

ben với các bệnh da khác. Vảy mịn, mỏng, phủ đều trên bề mặt da, được cho là hình thành trong quá trình tăng sinh của nấm *Malassezia* từ dạng nấm men sang dạng sợi. Chúng tôi thu được kết quả 68,7% bệnh nhân có bong vảy da, thấp hơn một số nghiên cứu như Kaur I (83,33%) [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 62,7% bệnh nhân ngứa mức độ nhẹ và ngứa khi ra mồ hôi. Không như nhiều bệnh nấm da, bệnh lang ben ít gặp tình trạng ngứa thường xuyên, phần lớn không khó chịu hoặc chỉ gây khó chịu rất ít cho bệnh nhân. Đây có thể là lý do khiến bệnh nhân không chú ý đến bệnh cho đến khi tổn thương đã lan rộng. Hành động chà xát, cào gãi của bệnh nhân cũng góp phần làm tổn thương lang ben lan rộng ra nhiều bộ phận cơ thể và hay tái phát.

Tổn thương cơ bản của bệnh lang ben được mô tả là hay gặp nhất ở ngực và lưng, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi với lần lượt 60,1% và 58,1%. Kết quả tương tự cũng gặp trong nghiên cứu của Gatha S Rao (2002) [5], Archana BR (2015) [4] và Kaur I (2019) [3]. Đây là vùng da nhiều tuyến bã, thường tiết mồ hôi và bị quần áo che phủ, thuận lợi cho *Malassezia* phát triển. Tổn thương ở chi dưới rất ít gặp, nếu có chỉ gặp tổn thương ở đùi, không gặp ở cẳng chân và bàn chân điều này có thể

giải thích do các vùng đó ít tuyến bã, là vùng da hở và thường xuyên được vệ sinh.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh lang ben thường gặp ở người trẻ tuổi với đặc trưng là các dát tăng hoặc giảm sắc tố ở vùng da tiết bã. Cơ thể tiết nhiều mồ hôi và sử dụng xà phòng mạnh là những yếu tố thuận lợi làm tăng tỉ lệ mắc bệnh và tái phát.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J, L., L. N., and T. P., Fungal skin infections: common but stubborn. *Patient Care*, 1994. 28(2): p. 16-31.
2. Framil, V.M., et al., New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor. *An Bras Dermatol*, 2011. 86(6): p. 1135-40.
3. Kaur, I., D. Jakhar, and A. Singal, Dermoscopy in the Evaluation of Pityriasis Versicolor: A Cross Sectional Study. *Indian Dermatol Online J*, 2019. 10(6): p. 682-685.
4. Archana, B.R., P.M. Beena, and S. Kumar, Study of the Distribution of *Malassezia* Species in Patients with Pityriasis Versicolor in Kolar Region, Karnataka. *Indian J Dermatol*, 2015. 60(3): p. 321.
5. Rao, G.S., et al., Clinico-epidemiological studies on tinea versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2002. 68(4): p. 208-9.
6. Harada, K., et al., *Malassezia* species and their associated skin diseases. *J Dermatol*, 2015. 42(3): p. 250-7.
7. D, G. and T. DM, The enigma of color in tinea versicolor. *Pigment International*, 2014. 1(1): p. 32-35.

## THIẾT LẬP QUY TRÌNH GIẢI TRÌNH TỰ GEN FBXO7 Ở BỆNH NHÂN PARKINSON KHỞI PHÁT SỚM

Võ Văn Thành Niệm<sup>1</sup>, Lê Gia Hoàng Linh<sup>1</sup>, Đỗ Đức Minh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Bệnh lý Parkinson (Parkinson's disease - PD) là bệnh lý thoái hóa thần kinh phổ biến thứ hai sau bệnh Alzheimer, được mô tả lần đầu tiên năm 1817 bởi bác sĩ James Parkinson với các đặc điểm: run không chủ ý, yếu cơ, dáng đi khom về phía trước. Các nghiên cứu gần đây đã báo cáo gen FBXO7 có liên quan đến thể bệnh Parkinson khởi phát sớm. **Mục tiêu:** Thiết lập quy trình giải trình tự gen FBXO7 để khảo sát các đột biến trên gen này ở 20 bệnh nhân Parkinson người Việt Nam. **Phương pháp:** Tách chiết DNA từ mẫu máu của bệnh nhân Parkinson, thiết kế mồi, chuẩn hóa mồi cho phản ứng PCR khuếch đại 9 exon của gen FBXO7, chuẩn hóa quy trình giải trình tự

