

Kết quả sàng lọc đột biến gen ATP7B gây bệnh Wilson bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới tại Hải Phòng

Lê Thị Thu Huyền^{1*}, Trần Thị Thủy¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

*Tác giả liên hệ

Lê Thị Thu Huyền
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Điện thoại: 0983721382
Email: ltthuyen@hpmu.edu.vn

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 14/07/2024
Ngày phản biện: 18/07/2024
Ngày duyệt bài: 22/08/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ mang đột biến gen ATP7B bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới ở những thai phụ đến khám tại một số phòng khám sản khoa ở Hải Phòng năm 2023. **Đối tượng nghiên cứu:** Phụ nữ mang thai tại Hải Phòng, người dân tộc Việt Nam, đơn thai, tuổi thai từ tuần thứ 9 đồng ý tham gia nghiên cứu. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong tổng số 15 thai phụ mang biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson, chúng tôi đã phát hiện được tổng cộng 10 loại biến thể với tỷ lệ khác nhau. Các đột biến ở gen ATP 7B là các đột biến điểm. Ở vùng exon đột biến sai nghĩa (missense mutation) chiếm tỷ lệ cao nhất là 73% và đột biến tạo mã kết thúc là 27%. Trong các đột biến sai nghĩa, biến thể thường gặp nhất là c.4112T>C (p.Leu1371Pro) có tỷ lệ cao nhất là 27%, đột biến vô nghĩa, biến thể C.2939G>A (p.Cys980Tyr) có tỷ lệ là 13%. Các biến thể còn lại chiếm có tỷ lệ là 7%. Các đột biến này là những đột biến phổ biến ở vùng Đông Nam Á và có liên quan đến bệnh Wilson. **Kết luận:** Với 765 thai phụ thực hiện giải trình tự gen, chúng tôi đã phát hiện được 15 thai phụ có biến thể gen Wilson với tỷ lệ 1,96%. Số biến thể phát hiện được là 10. Đột biến ở vùng exon là 73%, đột biến ở vùng kết thúc là 27%. Biến thể thường gặp nhất là c.4112T>C (p.Leu1371Pro) có tỷ lệ cao nhất là 27%. Biến thể C.2939G>A (p.Cys980Tyr) có tỷ lệ là 13%, các biến thể còn lại chiếm tỷ lệ 7%.

Từ khóa: ATP 7B, Wilson, chẩn đoán trước sinh.

Results of screening for ATP7B gene mutation causing Wilson disease using new generation sequencing techniques in Hai Phong

ABSTRACT: Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disease caused an excessive copper accumulation. The molecular genetic etiology of disease is due to impairment of the ATP7B gene, which encodes a copper-transporting ATPase. Prenatal screening and diagnosis combined with genetic counseling play an important role in the prevention strategy for Wilson's disease, to provide accurate information to pregnant couples with this syndrome about the prognosis of the disease, the possibility and cost of treatment, helping them make appropriate decisions. **Objective:** Describing the rate of ATP7B gene mutations using new generation gene sequencing techniques in pregnant women visiting some obstetric clinics in Hai Phong in 2023. **Subjects and research methods:** Pregnant women in Hai Phong, Vietnamese ethnicity, singleton pregnancy, gestational age from the 9th week agreed to participate in the study. **Results:** In a total of 15 pregnant women carrying the ATP7B gene variant that

Bản quyền © 2024 Tạp chí Khoa học sức khỏe

causes Wilson's disease, we detected a total of 10 types of variants with different rates. Mutations in the ATP 7B gene are point mutations. in the exon region (missense mutations) account for the highest rate of 73% and mutations in the end region are 27%. Among the mutations missense mutation, the most common variant is c.4112T>C (p.Leu1371Pro) with the highest rate of 27%, while the nonsense mutation, variant C.2939G>A (p.Cys980Tyr) has a rate of 13%. The remaining variants account for 7%. These common mutations are common in Southeast and Asia and are related to Wilson's disease. **Conclusion:** With 765 pregnant women undergoing gene sequencing, we have the following conclusions: 15 pregnant women have been detected with the Wilson gene variant at a rate of 1.96. The number of detected variants is 10. Mutations in the exon region are 73%, mutations in the end region are 27%. The most common variant is c.4112T>C (p.Leu1371Pro) with the highest rate of 27%. The most common variant is c.4112T>C (p.Leu1371Pro) with the highest rate of 27%. Variant C.2939G>A (p.Cys980Tyr) has a rate of 13%, the remaining variations account for 7%.

