

PHÂN TÍCH TÍNH ĐA HÌNH CỦA MỘT SỐ STR ỨNG DỤNG TRONG XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ BỆNH α -THALASSEMIA

Vũ Thị Tú Anh^{1,2}, Trần Văn Khánh¹, Vương Vũ Việt Hà³
Lê Mạnh Đức³, Phạm Lê Anh Tuấn¹, Trần Thị Quỳnh Trang¹,
Nguyễn Văn Chính², Nguyễn Ngọc Hà Trang¹ và Lê Thị Phương^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

³Bệnh viện Bưu Điện

Alpha thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do giảm hoặc mất khả năng sản xuất chuỗi α -globin trong phân tử Hemoglobin. Biểu hiện lâm sàng khác nhau tùy thuộc vào kiểu gen, từ trạng thái người lành mang gen không triệu chứng đến hội chứng phù thai Hb Bart's. Thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) kết hợp xét nghiệm di truyền trước làm tổ các rối loạn đơn gen (PGT-M) là phương pháp dự phòng hiệu quả, tránh việc đình chỉ thai kỳ. Để giảm hiện tượng ngoại nhiễm và mất alen (ADO), Hiệp hội Sinh Sản Châu Âu (ESHRE) khuyến cáo xét nghiệm gián tiếp bằng phân tích các đơn vị lặp ngắn (STR) sử dụng từ 2 STR trong phạm vi 1 - 2Mb quanh cụm gen. Nghiên cứu khảo sát tính đa hình của 5 STR được thực hiện trên 316 người mang đột biến gen α -thalassemia không có quan hệ huyết thống cho kết quả 5 STR có 8 - 17 alen; 4/5 STR có tính đa hình cao ($0,731 \leq PIC \leq 0,786$; $0,750 \leq Ho \leq 0,968$), khả năng phân biệt cá thể tốt ($0,884 \leq PD \leq 0,916$). Tất cả các trường hợp nghiên cứu có kiểu gen dị hợp tử ở ít nhất hai STR cho thấy bộ 5 marker STR phù hợp và hiệu quả cho xét nghiệm PGT-M α -thalassemia.

Từ khóa: α -thalassemia, STR, phân tích liên kết, đa hình di truyền.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Alpha thalassemia (α -thalassemia) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do sự giảm hoặc mất khả năng sản xuất chuỗi α -globin trong phân tử Hemoglobin. Bệnh thuộc nhóm bệnh lý di truyền đơn gen phổ biến nhất, là nguyên nhân gây thiếu máu tan máu hàng đầu ở trẻ em.¹ Hiện có khoảng 5% dân số thế giới là người mang gen bệnh α -thalassemia, phổ biến ở các nước Đông Nam Á, Địa Trung Hải.¹ Tại Việt Nam, người mang gen α -thalassemia chiếm khoảng 5% dân số, có tỷ lệ cao ở những vùng

dân tộc thiểu số phía Bắc.² Người bình thường có 4 gen α -globin nằm trên 2 nhiễm sắc thể 16 kiểu gen là $\alpha\alpha/\alpha\alpha$. Người mang đột biến gen thalassemia là người có 1 đến 2 gen α -globin bị đột biến. Người bị bệnh α -thalassemia là người có từ 3 gen α -globin bị đột biến. Mất cả 4 gen α -globin tạo nên thể Hb Bart's (γ_4) gây phù thai và tử vong.³ Hiện nay, trên thế giới đã phát hiện được trên 500 đột biến trên gen α -globin, trong đó đột biến mất đoạn chiếm đến 90%. Đột biến mất 2 gen α -globin (α^0 -thalassemia) như $--^{SEA}$, $--^{THAI}$, $--^{FIL}$, $--^{20.5}$... đột biến mất đoạn một gen α -globin (α^+ -thalassemia) như $-\alpha^{4.2}$, $-\alpha^{3.7}$... Đột biến điểm trên gen α -globin như HbCs, HbQs, Hb Pakse, Hekinan...^{3,4} Tại Việt Nam đột biến $--^{SEA}$ gặp phổ biến nhất, tiếp theo là các đột biến $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$ và HbCs.⁵

