

TỶ LỆ MANG GEN VÀ PHỔ BIẾN THỂ GEN *ATP7B* GÂY BỆNH WILSON Ở THAI PHỤ VIỆT NAM: NGHIÊN CỨU TRÊN 8464 TRƯỜNG HỢP

Nguyễn Đoan Trang¹, Lê Hoàng Đan¹, Phạm Quang Anh³
 Nguyễn Ngọc Thor¹, Trần Hiểu Phong¹, Nguyễn Tiến Lộc¹
 Phạm Phương Linh¹ và Nguyễn Thị Trang^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược Thái Bình

*Bệnh Wilson là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, có nguyên nhân do đột biến tại gen *ATP7B*. Nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ người mang gen và phổ biến thể của gen *ATP7B* trên quần thể thai phụ Việt Nam tự nguyện tham gia chương trình sàng lọc trong giai đoạn từ tháng 11/2023 đến tháng 1/2025. Phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) được sử dụng để phát hiện các biến thể. Kết quả cho thấy có 215 trường hợp mang ít nhất một alen đột biến, chiếm tỷ lệ 2,54% (tương đương 1/40). Tổng cộng 217 alen đột biến được ghi nhận, bao gồm 40 biến thể khác nhau phân bố trên 13 exon và 4 intron của gen *ATP7B*. Trong đó, các đột biến sai nghĩa chiếm ưu thế (78,8%) và tập trung chủ yếu tại các exon 10, 12, 2 và 8. Tỷ lệ mang gen tương đối cao và phổ biến thể đa dạng cho thấy sự cần thiết của việc tăng cường truyền thông giáo dục y học cộng đồng, đồng thời củng cố vai trò của các chương trình sàng lọc và tư vấn di truyền trong chiến lược dự phòng bệnh Wilson.*

Từ khóa: Biến thể gen *ATP7B*, bệnh Wilson, thai phụ Việt Nam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson (Wilson's disease - WD) là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, gây ra bởi các biến thể gây bệnh của gen *ATP7B* dẫn đến tích lũy bất thường ion đồng trong gan và các mô khác, đặc biệt là hệ thần kinh trung ương.¹ Bệnh không biểu hiện rõ ràng ngay từ đầu mà tiến triển âm thầm theo thời gian, khi lượng đồng tích lũy dần tăng cao, gây tổn thương gan, rối loạn thần kinh, tâm thần...² Tỷ lệ mắc bệnh ước tính dao động từ 1:29.000 đến 1:40.000, tuy nhiên số ca được chẩn đoán chính thức thấp hơn đáng kể do nhiều bệnh nhân không được phát hiện sớm.³ Bên cạnh đó, tỷ lệ người mang

biến thể *ATP7B* trong cộng đồng có thể cao hơn nhiều so với số liệu hiện có, do đặc điểm di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường và biểu hiện lâm sàng không điển hình.⁴

Hiện nay, chẩn đoán và điều trị bệnh Wilson còn gặp nhiều khó khăn do biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, thiếu chương trình sàng lọc hệ thống và xét nghiệm di truyền diện rộng, trong khi chi phí điều trị lâu dài và nhu cầu chăm sóc y tế chuyên sâu tạo gánh nặng đáng kể lên gia đình người bệnh và hệ thống y tế. Trong bối cảnh đó, việc sàng lọc người mang biến thể gây bệnh *ATP7B*, đặc biệt ở phụ nữ mang thai, có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định nguy cơ di truyền cho thế hệ sau, từ đó tư vấn, hỗ trợ chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời cho trẻ ngay từ sau sinh, đồng thời giảm tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng. Tại Việt Nam, dữ liệu về tỷ lệ người

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trangnguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 16/07/2025

