

quả nghiên cứu chưa mang tính đại diện cao khi chỉ thực hiện tại một trung tâm y tế duy nhất là Bệnh viện Đa khoa Thanh Hóa với cỡ mẫu hạn chế. Trong tương lai, phương pháp nghiên cứu này hoàn toàn có thể mở rộng với cỡ mẫu lớn hơn và trên nhiều trung tâm y tế khác nhau nhằm có cái nhìn khái quát hơn, giúp cung cấp định hướng y tế về thực hành dinh dưỡng cho người bệnh CKD.

## V. KẾT LUẬN

Tình trạng suy dinh dưỡng ở bệnh nhân thận mạn lọc máu chu kỳ đánh giá theo 3 thang điểm BMI, SGA-MDS và nồng độ albumin huyết thanh tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa là phổ biến. Người mắc bệnh thận mạn từ 5 năm trở lên và những người đã lọc máu trên 2 năm có nguy cơ SDD cao hơn. Cần có các biện pháp can thiệp dinh dưỡng sớm và hiệu quả để cải thiện tình trạng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống cho nhóm bệnh nhân này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Iorember FM.** Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:161. :10.3389/fped.2018.00161

2. **Zha Y, Qian Q.** Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017; 9(3):10.3390/nu9030208
3. **N Thị Hà, T Thị Thùy Dương, T Tuấn Tú.** Tình trạng suy dinh dưỡng của bệnh nhân suy thận mạn tính có lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;501(2):10.51298/vmj.v501i2.535
4. **Yovita H, Djumhana A, Abdurachman SA, Saketi JR.** Correlation between anthropometrics measurements, prealbumin level and transferin serum with Child-Pugh classification in evaluating nutritional status of liver cirrhosis patient. *Acta Med Indones.*2004;36(4):197-201.
5. **Lưu XN, Nguyễn QD, Phan TK.** Tình trạng dinh dưỡng bệnh nhân thận mạn lọc máu chu kỳ tại bệnh viện Đa khoa Lâm đồng năm 2020 - 2021. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm.*2022;17(2):18-26.:10.56283/1859-0381/71
6. **Bramania P, Ruggajo P, Bramania R, Mahmoud M, Furia F.** Nutritional Status of Patients on Maintenance Hemodialysis at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Metab.* 2021;2021:6672185:10.1155/2021/6672185
7. **Xi WZ, Wu C, Liang YL, Wang LL, Cao YH.** Analysis of malnutrition factors for inpatients with chronic kidney disease. *Front Nutr.* 2022;9:1002498:10.3389/fnut.2022.1002498

## XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN VPS13C TRÊN BỆNH NHÂN PARKINSON

Tô Thị Trang<sup>1</sup>, Phạm Lê Anh Tuấn<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Việt<sup>2</sup>,  
Trần Nguyễn Thanh Hằng<sup>2</sup>, Trần Văn Khánh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định đột biến trên một số exon của gen VPS13C ở bệnh nhân Parkinson bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân xác định mắc bệnh Parkinson được thăm khám và lựa chọn bởi bác sỹ chuyên khoa tại Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, Bệnh viện Lão khoa Trung ương. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 51,1 ± 10,3, tỷ lệ nam/nữ: 1,31. Tỷ lệ các đột biến điểm phát hiện được trên gen VPS13C là 13,33% tương ứng 4/30 bệnh nhân mang 4 đột biến khác nhau. Các bệnh nhân mang đột biến đều ở trong giai đoạn khởi đầu (I và II) của bệnh. Tất cả 4 đột biến đều là đột biến dị hợp tử với dạng đột biến thay thế nucleotid. **Từ khóa:** Parkinson, đột biến gen, giải trình tự Sanger, VPS13C, PARK23.