Sanger để phát hiện đột biến trên gen FBXO7 ở 20 bệnh nhân thử nghiệm trong nghiên cứu. **Kết quả:** Tối ưu hóa thành công phản ứng PCR khuếch đại 9 exon của gen FBXO7, chuẩn hóa thành công quy trình giải trình tự Sanger cho tất cả các exon của gen FBXO7. Phát hiện các biến thể dị hợp tử trên gen FBXO7 c.1493G>A (p. Arg498Gln) và c.587A>G (p.Asn196Ser) ở 2 bệnh nhân PD. Ngoài ra, chúng tôi còn phát hiện một biến thể dị hợp tử c.345G>A (p.Met115Ile) ở 5 bệnh nhân PD khác. **Kết luận:** Quy trình phản ứng PCR và giải trình tự cho tất cả các exon của gen FBXO7 được xây dựng thành công qua nghiên cứu này. Kết quả giải trình tự Sanger phát hiện một số biến thể bất thường trên gen FBXO7. Cần có các nghiên cứu sâu hơn về mối liên quan của các biến thể này với bệnh lý PD. **Từ khóa:** Bệnh Parkinson, giải trình tự Sanger, FBXO7

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024

### SUMMARY

#### ESTABLISHING THE FBXO7 GENE SEQUENCING PROCEDURE IN EARLY-ONSET PARKINSON PATIENTS

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, first described in 1817 by Dr. James Parkinson with the following characteristics: involuntary tremors, muscle weakness, hunched forward walking style. Recent studies have reported that FBXO7 gene is associated with with early-onset Parkinson's disease. **Objective:** To establish the genetic sequencing process to investigate FBXO7 variants among 20 Parkinson's patients in Vietnam. **Methods:** Genomic DNA from blood samples of Parkinson's patients were extracted, the primers for PCR amplification of all FBXO7 exons were designed and standardized. The Sanger sequencing process was developed to detect FBXO7 variants in 20 studied patients. **Results:** The PCR reactions amplifying all 9 exons of the FBXO7 gene were optimized, the Sanger sequencing process for these exons were also standardized. The heterozygous variants c.1493G>A (p.Arg498Gln) and c.587A>G (p.Asn196Ser) were detected in 2 patients. Another variant on the FBXO7 gene c.345G>A (p.Met115Ile) was detected in 5 other PD patients. **Conclusion:** The protocol for PCR and sequencing of all exons in FBXO7 gene was successfully developed. The primary results showed several variants of uncertain significance. Further studies are required to understand better the role of these variants in the pathogenesis of PD. **Keywords:** Parkinson's disease, Sanger sequencing, FBXO7 gene

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là một chứng rối loạn thoái hóa thần kinh đặc trưng bởi các đặc điểm bao gồm run không chủ đích, cứng cơ, mất ổn định tư thế và vận động chậm. Đây là bệnh thoái hóa thần kinh phổ biến thứ hai sau Alzheimer và có tỷ lệ tử vong tăng nhanh nhất<sup>1</sup>. Theo các thống kê gần đây, PD ảnh hưởng đến 0,3% dân số chung, 1% dân số trên 60 tuổi, 2% dân số trên 65 tuổi và 5% dân số trên 80 tuổi. Số bệnh nhân PD trên thế giới ước tính năm 2020 là 9,4 triệu người, là gánh nặng sức khỏe và ngân sách kinh tế thế giới. Hai cơ chế bệnh sinh chính liên quan đến bệnh Parkinson được ghi nhận là sự mất các tế bào dopaminergic ở phần đặc chất đen và sự hiện diện thể Lewy. Trong giai đoạn đầu có hơn một nửa tế bào dopaminergic bị mất. Khoảng 60 - 80% tế bào dopaminergic mất khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng vận động của bệnh. Căn nguyên gây bệnh Parkinson vẫn chưa được hiểu rõ, một số yếu tố như di truyền, môi trường (tiếp xúc thuốc trừ sâu, nhiễm kim loại nặng, nhiễm MPTP\_1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), stress oxy hóa, rối loạn chức năng ty thể... được ghi nhận có liên quan đến sự phát triển bệnh. Hầu hết các giả thuyết cho rằng bệnh do sự phối hợp giữa yếu tố môi trường và di truyền, trong đó các yếu tố di truyền như đột biến gen liên quan đến stress oxy hóa và rối loạn