Ngày được chấp nhận: 04/08/2025

mang gen *ATP7B* và phổ biến thể của gen này ở phụ nữ mang thai còn hạn chế, khiến cho việc xây dựng các chương trình sàng lọc trước sinh chưa thực sự hiệu quả. Gần đây, nghiên cứu của tác giả Tô Mai Xuân Hồng ghi nhận tỷ lệ mang gen *ATP7B* ở phụ nữ Việt Nam là 1/31, tuy nhiên nghiên cứu này vẫn còn hạn chế về cỡ mẫu và tính đại diện.⁵ Trước thực trạng trên, việc khảo sát chính xác tỷ lệ người mang gen và phổ biến thể *ATP7B* gây bệnh Wilson ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam là cần thiết để định hướng xây dựng chính sách sàng lọc trước sinh và tư vấn di truyền phù hợp. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ người mang gen và phổ biến thể gen *ATP7B* gây bệnh Wilson ở thai phụ Việt Nam

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tất cả các thai phụ tới khám thai tại các phòng khám sản khoa trên toàn quốc đồng ý thực hiện bộ xét nghiệm sàng lọc người mang gen liên quan tới 13 bệnh di truyền gen lặn, trong đó có gen *ATP7B* của Viện công nghệ ADN và phân tích di truyền từ tháng 1/11/2024 đến 31/4/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Thai phụ có đầy đủ kết quả của xét nghiệm đột biến gen *ATP7B*.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thai phụ mang thai hộ.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu:

Cỡ mẫu tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot (1 - p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

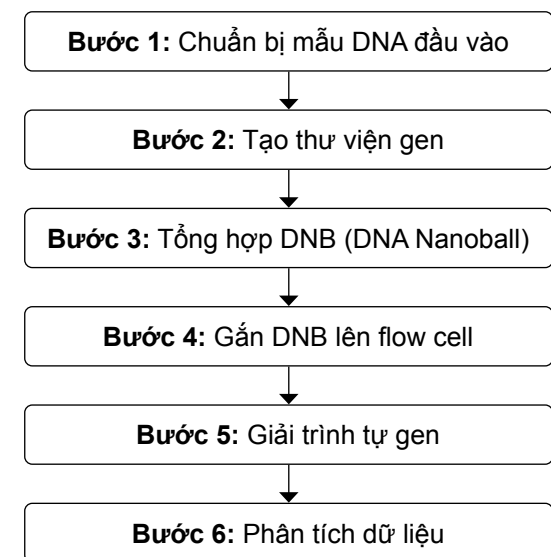
Trong đó:

- n là cỡ mẫu nghiên cứu.
- α là sai lầm loại I. Với khoảng tin cậy là 95%, ta có $\alpha = 0,05$. Như vậy $Z_{1-\alpha/2}$ là 1,96.
- p là tỷ lệ phụ nữ mang thai mang biến thể gây bệnh của *ATP7B*. Theo nghiên cứu năm 2023 của tác giả Tô Mai Xuân Hồng ghi nhận tỷ lệ mang gen *ATP7B* ở phụ nữ Việt Nam là 1/31.⁵ Do đó, ước tính $p = 0,0333$.
- ε là mức chính xác tương đối, lấy bằng 20%.

Thay vào công thức ta có cỡ mẫu là 2785 thai phụ. Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu thu được là 8464.

2.3. Xét nghiệm sàng lọc người mang gen lặn

Nghiên cứu này sử dụng bộ xét nghiệm sàng lọc người mang gen liên quan tới 13 bệnh di truyền gen lặn, trong đó có gen *ATP7B*. Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được lấy mẫu máu ngoại vi (khoảng 5 - 10ml) và sử dụng mẫu máu để xét nghiệm. Xét nghiệm giải trình tự gen trên máy MGI được thực hiện tại Viện công nghệ ADN và phân tích di truyền. Quy trình thực hiện xét nghiệm được trình bày cụ thể:



Sơ đồ 1. Quy trình của xét nghiệm sàng lọc người mang gen

Các hóa chất sử dụng trong quy trình gồm: DNA Purification Beads (dùng để tinh sạch DNA); Universal Blocker và Blocker Solution (ngăn chặn lai không đặc hiệu); Hybridization Mix và Hybridization Enhancer (tạo môi trường tối ưu cho phản ứng lai); Probe (đầu dò đặc hiệu nhận diện trình tự mục tiêu); Binding Buffer và Wash Buffer 1, 2 (gắn và rửa mẫu sau lai); Streptavidin Binding Beads (bắt giữ DNA gắn biotin thông qua probe); Equinox Library Amp Mix 2X và Amplification Primers (phục vụ khuếch đại thư viện DNA bằng PCR); Ethanol 80% (rửa tinh sạch DNA); H₂O loại PCR-grade (dùng để hoà tan và thu hồi sản phẩm sau tinh sạch).