### SUMMARY

#### IDENTIFICATION MUTATIONS IN VPS13C GENE WITH PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

**Objective:** Identify mutations in some exons of the VPS13C gene in Parkinson's patients using Sanger gene sequencing technique. **Materials and methods:** Cross-sectional descriptive study on 30 patients identified with Parkinson's disease examined and selected by specialists at the Department of Neurology and Alzheimer's Disease, National Geriatric Hospital. **Results:** Average age of the study group: 51,1 ± 10,3, male/female ratio: 1,31. The rate of point mutations detected in the VPS13C gene is 13,33%, corresponding to 4/30 patients carrying 4 different mutations. Patients with mutations are all in the initial stages (I and II) of the disease. All 4 mutations are heterozygous mutations with nucleotide substitution mutations. **Keywords:** Parkinson's disease, mutation, Sanger sequencing, VPS13C, PARK23. **Ký hiệu:** Bệnh Parkinson (Parkinson's disease): PD.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là một bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh cơ phổ biến thứ hai thế giới sau bệnh Alzheimer. Trong đó, khoảng 5–10%

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hưng Yên

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh

Email: Tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2024

Ngày duyệt bài: 19.9.2024

số bệnh nhân PD phát bệnh khi chưa đến 50 tuổi và theo phân loại của hiệp hội PD Hoa Kỳ (APDA), nhóm đối tượng này được xếp vào thể Parkinson khởi phát sớm. Những trường hợp này có tỷ lệ di truyền cao hơn so với các trường hợp khởi phát muộn, đồng thời gây hệ quả rất lớn đến chất lượng cuộc sống cũng như tuổi thọ của bệnh nhân.<sup>1,2</sup> Một trong hơn 20 biến thể đơn gen có liên quan trực tiếp đến PD đáng chú ý gần đây là VPS13C (Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C). Các đột biến trên gen VPS13C được ghi nhận trên bệnh nhân Parkinson thể khởi phát sớm, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (PARK23).<sup>3</sup>

Gen VPS13C là một gen lớn nằm trên nhiễm sắc thể 15, với chức năng mã hóa protein vận chuyển lipid giữa các bào quan endosome/lysosome với lưới nội chất thông qua con đường nội thể trong tế bào thần kinh. Các nghiên cứu chỉ ra protein VPS13C có liên quan trực tiếp đến cấu tạo và chức năng của ty thể.<sup>4,5</sup> Các đột biến trên gen VPS13C gây ảnh hưởng trực tiếp tới việc trao đổi lipid trong tế bào, gây độc tế bào và có tác động tiêu cực tới quá trình khử cực và điều hòa chức năng ty thể, làm suy giảm cung cấp năng lượng cho tế bào. Hậu quả là đẩy nhanh quá trình thoái hóa và chết quá mức của các tế bào thần kinh, từ đó khởi phát bệnh Parkinson. Do đó, gen VPS13C đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học PD thông qua con đường ty thể.<sup>4-7</sup> Đồng thời, một số nghiên cứu khác cũng đưa ra bằng chứng về tác động của gen VPS13C tới PD khởi phát sớm có khả năng cao là do đột biến VPS13C gây kiểu hình bệnh nặng với sự tiến triển bệnh nhanh và nghiêm trọng hơn so với các đột biến ở gen khác.<sup>8-10</sup> Do đó, việc nghiên cứu các đột biến trên gen VPS13C có ý nghĩa trong chẩn đoán sớm, phát triển các phương pháp trị liệu nhắm vào mục tiêu đích để cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân có nguy cơ bị Parkinson và cung cấp thông tin di truyền quan trọng cho bệnh nhân cũng như người nhà bệnh nhân.

Tuy nhiên, trên thế giới chưa có thống kê một cách có hệ thống về các đột biến trên gen VPS13C liên quan đến bệnh nhân Parkinson. Nguyên nhân là do gen VPS13C là một gen lớn, cực phức tạp với nhiều miền tương tác enzym và protein, các đột biến trên gen VPS13C không tập trung mà nằm rải rác trên khắp các Exon và Intron và đều có thể là yếu tố gây bệnh hoặc là yếu tố nguy cơ gây bệnh...<sup>4,5,7-9</sup> Tại Việt Nam, tính đến thời điểm hiện nay chưa thấy các nghiên cứu liên quan đến đột biến gen VPS13C. Xuất phát từ thực tế trên, trong khuôn khổ đề tài

này chúng tôi quyết định tiến hành giải trình tự trên một nửa đầu của gen VPS13C đến tính đến hết Exon 43 với mục tiêu: *Xác định đột biến trên một số exon của gen VPS13C ở bệnh nhân Parkinson bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân được xác định mắc bệnh Parkinson được thăm khám và lựa chọn bởi bác sỹ chuyên khoa tại Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, Bệnh viện Lão khoa Trung ương.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các bệnh nhân được lựa chọn lấy mẫu của nghiên cứu phải đáp ứng các tiêu chuẩn xác định bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não thuộc Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank/UKPDSBB). Hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền thần kinh khác.

+ Bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh về não khác như: chấn thương sọ não nhiều lần, u não, viêm não, tai biến mạch máu não.

Bệnh nhân thuộc tiêu chuẩn loại trừ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Ngân hàng não Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank/UKPDSBB).

## 2. Phương pháp nghiên cứu:

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 5/2023 đến tháng 6/2024.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, trường Đại học Y Hà Nội và Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, bệnh viện Lão khoa Trung ương.

- **Cỡ mẫu:** 30 mẫu.

- **Cách chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

- **Quy trình thực hiện:**

+ **Thu thập mẫu:** Mẫu nghiên cứu là 2 ml máu tĩnh mạch của bệnh nhân Parkinson được thu thập vào ống chống đông EDTA.

+ **Tách chiết và đo độ tinh sạch DNA:** DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu toàn phần bằng kit The Wizard® Genomic DNA Purification Kit của hãng Promega (USA). Tất cả mẫu sau tách chiết được tiến hành đo độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Nanodrop. Mẫu đạt tiêu chuẩn OD260/ OD280  $\geq$  1,8 được sử dụng để phân tích gen.

**+ Kỹ thuật PCR:** Sử dụng những cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại một số exon trên gen VPS13C. Trình tự mồi được thiết kế sử dụng tiên ích Primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể 10µl gồm: 1µl DNA, 1µl primer (F/R), 5µl Gotaq 2x, 2µl nước cất. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C/30 giây, 58°C/30 giây, 72°C/30 giây] x 35 chu kỳ, 72°C/5 phút, giữ ở 15°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1.5%, 120V trong 30 phút.

**+ Kỹ thuật giải trình tự gen Sanger:** Thành phần phản PCR giải trình tự gen gồm: Buffer Big Dye 5X2µl, Big Dye 1µl, primer 5 pMol (F hoặc R) 0.7µl, sản phẩm PCR 0.3µl, nước cất 6µl. Quy trình thực hiện theo hướng dẫn của bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI- Mỹ). Sản phẩm PCR giải trình tự sau khi tinh sạch được giải trình tự gen Sanger bằng máy ABI-3500 và được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench. Kết quả giải trình tự được so sánh với trình tự chuẩn: NG\_027782 của gen VPS13C trên GeneBank.

**+ Xử lý số liệu:** Kết quả giải trình tự được xử lý trên phần mềm CLC Main Workbench (Qiagen) và so sánh với trình tự chuẩn từ NCBI GeneBank. Phần mềm Excel được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh nhân và xử lý số liệu.

**3. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu này là thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, không can thiệp vào quá trình điều trị, không ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tâm lý người bệnh. Mọi thông tin của bệnh nhân được mã hóa và đảm bảo an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:** Nghiên cứu lựa chọn ngẫu nhiên 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc Parkinson thông qua các triệu chứng lâm sàng. Các đặc điểm phân bố về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1: Phân bố về tuổi và giới của nhóm đối tượng nghiên cứu**

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
< 50	11	36,67 %	6	20,00 %	17	56,67 %
≥ 50	6	20,00 %	7	23,33 %	13	43,33 %
Tổng	17	56,67 %	13	43,33 %	30	100%

Phân bố tuổi ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt: bệnh nhân ≥ 50 tuổi chiếm tỷ lệ 43,33%, nhóm các bệnh nhân < 50 tuổi chiếm 56,67%. Như vậy, nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi chiếm đa số trong nghiên cứu. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình 51,1 ± 10,3 tuổi, dao động từ 36 đến 73 tuổi. Phân bố giới tính nam/nữ có chênh lệch 1,31.