Keywords: ATP 7B, Wilson disease, prenatal diagnosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson được mô tả lần đầu tiên vào cuối thế kỷ 19 và cho đến nay bệnh đã được phát hiện khá rộng rãi ở hầu hết quốc gia và chủng tộc trên thế giới. Tần suất mắc bệnh vào khoảng ~ 1/350000 trẻ sinh ra. Theo tỷ lệ này, ước lượng ở nước ta hiện nay có khoảng 3000 người mắc bệnh Wilson. Đây là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể số 13 ở vị trí 13q14.3, gây nên bởi đột biến điểm khác nhau ở gen ATP7B. Gen này có vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa sự hấp thu, phân phối và thải trừ đồng của cơ thể. Do đó khi đột biến gen, sẽ gây rối loạn quá trình chuyển hóa đồng, giảm bài xuất đồng qua đường mật, lượng đồng ứ đọng dần trong các tổ chức như gan, não, mắt, da, thận, xương, khớp... và gây ra các triệu chứng đa dạng trên lâm sàng. Các triệu chứng này tiến triển nặng dần cùng với quá trình lắng đọng đồng theo thời gian (1–3).

Cho đến nay cấu trúc gen, cơ chế bệnh học phân tử đã được nghiên cứu đầy đủ và rõ ràng. Gen ATP7B gồm 21 exon, mã hóa 1465 acid amin cấu thành một protein có chức năng vận chuyển đồng trong tế bào và sử dụng ATP làm năng lượng. Protein ATP7B mang

đầy đủ các đặc điểm đặc trưng cho một protein thuộc họ protein P - typ APTase với các vùng chức năng như sau: Vùng xuyên màng, vùng N- đóng vai trò là vị trí bám nucleotid, vùng P- có chức năng phosphoryl hóa, vùng A - có chức năng khử phosphoryl hóa, vùng MBSs với chức năng là vị trí bám cho các nguyên tử đồng - đặc điểm đặc thù của protein thuộc nhóm vận chuyển kim loại trong tế bào(4). Về mặt bệnh học phân tử, nguyên nhân gây bệnh Wilson là do thiếu hụt enzyme ATPase typ P (P-ATPase), được mã hóa bởi gen ATP7B trên NST 13q14.3. Enzym P-ATPase đóng vai trò vận chuyển đồng qua màng tế bào. Sự thiếu hụt hoặc giảm chức năng của enzym dẫn đến giảm sự bài tiết đồng từ tế bào gan vào mật và gây ứ đọng đồng tại gan. Khi lượng đồng trong gan tăng quá mức, đồng sẽ theo hệ thống tuần hoàn tới các cơ quan như: Não, mắt, thận...và gây ra các tổn thương cho các cơ quan này(5,6).

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về gen gây bệnh và phát hiện đột biến gen gây bệnh Wilson vẫn chưa có nghiên cứu nào toàn diện, những nghiên cứu trước đây tập trung chủ yếu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Năm 2011 Tạ Thành Văn và cộng sự đã

Bản quyền © 2024 Tạp chí Khoa học sức khỏe

xây dựng thành công qui trình phát hiện đột biến gen ATP7B gây bệnh Wilson ở Việt Nam (7–9).

Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh kết hợp với tư vấn di truyền đóng vai trò quan trọng trong chiến lược phòng ngừa bệnh Wilson, nhằm cung cấp thông tin chính xác cho các cặp vợ chồng mang thai mắc phải hội chứng này về tiên lượng bệnh, khả năng và chi phí điều trị, giúp họ đưa ra quyết định phù hợp.

Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: “Kết quả sàng lọc đột biến gen ATP7B gây bệnh Wilson bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới tại Hải Phòng” với mục tiêu: Mô tả tỷ lệ mang đột biến gen ATP7B gây bệnh Wilson bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới ở những thai phụ đến khám tại một số phòng khám sản khoa ở Hải Phòng năm 2023.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

765 thai phụ được thu mẫu máu tại Hải Phòng (Bệnh viện Đại học Y Dược Hải Phòng, Labo trung tâm Đại học Y Dược Hải Phòng, các phòng khám sản trên địa bàn thành phố Hải Phòng), dân tộc Việt, đơn thai, tuổi thai từ tuần thứ 9, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Thai phụ có nhu cầu thực hiện làm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi
- Có nhu cầu thực hiện xét nghiệm tìm các đột biến gen gây bệnh, trong đó có gen ATP7B.
- Thai phụ có tiền sử sinh con mắc các bệnh di truyền

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ không có thông tin rõ ràng và không muốn làm xét nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, trong thời gian từ tháng 6/2022 đến tháng 8/2023.