Cụ thể, các bước được tiến hành như sau:

- Bước 1: Chuẩn bị mẫu DNA đầu vào:

Mẫu DNA được chiết tách từ mẫu máu nhằm đảm bảo độ tinh sạch và nồng độ phù hợp cho bước tiếp theo.

- Bước 2: Tạo thư viện gen: DNA được cắt thành các đoạn nhỏ, sửa đầu, gắn adaptor đặc hiệu và có thể khuếch đại (nếu cần), tạo thành thư viện DNA để giải trình tự.

- Bước 3: Tổng hợp DNB (DNA Nanoball):

Thư viện DNA được vòng hóa và khuếch đại tạo thành các DNA nanoball – là các vòng DNA chứa hàng nghìn bản sao của phân tử gốc.

- Bước 4: Gắn DNB lên flow cell: Các DNB được tự động gắn lên bề mặt flow cell theo vị trí định sẵn, giúp định vị từng phân tử và chuẩn bị cho bước đọc trình tự.

- Bước 5: Giải trình tự gen: DNB được giải trình tự bằng công nghệ cPAS (combinatorial

Probe-Anchor Synthesis) - một kỹ thuật của giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

- Bước 6: Phân tích dữ liệu: Dữ liệu hình ảnh được chuyển thành chuỗi trình tự (FASTQ), sau đó xử lý bằng pipeline sinh tin học để phát hiện biến thể và giải thích ý nghĩa lâm sàng.

Lưu ý: Các kết quả có chỉ số Quality Control (QC) không đạt yêu cầu hoặc cận ngưỡng sẽ được tiến hành giải trình tự Sanger để kiểm tra.

Tham số và biến số nghiên cứu

Với mỗi đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành thu thập các thông tin về tuổi thai phụ tại thời điểm mang thai, tuần thai tại thời điểm xét nghiệm, kết quả xét nghiệm với đầy đủ thông tin về tên đột biến, biến đổi protein, loại đột biến, vị trí đột biến trên gen.

Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata và xử lý bằng phần mềm STATA 17.0. Sử dụng các thuật toán thống kê để tính các giá trị trung bình, tỉ lệ phần trăm, tần suất.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích về mục đích và nội dung của nghiên cứu rõ ràng. Quá trình thu thập thông tin chỉ được tiến hành khi có sự đồng ý của đối tượng. Thông tin thu thập chỉ được phục vụ cho mục đích của nghiên cứu không nhằm mục đích khác. Đối tượng có quyền dừng tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào. Đề tài nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội (Số 7819/QĐ-ĐHYHN) ngày 20/11/2024.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi mang thai của thai phụ

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ (%)
≤ 19 tuổi	117	1,38
19 - 25 tuổi	1520	17,96
25 - 35 tuổi	5515	65,16
≥ 35 tuổi	1312	15,5
Tổng	8464	100
Tuổi trung bình: 29,1 ± 5,19 min - max: 15 - 52		

Nhận xét: Độ tuổi trung bình tại thời điểm mang thai của thai phụ trong nghiên cứu là 29,1 ± 5,19. Thai phụ trẻ tuổi nhất là 15 tuổi và thai phụ lớn tuổi nhất là 52 tuổi. Số lượng

thai phụ thuộc nhóm tuổi 25 - 35 tuổi thực hiện xét nghiệm là nhiều nhất (chiếm 65,16%) và số lượng thai phụ dưới 19 tuổi thực hiện xét nghiệm là ít nhất (1,38%).

