

NGHIÊN CỨU TÍNH SINH BỆNH CỦA GEN *PLP1* VỚI BỆNH PELIZAEUS-MERZBACHER GÂY CHẬM PHÁT TRIỂN TÂM THẦN

Tô Thị Thùy Ninh^{1,✉}, Hoàng Thu Lan^{1,2}, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

*Nghiên cứu mô tả trường hợp gia đình có hai anh em trai, 6 và 9 tuổi, mắc chứng chậm phát triển tâm thần nặng, kèm theo lác trong và liệt cơ cứng cơ tứ chi. Giải trình tự toàn bộ hệ gen đã xác định biến thể bán hợp tử c.649G>A (p.Gly217Ser) trên gen *PLP1*, liên quan đến bệnh Pelizaeus-Merzbacher, một rối loạn di truyền gây chậm phát triển tâm thần liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Biến thể này hiện chưa rõ chức năng theo cơ sở dữ liệu Clinvar. Để làm rõ ảnh hưởng của biến thể, chúng tôi phân tích thêm các thành viên trong gia đình và sử dụng công cụ tin sinh học để mô phỏng sản phẩm gen *PLP1*, đồng thời tích hợp các cơ sở dữ liệu để phân tích mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình. Kết quả phân tích cho thấy biến thể này có tính sinh bệnh, xác định nguyên nhân chậm phát triển tâm thần và bất thường hình thái, tạo cơ sở tư vấn di truyền cho gia đình trong các lần sinh sau.*

Từ khoá: Bệnh Pelizaeus-Merzbacher, di truyền cá thể hoá, di truyền liên kết X, chậm phát triển tâm thần, gen *PLP1*, phân tích biến thể.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Pelizaeus-Merzbacher (Pelizaeus-Merzbacher disease - PMD) là một rối loạn di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể giới tính X do đột biến gen *PLP1* mã hoá protein lipoprotein (PLP), cấu tạo myelin của hệ thần kinh trung ương.¹ Người mắc PMD có biểu hiện lâm sàng nặng nề, bao gồm chậm phát triển tâm thần (CPTTT), co giật, co cứng chi dưới, rung giật nhãn cầu.² Các bất thường trình tự trên gen *PLP1* chiếm khoảng 15-20% các trường hợp và hàng trăm biến thể gen *PLP1* đã được ghi nhận gây bệnh PMD. Giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) cho đến nay là kỹ thuật di truyền phù hợp để phát hiện các biến thể gen *PLP1*.³ Do thiếu bằng chứng, hiện nay còn nhiều biến thể *PLP1* với phân

loại chưa rõ chức năng (variant of uncertain significance - VUS), tức là vẫn chưa xác định được biến thể gây bệnh (Pathogenic - P), có khả năng gây bệnh (Likely Pathogenic - LP) hay lành tính (Benign - B), có khả năng lành tính (Likely Benign - LB), chưa khẳng định được nguyên nhân gây bệnh, gây khó khăn cho các bác sĩ lâm sàng trong quá trình chẩn đoán và tư vấn di truyền.

Chúng tôi báo cáo ca bệnh chậm phát triển tâm thần ở hai anh em ruột trong một gia đình, với mục tiêu mô tả quá trình xác định nguyên nhân gây bệnh ở trẻ mắc chứng chậm phát triển tâm thần. Mục tiêu này là cơ sở để làm rõ chẩn đoán và định hướng điều trị bệnh, đồng thời là tiền đề của các bước tư vấn di truyền tiếp theo cho gia đình, bao gồm tư vấn trước sinh cho các lần mang thai sau.

Nghiên cứu tập trung vào việc làm rõ vai trò của các bằng chứng bổ sung trong việc phân loại biến thể di truyền, bao gồm đặc điểm lâm sàng,

Tác giả liên hệ: Tô Thị Thùy Ninh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: Ninhto.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 18/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

phả hệ và kiểu gen của người bệnh cũng như các thành viên họ hàng bậc một. Ngoài ra, chúng tôi cũng nghiên cứu tính sinh bệnh của biến thể gen thông qua phân tích cá thể hoá và mô phỏng, nhằm nâng cao độ chính xác trong việc xác định mối liên quan giữa biến thể gen và bệnh lý.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Thông tin lâm sàng và cận lâm sàng