Tác giả liên hệ: Lê Thị Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phuongle@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 03/11/2025

Ngày được chấp nhận: 19/11/2025

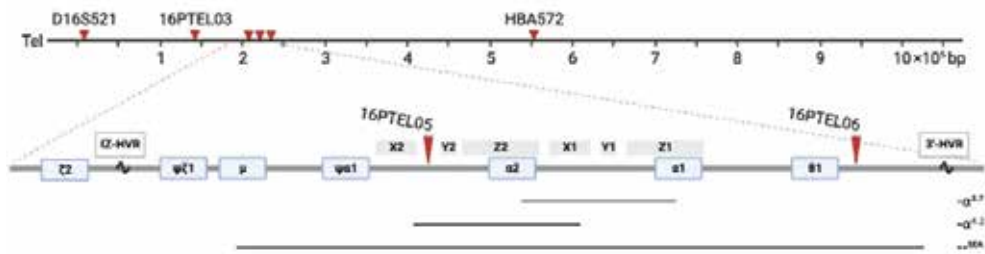
Người bị bệnh α -thalassemia thể nặng cần được chăm sóc y tế suốt đời. Hiện nay, chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu bệnh α -thalassemia. Một số có thể được chữa khỏi bằng cấy ghép tủy xương (ghép tế bào gốc). Tuy nhiên, việc cấy ghép tế bào gốc vẫn là một thủ tục phức tạp và chứa nhiều rủi ro. Hầu hết các thai mắc α -thalassemia thể nặng (đồng hợp tử α^0 - Hb Bart's) đều phù, chết lưu trong giai đoạn 3 tháng cuối của thai kỳ, hoặc tử vong sớm sau sinh. Vì vậy, xác định người mang gen bệnh, và chẩn đoán trước sinh đóng vai trò rất quan trọng và là cơ sở để đưa ra lời khuyên di truyền nhằm làm giảm tỷ lệ sinh con mắc bệnh thể nặng.⁶⁻⁹ Bên cạnh đó, xét nghiệm di truyền trước làm tổ (PGT) được phát triển từ năm 1980 và ngày càng được thực hiện rộng rãi trên thế giới.¹³ Thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) kết hợp PGT-M đã được xem là một phương pháp dự phòng chủ động hơn chẩn đoán trước sinh nhằm ngăn ngừa các rối loạn di truyền, tránh việc đình chỉ thai kỳ khi thai nhi bị bệnh.

Các phương pháp xét nghiệm PGT-M bao gồm phương pháp trực tiếp - xác định trực tiếp các đột biến đã biết từ bố mẹ trên phôi như giải trình tự Sanger, PCR, Stripassay, Mini sequencing, NGS... và phương pháp gián tiếp hay phương pháp phân tích di truyền liên kết (linkage analysis) để xác định các haplotype (nhóm các biến thể di truyền liên kết trên cùng một nhiễm sắc thể) mang đột biến, từ đó gián tiếp xác định kiểu gen của mẫu phôi. Quá trình khuếch đại toàn bộ bộ gen (Whole Genome Amplification - WGA) của tế bào phôi trước khi tiến hành phân tích có thể xảy ra các hiện tượng ngoại nhiễm, khuếch đại lệch (amplification bias-AB) hoặc mất allele (Allele Drop-Out-ADO). Để khắc phục những hạn chế này, ESHRE khuyến cáo cần thực hiện kết hợp hai phương pháp trực tiếp và gián tiếp trong