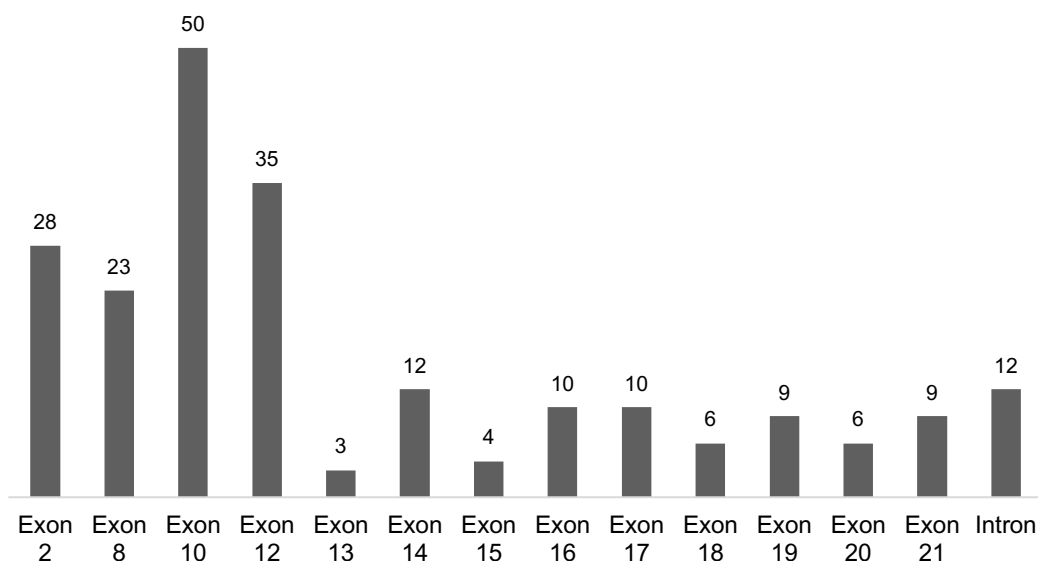
Bảng 2. Đặc điểm về tuổi thai nhi tại thời điểm thai phụ thực hiện xét nghiệm

Tuổi thai	Số lượng	Tỉ lệ (%)
< 10 tuần	2816	33,27
10 - 13 tuần	4947	58,45
13 - 22 tuần	687	8,12
> 22 tuần	14	0,17
Tổng	8464	100%

Nhận xét: Hầu hết thai phụ thực hiện xét nghiệm vào trước tuần thứ 10 và trong tuần thứ 10-13 của thai kỳ (lần lượt là 33,27% và 58,45%), chỉ có số lượng nhỏ thai phụ thực hiện xét nghiệm sau tuần thứ 22 của thai kỳ (0,17%).

2. Tỉ lệ người mang đột biến gen *ATP7B* và phổ đột biến gen *ATP7B*

Trong 8464 thai phụ khảo sát, có 215 thai phụ mang biến thể gây bệnh của gen *ATP7B* (tương ứng 2,54% ~ 1/40). Có tổng cộng 217 alen đột biến thu được, trong đó có 2 thai phụ mang 2 alen đột biến khác nhau.



Biểu đồ 1. Phân bố của các đột biến trên các vị trí intron/exon của gen ATP7B

Nhận xét: Exon 10 là vị trí có số lượng đột biến lớn nhất với 50 alen trên tổng số 217 alen (chiếm 23,04%); tiếp theo đó là exon 12 với 35 alen (chiếm 16,13%), exon 2 với 28 alen (chiếm 12,90%), exon 8 với 23 alen (chiếm 10,60%).