Ngoài ra, thông tin lâm sàng của bệnh nhân được tổng hợp và sắp xếp giai đoạn bệnh theo như phân loại của Hoehn và Yahr. Thông tin về đặc điểm giai đoạn bệnh ở các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.

**Bảng 2: Đặc điểm về giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu**

Giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr	Có đột biến		Không có đột biến		Tổng số	
	n = 4	%	n = 4	%	n = 4	%
I	2	6,67	9	30	11	36,67
II	2	6,67	11	36,67	13	43,33
III	0	0	6	20	6	20
IV	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0

Đặc điểm giai đoạn bệnh của PD được chia làm 05 giai đoạn. Trong đó, cả 4 bệnh nhân có đột biến trên gen VPS13C đều ở giai đoạn I và II.

**2. Đặc điểm các đột biến VPS13C được xác định trong nghiên cứu:** Tất cả các mẫu nghiên cứu được xác định đột biến trên gen VPS13C bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Chúng tôi phát hiện được 4/30 (13,33%) bệnh nhân mang đột biến trên gen VPS13C. Trong đó, hai đột biến nằm trên các Exon là: Exon 20 và Exon 35. Ngoài ra, trong quá trình giải trình tự, nghiên cứu cũng phát hiện thêm hai đột biến nằm trên vùng Intron là Intron sau Exon 41 và vùng Intron trước Exon 42 (Sau đây gọi tắt là: Intron 41, Intron 42). (Bảng 3)

**Bảng 3. Đặc điểm thông tin bệnh nhân có đột biến và các đột biến được tìm thấy**

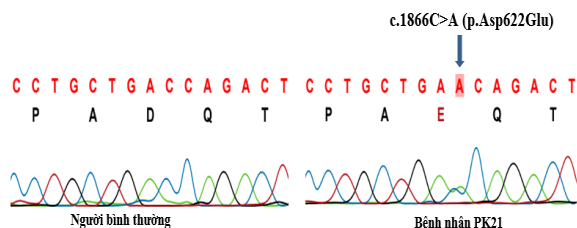
STT	Mã số	Giới	Tuổi	Vị trí Exon/ Intron	Đột biến thay thế	Thay đổi acid amin	Mô tả đột biến
1	PK21	Nam	36	Exon 20	c. 1866C>A	p.Asp622Glu	Dị hợp tử
2	PK05	Nữ	63	Exon 35	c. 3723C>G	p.Ile1241Met	Dị hợp tử
3	PK17	Nữ	44	Intron 41	c. 4596+12A>G	ĐB vùng cắt nối	Dị hợp tử
4	PK28	Nam	46	Intron 42	c. 4597-6T>G	ĐB vùng cắt nối	Dị hợp tử

Chú thích: Asp: Aspartic acid, Glu: Glutamic acid, Ile: Isoleucine, Met: Methionine.

Nghiên cứu đã xác định đột biến trên 4 bệnh nhân. Tất cả các đột biến được ghi nhận đều là đột biến dị hợp tử dạng thay thế nucleotide. Trong đó, có 2 bệnh nhân có đột biến trên vùng Exon làm biến đổi acid amin và 2 bệnh nhân có

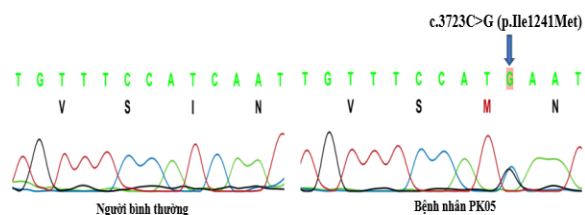
đột biến trên vùng Intron là dạng đột biến vùng cắt nối.

**3. Các đột biến gen VPS13C được xác định.** Hai đột biến trên gen VPS13C là đột biến c.1866C>A (p.Asp622Glu) và đột biến c.4596+12A>G đã được xác định trong nghiên cứu này được chứng minh đóng góp vào khả năng gây bệnh PD (theo cơ sở dữ liệu Clinvar). Hình ảnh kết quả giải trình tự của bốn đột biến được trình bày dưới đây.