Phương pháp thu thập số liệu: tổng hợp số liệu trên phần mềm quản lý xét nghiệm tại viện Di truyền y học, Labo trung tâm Đại học Y Dược Hải Phòng.

Nội dung nghiên cứu

Bước 1: Lập hồ sơ các thai phụ

Lập hồ sơ các thai phụ có tuổi thai từ 9 tuần

Bước 2: Thu mẫu máu và tách chiết DNA

Thu mẫu máu của các thai phụ và tách chiết DNA từ tế bào mẫu máu. Chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng bộ hoá chất New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ). Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10X.

Bước 3: Phân tích và xử lý số liệu: Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền. Các biến thể được phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu ClinVar của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (US. National Institutes of Health) được cập nhật tới thời điểm trả kết quả.

Giới hạn của xét nghiệm: Giới hạn của xét nghiệm: Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 20 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-20/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát. Các biến đổi di truyền khác bao gồm: các biến thể di truyền nằm ngoài vùng mã hóa, mất đoạn và chèn đoạn lớn (trên 100 nucleotide), những đoạn lặp ngắn liên tục (nucleotide repeat), vùng giàu CG, vùng có trình tự tương đồng cao (gen giả – pseudogenes) và trường hợp dạng khảm có thể không đủ tin cậy để được phát hiện trong xét nghiệm này.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được cho phép bởi Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức Y sinh học, trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Tất cả thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo mật và chỉ phục vụ nghiên cứu khoa học.

KẾT QUẢ

Tuổi mẹ (thai phụ) thực hiện nghiên cứu

Trong số 765 thai phụ tham gia giải trình tự gen, các thai phụ có độ tuổi từ 18 đến 47 tuổi thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen được minh họa ở bảng 3.1

Bảng 3.1. Tuổi mẹ (thai phụ) thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen

STT	Ngưỡng tuổi mẹ	Số thai phụ	Tỷ lệ %
1	18 đến 20	21	3
2	21 đến 30	363	47
3	31 đến 35	157	21
4	Trên 35	224	29
Tổng		765	100

Nhận xét: Ngưỡng tuổi thai phụ từ 18 đến 20 tuổi làm xét nghiệm là thấp nhất (3%), ngưỡng tuổi từ 21 đến 30 làm xét nghiệm chiếm tỷ lệ cao nhất (47%), sau đó là ngưỡng tuổi mẹ 31 - 35 (21%), ngưỡng tuổi trên 35 (29%).

Kết quả giải trình tự gen ATP7B thể hệ mới (NGS)

Trong số 765 người tham gia giải trình tự gen phát hiện biến thể gây bệnh Wilson, chúng tôi phát hiện 15 người mang biến thể gen gây bệnh Wilson. Kết quả phát hiện người mang biến thể gây bệnh được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Kết quả phát hiện biến thể gây bệnh Wilson

Kết quả giải trình tự gen	Tổng	Tỷ lệ %
Có biến thể gây bệnh	15	1,96
Không mang biến thể	750	98,04
Tổng	765	100

Nhận xét: Trong số 765 người làm xét nghiệm giải trình tự gen, chúng tôi thống kê được 15 người phát hiện biến thể với tỷ lệ 1,96 %, 750 người không phát hiện biến thể với tỷ lệ 98,04%.