Bảng 3. Phổ đột biến của ATP7B trên nhóm đối tượng nghiên cứu

STT	Biến đổi ADN	Biến đổi protein	Exon	Loại đột biến	Số alen	Tỷ lệ (%)
1	347T>C	Ile116Thr	Exon 2	Sai nghĩa	1	0,46%
2	588C>A	Asp196Glu	Exon 2	Sai nghĩa	2	0,92%
3	525dup	Val176fs	Exon 2	Dịch khung	5	2,30%
4	314C>A	Ser105Ter	Exon 2	Vô nghĩa	20	9,22%
5	2157C>A	Tyr719Ter	Exon 8	Vô nghĩa	1	0,46%
6	2294A>G	Asp765Gly	Exon 8	Sai nghĩa	3	1,38%
7	2304dup	Met769fs	Exon 8	Dịch khung	5	2,30%
8	2333G>T	Arg778Leu	Exon 8	Sai nghĩa	14	6,45%
9	2485G>A	Asp829Asn	Exon 10	Sai nghĩa	1	0,46%
10	2605G>T	Gly869Ter	Exon 10	Vô nghĩa	1	0,46%
11	2621C>T	Ala874Val	Exon 10	Sai nghĩa	1	0,46%
12	2604del	Gly869fs	Exon 10	Dịch khung	2	0,92%
13	2605G>A	Gly869Arg	Exon 10	Sai nghĩa	15	6,91%

STT	Biến đổi ADN	Biến đổi protein	Exon	Loại đột biến	Số alen	Tỷ lệ (%)
14	2549C>T	Thr850Ile	Exon 10	Sai nghĩa	30	13,82%
15	2755C>G	Arg919Gly	Exon 12	Sai nghĩa	35	16,13%
16	2828G>A	Gly943Asp	Exon 13	Sai nghĩa	1	0,46%
17	2804C>T	Thr935Met	Exon 13	Sai nghĩa	2	0,92%
18	2906G>A	Arg969Gln	Exon 14	Sai nghĩa	1	0,46%
19	3007G>A	Ala1003Thr	Exon 14	Sai nghĩa	1	0,46%
20	3053C>T	Ala1018Val	Exon 14	Sai nghĩa	1	0,46%
21	3079G>C	Asp1027His	Exon 14	Sai nghĩa	1	0,46%
22	2939G>A	Cys980Tyr	Exon 14	Sai nghĩa	2	0,92%
23	2975C>T	Pro992Leu	Exon 14	Sai nghĩa	3	1,38%
24	3029A>C	Lys1010Thr	Exon 14	Sai nghĩa	3	1,38%
25	3155C>T	Pro1052Leu	Exon 15	Sai nghĩa	4	1,84%
26	3316G>A	Val1106Ile	Exon 16	Sai nghĩa	10	4,61%
27	3451C>T	Arg1151Cys	Exon 17	Sai nghĩa	1	0,46%
28	3452G>A	Arg1151His	Exon 17	Sai nghĩa	1	0,46%
29	3443T>C	Ile1148Thr	Exon 17	Sai nghĩa	8	3,69%
30	3517G>A	Glu1173Lys	Exon 18	Sai nghĩa	2	0,92%
31	3532A>G	Thr1178Ala	Exon 18	Sai nghĩa	4	1,84%
32	3688A>G	Ile1230Val	Exon 19	Sai nghĩa	1	0,46%
33	3741C>G	His1247Gln	Exon 19	Sai nghĩa	8	3,69%
34	3960G>C	Arg1320Ser	Exon 20	Sai nghĩa	2	0,92%
35	3818C>A	Pro1273Gln	Exon 20	Sai nghĩa	4	1,84%
36	4112T> C	Leu1371Pro	Exon 21	Sai nghĩa	9	4,15%
37	1708-1G>C		Intron 4	Vị trí cắt-nối	3	1,38%
38	2121+3A>G		Intron 7	Vị trí cắt-nối	2	0,92%
39	3244-2A>G		Intron 14	Vị trí cắt-nối	6	2,76%
40	3904-2A>G		Intron 17	Vị trí cắt-nối	1	0,46%
Tổng					217	100%