PGT-M.¹⁰

STR (Short Tandem Repeats), các chuỗi DNA lặp ngắn gồm 2 - 6 cặp base, phổ biến trong bộ gen nhiều loài. Đặc trưng bởi sự thay đổi số lần lặp lại, STR ứng dụng rộng trong nhận dạng di truyền, nghiên cứu quần thể, khoa học pháp y và y học ung thư. STR có tính đa hình và khả năng khuếch đại cao thể hiện qua các chỉ số: số lượng alen quan sát được trong quần thể nghiên cứu (Nall - The number of alleles); khả năng một cá thể sẽ dị hợp tử tại một STR cụ thể (He - Expected heterozygosity); tỷ lệ cá thể dị hợp trong quần thể nghiên cứu tại một STR cụ thể (Ho - observed heterozygosity); Hệ số đa hình di truyền (PIC - polymorphic information content); xác suất phân biệt giữa hai cá nhân không có quan hệ họ hàng (PD - Power of Discrimination); tỉ lệ các STR dị hợp trong một cá thể (H-indiv - Heterozygosity Individual).

Sử dụng các marker STR trong xét nghiệm PGT-M α -thalassemia hiệu quả hơn do đột biến gây bệnh chủ yếu là các đột biến mất đoạn lớn, các phương pháp trực tiếp như MLPA, TripAssay hay Gap-PCR khó thực hiện trên sản phẩm WGA. Nghiên cứu của Min Chen và cộng sự khảo sát tính đa hình một số STR xung quanh cụm gen α -globin 1Mb trên quần thể người Trung Quốc, Malaysia, Ấn Độ, Người da trắng và Người Mỹ gốc Phi để xét nghiệm di truyền trước làm tổ hội chứng phù thai Hb Bart's, nhưng chưa được tiến hành trên quần thể người Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện nhằm phân tích tính đa hình của 5 STR gồm 2 STR (16PTEL05 và 16PTEL06) nằm trong và 3 STR (D16S521, 16PTEL03, HBA572) nằm sát cụm gen α -globin về 2 phía (Hình 1). Các STR gần nhãn huỳnh quang khác nhau được tối ưu hóa để khuếch đại trong cùng một phản ứng multiplex-PCR.¹¹



Hình 1. Các STR trên cụm gen α -globin

(Nguồn: Min Chen và cộng sự)

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Mẫu DNA từ tế bào máu của 316 người không có quan hệ huyết thống đã được xác định mang gen bệnh α -thalassemia từ nghiên cứu trước đây tại Trung tâm Nghiên cứu Gen-

Protein; trong đó có 236 người mang đột biến --SEA; 80 người mang đột biến $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$ và đột biến điểm.

2. Phương pháp

Bảng 1. Danh sách các cặp mồi khuếch đại 5 STR

Tên mồi	Kiểu lặp	Nhãn huỳnh quang	Trình tự (5' - 3')	Kích thước (bp)
D16S521	(AC) _n	HEX	F: CAACCATAATAAAAATCTCAGAGGAC R: CTTTATTGGCAACCTCGAAGAC	373-405
16PTEL03	(TA) _n (AC) _n	HEX	F: CAATCCACAGTTACAGCGACG R: CTAGATCCCTCCAGTTTTTATTTTC	148-195
16PTEL05	(CA) _n	FAM	F: ACTAAACTACTTCACTCATTGCTTTTCACACAC R: AGACTACCTGACTGATGCAGGAAAG	265-291
16PTEL06	(CA) _n	FAM	F: CAGCTGCACAGGTAGGTGGT R: CCGAGGAGATCGGACTGACGGC	202-258
HBA572	(AT) _n	HEX	F: GGAAACAGCTGGGTGGTAATCAG R: GTCATGTCTGATAGCAGG	245-267

Phản ứng PCR đa mồi (multiplex-PCR) cho mỗi mẫu được thực hiện với tổng thể tích 20 μ L bao gồm: 7,5 μ L nước cất khử ion, không DNA; 10 μ L 2X Multiplex Master Mix (QIAGEN); 1,5 μ L hỗn hợp mồi như bảng 1 (nồng độ 0,3 μ M mỗi mồi), 1 μ L DNA (50 - 100 ng/ μ L).

