

NEXT GENERATION SEQUENCING REVEALED THE GENETIC LANDSCAPE OF DISEASE-ASSOCIATED VARIANTS OF PHENYLKETONURIA

Phan Ngoc Phu Quy^{1,*}, Tang Hung Sang², Giang Hoa², Doan Thi Kim Phuong³,
Hoang Thu Lan³, Hoang Thi Ngoc Lan³, Luong Thi Lan Anh³

¹Forensic Medicine Center Ho Chi Minh City - 336 Tran Phu, 7 ward, 5 district, Ho Chi Minh city, Vietnam

²Gene Solutions - 186-188 Nguyen Duy Duong, 12 ward, 10 district, Ho Chi Minh city, Vietnam

³Hanoi Medical University - No.1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 12/12/2022

Revised 07/01/2023; Accepted 15/02/2023

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder caused by the PAH gene located on chromosome 12. The disease is characterized by a defect in the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), causing elevated levels of phenylalanine (Phe) in the blood and subsequently leading to neurotoxicity and mental disability. The world prevalence of PKU was about 1 in 10,000 - 20,000 newborns, still, data about PKU carriers and the disease-associated variant spectra in Vietnamese people is minimal. The advent of Next Generation Sequencing (NGS) allows the simultaneous detection of multiple genetic variants, including novel variants in numerous patients within a single test, substantially reducing the testing cost. **Objectives:** Our study aimed to screen the carrier frequency of the PAH gene and uncover variant spectra of this disease in Vietnamese women. **Methods:** 2937 women who came for a prenatal routine healthcare check at the Center of Clinical Genetics and Genomics - Ha Noi Medical University Hospital and Gene Solutions were screened for disease-associated variants of the PAH gene employing NGS. **Results:** Of 2937 participants, 70 women were carriers (2.4%), and 12 different disease-associated variants were detected: R408Q (1/2937), V388M (2/2937), P314T (2/2937), E280K (1/2937), R241fs (1/2937), R241C (1/2937), Y206* (1/2937), Y204C (1/2937), Q172H (56/2937), H170Q (2/2937), R111* (1/2937), L41F (1/2937). Q172H was predominant in our study. There are two rare variants that allele frequency has not been reported in ClinVar and Ensemble: L41F và R241fs. **Conclusion:** The data from our research will inform policymakers in constructing cost-effective genetic metabolic carrier screening programs.

Keywords: Phenylketonuria (PKU), variant, carriers screening, Next Generation Sequencing.

*Corresponding author

Email address: quyphan2461993@gmail.com

Phone number: (+84) 947 915 912

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i2.611>

KHẢO SÁT BIẾN THỂ GEN PAH GÂY BỆNH PHENYL XETON NIỆU BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI

Phan Ngọc Phú Quý^{1,*}, Tăng Hùng Sang², Giang Hoa², Đoàn Thị Kim Phụng³,
Hoàng Thu Lan³, Hoàng Thị Ngọc Lan³, Lương Thị Lan Anh³

¹Trung tâm Pháp y thành phố Hồ Chí Minh - 336 Trần Phú, P7, Q5, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Viện Di truyền Y học - 186 - 188 Nguyễn Duy Dương, P12, Q10, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 P.Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12 tháng 12 năm 2022

Chỉnh sửa ngày: 07 tháng 01 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 15 tháng 02 năm 2023