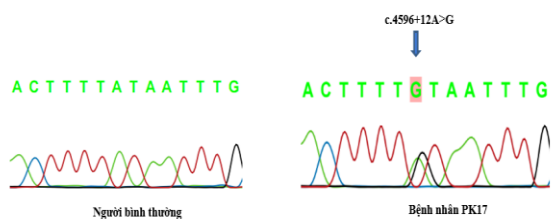
Hình 1: Kết quả đột biến c.1866C>A (p.Asp622Glu) của bệnh nhân PK21

Kết quả giải trình tự cho thấy bệnh nhân PK21 tại vị trí 1866 trên phân tử mRNA của gen VPS13C tương ứng với nucleotid C ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid A dẫn đến bộ ba thứ 622 mã hóa acid amin Acid Aspartic thành Acid Glutamic.



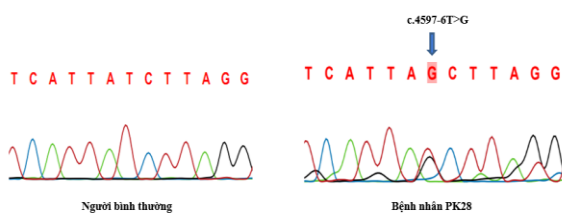
Hình 2: Kết quả đột biến c.3723C>G (p.Ile1241Met) của bệnh nhân PK05

Ở bệnh nhân PK05, đột biến dạng dị hợp tử làm thay đổi tại vị trí nucleotid 3723 trên Exon 35, nucleotid C biến đổi thành G. Dẫn đến sự thay thế acid amin thứ 1241-Isoleucine thành Methionine.



Hình 3: Kết quả đột biến c.4596+12A>G của bệnh nhân PK17

Kết quả giải trình tự cho thấy bệnh nhân PK17 tại vị trí 4596+12 trên vùng Intron 41 của gen VPS13C tương ứng với nucleotid A ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid G ở dạng dị hợp tử dẫn đến sự thay thế nucleotid tại vị trí cắt nối ở vùng intron đó.



Hình 4: Kết quả đột biến c.4597-6T>G của bệnh nhân PK28

Bệnh nhân PK28 xuất hiện một đột biến thay thế nucleotide dạng dị hợp tử trên Intron 42, tại vị trí 4597-6 tương ứng với nucleotid T ở người bình thường được thay thế thành nucleotid G tại vị trí cắt nối ở vùng intron đó.

#### IV. BÀN LUẬN

Parkinson cùng với Alzheimer's là hai bệnh lý thần kinh cơ phổ biến nhất hiện nay. Bệnh đang nhận được sự quan tâm lớn từ xã hội bởi những hệ quả nó đem lại cho bệnh nhân, gia đình và cộng đồng. Nguyên nhân gây bệnh do nhiều cơ chế bệnh sinh kết hợp với nhiều biến đổi gen khác nhau gây ra, nên mỗi nghiên cứu về một nguyên nhân cấu thành bệnh hay trên những vùng địa lý khác nhau cũng có ý nghĩa góp phần đóng góp không nhỏ tới cơ sở dữ liệu Parkinson ở Việt Nam nói riêng và trên thế giới nói chung.

Nghiên cứu tuyển chọn ngẫu nhiên 30 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson bởi các chuyên gia lâm sàng. Về độ tuổi, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu thu nhận được là  $51,1 \pm 10,3$  tuổi, dao động từ 36 đến 73 tuổi. Các đột biến trên gen VPS13C được cho là có liên quan tới bệnh Parkinson thể khởi phát sớm (trước 50 tuổi) với biểu hiện triệu chứng lâm sàng và hệ quả nghiêm trọng. Trong nghiên cứu này, 4 bệnh nhân phát hiện đột biến gen trong nghiên cứu này có độ tuổi lần lượt là: 36, 44, 46, 63 tuổi. Như vậy, 3/4 trường hợp phát hiện đột biến có tuổi dưới 50, trẻ hơn đáng kể so với với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu. Độ tuổi hiện tại của nhóm bệnh nhân mang đột biến VPS13C cũng phù hợp với giai đoạn bệnh mà 4 bệnh nhân này đang phải trải qua. Bảng 2 cho thấy hai bệnh nhân đang ở giai đoạn I của bệnh và hai bệnh nhân đang ở giai đoạn II. Đây là 2 giai đoạn mới khởi phát của bệnh. Về tỉ lệ giới tính, chênh lệch bệnh nhân nam cao gấp 1,31 lần so với nữ không mang lại nhiều ý nghĩa bởi các nghiên cứu khác trên thế giới không tìm thấy mối liên hệ về giới tính với tỷ lệ mắc PD.