Chu trình nhiệt bao gồm các bước: kích hoạt enzym ở 95°C trong 15 phút, lặp lại 35 chu kỳ (biến tính ở 95°C trong 30 giây, gắn mồi ở 60°C trong 1 phút, kéo dài ở 72°C trong 1 phút), kết thúc với bước kéo dài cuối cùng ở 60°C trong 30 phút, phản ứng được thực hiện trên máy

Eppendorf® Mastercycler® pro S.

Sản phẩm PCR được điện di trên hệ thống phân tích di truyền 3500 Series GeneticAnalyzer (ThermoFisher, Hoa Kỳ): 0,7μL sản phẩm PCR huỳnh quang được trộn với 0,3μL thang chuẩn GeneScan 600LIZ và 9μL Hi-Di Formamide (Applied Biosystems, ThermoFisher, Hoa Kỳ).

Kích thước các STR được nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2007. Hai STR 16PTEL05 và 16PTEL06 chỉ xuất hiện 1 đỉnh ở người mang đột biến $-SEA$, 16PTEL05 chỉ xuất hiện 1 đỉnh ở người mang đột biến $-α^{4,2}$, các STR còn lại có thể xuất hiện 1 hoặc 2 đỉnh tùy thuộc tình trạng dị hợp tử hoặc đồng hợp tử. Tất cả những mẫu không xuất hiện đỉnh ở bất kì STR nào, đỉnh không rõ ràng hoặc không phù hợp thì cần thực hiện lại thí nghiệm để khẳng định kết quả.

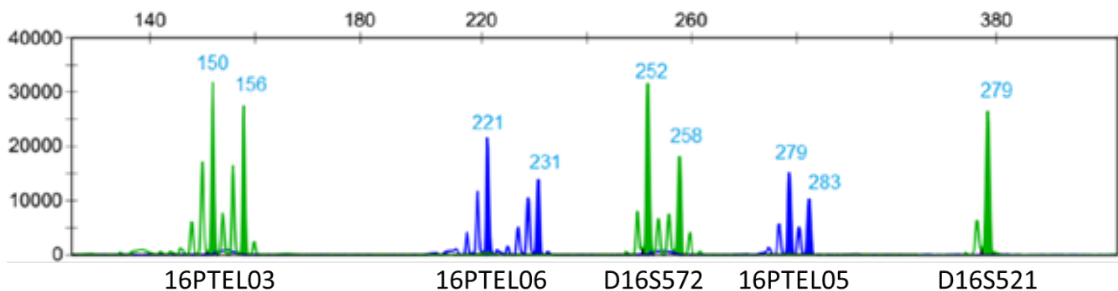
Các chỉ số thống kê quần thể gồm: Nall, He, Ho, PIC, PD, p_{Hw} được phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm GenAIX 6.5.

3. Đạo đức nghiên cứu

Mọi thông tin của cá nhân được mã hóa và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Mẫu DNA của các cá nhân được lấy từ nghiên cứu trước và đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội, Giấy chứng nhận số 470/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 15/5/2021

III. KẾT QUẢ

Phản ứng multiplex-PCR khuếch đại thành công 5 STR trong cùng một phản ứng trên cả 316 trường hợp. Kết quả điện di mao quản một mẫu được thể hiện trong hình 2.



Hình 2. Kết quả điện di sản phẩm PCR

Trục tung thể hiện độ cao đỉnh tương ứng, cường độ tín hiệu thể hiện hiệu suất phản ứng PCR của mỗi mẫu; trục hoành tương ứng với kích thước sản phẩm PCR của mỗi STR. Kết quả khuếch đại 5 STR cho các đỉnh rõ ràng, kích thước tách biệt, màu huỳnh quang tương

ứng như đã được gắn nhãn (FAM xanh dương, HEX xanh lá). STR D16S521 đồng hợp tử chỉ xuất hiện 1 đỉnh, 4 STR còn lại kết quả điện di cho 2 đỉnh tách biệt là dị hợp tử.