Gia đình có hai người con trai bị chậm phát triển tâm thần - vận động (CPTTT- VĐ). Người con trai đầu 9 tuổi và người con trai thứ hai 6 tuổi. Cả hai lần mang thai hai người con trai này, người mẹ khỏe mạnh, sàng lọc trước sinh và theo dõi thai định kỳ trên siêu âm không phát hiện bất thường. Trước, trong và sau sinh không phát hiện bất thường. Người anh trai được phát hiện các đặc điểm bất thường từ 4 tháng tuổi: cổ chưa vững, không lật lẫy. Hiện tại, trẻ gọi biết, phát âm vô nghĩa, ngồi được, không đi lại được. Người em trai đến 3 tháng tuổi cổ chưa vững, chưa biết lẫy. Hiện tại, trẻ vẫn chưa vững được cổ, không ngồi được, chưa biết phát âm. Cả hai trẻ được khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương, trẻ đầu được chẩn đoán bại não, trẻ thứ hai chẩn đoán CPTTT-VĐ. Hai trẻ đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán F73-chậm phát triển tâm thần trầm trọng theo danh mục ICD-10 (Bảng Phân loại quốc tế về bệnh tật và nguyên nhân tử vong).

Hỏi bệnh và thăm khám ở hai trẻ cho thấy những biểu hiện lâm sàng giống nhau. Các khớp biến dạng nghiêm trọng, cứng khớp và lệch trục hoàn toàn: các khớp chi trên như khớp vai, khuỷu, cổ tay giới hạn vận động nặng; các khớp chi dưới như khớp háng, khớp gối, cổ-bàn chân mất toàn bộ chức năng vận động; Trương lực cơ giảm gây yếu cơ ở giai đoạn những tháng đầu sau sinh dẫn đến chậm hoàn toàn các mốc vận động, sau đó tiến triển thành co cứng ở thời điểm hiện tại; lác trong và rung giật nhãn cầu hai bên. Chiều cao, cân nặng và

chu vi vòng đầu của hai trẻ đều thấp $< -2SD$. Hình ảnh cộng hưởng từ não ở người con trai đầu (III.4, Hình 1) thời điểm 4 tháng cho thấy hình ảnh chậm myelin hoá.

Các xét nghiệm di truyền được chỉ định cho người bệnh bao gồm lập công thức nhiễm sắc thể; Giải trình tự hệ gen trong nhân, hệ gen ty thể, các lặp bộ ba, UPD, vi mất/lặp đoạn; Kiểm tra tình trạng mang biến thể bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger.

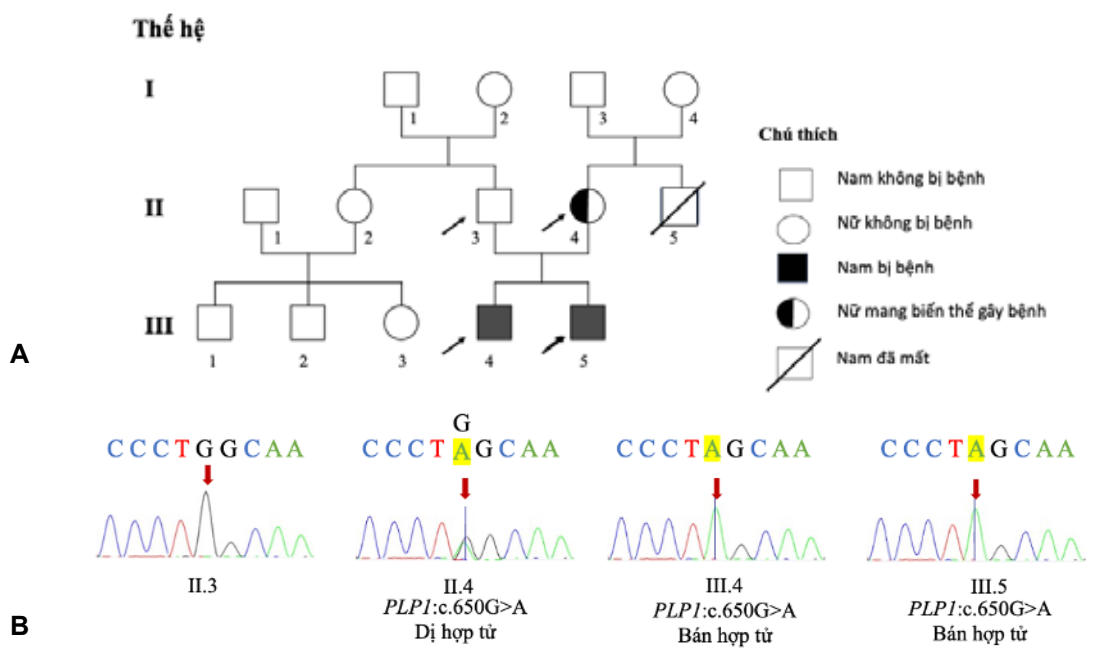
Phân loại biến thể: theo cơ sở dữ liệu Clinvar và tiêu chí phân loại mức độ gây bệnh của Trường Cao đẳng Di truyền Y học và Bộ gen Hoa Kỳ (American Society of Medical Genetic and Genomics - ACMG).

