

Đặc điểm di truyền ở bệnh nhân u nguyên bào võng mạc hai mắt điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn 2021-2023

Phạm Đức Anh¹, Lê Thị Phương¹, Đào Nguyễn Hà Linh^{1,2}, Đinh Thuý Linh³, Trần Văn Khánh^{1*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Mắt Trung ương, 85 Bà Triệu, phường Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, 929 La Thành, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 17/6/2024; ngày chuyển phản biện 20/6/2024; ngày nhận phản biện 12/7/2024; ngày chấp nhận đăng 16/7/2024

Tóm tắt:

U nguyên bào võng mạc là một bệnh lý ung thư thường gặp ở trẻ em. Thể bệnh hai mắt ít gặp hơn thể một mắt nhưng cơ chế và diễn biến phức tạp hơn. Nghiên cứu này phân tích đặc điểm di truyền của: (1) 8 bệnh nhi khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong giai đoạn 7/2021-8/2023; (2) thành viên trong gia đình của các bệnh nhi đó. Sử dụng các kỹ thuật giải trình tự gen và khuếch đại các vị trí gen, đột biến gen *RB1* được tìm thấy trong khối u và máu của 7 trẻ, chỉ tìm thấy trong khối u của 1 trẻ. 7 đột biến trên exon xuất hiện trong 6/8 trường hợp, gồm 4 tạo mã kết thúc, 2 lệch khung và 1 mất đoạn lớn. 2 đột biến vị trí cắt nối được phát hiện trong 2 trường hợp còn lại, với 1 đột biến mới chưa được công bố. Trong 5 gia đình tham gia xét nghiệm, chỉ có 1 gia đình phát hiện đột biến. Tất cả bệnh nhân đều mang đột biến gây bệnh, trong đó đột biến di truyền từ bố mẹ chiếm một tỷ lệ đáng kể, do đó phát hiện đột biến sớm có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và tư vấn di truyền.

Từ khóa: đột biến, gen *RB1*, giải trình tự gen, u nguyên bào võng mạc.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.2, 3.5

Genetic characteristics of patients with bilateral retinoblastoma treated at the Vietnam National Eye Hospital during 2021-2023

Duc Anh Pham¹, Thi Phuong Le¹, Nguyen Ha Linh Dao^{1,2}, Thuy Linh Dinh³, Van Khanh Tran^{1*}

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

²Vietnam National Eye Hospital, 85 Ba Trieu Street, Hai Ba Trung Ward, Hanoi, Vietnam

³Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital, 929 La Thanh Street, Lang Ward, Hanoi, Vietnam

Received 17 June 2024; revised 12 July 2024; accepted 16 July 2024

Abstract:

Retinoblastoma is a common pediatric cancer. The bilateral form, while less frequent, is more complicated than the unilateral form. This study analysed the genetic characteristics of: (1) 8 patients diagnosed and treated at Vietnam National Eye Hospital from 07/2021 to 08/2023 and (2) their family members. Using genetic sequencing and amplification techniques, *RB1* gene mutations were found in both the tumor and blood samples of 7 patients, but only in the tumor sample of 1 patient. Seven exonic mutations were found in 6 out of 8 cases, including 4 nonsense mutations, 2 frameshifts, and 1 large-deletion mutation. Two splice-site mutations, including a novel one, were found in the other 2 cases. Among the 5 families participating in the study, only 1 family was found to have the mutation. All patients have pathogenic *RB1* gene mutations, with a significant proportion of mutations inherited from parent(s), so early detection of mutation is crucial for management and genetic counselling.

Keywords: bilateral retinoblastoma, genetic sequencing, mutation, *RB1* gene.

Classification numbers: 3.1, 3.2, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

U nguyên bào võng mạc là bệnh lý ác tính trong nhãn cầu thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 4% các bệnh ung thư nhi khoa. Mỗi năm trên thế giới gặp khoảng 1 ca u nguyên bào võng mạc trong 17.000 trẻ sinh ra và có 8.000 ca mới được chẩn đoán [1]. 60 năm trước, u nguyên bào võng mạc là một bệnh “nan y” trên toàn cầu, song sự cải thiện liên tục chiến lược sàng lọc, chẩn đoán và điều trị đã cải thiện đáng kể tiên lượng, với tỷ lệ sống sót lên tới gần 100% tại các quốc gia phát triển. Tuy nhiên, tại các nước thu nhập thấp và trung bình, bao gồm Việt Nam, tiên lượng vẫn còn phức tạp do tỷ lệ chẩn đoán và can thiệp sớm còn thấp.