Kết quả phân tích thống kê đa dạng di truyền

Bảng 2. Phân bố tần suất alen của 5 STR

D16S521		16PTEL03		16PTEL05		16PTEL06		HBA572	
Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất
374	0,003	148	0,005	0	0,384	0	0,370	246	0,002

D16S521		16PTEL03		16PTEL05		16PTEL06		HBA572	
Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất	Alen	Tần suất
377	0,002	150	0,044	275	0,100	204	0,114	248	0,002
379	0,712	152	0,380	277	0,108	215	0,003	250	0,002
381	0,038	154	0,214	279	0,138	217	0,013	252	0,101
383	0,002	156	0,089	281	0,149	219	0,005	254	0,269
387	0,002	158	0,141	283	0,047	221	0,116	256	0,312
389	0,021	160	0,098	285	0,068	223	0,095	258	0,209
391	0,041	162	0,011	287	0,006	225	0,038	260	0,090
393	0,134	163	0,002			227	0,052	262	0,013
395	0,040	164	0,006			229	0,130	264	0,002
397	0,006	166	0,011			231	0,032		
						233	0,024		
						235	0,002		
						237	0,002		
						241	0,003		
						243	0,002		
						245	0,002		

Có 316 cá thể với 57 alen được quan sát thấy trong nghiên cứu. Tần số alen dao động từ 0,002 đến 0,712. Số lượng alen quan sát được từ 8 - 17 alen khác nhau cho mỗi locus (16PTEL05 có 8 alen, HBA572 có 10 alen,

16PTEL03 và D16S521 có 11 alen, 16PTEL06 có 17 alen). Alen phổ biến nhất của mỗi locus tương ứng là D16S521 (379bp), 16PTEL03 (152bp), và HBA572 (256bp).

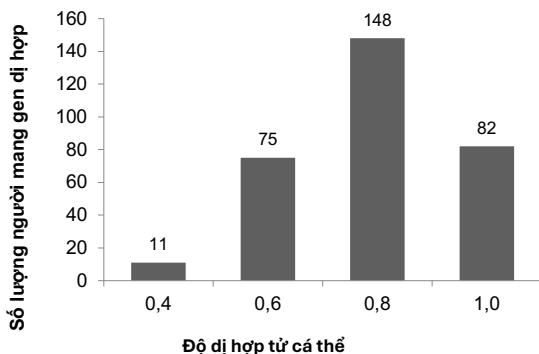
Bảng 3. Đặc điểm thống kê của năm STR nằm trong vùng gen α globin (n = 632)

Locus	N	Nall	He	Ho	PIC	PD	p-Hw
16PTEL03	632	11	0,772	0,750	0,741	0,916	< 0,01
16PTEL05	632	8	0,784	0,968	0,758	0,884	< 0,001
16PTEL06	632	17	0,806	0,968	0,786	0,912	< 0,001
D16S521	632	11	0,470	0,449	0,446	0,682	< 0,001
HBA572	632	10	0,770	0,816	0,731	0,893	> 0,05

Tỷ lệ dị hợp tử mong đợi (He) dao động từ 0,470 đến 0,806. Tỷ lệ dị hợp tử quan sát được (Ho) dao động từ 0,449 đến 0,968. Hệ số đa hình

di truyền (PIC) dao động từ 0,446 đến 0,786. Xác suất phân biệt cá thể (PD) dao động từ 0,682 đến 0,916.

Kiểm định Chi-Square cho cân bằng Hardy-Weinberg cho thấy 4/5 STR có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tần số kiểu gen quan sát và tần số kiểu gen kỳ vọng ($p\text{-Hw} < 0,01$), do đó quần thể không cân bằng Hardy-Weinberg; ngoại trừ locus HBA572 ($p\text{-Hw} > 0,05$).