Dự đoán chức năng biến thể theo các công cụ tin sinh học in silico: Kiểm tra tính bảo tồn của protein bởi công cụ Clustal Omega; Dự đoán ảnh hưởng của biến thể đối với cấu trúc và chức năng protein bởi công cụ AlphaMissense Pathogenicity Heatmap, SIFT4G, PolyPhen-2 và Mutation Taster; Dự đoán cấu trúc của protein bởi công cụ PSIPRED; Dự đoán mô phỏng cấu trúc 3D của protein bởi công cụ PYMOL.

2. Kết quả xét nghiệm di truyền

Karyotyp của bố (46,XY), mẹ (46,XX) và hai con trai (46,XY) chưa phát hiện bất thường ở cấp độ nhiễm sắc thể.

Kết quả giải trình tự hệ gen của người con trai thứ hai (III.5, Hình 1) phát hiện biến thể c.649G>A (p.Gly217Ser) tại vị trí exon 5 trên gen *PLP1* di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Biến thể này được xác nhận cho các thành viên trong gia đình cho thấy mẹ người bệnh (II.4, Hình 1) là người mang biến thể dị hợp tử không có triệu chứng đã di truyền biến thể này cho cả hai người con trai (III.4 và III.5, Hình 1). Đây là biến thể sai nghĩa ở vị trí nucleotide 649, làm thay đổi amino acid từ Glycin thành Serin tại vị trí 217 của protein PLP.



Hình 1. Phả hệ và kết quả giải trình tự gen gia đình người bệnh

Hình 1.A: Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu

(II.3: Bố, II.4: Mẹ, III.4: Con trai đầu, III.5: Con trai thứ);

Hình 1.B: Trình tự PLP1 tại vị trí tìm ra biến thể

2.3. Phân loại biến thể gen *PLP1*

Tại thời điểm phát hiện, biến thể này được báo cáo trên ClinVar với một bản ghi được phân loại chưa rõ chức năng (VUS) bởi các tiêu chí: chưa được ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu 1000 Genome, tổng hợp bộ gen (gnomAD), không có trong cơ sở dữ liệu dân số (ExAC không có tần suất) - PM2 (hỗ trợ); Biến thể này đã được quan sát thấy ở các cá nhân có đặc điểm lâm sàng của bệnh Pelizaeus-Merzbacher (PMID:

7679906, 7539212) - PP5 (hỗ trợ); Các thuật toán dự đoán ảnh hưởng của biến thể đối với cấu trúc và chức năng protein không có sẵn hoặc không đồng nhất (SIFT: “Không có sẵn”; PolyPhen-2: “Có thể gây hại”; Align-GVGD: “Không có sẵn”). Do đó biến thể này được phân loại VUS theo ACMG dựa trên hai tiêu chí hỗ trợ về dự đoán tính gây bệnh PM2 và PP5 (các tiêu chí được diễn giải cụ thể trong Bảng 1).⁴

Bảng 1. Mô tả các tiêu chí phân loại biến thể theo ACMG được sử dụng trong quá trình phân loại biến thể

Tiêu chí	Ý nghĩa	Mức độ bằng chứng về tính gây bệnh
PM2	Biến thể hiếm gặp hoặc vắng mặt trong các cơ sở dữ liệu quần thể	Hỗ trợ
PP5	Từng được báo cáo là gây bệnh trên y văn	Hỗ trợ