TÓM TẮT

Bệnh phenylxeton niệu (PKU) là rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể số 12, đặc trưng bởi khiếm khuyết enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH) làm nồng độ phenylalanin (Phe) tăng cao trong máu, gây độc hệ thần kinh và khuyết tật trí tuệ. Tỷ lệ hiện mắc PKU trên thế giới khoảng 1/10.000 - 20.000 trẻ sơ sinh, tuy nhiên tỷ lệ người lành mang gen bệnh PKU và phổ biến thể gây bệnh trên người Việt Nam còn rất hạn hữu. Hiện nay, kỹ thuật giải trình tự thể hệ mới (NGS) cho phép thực hiện giải trình tự hàng triệu phân tử ADN của nhiều bệnh nhân trong một phản ứng, nhờ vậy nâng cao hiệu suất, năng suất, hiệu quả về chi phí và thời gian. **Mục tiêu:** Mô tả thực trạng người lành mang gen và phổ biến thể gây bệnh PKU. **Phương pháp:** 2937 phụ nữ đến khám sức khỏe tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Viện Di truyền Y học được khảo sát biến thể trên gen PAH bằng kỹ thuật NGS. **Kết quả:** Có 70 người mang biến thể gây bệnh (2.4%), trong đó có 12 loại biến thể gồm: R408Q (1/2937), V388M (2/2937), P314T (2/2937), E280K (1/2937), R241fs (1/2937), R241C (1/2937), Y206* (1/2937), Y204C (1/2937), Q172H (56/2937), H170Q (2/2937), R111* (1/2937), L41F (1/2937). Biến thể phổ biến nhất là Q172H, có 2 biến thể hiếm là L41F và R241fs chưa được báo cáo về tần số alen trên ClinVar và Ensembl. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu này tạo tiền đề cho các nhà hoạch định chính sách và các chuyên gia y tế đưa ra các chiến lược phù hợp cho các chương trình chẩn đoán trước sinh, kế hoạch tư vấn di truyền.

Từ khóa: Phenyl xeton niệu (PKU), biến thể, tầm soát người lành mang gen, giải trình tự thể hệ mới.

*Tác giả liên hệ

Email: quyphan2461993@gmail.com

Điện thoại: (+84) 947 915 912

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i2.611>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

PKU là rối loạn di truyền lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường số 12, đặc trưng bởi một khiếm khuyết trong enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), dẫn đến nồng độ Phe và các chất chuyển hóa tăng lên rõ rệt, gây độc thần kinh, khuyết tật trí tuệ và gây ra các hành vi tự kỷ, co giật, run và mất điều hòa.^{1,2} Tỷ lệ hiện mắc PKU khoảng 1/10.000 - 20.000 trẻ sơ sinh được sinh ra và cao hơn ở một số nước như Thổ Nhĩ Kỳ, Yemenite Jews. PKU rất đa dạng về mặt di truyền, với hơn 1.000 biến thể *PAH* được phát hiện từ các bệnh nhân khắp nơi trên thế giới.^{3,4} Nhiều bệnh nhân dị hợp tử phức đơn có hai biến thể *PAH* khác nhau, dẫn đến hơn 2.600 kiểu gen gây bệnh PKU đã biết. Phần lớn các biến thể *PAH* là biến thể sai nghĩa (58,3%), trong khi biến thể dịch khung (13,9%), biến thể vị trí nối (13,1%), biến thể vô nghĩa (6,9%) và đồng nghĩa (4,9%) ít phổ biến hơn. Trong số các biến thể gây bệnh, 17,9% xảy ra ở các vùng intron gen hoặc không được dịch mã của gen *PAH*.⁵

PKU là một trong những bệnh lý quan trọng nhất nằm trong chương trình sàng lọc sơ sinh quốc gia, bên cạnh rối loạn chuyển hóa galactose, thiếu enzyme G6PD, suy giáp bẩm sinh và tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.

Sự phát triển của kỹ thuật NGS cho phép việc khảo sát hàng triệu phân tử ADN đồng thời nhiều bệnh nhân trong một xét nghiệm, giúp nâng cao hiệu quả và giảm chi phí y tế so với các phương pháp truyền thống. Việc xác định phổ biến thể gây bệnh cũng như tỷ lệ người lành mang gen trong quần thể người Việt có ý nghĩa quan trọng trong việc thiết kế các chương trình sàng lọc, xét nghiệm chẩn đoán, định hướng điều trị, quản lý nguồn người mang gen qua đó tránh được những hậu quả nặng nề do bệnh gây ra trong cộng đồng, góp phần nâng cao chất lượng dân số.

Hiện nay, các nỗ lực đang tập trung vào phụ nữ, vì họ có nhiều khả năng đồng ý làm xét nghiệm hơn trong lần khám thai định kỳ. Do đó, người vợ mang biến thể và chồng sẽ được cung cấp các chương trình tư vấn di truyền toàn diện để có thể chủ động trong việc lựa chọn phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị phù hợp nhất cho con mình và có thể lên kế hoạch mang thai trong tương lai một cách hợp lý.