Nhận xét: Các đột biến được phát hiện phân bố trên 13 exon và 4 intron của gen *ATP7B*, với 40 alen đột biến khác nhau. Đột biến sai nghĩa chiếm tỉ lệ lớn nhất với 30/40 biến thể (75%) với tổng cộng 171 alen (78,8%), trong đó, một số đột biến sai nghĩa có tần suất cao gồm: 2755C>G (Arg919Gly) với 35 alen (16,13%); 2549C>T (Thr850Ile) với 30 alen (13,82%); 2333G>T (Arg778Leu) với 14 alen (6,45%); 2605G>A (Gly869Arg) với 15 alen (6,91%). Đột biến vô nghĩa được phát hiện gồm 22 alen với 3 biến thể (Ser105Ter, Tyr719Ter, Gly869Ter), chiếm 10,14%, phổ biến nhất là 314C>A (Ser105Ter) với 20 alen (9,22%). 3 biến thể 525dup, 2304dup, 2604del thuộc loại đột biến dịch khung với tổng số 12 alen (5,53%). Cuối cùng, đột biến vị trí cắt-nối có tổng cộng 4 biến thể với tổng số 12 alen (5,53%), trong đó, 3244-2A>G (Intron 14) có tần suất cao nhất với 6 alen (2,76%).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của thai phụ tham gia sàng lọc di truyền là $29,1 \pm 5,19$, trong đó nhóm 25 - 35 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (65,16%). Kết quả này cho thấy sự tương đồng với đặc điểm nhân khẩu học của phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi sinh sản, đồng thời góp phần phản ánh tính đại diện của mẫu nghiên cứu đối với nhóm phụ nữ mang thai tại Việt Nam và cho thấy nhóm tuổi này có nhận thức tốt hơn về lợi ích của sàng lọc cũng như điều kiện kinh tế ổn định hơn. Đáng chú ý, hơn 90% thai phụ được xét nghiệm trước tuần 13 thai kỳ, trong đó 33,27% trước tuần thứ 10 và 58,45% trong khoảng 10 - 13 tuần. Điều này cho thấy thai phụ ngày càng có ý thức hơn trong việc tiếp cận sàng lọc di truyền từ giai đoạn sớm của thai kỳ. Việc tiến hành xét nghiệm sớm có ý nghĩa quan trọng trong phát hiện các bất thường về mặt di truyền, tạo điều kiện thuận lợi cho tư vấn

chuyên môn và can thiệp kịp thời, qua đó nâng cao chất lượng theo dõi thai sản và hạn chế tối đa các rủi ro tiềm ẩn đối với mẹ và thai nhi.

2 Tỉ lệ người mang đột biến gen *ATP7B* và phổ đột biến gen *ATP7B*

Kết quả nghiên cứu trên 8464 thai phụ Việt Nam cho thấy tỷ lệ mang biến thể *ATP7B* là 2,54%, tương đương với tỷ lệ khoảng 1/40. So với nghiên cứu trước đây tại Việt Nam do Tô Mai Xuân Hồng và cộng sự thực hiện với tỷ lệ mang gen *ATP7B* là 1/31.⁵ Kết quả của nghiên cứu này có tỷ lệ mang biến thể *ATP7B* thấp hơn so với nghiên cứu trước đó, đồng thời gia tăng độ tin cậy nhờ vào cỡ mẫu lớn gấp nhiều lần. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ trung bình được ghi nhận tại một số quốc gia như Thái Lan, nơi tỷ lệ người mang gen dao động từ 1/50 đến 1/78,⁶ tùy thuộc vào danh sách biến thể được sử dụng trong phân tích. Từ đó có thể thấy, tỷ lệ mang gen *ATP7B* ở phụ nữ mang thai Việt Nam cao hơn đáng kể so với mặt bằng chung của quốc gia láng giềng.