Tiêu chí	Ý nghĩa	Mức độ bằng chứng về tính gây bệnh
PP1	Bệnh di truyền gây ảnh hưởng đồng thời trên nhiều thành viên trong gia đình	Trung bình
PP3	Dự đoán gây bệnh dựa trên nhiều thuật toán tính toán (in silico)	Mạnh
PM5	Gây biến đổi axit amin tại vị trí mà một biến thể gây bệnh khác đã được ghi nhận	Trung bình

Sau đó, chúng tôi đã tái phân loại biến thể dựa vào các dữ liệu bổ sung về đặc điểm lâm sàng của ca bệnh và dự đoán tin sinh. Cụ thể như sau:

Kiểu hình gây bệnh xuất hiện ở hai thành viên trong gia đình được xác định mang kiểu

gen bán hợp tử, tương đương với hai lần phân ly biến thể di truyền từ mẹ cho con trai - đáp ứng tiêu chí PP1 (trung bình) theo phân loại ACMG

Dự đoán in silico dự đoán chức năng, bảo tồn và ghép nối của biến thể:

```

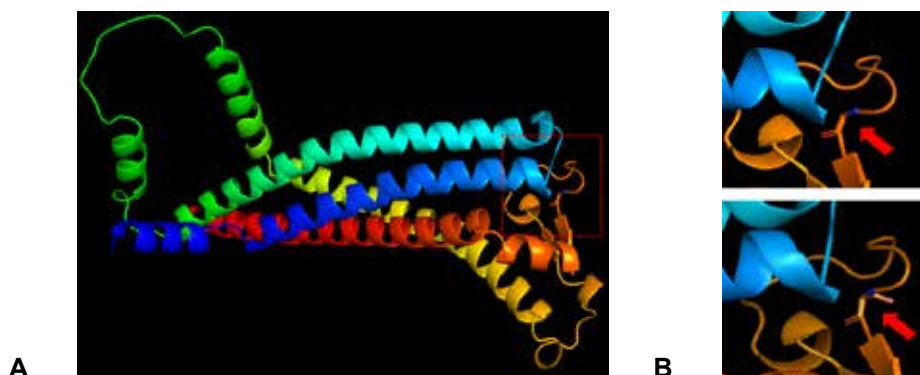
sp|P23294|MYPR_CANLF CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
sp|P04116|MYPR_BOVIN CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
sp|P60201|MYPR_HUMAN CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
sp|P60202|MYPR_MOUSE CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
sp|P60203|MYPR_RAT CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
sp|P47789|MYPR_RABIT CADARMYGVLPWNAFPGVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLF 240
*****

```

Hình 2. Trình tự amino acid mã hoá xung quanh vị trí phát hiện biến thể

Khi tìm kiếm sự tương đồng ở cấp độ axit nucleic giữa PLP ở người và các sinh vật khác như chó, bò, chuột, thỏ... kết quả cho thấy mức độ tương đồng rất cao trong các vùng mã hóa,

và tương đồng toàn bộ xung quanh vị trí 217G bị đột biến (Hình 2). Do đó chúng tôi dự đoán rằng những đột biến tại vị trí này có thể gây ra sự thay đổi đáng kể lên chức năng của protein.



Hình 3. Cấu trúc protein PLP và sự thay đổi Gly thành Ser ở vị trí 217

Hình 3.A: Cấu trúc PLP dự đoán bởi PYMOL

Hình 3.B: Vị trí amino acid 217 với cấu trúc ban đầu từ Gly thay thế thành Ser

Bước tiếp theo, chúng tôi đã dựa trên công cụ PYMOL để dự đoán mô phỏng cấu trúc 3D của protein và công cụ PSIPRED để dự đoán cấu trúc thứ cấp khi thay thế Gly(G) thành Ser(S) tại vị trí amino acid 217. Mô phỏng 3D tại vị trí thay thế amino acid cho thấy Glycine là một amino acid linh hoạt và không có nhóm bên, điều này giúp cấu trúc protein linh động và dễ dàng uốn cong. Trong khi Serine lại cứng kên hơn bởi có nhóm

bên hydroxyl (-OH) (Hình 3). Nhóm -OH này ở Serine có thể hình thành các liên kết hydro mới để tạo nên cấu trúc xoắn alpha ổn định. Đồng thời mô hình dự đoán PSIPRED cũng cho thấy số lượng cấu trúc xoắn alpha được tạo thành nhiều hơn so với mô hình gốc (Hình 4). Điều này gây ảnh hưởng đến cấu trúc cục bộ của protein PLP, làm tăng tính ổn định đồng nghĩa với làm giảm tính linh động của protein.