Hình 3. Biểu đồ phân bố độ dị hợp cá thể

Độ dị hợp cá thể trong 316 cá thể phân tích, có 11 cá thể mang 2 STR dị hợp ($H\text{-indiv} = 0,4$), 75 cá thể mang 3 STR dị hợp ($H\text{-indiv} = 0,6$), 148 cá thể mang 4 STR dị hợp ($H\text{-indiv} = 0,8$) và 82 cá thể mang 5 STR dị hợp ($H\text{-indiv} = 1,0$). 100% cá thể mang trên 2 STR dị hợp.

IV. BÀN LUẬN

Tất cả 316 trường hợp tham gia nghiên cứu đều khuếch đại được 5 STR trong cùng một phản ứng multiplex-PCR. Số lượng alen quan sát được từ 8 - 17 alen khác nhau cho mỗi locus STR. Phân tích tần số alen dao động từ 0,002 đến 0,712. Các STR trong nghiên cứu có số lượng alen (Nall) thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Min Chen và cộng sự (2015) với các STR tương tự từ 2 - 4 alen.¹¹ Có thể do nghiên cứu của Min Chen tiến hành trên quần các quần thể đa sắc tộc gồm có người Mỹ gốc Phi, người Da trắng, người Mã Lai, Trung Quốc, Ấn Độ với mức độ đa dạng di truyền trong quần thể lớn, nên số lượng alen nhiều hơn so với quần thể chủ yếu là người Kinh tại miền Bắc Việt Nam trong nghiên cứu của chúng tôi.

Locus 16PTEL05 quan sát thấy ít alen nhất (8 alen), nhưng tần suất alen phân bố tương đối đều, tương tự locus 16PTEL03, 16PTEL06, HBA572; locus D16S521 có 11 alen nhưng tần suất alen phân bố không đều tập trung phần lớn ở kích thước 379bp. Trong quần thể có sự phân bố tần suất alen đều, theo định lý Hardy-Weinberg, tỉ lệ dị hợp tử sẽ đạt cực đại nếu quần thể không có các yếu tố làm thay đổi tần suất alen (như chọn lọc tự nhiên, di cư, hay đột biến). Đặc biệt, khi tần suất alen gần bằng nhau, xác suất tạo ra dị hợp tử sẽ lớn nhất. Vì vậy, tỉ lệ dị hợp tử quan sát được (H_o) của bốn STR 16PTEL03, 16PTEL05, 16PTEL06, HBA572 này sẽ có xu hướng cao hơn, tỉ lệ dị hợp tử của locus D16S521 có xu hướng thấp hơn.¹³

Tần suất dị hợp quan sát được (H_o) trong nghiên cứu này có giá trị trung bình trên tất cả các STR là 0,790 cao hơn so với tần suất dị hợp tử mong đợi (H_e) là 0,720. Bốn STR 16PTEL03, 16PTEL05, 16PTEL06, HBA572 có giá trị H_e tương đối đều nhau và ở mức cao (0,750 - 0,968), D16S521 có giá trị H_e thấp nhất là 0,470. Bên cạnh đó, bốn STR này cũng có giá trị H_o tương đối đều nhau và ở mức cao (0,770 - 0,806), locus D16S521 có giá trị H_o thấp nhất (0,449). Tần suất dị hợp quan sát được lớn hơn tần suất dị hợp kỳ vọng, điều này có nghĩa là tần suất alen trong quần thể đang thay đổi theo hướng không cân bằng di truyền. Kết quả của nghiên cứu cho thấy các yếu tố như chọn lọc tự nhiên, đột biến hoặc di nhập gen đang tác động khiến quần thể có xu hướng hỗ trợ chọn lọc hỗ trợ dị hợp.¹³