Sự mất hoàn toàn chức năng của protein RB (pRB), một protein chứa 928 amino acids (aa) được mã hoá bởi một gen ức chế khối u mang tên *RBI* (Gen ID: 5295; OMIM®: 614041) chứa 27 exon, là nguyên nhân chính dẫn đến u nguyên bào võng mạc. Bệnh dạng nguyên phát chỉ sinh khối u một mắt (60-70% trường hợp), trong khi dạng di truyền có thể gây bệnh ở một hoặc cả hai mắt (30-40% trường hợp) [2]. Cơ chế chính gây sinh ung thư được công nhận với u nguyên bào võng mạc một mắt là thuyết “two-hit” (hai đòn đánh) do Knudson đề xuất năm 1971, theo đó 2 đột biến cần xảy ra để gây bệnh (2 soma hoặc 1 germline + 1 soma). Với u nguyên bào võng mạc hai mắt, đột biến germline luôn tồn tại, dẫn đến sự tăng khả năng phát sinh đột biến soma mới ở nhiều tế bào trong cả hai mắt [3]. Hơn 1.000 đột biến gen *RBI* gây bệnh u nguyên bào võng mạc đã được công bố, nhưng cũng có một phần nhỏ trường hợp không phát hiện được đột biến. Khoảng 1,4% trường hợp u nguyên bào võng mạc một mắt không có đột biến gen *RBI*, nhưng lại có sự tăng biểu hiện của MYCN (Gen ID: 4613; OMIM®: 164840), một gen gắn liền với u nguyên bào thần kinh ở trẻ em [4]. Với u nguyên bào võng mạc hai mắt, khoảng 5% trường hợp không phát hiện đột biến *RBI* germline, do đó một số cơ chế khác như thể khảm được cho là căn nguyên gây bệnh.

U nguyên bào võng mạc thường khởi phát trong vòng 3 năm đầu, đặc biệt nhiều trường hợp thể bệnh hai mắt có thể được phát hiện sớm ngay từ năm đầu. Bệnh nhân u nguyên bào võng mạc dạng di truyền, chứa tất cả trường hợp thể bệnh hai mắt, phải đối mặt với sự tăng nguy cơ phát sinh các dạng ung thư khác trong cuộc đời, do đó việc phát hiện sớm có ý nghĩa lớn trong cả điều trị và tư vấn di truyền về kế hoạch sinh đẻ và quản lý nguy cơ ung thư [5]. Các dấu hiệu lâm sàng sớm thường gặp là ánh đồng tử trắng và lác mắt.

Khi bệnh tiến triển, trẻ có thể xuất hiện giảm thị lực, sung đỏ mắt, thậm chí lồi mắt.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về u nguyên bào võng mạc còn ít, chủ yếu báo cáo các đột biến mới, có một bài báo mô tả đặc điểm thể bệnh một mắt và chưa có nghiên cứu nào tập trung vào thể bệnh hai mắt [6]. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm hiểu kỹ hơn về đặc điểm lâm sàng và di truyền của các bệnh nhi u nguyên bào võng mạc hai mắt, cũng như phát hiện người mang gen trong gia đình để phục vụ tư vấn di truyền.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân u nguyên bào võng mạc hai mắt đã được cắt bỏ nhãn cầu tại Bệnh viện Mắt Trung ương giai đoạn 7/2021-8/2023 và xác định chẩn đoán giải phẫu bệnh là u nguyên bào võng mạc, bệnh phẩm u và máu được gửi đến Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein và bảo quản theo tiêu chuẩn.

Bệnh phẩm máu của gia đình bệnh nhân, gồm: bố đẻ, mẹ đẻ và anh chị em ruột.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Mẫu mô khối u của bệnh nhân không còn.

Bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia.

8 bệnh nhân và 5 gia đình đã tự nguyện đồng ý tham gia. Bệnh nhân và gia đình có quyền rời khỏi nghiên cứu khi không muốn tiếp tục tham gia vì bất kỳ lý do nào. Kết quả xét nghiệm gen được thông báo cho bố mẹ bệnh nhân để giúp cho các bác sỹ tư vấn điều trị và tư vấn di truyền. Các thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội số 505/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 4/7/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kỹ thuật phân tích di truyền:

Tách chiết DNA từ bệnh phẩm bằng kit QIAamp DNA mini kit (Hãng Qiagen - Đức), quy trình tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất, nồng độ và độ tinh sạch DNA được kiểm tra nhờ phương pháp quang phổ (OD_{260}/OD_{280}) sử dụng máy đo quang phổ NanoDrop 2000c.