chức năng ty thể được quan tâm nhiều nhất. Vào những năm 1990, các quan sát về các kiểu di truyền của bệnh PD trong một số gia đình nhất định đã dẫn đến việc xác định gen SNCA, mã hóa cho protein  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn), là một gen gây bệnh<sup>2</sup>. Đến nay có ít nhất 21 gen đã được xác định là gen gây bệnh PD di truyền, trong đó bao gồm gen FBXO7. Protein FBXO7 nằm trong ty thể và rối loạn chức năng của protein này dẫn đến hoạt động kém hiệu quả của hệ thống ubiquitin proteasome, gây thoái hóa tế bào thần kinh<sup>3</sup>. Về mặt lâm sàng, những bệnh nhân có đột biến FBXO7 có các biểu hiện nổi bật như hội chứng Parkinson khởi phát sớm và với đáp ứng tốt với levodopa trong khi một số bệnh nhân có thể bị chậm phát triển tâm thần<sup>4</sup>. Các đột biến thường gặp trên gen FBXO7 là đột biến điểm do vậy giải trình tự Sanger là phương pháp phù hợp cho phát hiện các đột biến trên gen này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tối ưu hóa quy trình PCR và giải trình tự Sanger cho tất cả 9 exon của gen FBXO7 ở 20 bệnh nhân Parkinson người Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Chúng tôi chọn 20 bệnh nhân PD từ đủ 18 tuổi được chẩn đoán Parkinson nguyên phát tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả loạt ca

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân được chẩn đoán PD theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Parkinson của Hiệp hội Parkinson và Rối loạn vận động quốc tế (International Parkinson and Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease).

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có hội chứng Parkinson thứ phát hoặc từ chối không tham gia nghiên cứu

Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được thu thập 2 ml máu ngoại vi và các thông tin lâm sàng liên quan tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

**2.2. Tách chiết DNA.** DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần thông qua bộ kit tách chiết QIAamp DNA Blood mini kit (QIAGEN, Đức) theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất. Các mẫu DNA được tiến hành kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng hệ thống NanodropTM 2000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, Hoa Kỳ) và lưu trữ tại -30°C.

**2.3. Thiết kế môi cho phản ứng PCR và giải trình tự.** Cặp mồi đặc hiệu cho cả 9 exon của gen FBXO7 được thiết kế bằng phần mềm CLC Main Workbench 5.5 (QIAGEN, Hilden, Đức).

Độ đặc hiệu của mỗi được kiểm tra insilico bằng công cụ Primer-BLAST trên trang web của Trung tâm quốc gia về Công nghệ sinh học Hoa Kỳ (NCBI: The National Center for Biotechnology Information).

**2.4. Tối ưu hóa quy trình PCR.** Thiết lập điều kiện cho phản ứng PCR sửa dụng bộ Kit TaKaRa TaqTM HotStart Polymerase (TaKara, Nhật Bản) và chu trình luân nhiệt được thực hiện trên máy (Simply AMP Eppendorf, Đức). Các phản ứng luôn kèm theo một chứng âm không chứa DNA để kiểm soát ngoại nhiễm. Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng phương pháp điện di trên gel agarose 1% có nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới máy chụp GelDoc-IT (UVP, Hoa Kỳ), sản phẩm PCR phải cho một băng duy nhất và đúng kích thước.

**2.5. Giải trình tự Sanger.** Các sản phẩm PCR sẽ được giải trình tự theo kỹ thuật Sanger bằng hệ thống máy giải trình tự 3500 Genetic Analyzers (Applied Biosystem, Hoa Kỳ). Sản phẩm khuếch đại được giải trình tự đồng thời cả 2 chiều 5' và 3'.