Các biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson phát hiện được

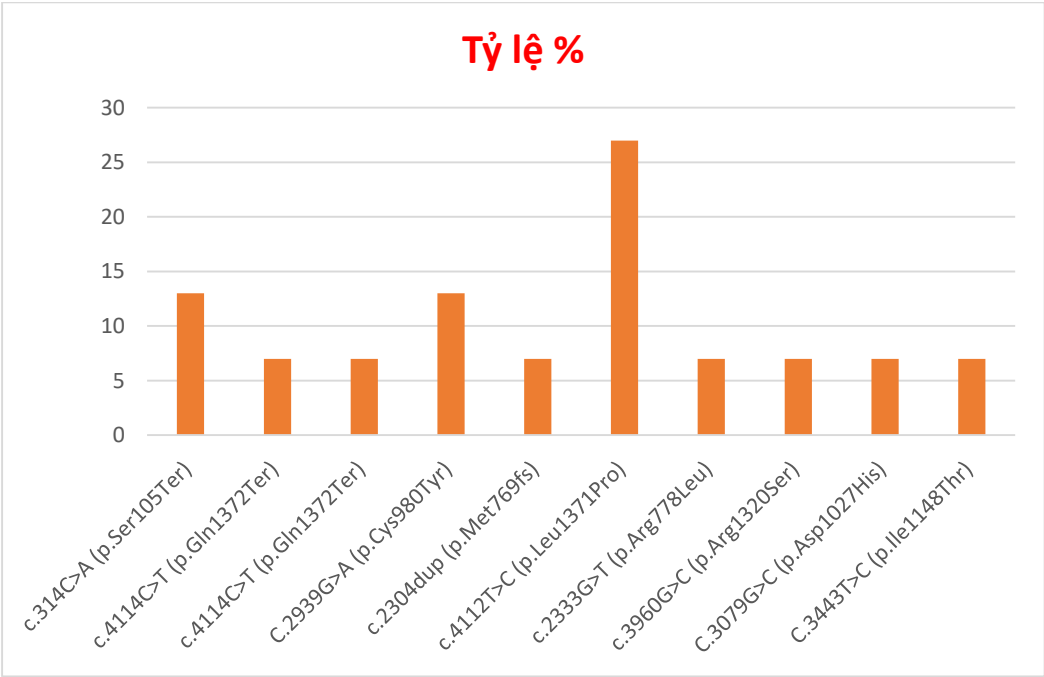
Bằng việc sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen ATP7B, chúng tôi thống kê được các dạng đột biến được thể hiện trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Các biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson đã phát hiện

STT	Biến thể gen ATP7B	Dạng đột biến	Số lượng	Tỷ lệ %
1	c.314C>A (p.Ser105Ter)	Dị hợp Đột biến tạo mã kết thúc	2	13
2	c.4114C>T (p.Gln1372Ter)	Dị hợp Đột biến tạo mã kết thúc	1	7
3	c.4114C>T (p.Gln1372Ter)	Dị hợp Đột biến tạo mã kết thúc	1	7
4	C.2939G>A (p.Cys980Tyr)	Dị hợp Đột biến sai nghĩa	2	13
5	c.2304dup (p.Met769fs)	Dị hợp Đột biến sai nghĩa	1	7
6	c.4112T>C (p.Leu1371Pro)	Dị hợp Đột biến sai nghĩa	4	27
7	c.2333G>T (p.Arg778Leu)	Dị hợp Đột biến sai nghĩa	1	7
8	c.3960G>C (p.Arg1320Ser)	Dị hợp Đột biến sai nghĩa	1	7

9	C.3079G>C (p.Asp1027His)	Dị hợp	Đột biến sai nghĩa	1	7
10	C.3443T>C (p.Ile1148Thr)	Dị hợp	Đột biến sai nghĩa	1	7
Tổng				15	100

Trong tổng số 15 thai phụ mang biến thể gen **ATP7B** gây bệnh **Wilson**, chúng tôi đã phát hiện được tổng cộng 10 loại biến thể với tỷ lệ khác nhau. Các đột biến ở gen ATP 7B là các đột biến điểm. Ở vùng exon đột biến sai nghĩa (missense mutation) chiếm tỷ lệ cao nhất là 73% và đột biến tạo mã kết thúc là 27% .



Hình 3.1. Sơ đồ tỷ lệ các biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson

Trong các thai phụ phát hiện mang gen đột biến ATP7B có một thai phụ mang đột biến gen ATP 7B (c.3960G>C (p.Arg1320Ser), chúng tôi thực hiện tư vấn người chồng làm xét nghiệm giải trình tự gen, kết quả người chồng cũng mang gen đột biến c.4112T>C (p.Leu1371Pro). Dưới đây là kết quả xét nghiệm giải trình tự gen của người làm xét nghiệm.