PCR khuếch đại 27 exon của gen *RBI* sử dụng các cặp mồi đã công bố bởi H. Abouzeid và cs (2009) [7] (*RBI* bằng bộ kit GoTaq® Hot Start Master Mixes - Promega).

Giải trình tự Sanger toàn bộ gen *RBI* sử dụng bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 cycle sequencing kit (ABI - Mỹ). So sánh kết quả giải trình tự gen *RBI* của bệnh nhân với trình tự gen chuẩn (NG_009009) của GenBank (National Center for Biotechnology Information, NCBI) bằng phần mềm CLC main workbench để phát hiện các đột biến và xác định các đột biến điểm (đột biến thay thế nucleotit, đột biến xóa đoạn/lấp đoạn nhỏ).

Quy trình kỹ thuật MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification): Nghiên cứu sử dụng bộ kit SALSA MLPA Probemix P047 *RBI* của Hãng MRC Holland (Hà Lan) để phát hiện đột biến gen *RBI*. Bộ kit gồm 55 đầu dò (probe) khác nhau để khuếch đại toàn bộ gen *RBI* và một số gen tham chiếu, sản phẩm khuếch đại có độ dài từ 129 đến 500 nucleotit; 9 đầu dò nội chuẩn có kích thước sản phẩm khuếch đại từ 64 đến 105 nucleotit, trong đó có 2 đầu dò đặc hiệu cho nhiễm sắc thể giới tính. Quy trình kỹ thuật tuân theo quy trình chung của nhà sản xuất, gồm các bước cơ bản như sau: biến tính DNA, gắn probe vào gen đích, nối 2 probe bằng enzyme ligase, khuếch đại các probe bằng phản ứng PCR, điện di sản phẩm trên hệ thống điện di mao quản ABI3500. Kết quả điện di được phân tích bằng phần mềm Coffalyser.

Dự đoán mô hình protein bằng công cụ AlphaFold2 phát triển bởi Google Deepmind [8] và mô phỏng bằng phần mềm PyMOL 3.0 của Schrödinger.

Xây dựng sơ đồ phả hệ bằng phần mềm Phenotips.

3. Kết quả

Bằng phương pháp giải trình tự Sanger và MLPA, chúng tôi đã phát hiện đột biến gen *RBI* ở tất cả 8/8 bệnh nhân (100%), gồm 9 đột biến: 7/9 trên exon; 2/9 tại vị trí cắt nối exon - intron (bảng 1). Bệnh phẩm máu mang 1 đột biến dị hợp trong 6/8 bệnh nhân, 1 đột biến đồng hợp trong bệnh nhân RB1 và không phát hiện đột biến trong bệnh nhân RB5. Hầu hết các bệnh phẩm mô đều mang 1 đột biến đồng hợp tương ứng với bệnh phẩm máu (2 đột biến tạo mã kết thúc, 2 đột biến lệch khung, 2 đột biến vị trí đoạn nối exon - intron); nhưng xét nghiệm bệnh phẩm mô của 2 trường hợp (RB11 và RB13) thấy đều mang 2 đột biến khác nhau, gồm 1 đột

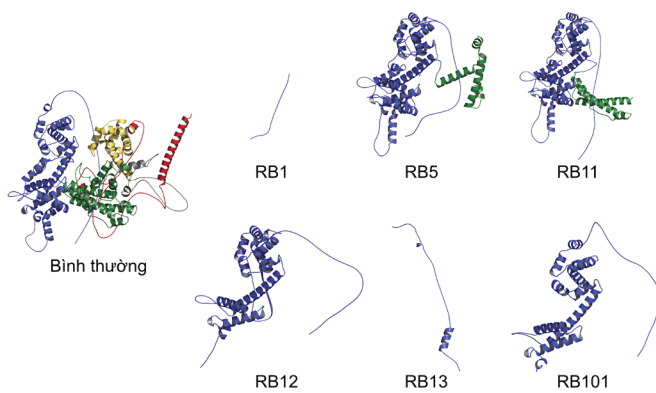
biến dị hợp mất hoàn toàn gen (đều là EX1_EX27DEL) và 1 đột biến tạo mã kết thúc riêng của từng trường hợp trên allele duy nhất còn lại. Sự biến đổi protein tương ứng với gen có đột biến trên exon được trình bày trong bảng 1 và cấu trúc của chúng được mô phỏng trong hình 1.