Trên nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được 4 bệnh nhân mang đột biến trên gen VPS13C (chiếm 13,33%). Tất cả các đột biến thu được đều là đột biến dị hợp tử, dạng thay thế nucleotid. Điều này tương đồng với các nghiên

cứu trên thế giới về đột biến trên gen VPS13C cho thấy phần lớn là đột biến thay thế nucleotid và là đột biến dị hợp tử. Trong đó, hai đột biến trong số bốn đột biến đã được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng hoặc in vivo, là đột biến c.1866C>A (p.Asp622Glu) và đột biến c.4596+12A>G đã được ghi nhận trên ngân hàng dữ liệu ClinVar, tuy nhiên chưa có dự đoán chắc chắn về tác động lâm sàng đối với cơ thể.

Đột biến c.1866C>A (p.Asp622Glu) trên Exon 20 của gen VPS13C của bệnh nhân PK21 gây biến đổi acid amin tại vị trí 622 từ Acid Aspartic thành Acid Glutamic. Cả acid Aspartic và acid Glutamic đều được xếp là loại amino acid có tính axit (cung cấp proton), mạch thẳng, không phân nhánh, tích điện âm. Dù hai acid amin này cùng nhóm nhưng vì cấu trúc phân tử khác nhau, kích thước khác nhau nên sự thay đổi này về mặt lý thuyết sẽ làm thay đổi về cấu trúc không gian của protein cũng như ảnh hưởng đến chức năng protein. Tuy nhiên, vẫn cần có các thí nghiệm chứng minh cụ thể ảnh hưởng của đột biến này in vivo cũng như trên lâm sàng.

Đột biến tiếp theo là c.3723C>G (p.Ile1241Met) tại Exon 35 của gen VPS13C của bệnh nhân PK05 gây biến đổi acid amin từ Isoleucine biến đổi thành Methionine. Isoleucine là một acid amin mạch nhánh, không chứa lưu huỳnh. Isoleucine được dùng để tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh. Trong khi đó, Methionine lại là một acid amin mạch thẳng, không phân nhánh, không phân cực, có chứa lưu huỳnh. Về mặt lý thuyết việc thay đổi của hai acid amin khác nhóm có thể gây ra sự biến đổi lớn về cấu trúc không gian của protein. Những thay đổi này có thể ảnh hưởng đến chất dẫn truyền thần kinh được tạo ra, từ đó gây ra bệnh Parkinson. Dù vậy, vẫn cần có các thí nghiệm chứng minh cụ thể ảnh hưởng của đột biến này in vivo cũng như trên lâm sàng.

Hai đột biến tiếp theo được ghi nhận là đột biến c.4596+12A>G của bệnh nhân PK17 và đột biến c.4597-6T>G của bệnh nhân PK28. Cả 2 biến đổi trên đều là 2 đột biến dị hợp tử trên các Intron 41, Intron 42 của gen VPS13C. Tuy không trực tiếp làm thay đổi trình tự mã hoá acid amin của protein VPS13C nhưng 2 đột biến trên vùng cắt nối này làm ảnh hưởng đến vị trí cắt Intron nối các Exon để tạo nên mRNA hoàn chỉnh. Các Intron không có chức năng mã hóa protein, tuy nhiên, các đoạn gen trên Intron có chức năng kiểm soát và điều hòa hoạt động của gen. Do đó, đột biến trên Intron tác động đến sự biểu hiện của gen. Vì vậy, mặc dù khả năng gây bệnh chưa rõ ràng, nhưng về mặt lý thuyết việc biến

đổi nucleotid trên các Intron của gen VPS13C có thể gây ra rối loạn hoạt động chức năng của gen VPS13C, từ đó khởi phát bệnh lý Parkinson.