**2.6. Dự đoán chức năng của các biến thể.** Chúng tôi sử dụng 3 phần mềm dự đoán đột biến độc lập nhau bao gồm Polyphen-2, SIFT, Mutation taster để dự đoán khả năng gây thay đổi cấu trúc của protein cũng như khả năng gây bệnh của các biến thể này.

**2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.** Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TPHCM số 591/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 27/06/2022.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.** Các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1. Cụ thể cả 20 bệnh nhân đều thuộc nhóm khởi phát sớm (tuổi khởi phát <50 tuổi), 60% nam và 40% nữ, độ tuổi khởi phát trung bình là 40.65 tuổi, 5% thường xuyên hút thuốc lá, 30% đã từng hút thuốc và 65% không hút thuốc, 7/20 bệnh nhân có tiền căn gia đình, tất cả các bệnh nhân chủ yếu thuộc giai đoạn 2 (80%), 3 (20%) theo thang đánh giá giai đoạn Giai đoạn Hoehn-Yahr.

**Bảng 1. Các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân tham gia nghiên cứu**

STT	Mã số	Năm sinh	Tuổi	Giới tính	Tiếp xúc thuốc trừ sâu, diệt cỏ	Hút thuốc lá	Nguồn nước	Tuổi khởi phát	Tiền căn gia đình	Giai đoạn Hoehn-Yahr	Thang điểm MDS-UPDRS
1	PD12	1980	40	Nữ	Không	Không	Nước máy	38	Không	2	0-0-25-4
2	PD14	1982	38	Nam	Không	Đã từng	Nước giếng	36	Không	2	3-7-25-0
3	PD15	1977	43	Nữ	Không	Không	Nước giếng	42	Không	2	7-4-27-0
4	PD18	1985	35	Nam	Không	Đã từng	Nước giếng	33	Có	3	7-9-43-8
5	PD19	1973	47	Nam	Không	Không	Nước máy	44	Có	2	8-6-30-2
6	PD20	1971	49	Nam	Có	Không	Nước giếng	49	Không	2	8-6-43-0
7	PD23	1975	45	Nữ	Không	Không	Nước giếng	41	Có	2	8-4-25-3
8	PD28	1990	30	Nữ	Không	Không	Nước máy	29	Không	2	2-7-32-2
9	PD32	1972	48	Nữ	Không	Không	Nước máy	47	Có	2	8-2-22-0
10	PD35	1982	38	Nam	Có	Không	Nước máy	36	Có	2	6-7-18-0
11	PD43	1969	51	Nữ	Không	Không	Nước máy	41	Không	2	0-17-22-0
12	PD45	1976	44	Nam	Có	Đã từng	Nguồn khác	40	Có	3	3-20-63-6
13	PD56	1974	46	Nam	Có	Đã từng	Nước máy	46	Không	2	3-4-18-0
14	PD63	1976	44	Nữ	Không	Không	Nước giếng	40	Không	2	7-14-16-6
15	PD68	1979	41	Nam	Có	Đã từng	Nước máy	30	Không	2	16-20-67-12
16	PD99	1987	33	Nam	Không	Thường xuyên	Nước máy	33	Không	2	2-6-12-0
17	PD113	1963	57	Nam	Có	Không	Nước máy	50	Không	2	6-14-39-6
18	PD148	1969	51	Nam	Không	Đã từng	Nước giếng	49	Không	2	11-11-9-0
19	PD149	1973	47	Nữ	Không	Không	Nước giếng	41	Có	3	9-20-33-2
20	PD156	1962	58	Nam	Không	Không	Nước giếng	48	Không	3	7-20-68-6

**3.2. Kết quả thiết kế môi và thử nghiệm chạy môi.** Gen FBXO7 nằm trên cánh dài NST số 22 (22q12.3) gồm 9 exon vì vậy nhóm nghiên cứu đã thiết kế 9 cặp môi (Bảng 2).