Với những lý do trên, chúng tôi sử dụng kỹ thuật NGS,

tầm soát trên 2937 phụ nữ và thai phụ đến khám sức khỏe tại Trung tâm Di truyền Lâm sàng và Hệ gen - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Viện Di truyền Y học nhằm mục tiêu mô tả thực trạng người lành mang gen và phổ biến thể gây bệnh PKU.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Mẫu máu của phụ nữ và thai phụ đến khám sức khỏe tại Trung tâm Di truyền Lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Viện di truyền Y học trong khoảng thời gian từ tháng 6/2021 - 10/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Phụ nữ và thai phụ có ý muốn hoặc có chỉ định của bác sĩ lâm sàng làm xét nghiệm tầm soát bệnh di truyền gen lặn phenyl xeton niệu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối tượng hoặc người giám hộ của đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu

Cỡ mẫu

2937 mẫu máu từ đối tượng tham gia nghiên cứu

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ

Phương pháp thực hiện

Tách chiết ADN từ mẫu máu

Máu tĩnh mạch được lấy và bảo quản trong ống lấy tế bào máu (Streck). ADN được tách chiết bằng Bộ MagMAX™ DNA Multi-Sample Ultra 2.0 - Hệ thống Kingfisher Flex (Thermo Fisher). Các mẫu máu được ẩn danh và loại bỏ thông tin.

Chuẩn bị thư viện và giải trình tự gen mục tiêu

Thư viện được chuẩn bị từ ADN sau tách chiết bằng bộ kit NEBNext® Ultra™ II FS DNA Library Prep Kit (New England Biolabs). Nồng độ ADN được định lượng bằng bộ kit QuantiFlour® dsDNA (Promega). 150ng ADN trong mỗi thư viện mẫu được gộp lại với

nhau và được lai với đầu dò xGen Lockdown (gen PAH). Các đầu dò sẽ bắt giữ tất cả vùng mã hóa của gen mục tiêu và vùng nối giữa exon và intron (khoảng 20-30 bp). Giải trình tự được thực hiện bằng bộ kit paired-end 2x75bp reagent trên hệ thống NextSeq™ 550 (Illumina). Độ sâu bao phủ tối thiểu trong các vùng mục tiêu cho tất cả các mẫu là 100X, 95% nucleotit cao hơn 20X.

Phân tích kết quả giải trình tự

Các mẫu được khử ghép kênh thông qua trình tự dual-indexed (chỉ mục kép). Chất lượng giải trình tự được đánh giá bằng gói FastQC (phiên bản 0.11.9). Sử dụng phần mềm Burrows-Wheeler Aligner, các trình tự được giải 2 đầu và sắp xếp theo gen tham chiếu người GRCh38. Xác định biến thể với gói GATK 3.8 sau khi loại bỏ trình tự trùng lặp bằng MarkDuplicates từ công cụ Picard. Các biến thể được chú thích bằng Ensemble Variant Effect Predictor, tham khảo dbSNP (phiên bản 151) và cơ sở dữ liệu ClinVar. Biến thể được phân loại theo cơ sở dữ liệu ClinVar - Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health). Nếu không có trong cơ sở dữ liệu Clinvar, biến thể sẽ được phân loại

theo hướng dẫn của Hiệp hội di truyền Y học Hoa Kỳ (American College of Medical genetics). Các biến thể được chia thành ba loại: (1) Gây bệnh và có khả năng gây bệnh (Pathogenic); (2) Các biến thể có ý nghĩa không chắc chắn (VUS); (3) Lành tính và có khả năng lành tính (Benign). Chỉ các biến thể liên quan đến bệnh được báo cáo.