KẾT QUẢ			
STT	Gen	Bệnh / Kiểu hình	Biến thể phát hiện
1	HBA1 & HBA2	Bệnh Alpha Thalassemia (khảo sát mất đoạn SEA, 3.7, 4.2 và đột biến điểm trên vùng mã hóa)	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
2	HBB	Bệnh Beta Thalassemia (khảo sát đột biến điểm trên vùng mã hóa và 4 đột biến vùng intron*)	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
3	GALT	Rối loạn chuyển hóa đường galactose	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
4	PAH	Bệnh phenylketone niệu	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
5	G6PD	Thiếu men G6PD	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
6	SLC25A13	Thiếu hụt Citrin	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
7	SRD5A2	Thiếu hụt men 5-alpha-reductase	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
8	GAA	Rối loạn dự trữ glycogen type 2 (bệnh Pompe)	Không phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh
9	ATP7B	Rối loạn chuyển hóa đồng (bệnh Wilson)	c.4112T>C (p.Leu1371Pro) - Dị hợp
Kết luận:		Phát hiện đột biến gây bệnh trên gen ATP7B	

Hình 3.2. Kết quả giải trình tự gen của người mang biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson.

BÀN LUẬN

Bệnh Wilson có biểu hiện lâm sàng phức tạp, bệnh cảnh đa dạng, phong phú, chẩn đoán gặp nhiều khó khăn. Cơ chế di truyền của Bệnh Wilson là di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Như vậy, để có thể biểu hiện ra bệnh, bệnh nhân phải nhận được hai gen ATP7B bất thường, một gen từ bố và một gen từ mẹ. Nếu chỉ mang duy nhất một gen bất thường được gọi là người mang gen bệnh. Người mang gen bệnh có thể truyền lại gen bất thường này cho con cháu (5). Khi hai người cùng mang một gen bất thường, các trường hợp mà con họ sinh ra có thể gặp là:

- 25% trẻ bị bệnh Wilson vì nhận cả hai gen bất thường từ bố và mẹ
- 50% trẻ không bị bệnh Wilson nhưng sẽ là người mang gen bệnh vì nhận một gen bất thường từ bố hoặc mẹ và một gen bình thường từ người còn lại.
- 25% trẻ không bị bệnh Wilson và sẽ không phải là người mang gen bệnh vì nhận cả hai gen bình thường từ bố và mẹ.

Xác định vị trí các đột biến gen ATP7B ở bệnh nhân Wilson cung cấp nhiều lợi ích cho khoa học cơ bản và ứng dụng lâm sàng. Là một tiêu chuẩn vàng để khẳng định chính xác chẩn đoán bệnh, giúp phát hiện người lành mang gen bệnh, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh cho những bà mẹ có nguy cơ cao giúp ngăn ngừa và làm giảm tỉ lệ mắc bệnh. Giải trình tự gen thế hệ mới NGS là một xét nghiệm nhằm phát hiện người có mang gen ATP7B hay không. Xét nghiệm được thực hiện bằng cách lấy mẫu máu của người cần xét nghiệm, thời gian trả kết quả nhanh, 7 ngày có kết quả kể từ ngày thu mẫu. Bằng phương pháp giải trình tự gen có thể phát hiện được chính xác các dạng biến thể gây bệnh. Xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới sàng lọc bất thường di truyền chính yếu. Xét nghiệm sàng lọc người làm xét nghiệm có mang gen bệnh thể ẩn. Nếu người làm xét nghiệm dương tính (có mang gen), chồng

(hoặc vợ) sẽ được tư vấn để làm xét nghiệm nếu chưa thực hiện. Khi cả vợ chồng có kết quả dương tính (mang đột biến gây bệnh thể ẩn trên cùng một gen, gia đình sẽ được tư vấn di truyền và kế hoạch chuẩn đoán trước sinh hoặc sau sinh cho em bé nếu vợ có dự định hoặc mang thai em bé (3,9).