Hình 4. Dự đoán cấu trúc thứ cấp bởi công cụ PSIPRED

Hình 4.A: Protein bình thường; Hình 4.B: Protein bất thường

(Màu hồng: Xoắn alpha, màu vàng: chuỗi beta, màu xám: vùng cuộn)

Ngoài ra, chúng tôi đã sử dụng thêm các công cụ dự đoán ảnh hưởng của biến thể lên protein thông qua đánh giá mức độ gây hại của biến thể như: AlphaMissense dự đoán đột biến “Gây bệnh” với điểm 0,893 (Ngưỡng điểm gây bệnh > 0,7), SIFT4G dự đoán “Có hại” với điểm 0,017 (Ngưỡng điểm có hại ≤ 0,05), PolyPhen-2 dự đoán “Có thể gây hại” với điểm 0,997 (Ngưỡng điểm có thể gây hại ≥ 0,45) và Mutation Taster dự đoán “Gây bệnh” với điểm 1 (Ngưỡng điểm gây bệnh > 0,5). Với điểm số đều nằm trong các ngưỡng dự đoán gây bệnh nêu trên, các công cụ đã chỉ ra rằng biến thể này trên *PLP1* sẽ có tác động đáng kể đến cấu trúc, tính ổn định và chức năng của

protein - đáp ứng tiêu chí PP3 (mạnh) theo phân loại ACMG.

Chúng tôi cũng tìm thấy biến thể *PLP1*:c.650G>A(p.Gly217Asp) là một biến thể sai nghĩa khác cũng dẫn đến sự thay đổi axit amin ở vị trí G217 đã được ghi nhận là LP bởi ClinVar, dẫn đến biến thể tìm thấy ở bệnh nhân của chúng tôi *PLP1*:c.649G>A (p.Gly217Ser) đáp ứng tiêu chí PM5 (trung bình) theo phân loại ACMG.

Tổng kết lại, biến thể *PLP1*:c.649G>A (p.Gly217Ser) được phân loại P theo ACMG dựa trên một tiêu chí mạnh (PP3), hai tiêu chí trung bình (PP1, PM5) và hai tiêu chí hỗ trợ (PM2, PP5) về dự đoán tính gây bệnh.

4. Phiên giải kết quả và tư vấn di truyền

Sau khi kết hợp các thông tin lâm sàng, y văn và phân tích dựa trên các công cụ tin sinh, chúng tôi đánh giá phân loại và kết luận biến thể được xác định trong trường hợp này là gây bệnh (Pathogenic - P). Xác nhận biến thể gây bệnh Pelizaeus-Merzbacher là nguyên nhân phù hợp giải thích tình trạng CPTTT và các bất thường đi kèm ở hai trẻ. Gia đình được tư vấn về các biểu hiện có thể gặp phải với bệnh Pelizaeus-Merzbacher, cần khám và theo dõi đa chuyên khoa cho trẻ. Chúng tôi đã tư vấn cho bố mẹ về khả năng mang gen/mắc bệnh trong các lần thai tiếp theo: Các con sinh ra có 50% mang gen trong trường hợp sinh con gái và 50% mắc bệnh Pelizaeus-Merzbacher trong trường hợp sinh con trai. Về kế hoạch sinh sản trong tương lai, gia đình có thể lựa chọn mang thai tự nhiên và chẩn đoán trước sinh để xác định kiểu gen của thai, hoặc chủ động lựa chọn hỗ trợ sinh sản kết hợp sàng lọc trước chuyển phôi để lựa chọn phôi không mang bất thường gây bệnh.

III. BÀN LUẬN

Gen *PLP1* (OMIM 30040) nằm trên nhiễm sắc thể X (Xq22.2) mã hóa protein PLP, là thành phần cấu trúc chính của myelin trong hệ thần kinh trung ương, có độ dài 276 axit amin (khối lượng phân tử 30 kDa).⁵ Hiện tại, có 416 biến thể gây bệnh được mô tả trong Cơ sở dữ liệu đột biến gen người HGMD (Phiên bản 2023.4) trong đó bao gồm biến thể sai nghĩa/vô nghĩa (Missense/nonsense), chèn/lặp đoạn lớn (Gross insertions/duplications) và tái tổ hợp phức tạp (Complex rearrangements).