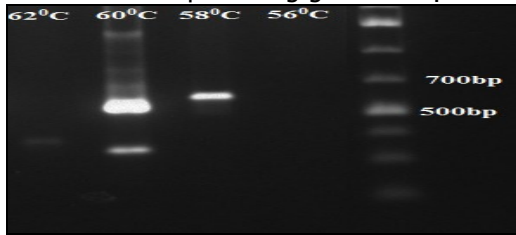
**Bảng 2. Trình tự môi cho phản ứng PCR và giải trình tự Sanger**

Tên môi	Seq (5' -> 3')	Kích thước sản phẩm (bp)
FBXO7-1F	TAAGTACTGGGAGTCCCAGC	911
FBXO7-1R	GCCAAGCTCATCATTTCCAA	

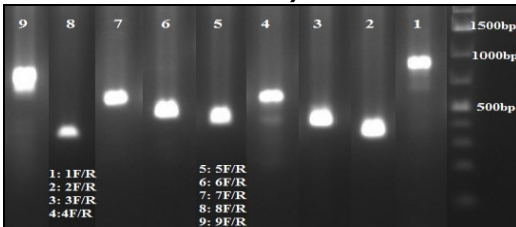
FBXO7-2F	CTTATACCTGTAATCCCAGC	400
FBXO7-2R	GCAGTGAGCAGAGATTGCGC	
FBXO7-3F	TGGAAGAGTAGGTGCGAGGC	408
FBXO7-3R	GCAGGAGTATGAAGAAGTTC	
FBXO7-4F	AGTAGTTCGGTGATCAGTGC	619
FBXO7-4R	GCCAATCACTGAAGTGGCTA	
FBXO7-5F	AGGAGCTAGGAAATGCAAGC	405
FBXO7-5R	GCACACTATGACCCTAAG	
FBXO7-6F	GCCCAGAACAGATTGATAGC	509
FBXO7-6R	GCAGTCAGATGTCATACTCA	
FBXO7-7F	GTTGACTATGTGGAGAAAGC	576
FBXO7-7R	GCAGTTCAGAAATGCCAGCT	
FBXO7-8F	CCACTGTTTAATGCAGGACG	350
FBXO7-8R	CTGTGTTATGGACATTAGTC	
FBXO7-9F	ACAATATGTCTGAGGTGTGC	910
FBXO7-9R	GCCTATGCTATGTTCTCTGA	

F: mỗi xuôi, R: mỗi ngược

Các mẫu được chuẩn hóa nhiệt độ bắt cặp bằng cách khảo sát nhiều nhiệt độ bắt cặp khác nhau: 56°C, 58°C, 60°C, 62°C. Hình 1 cho thấy cặp mỗi 4F/R được khuếch đại với 4 nhiệt độ bắt cặp khác nhau, ở nhiệt độ 56°C và 62°C, không có băng sản phẩm hoặc băng sản phẩm mờ cho thấy 2 nhiệt độ trên là không thích hợp, 60°C cho băng sản phẩm sáng rõ nhưng có xuất hiện băng phụ nên nhiệt độ này cũng không phải là nhiệt độ bắt cặp tối ưu, chỉ có 58°C cho một băng sản phẩm sáng rõ chứng tỏ đây là nhiệt độ bắt cặp lý tưởng để khuếch đại sản phẩm PCR của cặp mỗi 4F/R. Các cặp mỗi khác cũng cho một băng sản phẩm duy nhất, sáng rõ, đúng kích thước ở nhiệt độ 58°C (Hình 2). Nhóm nghiên cứu quyết định sử dụng nhiệt độ bắt cặp 58°C cho tất cả các mẫu và sử dụng để PCR khuếch đại sản phẩm trước khi đưa vào phản ứng giải trình tự.