Bảng 1. Kết quả đột biến gen *RBI* trên bệnh nhân.

Mã bệnh phẩm	Đột biến	Vị trí	Biến đổi protein	Đồng hợp/dị hợp
RB1.tis	c.32_63del	Exon 1	p.Ala11Glyfs*9	Đồng hợp
RB1.bl	c.32_63del	Exon 1	p.Ala11Glyfs*9	Đồng hợp
RB5.tis	c.1333C>T	Exon 14	p.Arg445*	Đồng hợp
RB5.bl	(-)			
RB7.tis	c.1215+1G>A	Intron 12	p.?	Đồng hợp
RB7.bl	c.1215+1G>A	Intron 12	p.?	Dị hợp
RB11.tis	c.1399C>T EX1_EX27DEL	Exon 15	p.Arg467* Mất protein	Đồng hợp (duy nhất) Dị hợp
RB11.bl	EX1_EX27DEL		Mất protein	Dị hợp
RB12.tis	c.751C>T	Exon 8	p.Arg251*	Đồng hợp
RB12.bl	c.751C>T	Exon 8	p.Arg251*	Dị hợp
RB13.tis	c.179T>A EX1_EX27DEL	Exon 2	p.Leu60* Mất protein	Đồng hợp (duy nhất) Dị hợp
RB13.bl	EX1_EX27DEL		Mất protein	Dị hợp
RB72.tis	c.2489+1delG	Intron 23	p.?	Đồng hợp
RB72.bl	c.2489+1delG	Intron 23	p.?	Dị hợp
RB101.tis	c.721dupA	Exon 8	p.Thr241Asnfs*7	Đồng hợp
RB101.bl	c.721dupA	Exon 8	p.Thr241Asnfs*7	Dị hợp

Mã bệnh phẩm: RBX.Y, với X là mã số bệnh nhân, Y là loại bệnh phẩm (tis: mô khối u, bl: máu bệnh nhân. In đỏ: đột biến mới chưa được công bố. p.?: trình tự protein chưa xác định).

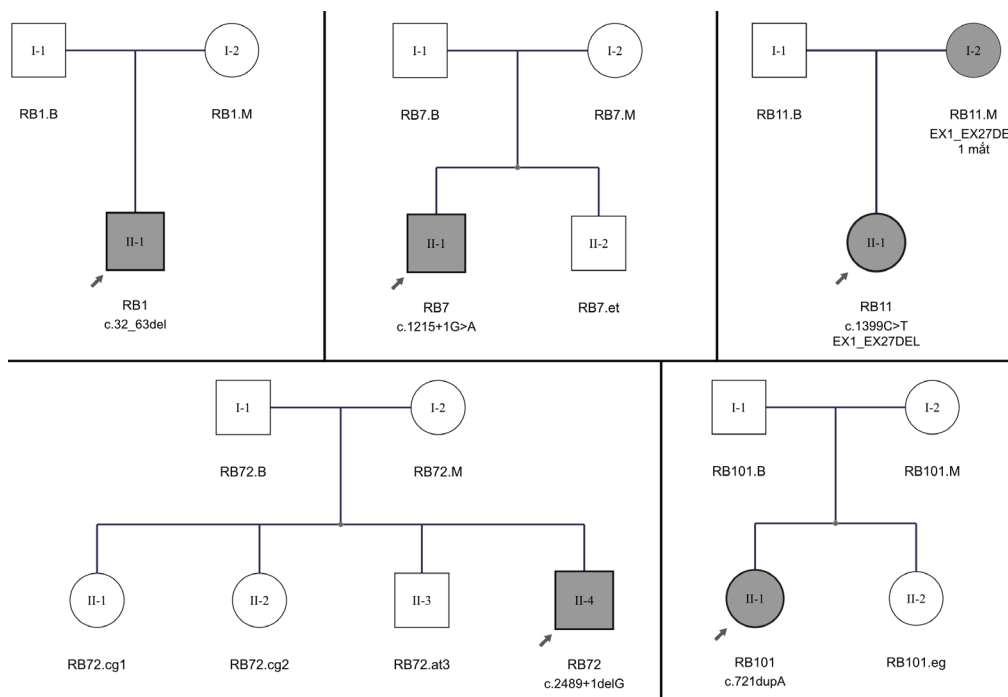
Trong số 5/8 gia đình tham gia nghiên cứu, gồm đầy đủ các thành viên của 4 gia đình (RB1, RB7, RB72 và RB101) và mẹ đẻ của bệnh nhân RB11, chúng tôi chỉ phát hiện được đột biến dị hợp mất hoàn toàn gen (EX1_EX27DEL) trong bệnh phẩm máu của mẹ đẻ bệnh nhân RB11, giống với 1 đột biến của bệnh nhân này. Kết quả được trình bày trong cây phả hệ của 5 gia đình (hình 2).