Kiểu hình lâm sàng của những người bệnh có đột biến *PLP1* rất khác nhau. Đa số kiểu hình ghi nhận mắc bệnh Pelizaeus-Merzbacher (PMD) gây mất myelin lan tỏa và ảnh hưởng nặng đến hệ thần kinh trung ương, các triệu chứng mức độ nhẹ hơn thuộc về nhóm bệnh liệt cứng di truyền loại 2 (SPG2), chủ yếu gây yếu và co cứng cơ chi dưới, mức độ ảnh hưởng hệ thần kinh trung ương ít nghiêm trọng hơn. Các triệu chứng được mô tả cụ thể ở Bảng 2.

Bảng 2. Những triệu chứng thuộc kiểu hình PMD và SPG2 quan sát được ở người bệnh

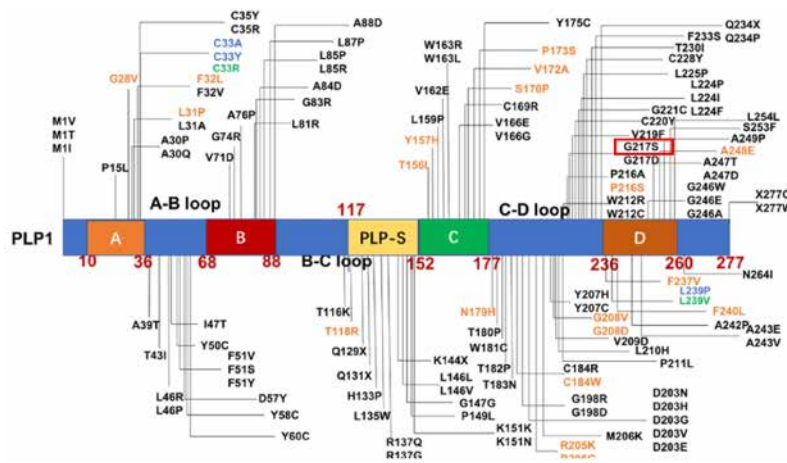
Kiểu hình	Triệu chứng	Người bệnh III.4	Người bệnh III.5
Bệnh Pelizaeus-Merzbacher**	Thoái hóa chất trắng, giảm myelin*	+	-
	Rung giật nhãn cầu	+	+
	Co giật**	-	-
	CPTTT**	+	+
	Giảm TLC tiến triển thành co cứng	+	+
	bất thường hành vi**	-	-
Liệt cứng di truyền loại 2 (SPG2)	RL phổ tự kỷ**	-	-
	Hàm nhỏ	-	-
	Liệt cứng 2 chân/nửa người	+	+
	suy giảm ngôn ngữ	+	+
	Đầu nhỏ	-	-

*: Các kết quả hình ảnh chỉ có ở một số ít người bệnh, thoái hoá chất trắng và giảm myelin hoá đã được báo cáo. **: Triệu chứng mức độ nặng chỉ có ở bệnh Pelizaeus-Merzbacher. Các triệu chứng còn lại có thể gặp ở cả hai nhóm bệnh.

+: Có phát hiện triệu chứng ở trẻ; -: Không phát hiện triệu chứng ở trẻ

Các kiểu hình quan sát thấy trên hai trường hợp người bệnh của chúng tôi cho thấy ở hai trẻ không biểu hiện đầy đủ các đặc điểm lâm sàng có thể có ở bệnh (Bảng 2), dẫn đến việc chẩn đoán ngay từ ban đầu dựa vào kiểu hình của

chúng tôi gặp phải trở ngại. Thực tế, ở hai trẻ tập hợp các triệu chứng không hoàn toàn điển hình để gợi ý đến một bệnh lý cụ thể. Với nhiều bất thường đồng thời gặp phải ở hai trẻ, chúng tôi không thể loại trừ nguyên nhân di truyền ở mức độ nhiễm sắc thể. Do đó, xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể và giải trình tự NGS được thực hiện đồng thời để tìm nguyên nhân gây bệnh, kết quả tìm ra biến thể trên gen *PLP1*. Sau đó, kiểu hình được đối chiếu cho thấy phần lớn các đặc điểm bất thường quan sát thấy ở người bệnh đều phù hợp với bệnh PMD.



