense	6	4,3
9.	Glu1173Lys	16	Substitution	Missense	5	3,6
10.	Leu902Pro	11	Substitution	Missense	4	2,9
11.	Pro1273Gln	18	Substitution	Missense	4	2,9
12.	Leu1333fsStop1392	19	Deletion	Frameshift	3	2,1
13.	Met769fsStop794	8	Insertion	Frameshift	3	2,1
14.	IVS20+4A>G	7	Splicing	Splicing	2	1,4
15.	IVS7+3A>T	20	Substitution	Missense	2	1,4
16.	Leu1371Pro	14	Substitution	Missense	2	1,4
17.	Pro1052Leu	12	Substitution	Missense	2	1,4

18.	Thr935Met	20	Splicing	Splicing	2	1,4
19.	IVS 6+3A>G	6	Splicing	Splicing	1	0,7
20.	Ala1231Thr	17	Substitution	Missense	1	0,7
21.	Ala1295Val	18	Substitution	Missense	1	0,7
22.	Ala874Val	11	Substitution	Missense	1	0,7
23.	Arg778Gln	8	Substitution	Missense	1	0,7
24.	Arg919Gly	12	Substitution	Missense	1	0,7
25.	Gly1355Asp	20	Substitution	Missense	1	0,7
26.	Gly869fsStop872	11	Deletion	Frameshift	1	0,7
27.	Gly943Asp	12	Substitution	Missense	1	0,7
28.	Leu1209Val	17	Substitution	Missense	1	0,7
29.	Leu792Pro	9	Substitution	Missense	1	0,7
30.	Ser1356Pro	20	Substitution	Missense	1	0,7
31.	Thr762Pro	8	Substitution	Missense	1	0,7
32.	Val1106Ile	15	Substitution	Missense	1	0,7
33.	Val1216Met	17	Substitution	Missense	1	0,7
34.	Val1297Ile	18	Substitution	Missense	1	0,7
	Tổng				140	100,0

Chúng tôi phát hiện 33 dạng đột biến khác nhau của gen ATP7B, trong đó thường gặp nhất là Thr850Ile (10,7%), Val176fsStop203 (10,7%) và Ser105Stop (9,3%).

3.5. Phân bố tổn thương theo exon của 118 alen có đột biến

Bảng 5. Phân bố tổn thương theo exon của 118 alen có đột biến

TT	Exon	Số alen	Tỷ lệ %
1.	2	28	23,7
2.	8	23	19,5
3.	10	15	12,7
4.	16	11	9,3
5.	14	8	6,8
6.	11	6	5,1
7.	18	6	5,1
8.	20	6	5,1
9.	12	4	3,4
10.	17	3	2,5
11.	19	3	2,5
12.	7	2	1,7

13.	6	1	0,8
14.	9	1	0,8
15.	15	1	0,8
	Tổng	118	100,0

Có đến 15 trên tổng số 21 exon bị tổn thương, trong đó các exon bị tổn thương nhiều nhất là exon 2, 8, 10, 16 và 14.

3.6. Kiểu đột biến

Bảng 6. Phân bố kiểu đột biến của 118 alen có đột biến

TT	Kiểu đột biến	Số alen	Tỷ lệ %
1.	Substitution	91	77,1
2.	Insertion	18	15,3
3.	Splicing	5	4,2
4.	Deletion	4	3,4
	Tổng	118	100,0

Kiểu đột biến thay thế (Substitution) thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 77,1%.

4. Bàn luận

Theo y văn, đột biến gen khác nhau tùy theo chủng tộc. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh rằng dạng đột biến His1069Gln trên exon 14 của gen ATP7B thường gặp ở châu Âu. Ngược lại, đột biến Arg778Leu trên exon 8 rất phổ biến trong quần thể châu Á [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phát hiện đột biến gen là 97,1%. Kiểu gen đồng hợp tử là 11,4% và dị hợp tử kép là 60% (Bảng 3). Năm 2017, Hoàng Lê Phúc [4] nghiên cứu trên 54 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh, phát hiện kiểu gen đồng hợp tử 22,2% và dị hợp tử kép là 19,4%. Như vậy, tỷ lệ kiểu gen đồng hợp và dị hợp trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với tác giả Hoàng Lê Phúc. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 70 bệnh nhân tuổi trưởng thành, còn Hoàng Lê Phúc nghiên cứu trên 54 bệnh nhi; phải chăng phổ đột biến gen thay đổi theo tuổi khởi bệnh?