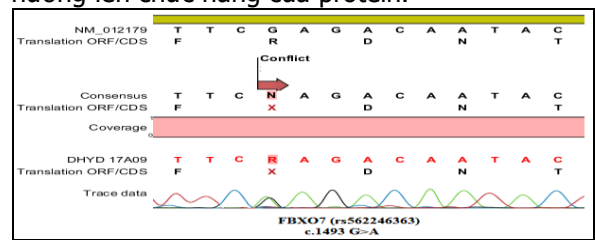


Hình 1: Khảo sát nhiệt độ bắt cặp của cặp mỗi 4F/R

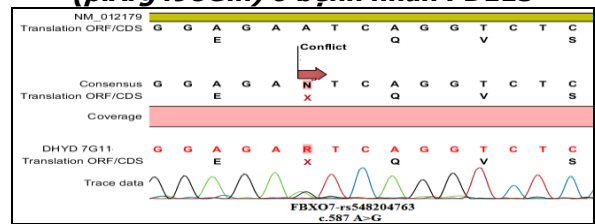


Hình 2: Sản phẩm PCR của tất cả các mẫu ở nhiệt độ 58°C

**3.3. Các biến thể gen tìm thấy trên mẫu bệnh nhân.** Sau khi khuếch đại được tất cả các exon của gen FBXO7, các sản phẩm PCR được đưa vào phản ứng giải trình tự Sanger, giải cả 2 chiều xuôi và ngược riêng biệt. Kết quả giải trình tự Sanger cho ra sóng đẹp, đỉnh sóng rời và rõ, không có sóng nền ở cả chiều xuôi lẫn chiều ngược. Cho thấy quy trình giải trình tự Sanger cho tất cả các exon của gen FBXO7 đã được chuẩn hóa. Sau đó, chúng tôi tiến hành giải trình tự cho 20 mẫu bệnh PD đồng ý tham gia nghiên cứu, kết quả giải trình tự Sanger phát hiện được 2 biến thể ở gen FBXO7. Ở mẫu PD113 phát hiện biến thể dị hợp tử c.1493G>A (p.Arg498Gln), mẫu PD148 phát hiện biến thể dị hợp tử c.587A>G (p.Asn196Ser). Tất cả các biến thể ghi nhận được đều ở dạng biến thể sai nghĩa (missense) và chưa có công bố nào về ảnh hưởng lên chức năng của protein.



Hình 3: Biến thể dị hợp tử c.1493G>A (p.Arg498Gln) ở bệnh nhân PD113



Hình 4: Biến thể dị hợp tử c.587A>G

**(p.Asn196Ser) ở bệnh nhân PD148**

Chúng tôi còn phát hiện một biến thể c.345G>A (p.Met115Ile) ở những mẫu bệnh nhân PD12, PD14, PD23, PD32, PD35. Các mẫu còn lại chúng tôi không ghi nhận bất cứ thay đổi nào so với trình tự tiêu chuẩn của gen FBXO7.

**3.4. Dự đoán khả năng gây bệnh in-silico.** Biến thể c.345G>A (p.Met115Ile) có tần số lên đến 70% ở người châu Á và đã được Clinvar phân loại là lành tính. Trong khi đó 2 biến thể sai nghĩa còn lại có tần số ở người Châu Á rất

thấp (dưới 0,1%) và chưa từng được báo cáo có liên quan đến PD. Chúng tôi sử dụng các phần mềm dự đoán đột biến như Polyphen-2, SIFT, Mutation taster để dự đoán khả năng gây bệnh của các biến thể này. Biến thể c.587A>G (p.Asn196Ser) được dự đoán là lành tính từ 2 trong tổng số 3 phần mềm. Riêng biến thể c.1493G>A (p.Arg498Gln) cả 3 phần mềm đều cho kết quả tương tự nhau và dự đoán rằng đột biến này có thể gây hư hại chức năng protein (Bảng 3).

**Bảng 3: Dự đoán chức năng các biến thể**

Mã số	Gene	dbSNP	Mã gene	Biến thể	Các công cụ dự đoán chức năng biến thể		
					Polyphen-2	SIFT	Mutation Taster
PD113	FBXO7	rs562246363	NM_012179.4	c.1493G>A (p.Arg498Gln)	Có khả năng gây hư hại protein	Anh hưởng đến chức năng protein	Gây bệnh
PD148	FBXO7	rs548204763	NM_012179.4	c.587A>G (p.Asn196Ser)	Lành tính	Lành tính	Đa hình đơn

**IV. BÀN LUẬN**

Đột biến gây bệnh liên quan đến PD trên gen FBXO7 (hay còn gọi là PARK15) di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Vai trò gây bệnh của các đột biến này lần đầu được phát hiện từ một gia đình PD khởi phát sớm. Các triệu chứng ở các bệnh nhân mang đột biến gen FBXO7 thường đa dạng và không đồng nhất, có thể là các triệu chứng điển hình của PD hoặc là các triệu chứng của rối loạn bó tháp như co cứng cơ, dấu Babinski và rối loạn vận động tinh. Ngoài ra, bệnh nhân còn có thể có các biểu hiện như rối loạn trương lực cơ, khó nuốt, khó nói, teo vỏ não kèm hoặc không kèm suy giảm chức năng nhận thức<sup>5,6</sup>.