Hệ số đa hình di truyền (PIC) được xem là thước đo đa hình của các alen trên mỗi locus STR. Giá trị PIC càng lớn tức là mức độ đa hình của locus do mỗi khuếch đại càng lớn (nhiều alen được sinh ra). Trong nghiên cứu này, giá trị PIC ở 5 STR 16PTEL03, 16PTEL05, 16PTEL06, D16S521, HBA572 lần lượt là 0,741; 0,758; 0,786; 0,446 và 0,731. Bốn locus

có giá trị PIC tương đối đều nhau và ở mức cao, locus D16S521 có giá trị PIC thấp nhất (0,446). Kết quả thấp hơn nghiên cứu của Min Chen và cộng sự (2015) khi đánh giá đa dạng di truyền quần thể người Mỹ gốc Phi, da trắng, Mã Lai, Trung Quốc, Ấn Độ tương ứng với số lượng alen quan sát được ở hai nghiên cứu.¹¹

Xác suất phân biệt cá thể (PD) dao động từ 0,682 đến 0,916. Mỗi cá thể sẽ có những kiểu gen khác nhau tại mỗi locus (do có sự khác biệt về các alen). Khi tiến hành nghiên cứu di truyền, một trong những yếu tố quan trọng là chọn các locus (vị trí gen) có khả năng phân biệt tốt giữa các cá thể để đảm bảo tính chính xác và hiệu quả trong việc phân tích. Locus có PD cao là lựa chọn tốt, vì chúng cung cấp nhiều thông tin di truyền và giúp xác định sự khác biệt giữa các cá thể trong quần thể. Giá trị PD của 5 STR cao cho thấy rằng các STR trong nghiên cứu có thể giúp phân biệt một cách rõ ràng giữa các cá thể trong quần thể.¹³

Bốn trên năm locus 16PTEL03, 16PTEL05, 16PTEL06, D16S521 có phân phối không tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg. Chỉ có locus HBA572 phân phối tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg. Các STR trong nghiên cứu này cho kết quả sai khác so với cân bằng Hardy-Weinberg do chỉ số kiểu gen dị hợp tử quan sát được cao hơn chỉ số kiểu gen dị hợp tử kỳ vọng.

Toàn bộ cá thể trong nghiên cứu đều mang tính trạng dị hợp tử đối với ít nhất hai locus cho thấy rằng các STR được sử dụng trong nghiên cứu mang tính đa hình cao, giúp phân biệt được alen lành hoặc alen bệnh của bố mẹ di truyền cho thế hệ sau. Kết hợp với kết quả nghiên cứu của Vương Vũ Việt Hà và cộng sự năm 2024 đã xác định thành công kiểu gen cho 444 mẫu phôi của 89 cặp vợ chồng, có thể khẳng định rằng bộ 5 marker STR này có thể áp dụng hiệu quả cho xét nghiệm PGT-M bệnh α -thalassemia.¹⁴ Tuy nhiên, cần nghiên cứu đánh giá, so sánh

về hiệu quả áp dụng phương pháp trực tiếp và phương pháp gián tiếp thông qua phân tích STR để đưa ra quy trình PGT-M chuẩn áp dụng trên toàn bộ mẫu phôi của các cặp vợ chồng mang đột biến gen α -thalassemia tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Trong 316 cá thể có 57 alen được quan sát thấy. Số lượng alen quan sát được từ 8-17 alen khác nhau cho mỗi locus. Tần suất alen dao động từ 0,002 đến 0,712. Bốn trên năm STR có tính đa hình cao ($0,731 \leq PIC \leq 0,786$; $0,750 \leq Ho \leq 0,968$), khả năng phân biệt cá thể tốt ($0,884 \leq PD \leq 0,916$). Tất cả các trường hợp nghiên cứu có kiểu gen dị hợp tử ở ít nhất hai STR cho thấy bộ 5 marker STR phù hợp và hiệu quả cho xét nghiệm PGT-M α -thalassemia tại Việt Nam. Nên mở rộng nghiên cứu trên toàn thể quần thể người Việt Nam thuộc các dân tộc và vùng địa lý khác nhau để có số liệu khoa học cụ thể tiến tới phát triển bộ sinh phẩm STR cho xét nghiệm PGT-M bệnh α -thalassemia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. John O, Joanne TS, Renzo G, et al. Prevention of thalassemia and other hemoglobin disorders. TIF publications. 2013.
2. Trí Nguyễn Anh. Viet Nam - Current Situation in Control Strategies and Health Systems in Asia. Health and Medicine. 2012.
3. Weatherall DJ. Chapter 49: The Thalassemias: Disorders of globin synthesis. In: Kaushansky K, Marshall A, Lichtman, et al., eds. *Williams Hematology*. 10th ed. New York: McGraw Hill Medical. 2021.
4. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia. *Indian J Med Res*. 2011; 134(4): 498-506
5. Nguyễn Thị Thu Hà. Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh Thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học Truyền máu TW. *Tạp chí Y học Việt Nam*.