Nghiên cứu cho thấy sự phân bố không đồng đều của các alen đột biến trên gen *ATP7B*. Exon 10 là vùng có mật độ đột biến cao nhất chiếm 23,04%, tiếp theo là exon 12 (16,13%), exon 2 (12,90%) và exon 8 (10,60%). Thêm vào đó, việc phát hiện 40 biến thể khác nhau, phân bố trên 13 exon và 4 intron của gen *ATP7B*, cho thấy sự đa dạng cao về phổ biến thể trong cộng đồng người Việt. Đặc biệt, các đột biến sai nghĩa chiếm tỷ lệ chủ đạo (78,8% tổng số alen), trong đó đáng chú ý nhất là các biến thể 2755C>G (Arg919Gly), 2549C>T (Thr850Ile), 2605G>A (Gly869Arg) và 2333G>T (Arg778Leu). Mô hình phân bố này tương đồng với kết quả từ nghiên cứu khác tiến hành trên nhóm bệnh nhi mắc Wilson tại Việt Nam,⁷ khi cả hai đều xác định exon 2, 8 và 10 là các "điểm nóng" đột biến, đồng thời bốn đột biến nêu trên cũng nằm trong nhóm có tần suất cao. Tuy nhiên, nghiên cứu này ghi nhận đột biến 314C>A (Ser105Ter), thuộc nhóm đột biến

vô nghĩa, chiếm tỷ lệ cao nhất (32,27%), trong khi tỷ lệ tương ứng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 9,22%. Sự khác biệt này có thể được giải thích bằng sự khác nhau về đặc điểm của mẫu nghiên cứu. Trong khi nghiên cứu trước chỉ khảo sát trên 113 bệnh nhi đã mắc bệnh Wilson, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành sàng lọc trên 8.464 thai phụ - một quần thể đại diện rộng hơn trong cộng đồng. Kết quả từ cỡ mẫu lớn này không chỉ nâng cao độ tin cậy của dữ liệu mà còn cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về tần suất thực sự của các biến thể của gen *ATP7B* trong quần thể người Việt Nam.

Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu toàn cầu về bệnh Wilson cho thấy trong số năm biến thể gây bệnh phổ biến nhất của gen *ATP7B*, chỉ có đột biến c.2605G>A (p.Gly869Arg) được phát hiện trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi với tần suất 6,91%, trong khi các đột biến thường gặp khác hoàn toàn vắng mặt.⁸ Đặc biệt, đột biến c.2755C>G (p.Arg919Gly), mặc dù được báo cáo là cực kỳ hiếm gặp ở quần thể lân cận Trung Quốc (tần suất chỉ 1,76%),⁹ lại xuất hiện như là đột biến phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (16,13%). Những khác biệt đáng kể này làm nổi bật tính chất đặc hữu trong phân bố biến thể của gen *ATP7B* ở quần thể thai phụ Việt Nam. Phát hiện này không chỉ khẳng định sự cần thiết phải thiết lập hệ thống cơ sở dữ liệu đột biến đặc thù cho người Việt Nam đồng thời khẳng định vai trò thiết yếu của sàng lọc gen đặc hiệu quần thể trong công tác dự phòng và quản lý bệnh Wilson.

Bệnh Wilson có biểu hiện lâm sàng đa dạng, thường khởi phát muộn (5 - 30 tuổi). Nếu không điều trị, bệnh tiến triển toàn thân với rối loạn thần kinh, suy gan, tổn thương mắt và rối loạn tâm thần, thậm chí có thể tử vong. Việc sàng lọc bệnh Wilson sớm ngay tại thời điểm trước và trong mang thai là khả thi, có giá trị

cao trong công tác phòng ngừa và giảm gánh nặng bệnh tật. Trong bối cảnh hiện nay, việc dựa trên dữ liệu di truyền đặc thù của quốc gia giúp hỗ trợ xây dựng các chương trình sàng lọc có hệ thống, phát huy hiệu quả của xét nghiệm di truyền khi kết hợp với tư vấn di truyền và truyền thông y tế nhằm nâng cao nhận thức cộng đồng, góp phần hạn chế các ca bệnh Wilson trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 8464 thai phụ Việt Nam cho thấy tỷ lệ mang biến thể *ATP7B* gây bệnh Wilson là 2,54% (tương đương 1/40). Phân tích phổ đột biến ghi nhận 40 biến thể khác nhau, với đột biến sai nghĩa chiếm ưu thế và phân bố tập trung tại các exon 2, 8, 10 và 12.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần tăng cường truyền thông y tế về bệnh và xây dựng các chương trình sàng lọc bệnh trong cộng đồng, đồng thời tăng cường vai trò của tư vấn di truyền trong chăm sóc trước kết hôn và trước sinh. Đối với các thai phụ xét nghiệm xác nhận có mang biến thể gây bệnh *ATP7B* cần được tư vấn làm xét nghiệm cho cả chồng thai phụ để dự đoán nguy cơ con mắc bệnh và cung cấp các thông tin về bệnh tật một cách phù hợp.