Đây là báo cáo đầu tiên về đột biến của gen VPS13C được xác định ở bệnh nhân Parkinson Việt Nam. Nghiên cứu chưa loại trừ được một số khả năng như mức độ ổn định của mRNA, cấu trúc hay những thay đổi trong quá trình tổng hợp protein có liên quan đến cơ chế của một số thay đổi này. Hơn nữa, các yếu tố về môi trường sống cũng có thể góp phần vào sự biến đổi kiểu hình giữa những bệnh nhân Parkinson. Nghiên cứu còn tồn tại một số hạn chế như số lượng mẫu nghiên cứu chưa nhiều (30 mẫu) và chúng tôi chỉ lựa chọn giải trình tự trên nửa đầu của gen do khối lượng công việc quá lớn nên nghiên cứu chưa thực sự cung cấp bao quát đầy đủ các đột biến trên cả gen VPS13C, và cũng chưa khai thác thêm các biến số liên quan tới thông tin lâm sàng và cận lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger, nghiên cứu đã phát hiện được 4/30 bệnh nhân (tỷ lệ 13,33%) mang đột biến trên gen VPS13C. Các đột biến đều là đột biến dị hợp tử, dạng thay thế nucleotid, nằm trên Exon 20, Exon 35 và Intron 41, Intron 42.

Ngoài các yếu tố về gen, các yếu tố khác về môi trường cũng như thể trạng tâm lý cũng có thể góp phần vào sự biến đổi về kiểu hình trên những bệnh nhân Parkinson. Vì vậy, các nghiên cứu tiếp theo cần thay đổi phương pháp nghiên cứu và lựa chọn đối sánh để làm rõ vai trò của đột biến liên quan đến người bệnh Parkinson ở Việt Nam, ngoài ra cũng cần tăng cường cỡ mẫu lớn hơn để có thể chứng minh được đầy đủ ý nghĩa của những đột biến điểm này và tìm kiếm thêm những đột biến mới trong quần thể người Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** *The Lancet Neurology.* 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3
2. **Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease.** *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42. doi:10.1111/ene.14108
3. **Day JO, Mullin S.** *The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice.* *Genes (Basel).* 2021;12(7):1006. doi:10.3390/genes12071006
4. **Hancock-Cerutti W, Wu Z, Xu P, et al.** ER-lysosome lipid transfer protein VPS13C/PARK23 prevents aberrant mtDNA-dependent STING

- signaling. *J Cell Biol.* 2022;221(7):e202106046. doi:10.1083/jcb.202106046
5. **Lesage S, Drouet V, Majounie E, et al.** Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Am J Hum Genet.* 2016;98(3):500-513. doi:10.1016/j.ajhg.2016.01.014
  6. **Velayos-Baeza A, Vettori A, Copley RR, Dobson-Stone C, Monaco AP.** Analysis of the human VPS13 gene family. *Genomics.* 2004;84(3):536-549. doi:10.1016/j.ygeno.2004.04.012
  7. **Gu X, Li C, Chen Y, et al.** Mutation screening and burden analysis of VPS13C in Chinese patients with early-onset Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2020;94:311.e1-311.e4. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.005
  8. **Smolders S, Philtjens S, Crosiers D, et al.** Contribution of rare homozygous and compound heterozygous VPS13C missense mutations to dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9:25. doi:10.1186/s40478-021-01121-w
  9. **Monfrini E, Spagnolo F, Canesi M, et al.** VPS13C-associated Parkinson's disease: Two novel cases and review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2022;94:37-39. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.11.031
  10. **Darvish H, Bravo P, Tafakhori A, et al.** Identification of a large homozygous VPS13C deletion in a patient with early-onset Parkinsonism. *Mov Disord.* 2018;33(12):1968-1970. doi:10.1002/mds.27516