Hình 5. Cấu trúc PLP và các đột biến được báo cáo trong một số tài liệu⁶

Đã có nhiều biến thể trình tự được báo cáo trên y văn, trong đó có biến thể *PLP1:c.650G>A*(p.Gly217Asp) (Hình 5). Cụ thể biến thể này đã từng được đề cập trong hai bài báo khoa học trước đó. Bài báo cáo đầu tiên ghi nhận hai người bệnh PMD trong cùng một gia đình có bố mẹ không cùng quan hệ huyết thống, mô tả sự thay thế Glycin bằng Serine tại amino acid 217 ở miền ngoại bào có tính bảo tồn cao của protein PLP.⁷ Các vùng bảo tồn cao thường rất quan trọng đối với chức năng của protein vì chúng được duy trì qua tiến hóa để đảm bảo hoạt động ổn định. Điều này cho thấy rằng những đột biến nhỏ có thể dẫn đến sự thay đổi cấu trúc không gian của protein gây ảnh hưởng chức năng của nó. Báo

cáo trên cũng chỉ ra sự thay đổi đường như nhỏ từ glycine (một axit amin không phân cực, linh hoạt) thành serine (amino acid có nhóm hydroxyl phân cực) gây ra sự thay đổi đáng kể trong cấu trúc bậc ba của protein. Cụ thể, nó khiến chuỗi polypeptide cấu trúc chặt chẽ hơn, làm mất đi tính linh hoạt và ổn định vốn có. Điều này dẫn đến phá vỡ chức năng bình thường của protein PLP trong tế bào ít nhánh - đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành và duy trì cấu trúc myelin - gây ra rối loạn myelin hóa, đặc trưng của bệnh PMD. Những nội dung này góp phần ủng hộ cho tiêu chí PP3 (mạnh) được chúng tôi phân loại ở trên. Tuy nhiên, báo cáo này đã không đề cập đến thông tin cụ thể về tiền sử bệnh, triệu chứng lâm sàng

của trường hợp mang biến thể này, cũng như mức độ myelin hóa trên hình học.

Biến thể được đề cập trong bài báo thứ hai ở một gia đình có người mẹ đang mang thai, tiền sử sinh một con trai PMD, việc tìm ra nguyên nhân gây bệnh ở người con làm cơ sở để chẩn đoán trước sinh cho thai.⁸ Bài báo mô tả trẻ với các triệu chứng CPTTT-VĐ, thể chất, ngôn ngữ, rung giật nhãn cầu, hình ảnh cộng hưởng từ sọ não có bất thường cấu trúc myelin, đến 4 tuổi trẻ không thể nói, ngồi, trẻ liệt cứng tứ chi kèm tăng phản xạ gân xương. Những triệu chứng được báo cáo ở ca bệnh này có sự tương đồng với hai ca bệnh của chúng tôi. Ứng dụng cho mối tương quan giữa kiểu hình bệnh với kiểu gen có biến thể được phát hiện.

Mặc dù, đã có những dữ liệu về biến thể trong y văn tuy nhiên điều này chưa đủ để phân loại biến thể là P (thực tế biến thể đã được phân loại VUS trên Clinvar), điều này là một trở ngại cho các nhà di truyền trong quá trình tư vấn, các nhà lâm sàng cũng không thể đưa ra các lời khuyên rõ ràng trong định hướng điều trị cho gia đình. Vì vậy, chúng tôi đã tích hợp các thông tin như tính chất phân ly biến thể trong gia đình, cùng với các công cụ tin sinh học hỗ trợ để tái phân tích biến thể. Sau khi xem xét kỹ lưỡng toàn bộ các bằng chứng có sẵn, biến thể từ chưa rõ chức năng có tính sinh bệnh thương đối rõ.