Protein FBXO7 chứa các miền với chức năng khác nhau như: đầu tận N là miền liên quan đến con đường ubiquitin, chịu trách nhiệm tương tác với tiểu đơn vị A2 của proteasome; miền FP có chức năng tương tác với yếu tố điều hòa 31 của hệ proteasome; miền F-box điều hòa sự tương tác của FBXO7 và SKP1<sup>7</sup>; ở đầu tận C, protein FBXO7 có chứa một vùng giàu proline tham gia vào quá trình điều hòa chu kỳ tế bào qua Cdk6<sup>8</sup>. Các đột biến thường được mô tả của FBXO7 là L34R, T22M, R378G và R498X<sup>5,6</sup>. Trong đó, L34R và T22M nằm ở miền ubiquitin, R378G nằm gần miền F-box, và R498X làm thay đổi cấu trúc miền giàu proline. Các đột biến này đa phần là đột biến điểm và nằm rải rác khắp gen FBXO7, điều này gợi ý rằng giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa của gen FBXO7 là một tiếp cận phù hợp để có thể xác định các đột biến này.

Các biến thể sai nghĩa chưa rõ chức năng phát hiện trong nghiên cứu này bao gồm

c.1493G>A (p.Arg498Gln) và c.587A>G (p.Asn196Ser). Cả hai biến thể đều ở trạng thái dị hợp tử và chưa xác định được tính gây bệnh nên nhiều khả năng không ảnh hưởng đến kiểu hình bệnh lý của các bệnh nhân PD113 và PD148. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu về chức năng của các biến thể này để xác định nguy cơ gây bệnh để có thể tư vấn di truyền phù hợp cho các cá nhân mang các biến thể bất thường này.

Mặc dù các bất thường trên gen FBXO7 tương đối hiếm gặp trong PD, tuy nhiên, các công trình nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò quan trọng của các đột biến này trong các con đường tín hiệu quan trọng của sinh bệnh học PD, từ đó giúp giải thích rõ hơn cơ chế bệnh sinh của PD, vốn vẫn còn nhiều điều chưa được hiểu biết đầy đủ. Ngoài ra, chúng ta đang trong thời đại y học cá thể hóa, để điều trị dứt điểm một bệnh lý, hiểu biết về sinh bệnh học hết sức quan trọng và là nền tảng cho các liệu pháp điều trị.

**V. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã chuẩn hóa được quy trình giải trình tự toàn bộ các exon của gen FBXO7, từ đó là tiền đề để khảo sát bất thường gen này trong tương lai, đặc biệt là ở các bệnh nhân PD có các đặc điểm gợi ý như tuổi khởi phát sớm hoặc kèm nhiều triệu chứng rối loạn bó tháp.

**VI. LỜI CẢM ƠN**

Nghiên cứu nhận kinh phí tài trợ từ Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB.** Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis.* 2020 Apr;137:104782.
2. **Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al.** Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.
3. **Nelson DE, Randle SJ, Laman H.** Beyond ubiquitination: the atypical functions of Fbxo7 and other F-box proteins. *Open Biology.* 2013 Oct;3(10):130131.
4. **Yalcin-Cakmakli G, Ogiati S, Quadri M, Breedveld GJ, Cortelli P, Bonifati V, et al.** A new Turkish family with homozygous FBXO7 truncating mutation and juvenile atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Nov;20(11):1248-52.
5. **Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, et al.** Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet.* 2008 Jun;82(6):1375-84.
6. **Di Fonzo A, Dekker MCJ, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, et al.** FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 2009 Jan 20;72(3):240-5.
7. **Cenciarelli C, Chiaur DS, Guardavaccaro D, Parks W, Vidal M, Pagano M.** Identification of a family of human F-box proteins. *Curr Biol.* 1999 Oct 21;9(20):1177-9.
8. **Hsu JM, Lee YCG, Yu CTR, Huang CYF.** Fbx7 functions in the SCF complex regulating Cdk1-cyclin B-phosphorylated hepatoma up-regulated protein (HURP) proteolysis by a proline-rich region. *J Biol Chem.* 2004 Jul 30;279(31):32592-602.