CAM KẾT KHÔNG XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả xin cam kết rằng bài báo này không có bất kỳ xung đột lợi ích nào về tài chính, thương mại hoặc cá nhân có thể ảnh hưởng đến nội dung và kết quả nghiên cứu được trình bày. Tất cả các dữ liệu và kết luận được trình bày trong bài báo hoàn toàn độc lập, không chịu sự chi phối của bất kỳ nguồn tài trợ, tổ chức, hay mối quan hệ nào có thể gây ảnh hưởng đến tính khách quan và trung thực của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Das SK, Ray K. Wilson's disease: An update. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2(9): 482-493. doi:10.1038/ncpneuro0291.
2. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008; 47(6): 2089-2111. doi:10.1002/HEP.22261.
3. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020; 71(2): 722-732. doi:10.1002/hep.30911.
4. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015; 14(1): 103-113. doi:10.1016/S1474-4422(14)70190-5/ASSET/EA11EBAC-9E97-472A-8739-037710501F6D/MAIN.ASSETS/GR3.SML
5. To-Mai XH, Nguyen HT, Nguyen-Thi TT, et al. Prevalence of common autosomal recessive mutation carriers in women in the Southern Vietnam following the application of expanded carrier screening. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 1-9. doi:10.1038/s41598-024-57513-0.
6. Own-eium P, Dejsuphong D, Vathesatogkit P, et al. Investigating common mutations in ATP7B gene and the prevalence of Wilson's disease in the Thai population using population-based genome-wide datasets. *J Hum Genet*. 2024; 70(1). doi:10.1038/s10038-024-01292-z.
7. Huong NTM, Hoa NPA, Ngoc ND, et al. Mutation spectrum of ATP7B gene in pediatric patients with Wilson disease in Vietnam. *Mol Genet Metab Rep*. 2022; 31. doi:10.1016/j.ymgmr.2022.100861.
8. Gao J, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genetics in Medicine*. 2019; 21(5): 1155-1163. doi:10.1038/s41436-018-0309-9.
9. Cheng N, Wang H, Wu W, et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype–phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease. *Clin Genet*. 2017; 92(1): 69-79. doi:https://doi.org/10.1111/cge.12951.

Summary

CARRIER FREQUENCY AND SPECTRUM OF PATHOGENIC ATP7B VARIANTS IN PREGNANT VIETNAMESE WOMEN: A STUDY OF 8,464 CASES

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the ATP7B gene. This study aimed to determine the carrier frequency and spectrum of ATP7B variants among a cohort of Vietnamese pregnant women who voluntarily participated in a genetic screening program conducted from November 2023 to January 2025. Next-generation sequencing (NGS) was employed to identify pathogenic variants. The results revealed that 215 individuals carried at least one mutant allele, corresponding to a carrier frequency of 2.54% (approximately 1 in 40). A total of 217 mutant alleles were identified, comprising 40 distinct variants distributed across 13 exons and 4 introns of the ATP7B gene. Among these, missense variants were predominant (78.8%), with the highest frequencies located in exons 10, 12, 2, and 8. The relatively high carrier rate and the diverse variants spectrum underscore the need to enhance public health education about Wilson's disease and to strengthen genetic screening and counseling programs as part of preventive healthcare strategies.

Keywords: ATP7B variants, Wilson disease, Vietnamese pregnant women.