IV. KẾT LUẬN

Dựa vào các xét nghiệm tìm bất thường di truyền từ cả cấp độ tế bào đến phân tử. Chúng tôi đã tìm ra nguyên nhân gây CPTTT ở trẻ do biến thể *PLP1*:c.650G>A(p.Gly217Asp). Thông tin bổ sung từ các cơ sở dữ liệu và các công cụ tin sinh học đã giúp chúng tôi có thêm bằng chứng để tái phân loại biến thể dựa trên tiêu chí ACMG, khẳng định tính sinh bệnh của biến thể. Trong điều kiện chưa có bằng chứng nghiên cứu thực nghiệm trên những biến thể hiếm gặp như

PLP1:c.650G>A(p.Gly217Asp), việc nghiên cứu tính sinh bệnh dựa vào cá thể hoá và mô phỏng đã cung cấp một công cụ để dự đoán tác động và khả năng liên quan đến bệnh lý. Góp phần đưa ra quyết định và lời khuyên về di truyền phù hợp, kịp thời cho gia đình thay vì chờ đợi. Đặc biệt, trong trường hợp các dữ liệu chung cho biến thể chưa đủ thì phân tích cá thể hoá ở từng ca bệnh càng trở nên quan trọng. Báo cáo ca bệnh của chúng tôi cũng bổ sung thêm cơ sở bằng chứng trong y văn về tính chất gây bệnh của biến thể này trên gen *PLP1*, liên quan đến bệnh Pelizaeus-Merzbacher (PMD) gây CPTTT di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và có sự tham gia của các thành viên Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội. Xin trân trọng cảm ơn sự tham gia của các nhà nghiên cứu.

Các tài nguyên web sau đây đã được sử dụng:
Human Genetic Variation Database: <http://www.hgvd.genome.med.kyotou.ac.jp>;
ClinVar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>;
OMIM: <https://omim.org>;
AlphaFold: <https://alphafold.ebi.ac.uk>;
PSIPRED: <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred>;
Clustal Omega: <https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>;
UniProt: <https://www.uniprot.org>;

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023.
2. Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher disease. *Handbook of clinical neurology*. 2018;148:701-722.

3. Woodward KJ. The molecular and cellular defects underlying Pelizaeus–Merzbacher disease. *Expert reviews in molecular medicine*. 2008; 10:e14.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(5): 405-24.
5. Inoue K. Pelizaeus-Merzbacher Disease: Molecular and Cellular Pathologies and Associated Phenotypes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1190: 201-216.
6. Duan R, Ji H, Yan H, et al. Genotype–phenotype correlation and natural history analyses in a Chinese cohort with pelizaeus–merzbacher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022; 17(1): 137.
7. Otterbach B, Stoffel W, Ramaekers V. A novel mutation in the proteolipid protein gene leading to Pelizaeus-Merzbacher disease. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. 1993; 374(1): 75-83. doi:10.1515/bchm3.1993.374.1-6.75.
8. Pratt VM, Boyadjiev S, Dlouhy SR, Silver K, Der Kaloustian VM, Hodes ME. Pelizaeus-Merzbacher disease in a family of Portuguese origin caused by a point mutation in exon 5 of the proteolipid protein gene. *American Journal of Medical Genetics*. 1995; 55(4): 402-4. doi:10.1002/ajmg.1320550403.

Summary

INVESTIGATION OF PLP1 GENE PATHOGENICITY IN PELIZAEUS-MERZBACHER DISEASE WITH INTELLECTUAL DISABILITY

This study presents a family case of two male siblings, 6- and 9-year-old boys diagnosed with severe intellectual disability, esotropia, and spastic quadriplegia. Whole-genome sequencing identified a hemizygous c.649G>A (p.Gly217Ser) variant in the *PLP1* gene, associated with Pelizaeus–Merzbacher disease—an X-linked genetic disorder characterized by severe intellectual disability, motor developmental delay, spastic quadriplegia, and nystagmus. This variant was reported in the ClinVar database as a variant of uncertain significance. To elucidate its pathogenicity, further analyses were performed, including familial segregation studies and bioinformatics simulations of the *PLP1* gene product. Additionally, integrative analysis, including in silico bioinformatics simulations, was conducted to establish genotype-phenotype correlations. The findings indicate that the identified variant is pathogenic, confirming its causal relationship with intellectual disability and associated morphological abnormalities. These results provide a critical basis for accurate genetic counseling and informed reproductive risk assessment in future pregnancies.

Keywords: Pelizaeus-Merzbacher disease, personalized genetics, X-linked inheritance, intellectual disability, *PLP1* gene, variant analysis.