## NHẬN XÉT KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CHỮA Ở VÒI TỬ CUNG TẠI TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN HIỆP HÒA TỪ NĂM 2018 ĐẾN NĂM 2022

Dương Thị Loan<sup>1</sup>, Nguyễn Tuấn Minh, Tăng Văn Dũng<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét kết quả phẫu thuật chữa ở vòi tử cung tại Trung tâm Y tế huyện Hiệp Hòa từ năm 2018 đến năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu bệnh án tất cả số bệnh nhân có chẩn đoán chữa ở vòi tử cung và phẫu thuật tại Trung tâm Y tế huyện Hiệp Hòa từ 01/01/2018 đến 31/12/2022. **Kết quả:** Có tổng số 263 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, có độ tuổi từ 30-34 tuổi chiếm tỷ lệ 30.0% và 35-39 tuổi chiếm tỷ lệ 26.6%. Vị trí thường gặp của chữa ở vòi tử cung là ở đoạn bóng vòi chiếm 65%. Tình trạng khối chữa khi mổ chủ yếu là đang rỉ máu chiếm 52%. Phẫu thuật nội soi là phương pháp điều trị phổ biến, chiếm 73% và chỉ có 1.9% phẫu thuật nội soi chuyển mổ mở vì bệnh nhân có mổ cũ dính hoặc lượng máu trong ổ bụng nhiều. Lượng máu trong ổ bụng khi mổ đa số <500ml chiếm 80.2%. Có 9.5% số bệnh nhân cần phải truyền máu, chủ yếu là ở nhóm bệnh nhân mổ mở. **Kết luận:** Vị trí thường gặp của chữa ở vòi tử cung là ở đoạn bóng vòi tử cung và được chẩn đoán sớm khi khối chữa chưa vỡ. Phẫu thuật nội soi ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong xử trí chữa ở vòi tử cung, đem lại lợi ích cho bệnh nhân.

**Từ khóa:** chữa ngoài tử cung, đoạn bóng vòi tử cung, phẫu thuật nội soi,...

## SUMMARY

### LAPAROSCOPY FOR ECTOPIC PREGNANCY IN THE FALLOPIAN TUBE AT HIEP HOA DISTRICT MEDICAL CENTER FROM 2018 TO 2022

**Study Objectives:** Consider surgery by laparoscopy for ectopic pregnancy in the fallopian tube at Hiep Hoa district medical center from 2018 to 2022.

**Subjects and methods:** A retrospective study included all patients with ectopic pregnancy in the fallopian tube diagnosed and treated at Hiep Hoa district medical center from January 1<sup>st</sup>, 2018 to December 31<sup>st</sup>, 2022. **Result:** A total of 263 patients met study criteria, aged 30-34 years old account for 30.0% and 35-39 years old account for 26.6%. The most common location of tubal pregnancy is in the ampullar of the tube, accounting for 65%. The condition of the pregnancy during surgery was mainly bleeding, accounting for 52%. Laparoscopic surgery is a popular treatment method, accounting for 73% and only 1.9% of laparoscopic surgery are converted to open surgery because the patient has adhesions from old surgery or a lot of blood in the abdomen. The amount of blood in the abdominal cavity during surgery is mostly <500ml, accounting for 80.2%. 9.5% of patients needed a blood transfusion, mainly in the open surgery patient group. **Conclusion:** The common location of tubal pregnancy is in the ampullar of the fallopian tube and is diagnosed early when the pregnancy has not yet ruptured. Laparoscopic surgery is more and more widely used, bringing the benefits to the patients.

**Keywords:** ectopic pregnancy, fallopian tube, ampullar, laparoscopic surgery,...

<sup>1</sup>Trung tâm Y tế huyện Hiệp Hòa

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Tăng Văn Dũng

Email: dz.161012@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 5.3.2024