Xử lý số liệu

IBM SPSS Statistics 25, Microsoft Excel 2016 được sử dụng để thống kê mô tả. Dữ liệu được trực quan hóa bằng R version 3.6.3 và MutationMapper của cBioPortal.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội và tuân thủ theo đạo đức trong nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ người mang biến thể gây bệnh PKU

Bảng 1. Tỷ lệ người mang biến thể gây bệnh trên gen PAH

Tình trạng mang biến thể gây bệnh	Tần số (N)	Tỉ lệ (%)
Người mang gen	70	2.4
Người bệnh	0	0
Người lành	2867	97.6
Tổng	2937	100

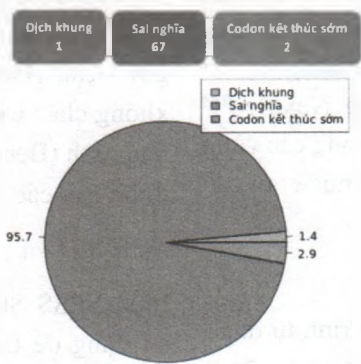
Nhận xét: Có 70 trường hợp (tương ứng 2,4%) mang 1 biến thể gây bệnh trên gen PAH và không có trường hợp bị bệnh nào được phát hiện thông qua tầm soát trong nghiên cứu của chúng tôi.

3.2. Phổ biến thể gây bệnh PKU

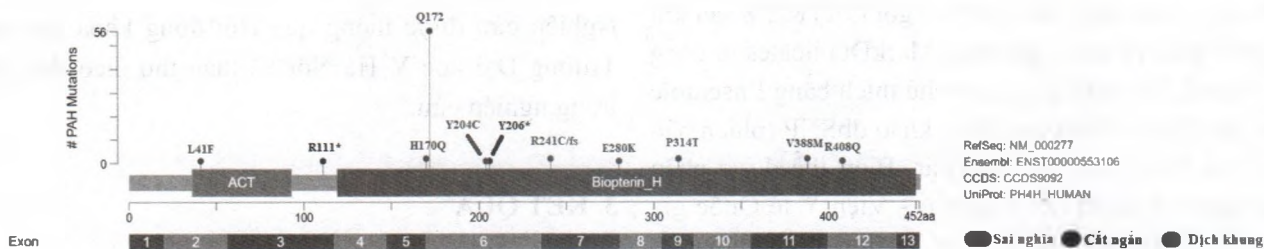
Trong 70 biến thể phát hiện được, có 67 biến thể sai nghĩa (95,7%), 2 biến thể dịch khung (2,9%) và 1 biến thể codon kết thúc sớm (1,4%) (Hình 1).



Hình 1. Phân loại biến thể theo hệ quả phân tử



Hình 2. Vị trí các biến thể đơn nucleotide trên các exon và miền chuỗi axit amin của gen PAH



Nhận xét: Hầu hết các biến thể tập trung ở miền Biopterin_H của chuỗi axit amin PAH, chỉ có 1 biến thể là L41F nằm ở miền ACT của chuỗi axit amin và có 1 biến thể R111* nằm trong exon của gen PAH không thuộc miền nào của chuỗi axit amin (Hình 2).

Bảng 2. Biến thể gây bệnh trên gen PAH

Alen	HGVSG	Thay thế protein	Loại biến thể	N (%)	Tần số alen	Tần số alen trên thế giới*
1	NC_000012.12:g.102840492C>T	R408Q	Sai nghĩa	1 (1.43)	0.00017	GMAF (0.00020) 1000 Genomes Project Phase 3: Toàn cầu (0.0001), Châu Mỹ (0.001), Người Peru ở thành phố Lima, Peru (0.006) gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00004), Mỹ La Tinh (0.00002), Đông Á (0.0002), Châu Âu (0.00005) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.00006), Châu Âu (0.0002), Mỹ gốc Phi (0.0002), Châu Phi (0.0002) ExAC (0.00005); TOPMed (0.00004)
2	NC_000012.12:g.102843683C>T	V388M	Sai nghĩa	2 (2.86)	0.0034	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00008), Mỹ La Tinh (0.0004), Châu Âu (0.00004) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.00002), Châu Âu (0.00001), Mỹ gốc Phi (0.0002), Châu Phi (0.0002) ExAC (0.00007), TOPMed (0.00004); NHLBI Exome Sequencing Project: Mỹ gốc Phi (0.0002)