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dạng đột biến Thr850Ile và Val176fsStop203 thường gặp nhất, cùng chiếm tỷ lệ 10,7% (Bảng 4). Thr850Ile là dạng đột biến thay thế nucleotide (substitution), Threonine ở vị trí 850 được thay thế bằng Isoleucine. Nghiên cứu của Lei và cộng sự tại Đài Loan [5] bằng phương pháp khuếch đại chuỗi và cắt enzyme giới hạn ở nhiệt độ 37°C, cho thấy dạng đột biến Thr850Ile là 20,0%. Val176fsStop203 là dạng đột biến chèn thêm nucleotide (insertion), tạo thêm 27 acid amin lạ và kết thúc giải mã sớm ở codon 203. Hoàng Lê Phúc và cộng sự [3] thực hiện đề tài “Nghiên cứu phát hiện đột biến trên exon 2 của gen ATP7B ở bệnh nhân Wilson Việt Nam”. Nghiên cứu thực hiện trên 15 bệnh nhân Wilson tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, Thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả nghiên cứu như sau: Dạng đột biến Val176fsStop203 chiếm tỷ lệ 26,7%. Như vậy, tỷ lệ dạng đột biến Thr850Ile và Val176fsStop203 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả trong và ngoài nước. Đây là điểm cần lưu ý trong các nghiên cứu tiếp theo.

Dạng đột biến Arg778Leu chiếm tỷ lệ 7,9% (Bảng 4). Năm 2007, Đỗ Thanh Hương [1] tiến hành nghiên cứu đột biến gen ở bệnh nhân Wilson bằng phương pháp giải trình tự gen. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 23 bệnh nhân tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai. Tác giả chỉ tập trung khảo sát một dạng đột biến duy nhất là Arg778Leu. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến Arg778Leu là 8,7%. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Đỗ Thanh Hương.

Về vị trí, đột biến thường xảy ra trên exon 2 (23,7%), exon 8 (19,5%) và 10 (12,7%) (Bảng 5). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với Hoàng Lê Phúc [4], và Đỗ Thanh Hương [1]. Đây là các exon thường bị tổn thương trên bệnh nhân Wilson Việt Nam. Trên cơ sở đó, chúng tôi đề xuất khảo sát những exon này đầu tiên trong những nghiên cứu tiếp theo nhằm tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này có 2 bệnh nhân không phát hiện đột biến gen (Bảng 3), chiếm tỷ lệ 2,9%, mặc dù đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Wilson theo Ferenci [2]. Gen ATP7B được cấu tạo bởi các exon, intron, promoter và vùng tiếp nối. Chúng ta cũng chưa biết rõ hoàn toàn cấu trúc, chức năng của các vùng này. Hy vọng trong tương lai không xa, chúng ta hiểu biết đầy đủ hơn, trọn vẹn hơn sự biến đổi gen của căn bệnh phức tạp này.

5. Kết luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phát hiện đột biến gen ATP7B là 97,1%. Kiểu gen đồng hợp tử, dị hợp tử kép, một đột biến chiếm tỷ lệ lần lượt là 11,4%, 60% và 25,7%. Dạng đột biến gen thường gặp là Thr850Ile (10,7%) và Val176fsStop203 (10,7%). Về vị trí tổn thương, đột biến thường xảy ra trên exon 2 (23,7%) và exon 8 (19,5%).

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Thanh Hương (2007) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu phát hiện đột biến gen của bệnh Wilson*. Luận văn Bác sĩ nội trú, Đại Học Y khoa Hà Nội.
2. Ferenci P (2006) *Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing*. Human Genetics 120: 151-159.
3. Hoàng Lê Phúc (2012) *Nghiên cứu phát hiện đột biến trên exon 2 của gen ATP7B ở bệnh nhân Wilson Việt Nam*. Y học thành phố Hồ Chí Minh 6: 1-4.
4. Hoàng Lê Phúc (2017) *Bệnh Wilson ở trẻ em Việt Nam: Đặc điểm lâm sàng, sinh hóa, điều trị, tầm soát và di truyền học phân tử*. Luận án Tiến sĩ y học, Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
5. Lei Wan, Chang Hai Tsai, Chin Moo Hsu et al (2006) *Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients*. Biochemical and Biophysical Research Communication 345: 734-738.
6. Maier T, Polli C et al (1997) *Detection of the His1069Glu mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction*. Ann Intern Med 127: 21-26.