## KHẢO SÁT VÀ PHÁC THẢO DANH MỤC TƯƠNG TÁC ĐIỀU TRỊ CẦN CHÚ Ý TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG NAI

Nguyễn Thanh Tâm\*, Vũ Thị Xuân\*

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Tương tác trong điều trị là vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng và là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi đối với bệnh nhân. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm nền của bệnh nhân gồm tuổi, giới tính, đặc điểm bệnh lý và tình trạng thuốc trong kê đơn, xác định các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tương tác thuốc trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 500 đơn thuốc thuộc tiêu chuẩn điều trị ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Đồng Nai trong thời gian từ ngày 01/11/2019 đến ngày 30/3/2020. Dữ liệu được thu thập và phân tích đơn thuốc bao gồm các đặc điểm bệnh nhân, số lượng đơn thuốc, đặc điểm bệnh lý, đặc điểm tương tác thuốc, yếu tố ảnh hưởng đến tương tác thuốc. **Kết quả:** Tỷ lệ đơn thuốc có tương tác có ý nghĩa lâm sàng chiếm 44,60%. Số đơn thuốc có 1 tương tác chiếm 14%, 2 tương tác chiếm 9,80%, 3 tương tác chiếm 3,60%. Độ tuổi từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ gặp tương tác gấp 2,2 lần bệnh nhân dưới 65 tuổi. Số lượng bệnh tăng làm tăng nguy cơ tương tác thuốc xuất hiện gấp 2 lần. Bệnh nhân bị đái tháo đường có nguy cơ gặp tương tác gấp 8,9 lần so với các bệnh khác, tiếp đến là các bệnh rối loạn lipid máu (5,4 lần), bệnh lý tim mạch vành (5,4 lần), tăng huyết áp (3,4 lần), bệnh hệ tiêu hóa (3,3 lần), bệnh lý về gan (3,1 lần). Trong đó, số lượng bệnh cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện tương tác nghiêm trọng gấp 1,5 lần. **Kết luận:** Tương tác thuốc xảy ra tương đối cao khi bệnh nhân sử dụng đồng thời nhiều

thuốc. Do vậy, cần xây dựng danh mục các thuốc có tương tác đáng chú ý và cơ tần suất gặp cao, tăng cường vai trò, chức năng tư vấn của các dược sĩ lâm sàng đến những người bệnh có sử dụng nhiều thuốc hoặc các thuốc phối hợp một cách hợp lý, hạn chế tương tác xảy ra và đạt hiệu quả cao trong điều trị.

**Từ khóa:** Tương tác thuốc, biến cố bất lợi.

### SUMMARY

#### SURVEY AND OUTLINE OF MINDFUL TREATMENT INTERACTIONS ON CLINICAL PRACTICE IN DONG NAI GENERAL HOSPITAL

**Background:** Drug interactions are a common problem in clinical practice and are one of the causes of adverse drug reactions. **Objective:** This study was thus conducted to survey on patient background characteristics and drug status in prescriptions, identify factors affecting drug interactions in clinical practice at Dong Nai general hospital. **Study population and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted on 500 prescriptions of outpatient treatment standards from November 1<sup>st</sup> 2019 to March 30<sup>th</sup> 2020 at Dong Nai General Hospital. Data collected and analyzed on prescriptions included patient characteristics, number of prescriptions, pathological characteristics, drug interaction characteristics, and factors affecting drug interactions. **Results:** The rate of prescriptions with clinically significant interactions accounts for 44.60%. The number of prescriptions with 1 interaction accounts for 14%, 2 interactions account for 9.80%, and 3 interactions account for 3.60%. People aged 65 years and older are 2.2 times more likely to experience interactions than patients under 65 years old. An increase in the number of diseases increases the risk of drug interactions occurring by 2 times. Patients with diabetes are 8.9 times more likely to experience interactions than other diseases, followed by lipid disorders (5.4 times), and coronary heart

\*Đại học Lạc Hồng, Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Tâm

Email: nguyenthantam@lhu.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.8.2024

Ngày duyệt bài: 18.9.2024