Alen	HGVSG	Thay thế protein	Loại biến thể	N (%)	Tần số alen	Tần số alen trên thế giới*
3	NC_000012.12:g.102846924G>T	P314T	Sai nghĩa	2 (2.86)	0.0034	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.000007), Đông Á (0.0001)
4	NC_000012.12:g.102852819C>T	E280K	Sai nghĩa	1 (1.43)	0.0017	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00005), Mỹ gốc Phi (0.00006), Mỹ La Tinh (0.00005), Châu Âu (0.00007), Nam Á (0.00006) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.0001), Châu Âu (0.0001); ExAC (0.00004); TOPMed (0.00007); NHLBI Exome Sequencing Project: Mỹ gốc Âu (0.0002)
5	NC_000012.12:g.102852935del	R241fs	Dịch khung	1 (1.43)	0.00017	-
6	NC_000012.12:g.102852936G>A	R241C	Sai nghĩa	1 (1.43)	0.00017	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.0001), Mỹ gốc Phi (0.0002), Đông Á (0.001), Châu Âu (0.00004), Nam Á (0.00003) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.00004), Châu Âu (0.00003), Đông Á (0.0003), Mỹ gốc phi (0.0002), Châu Phi (0.0002), Châu Á (0.0002) ExAC (0.00014); TOPMed (0.0001)
7	NC_000012.12:g.102855224G>T	Y206*	Codon kết thúc sớm	1 (1.43)	0.00017	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.000003), Đông Á (0.00005); TOPMed (0.000007); ExAC (0.00001)
8	NC_000012.12:g.102855231T>C	Y204C	Sai nghĩa	1 (1.43)	0.00017	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00001), Đông Á (0.0001) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.000009), Đông Á (0.0003), Châu Á (0.0003) TOPMed (0.00005); ExAC (0.00002)
9	NC_000012.12:g.102855326C>A	Q172H	Sai nghĩa	56 (80)	0.00953	1000 Genomes Project Phase 3: Toàn cầu (0.0001), Đông Á (0.001), Người Hán miền Nam Trung Quốc (0.005) gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00003), Đông Á (0.0004) TOPMed (0.00003)
10	NC_000012.12:g.102855332A>T	H170Q	Sai nghĩa	2 (2.86)	0.00034	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.000003), Đông Á (0.00005) TOPMed (0.00005)
11	NC_000012.12:g.102894756G>A	R111*	Codon kết thúc sớm	1 (1.43)	0.00017	gnomAD exomes r2.1.1: Toàn cầu (0.00002), Mỹ gốc Phi (0.0001), Châu Âu (0.00003), Nam Á (0.00003) NCBI ALFA: Toàn cầu (0.00004), Châu Âu (0.00003) TOPMed (0.00003)
12	NC_000012.12:g.102912838G>A	L41F	Sai nghĩa	1 (1.43)	0.00017	-
Tổng				70 (100)		



* Nguồn: Cơ sở dữ liệu trực tuyến về biến thể di truyền ClinVar và Ensembl, truy cập tháng 10/2022.

Nhận xét: Có 12 biến thể khác nhau được phát hiện, trong đó có 11 biến thể thay thế đơn nucleotide và chỉ có 1 biến thể mất 1 nucleotide là R241fs. Biến thể có tần số cao nhất là Q172H chiếm tỉ lệ 80%, các biến thể còn lại có tần số thấp chỉ 1 - 2 lần quan sát. Riêng có 2 biến thể hiếm là L41F và R241fs chưa được báo cáo về tần số trên ClinVar cũng như Ensembl.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về tỉ lệ người mang biến thể gây bệnh phenylxeton niệu trên gen PAH