2016;448:169-176.

6. Ngô Văn Nhật Minh, Nguyễn Minh Tâm, Bạch Quốc Khánh, et al. Dự phòng bệnh thalassemia: Phương pháp chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán trước chuyển phôi. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 502(5): 23-31.

7. Ngô Diễm Ngọc, Lý Thị Thanh Hà, Ngô Thị Tuyết Nhung, et al. Chẩn đoán trước sinh bệnh alpha thalassemia. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2014; 89(4): 8-14.

8. Ngô Thị Diễm, Lý Thị Thanh Hà, et al. Chẩn đoán trước sinh bệnh HbH và phù thai do Hb Bart's tại Bệnh viện Nhi TW. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2015; 434: 115-120.

9. Lý Thị Thanh Hà, Nguyễn Thị Phương Mai, Ngô Diễm Ngọc, et al. Ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử trong chẩn đoán trước và sau sinh bệnh alpha thalassemia tại Bệnh Viện Nhi TW. *Tạp chí Nhi Khoa*. 2010; 3(4): 337-342.

10. ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho

F, Céline M, et al. *Human Reproduction Open*. 2020; 1-18.

11. Chen M, Chan JKY, Nadarajah S, et al. Single-tube nonaplex microsatellite PCR panel for preimplantation genetic diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2015; 35(6): 534-43. doi: 10.1002/pd.4568. Epub 2015 Mar 1.

12. Caetano MLS, Lia RSR, Karol BS, et al. Determining the polymorphism information content of a molecular marker. *Gene*. 2020; 726:144-175.

13. Đỗ Lê Thăng. Di truyền học quần thể. Hà Nội: Nhà xuất bản Đại học Quốc gia; 2001.

14. Vu Viet Ha Vương, Phuoc Dung Nguyen, Nha Nguyen Thi, et al. Application of short tandem repeats (STRs) in the preimplantation genetic diagnosis (PGD) of α -thalassemia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024; 63(3): 375-380. doi: 10.1016/j.tjog.2023.09.024.

Summary

ANALYSIS OF POLYMORPHISM IN SOME STRS APPLIED IN THE PREIMPLANTATION GENETIC TESTING (PGT-M) OF α -THALASSEMIA

Alpha thalassemia (α -thalassemia) is an autosomal recessive genetic disorder caused by a reduction or loss of α -globin chain production in the hemoglobin molecule. Clinical presentation varies depending on the genotype, from a silent carrier state to Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. In vitro fertilization (IVF) combined with pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) is an effective preventive method, avoiding pregnancy termination. To reduce the risk of contamination and Allele Drop-Out (ADO), the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recommends indirect testing using short tandem repeat (STR) analysis, employing at least 2 STR markers within 1-2 Mb around the α -globin gene cluster. A study on 316 unrelated α -thalassemia carriers revealed that five STRs had from 8 to 17 alleles. Four of the five STRs exhibited high polymorphism ($0.731 \leq \text{PIC} \leq 0.786$; $0.750 \leq \text{Ho} \leq 0.968$), with good individual differentiation capability ($0.884 \leq \text{PD} \leq 0.916$). All individuals were heterozygous at least at two loci, indicating that the designed STR markers set is suitable and effective for most cases of PGT-M for α -thalassemia.

Keywords: α -thalassemia, STR, Linkage analysis, Genetic polymorphism.