Trong tổng số 15 thai phụ mang biến thể gen ATP7B gây bệnh Wilson, chúng tôi đã phát hiện được tổng cộng 10 loại biến thể với tỷ lệ khác nhau. Các đột biến ở gen ATP 7B là các đột biến điểm. Ở vùng exon đột biến sai nghĩa (missense mutation) chiếm tỷ lệ cao nhất là 73% và đột biến tạo mã kết thúc là 27% . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phan Tôn Hoàng năm 2015(10). Trong các đột biến sai nghĩa, biến thể thường gặp nhất là C.4112T>C (p.Leu1371Pro) có tỷ lệ cao nhất là 27%, đột biến vô nghĩa, biến thể C.2939G>A (p.Cys980Tyr) có tỷ lệ là 13%. Các biến thể còn lại chiếm có tỷ lệ là 7%. Các đột biến này là những đột biến phổ biến ở vùng Đông Nam Á và có liên quan đến bệnh Wilson. Năm 2016, tác giả Yi Dong báo cáo trong số 154 biến thể được phát hiện, 18 trường hợp (11,7%) là biến thể vô nghĩa, 25 trường hợp (16,2%) là mất hoặc thêm nucleotide, 11 ca (7,1%) là biến thể vị trí ghép nối và 100 ca (64,9%) là biến thể sai nghĩa. Theo kết quả nghiên cứu thực hiện trên 48 ca bệnh của tác giả Mingming Li năm 2021; 87,5% (42/48) trường hợp là đột biến sai nghĩa; 8,3% trường hợp (4/48) là đột biến vô nghĩa và 4,2% (2/48) là đột biến dịch khung. Như vậy kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả được báo cáo trong và ngoài nước (11,12).

Trong các thai phụ phát hiện mang gen đột biến ATP7B có một thai phụ mang đột biến gen ATP 7B (c.3960G>C (p.Arg1320Ser), có chồng cũng mang gen đột biến c.4112T>C (p.Leu1371Pro). Chúng tôi đã tư vấn các nguy cơ có thể xảy ra với các thai nhi. Như vậy, việc phát hiện người lành mang gen đột

biến ATP7B là rất quan trọng, giúp ngăn ngừa và giảm tỷ lệ mắc bệnh.

KẾT LUẬN

Với 765 thai phụ thực hiện giải trình tự gen, chúng tôi có các kết luận sau:

- Đã phát hiện được 15 thai phụ có biến thể gen Wilson với tỷ lệ 1,96%
- Số biến thể phát hiện được là 10
- Đột biến ở vùng exon là 73%, đột biến ở vùng kết thúc là 27%
- Biến thể thường gặp nhất là c.4112T>C (p.Leu1371Pro) có tỷ lệ cao nhất là 27%,
- Biến thể C.2939G>A (p.Cys980Tyr) có tỷ lệ là 13%, các biến thể còn lại chiếm tỷ lệ 7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc. 2022;28(1):21–31.
2. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. Neurol Clin. 2020 May;38(2):417–32.
3. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. Clin Liver Dis. 2022 Aug;26(3):473–88.
4. Li M, Ma J, Wang W, Yang X, Luo K. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. BMC Gastroenterol. 2021 Sep 1;21(1):339.
5. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. Curr Opin Neurol. 2020 Aug;33(4):534–42.
6. Guindi M. Wilson disease. Semin Diagn Pathol. 2019 Nov;36(6):415–22.
7. Hương NTM, Hoa NPA, Mai NTP, Tiến NM, Văn TT, Chi PV. Áp dụng phương pháp sinh học phân tử trong phát hiện sớm người mắc bệnh Wilson chưa có triệu chứng lâm sàng và mang gen bệnh. Bản B Của Tạp Chí Khoa Học Và Công Nghệ Việt Nam [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2025 Mar 6];60(7). Available from: https://b.vjst.vn/index.php/ban_b/article/view/613
8. Nguyen TMH, Ngọc ND, Nguyen TPM, Hoa NPA, Vân Khánh T, Văn TT, et al. AB088. Mutation analysis of 16 Vietnamese Wilson patients. Ann Transl Med. 2015;3(Suppl 2):AB088.
9. Vân Anh HT, Hoa NPA. Nhận xét kết quả điều trị các thể lâm sàng bệnh Wilson ở trẻ

em. Tạp Chí Nghiên Cứu Và Thực Hành Nhi Khoa. 2020;4(1).

10. Phan Tôn H. Nghiên cứu phát hiện đột biến gen ATP7B trên bệnh nhân wilson [Internet] [PhD Thesis]. 2016 [cited 2025 Mar 6]. Available from: <http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/2209>
11. Li M, Ma J, Wang W, Yang X, Luo K. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. BMC Gastroenterol. 2021 Sep 1;21(1):339.
12. Dong Y, Ni W, Chen WJ, Wan B, Zhao GX, Shi ZQ, et al. Spectrum and Classification of ATP7B Variants in a Large Cohort of Chinese Patients with Wilson's Disease Guides Genetic Diagnosis. Theranostics. 2016;6(5):638–49.