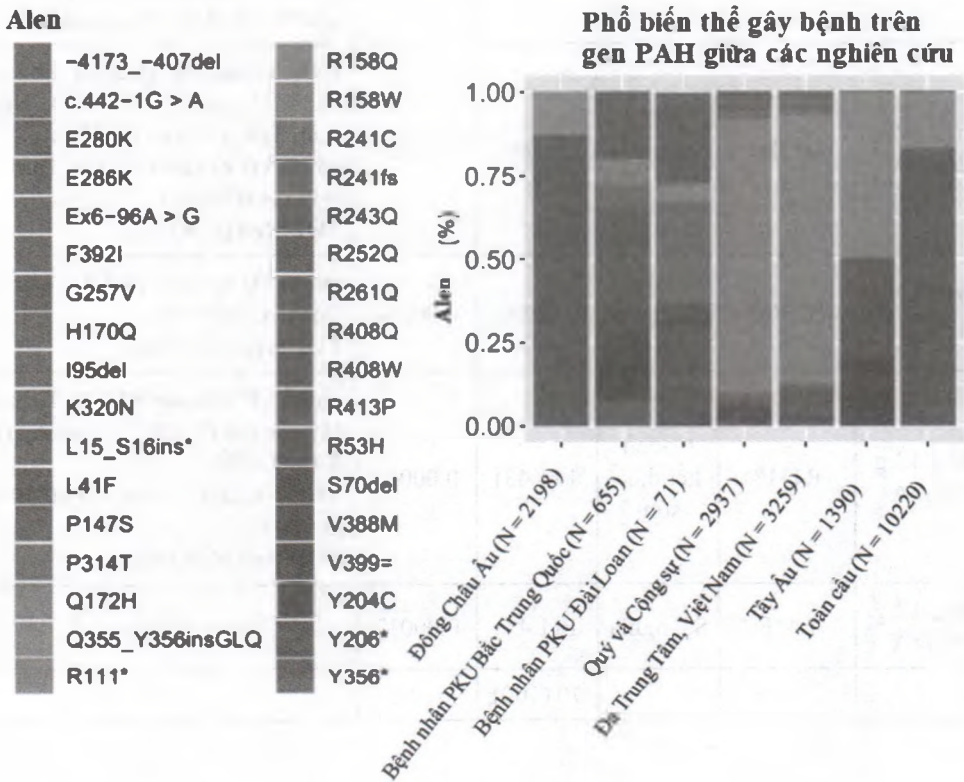
Tỉ lệ người mang biến thể gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,4%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Ngoc Hieu Tran và cộng sự 2021⁶ trên 985 người tham gia nghiên cứu từ nhiều nhóm tuổi (thai, sơ sinh, người lớn với tỉ lệ nam nữ là 54:46 (2,5%, $p > 0.05$), thấp hơn của Tat-Thanh Nguyen và cộng sự 2021⁶ trên 3259 thai phụ (4,6%, $p < 0.05$), cao hơn ở người da trắng Hoa Kỳ trong báo cáo của Joshua

Arbesman và cộng sự 2018⁷ (1,76%, $p < 0.05$). Phần lớn các nghiên cứu trên thế giới khảo sát biến thể trên người bệnh, chính vì vậy, tần số người lành mang gen trong quần thể hiếm khi được báo cáo, chủ yếu được ước tính gián tiếp từ tần số người mắc bệnh thông qua định luật Hardy Weinberg, như vậy từ tỉ lệ hiện mắc PKU trên thế giới là 1/20000 trẻ sinh ra,⁸ có thể gián tiếp suy ra tần số người mang gen trên thế giới là khoảng 1,4%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Về phổ biến thể gây bệnh trên gen PAH

Trong các biến thể gây bệnh phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi phân bố chủ yếu trong các exon 3,6,7,11 và hầu hết đều là biến thể sai nghĩa, điều này phù hợp với báo cáo tổng quan hơn 25 năm nghiên cứu về PKU của Nenad Blau và cộng sự 2016². Khi so sánh tần số alen của cùng một biến thể trong nghiên cứu của chúng tôi so với các khu vực trên thế giới (bảng 2), chúng tôi nhận thấy hầu hết các biến thể đều có tần số cao xấp xỉ tần số alen trong khu vực châu Á và cao hơn tần số alen của các khu vực còn lại trên thế giới, trong đó biến thể Q172H là biến phổ biến nhất có tần số cao hơn rất nhiều so với khu vực còn lại trên hệ giới.

Hình 3. Các nghiên cứu về phổ biến thể gen PAH trên thế giới và ở Việt Nam



Khi so sánh phổ biến thể trong nghiên cứu chúng tôi với các nghiên cứu trên thế giới (hình 3), chúng tôi nhận thấy các biến thể gây bệnh PKU rất đa dạng trong một quần thể và đặc hiệu cho từng khu vực cụ thể như sau: phân bố phổ biến thể gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Tat-Thanh Nguyen và cộng sự 2021⁹, với biến thể Q172H chiếm tỉ lệ cao, các biến thể còn lại như R408Q, V388M, P314T, R241fs, R241C, Y206* vv chiếm tỉ lệ phân bố gần như nhau; phổ biến thể trên các bệnh nhân ở phía Bắc Trung Quốc do Ning Liu và cộng sự công bố năm 2017¹⁰ và bệnh nhân Đài Loan do Ying Liang và cộng sự công bố năm 2014¹¹ khá tương đồng nhau; ở khu vực Đông và Tây Âu cũng như trên toàn thế giới, có 3 alen phổ biến nhất là R408W, R261Q và Q355_Y356insGLQ với các tần số tương ứng 22.6%, 8.1% và 6.1%.^{2,12}

Một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là thông tin dân tộc không được thu thập, vì vậy tỉ lệ và phổ biến thể theo từng dân tộc không được thể hiện, tuy nhiên theo đặc điểm của dân số lấy mẫu tại thành phố Hồ Chí Minh và Thủ Đức Hà Nội là nơi dân tộc Kinh sinh sống chủ yếu.

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ người lành mang biến thể gây bệnh trên gen *PAH* là 2,4%, trong 70 biến thể phát hiện được, có 12 loại biến thể gồm: R408Q (1/2937), V388M (2/2937), P314T (2/2937), E280K (1/2937), R241fs (1/2937), R241C (1/2937), Y206* (1/2937), Y204C (1/2937), Q172H (56/2937), H170Q (2/2937), R111* (1/2937), L41F (1/2937). Biến thể phổ biến nhất là Q172H, có 2 biến thể hiếm là L41F và R241fs chưa được báo cáo về tần số alen trên ClinVar và Ensembl.

Nghiên cứu này là một trong số ít những nghiên cứu tại Việt Nam cung cấp thông tin về bức tranh tổng thể các biến thể gây bệnh PKU. Kết quả của chúng tôi sẽ giúp các nhà hoạch định chính sách và các chuyên gia y tế đưa ra các chiến lược phù hợp cho các chương trình sàng lọc chẩn đoán trước sinh và kế hoạch tư vấn di truyền cho các cặp vợ chồng chuẩn bị mang thai.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được thực hiện thành công với sự hỗ trợ của Ban giám đốc, các anh chị em đồng nghiệp Viện Di truyền Y học và Ban giám hiệu, các Thầy (Cô) tại Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR, Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;124(4):223-229. doi:10.1016/j.ymgme.2018.06.002
- [2] Blau N, Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016;37(6):508-515. doi:10.1002/humu.22980
- [3] Scriver CR, The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat.* 2007;28(9):831-845. doi:10.1002/humu.20526
- [4] Garbade SF, Shen N, Himmelreich N et al., Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019;21(3):580-590. doi:10.1038/s41436-018-0081-x
- [5] Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A et al., The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020;107(2):234-250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006
- [6] Tran NH, Nguyen Thi TH, Tang HS et al., Genetic landscape of recessive diseases in the Vietnamese population from large-scale clinical exome sequencing. *Hum Mutat.* 2021;42(10):1229-1238. doi:10.1002/humu.24253
- [7] Arbesman J, Ravichandran S, Funchain P et al., Melanoma cases demonstrate increased carrier frequency of phenylketonuria/hyperphenylalanemia mutations. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(4):529-533. doi:10.1111/pcmr.12695
- [8] Shoraka HR, Haghdoust AA, Baneshi MR et al., Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(2):34-43. doi:10.3345/kjp.2019.00465
- [9] Nguyen TT, Le QT, Hoang DTT et al., Massively parallel sequencing uncovered disease-associated variant spectra of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, phenylketonuria and galactosemia in Vietnamese pregnant women.

- Mol Genet Genomic Med. 2022;10(7):e1959. doi:10.1002/mgg3.1959
- [10] Liu N, Huang Q, Li Q et al., Spectrum of PAH gene variants among a population of Han Chinese patients with phenylketonuria from northern China. BMC Med Genet. 2017;18:108. doi:10.1186/s12881-017-0467-7
- [11] Liang Y, Huang MZ, Cheng CY et al., The mutation spectrum of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene and associated haplotypes reveal ethnic heterogeneity in the Taiwanese population. J Hum Genet. 2014;59(3):145-152. doi:10.1038/jhg.2013.136
- [12] Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A et al., The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. Am J Hum Genet. 2020;107(2):234-250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006