Hình 1. Cấu trúc protein pRB bình thường và đột biến ở các bệnh nhân, tính toán bằng công cụ AlphaFold2 và mô phỏng bằng phần mềm PyMOL. Màu xanh lam: đầu N; màu xanh lục: vùng A; màu xám: vùng đệm; màu vàng: vùng B; màu đỏ: đầu C.

4. Bàn luận

RB1 (Gen ID: 5295; OMIM®: 614041) nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể 13 ở locus 14 (13q14.2), gồm 27 exon và



Hình 2. Cây phả hệ của các gia đình bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

26 intron. RB mã hoá pRB, một protein có vai trò quan trọng trong điều hoà nhiều con đường liên quan đến mọi hoạt động bên trong tế bào, bao gồm phát triển, biệt hoá, phân chia, tái tạo, lão hoá và chết theo chương trình. pRB có trọng lượng phân tử là 110 kDa, gồm 928 aa và được chia thành 5 vùng: (1) đầu N (aa 1-372); (2) vùng A (aa 373-573); (3) vùng đệm (aa 574-644); (4) vùng B (645-766) và (5) đầu

C (aa 767-928). Vùng A/B tạo thành một cấu trúc hình túi (vùng “túi”) với nhiều vị trí gắn protein để điều hoà chức năng các protein được gắn. Hiện tại chưa phân lập được pRB hoàn chỉnh để nghiên cứu cấu trúc, các nghiên cứu trước chỉ tách được đầu N, vùng “túi” tạo bởi vùng A - đệm -B và đầu C. Cơ chế ức chế hình thành khối u quan trọng nhất là con đường RB/E2F. E2F là một nhóm các gen mã hoá một họ các yếu tố phiên mã, các protein này tham gia phiên mã cho nhiều gen phục vụ cho chu trình tế bào, đặc biệt là thúc đẩy chuyển pha G1/S. Khi được gắn vào vùng “túi” của pRB, phức hợp RB/E2F này sẽ ức chế biểu hiện các gen do bằng cách ngăn chặn tập hợp các tác nhân hoạt hoá phiên mã và tăng cường tập hợp các tác nhân ức chế phiên mã [8]. Do vậy, những đột biến làm ảnh hưởng lên cấu trúc vùng “túi” sẽ làm suy giảm hoặc mất chức năng điều hoà chu trình tế bào của pRB, dẫn đến sự tăng sinh không kiểm soát và hình thành khối u, hay gặp nhất là u nguyên bào võng mạc. Các đột biến trên exon được phát hiện trong nghiên cứu đều dẫn

đến sự hình thành các pRB bị cắt cụt nhiều, làm mất hoặc biến dạng trầm trọng cấu trúc vùng “túi” (hình 1), dẫn đến sự mất toàn bộ chức năng bao gồm ức chế khối u và các chức năng điều hoà tế bào khác. Hơn nữa, đầu C của pRB có vai trò bảo vệ khỏi sự thoái biến bởi proteasome, dẫn đến sự nhanh chóng tiêu huỷ của các protein đột biến đã mất đi cấu trúc bảo vệ này [9].

Cơ chế sinh ung thư trong u nguyên bào võng mạc hai mắt bắt đầu từ đột biến germline của gen *RB1*. Đột biến germline có thể được hình thành từ trong tinh trùng của bố hoặc trứng của mẹ trước khi thụ tinh, dẫn đến đột biến tất cả các dòng tế bào của con; hay cũng có thể được hình thành trong quá trình hợp tử phát triển thành phôi, dẫn đến thể khảm với mức độ cao khi đột biến xảy ra càng sớm. Khi đột biến xuất hiện trong dòng tế bào phát triển thành võng mạc sau này, chúng sẽ được nhân lên không kiểm soát và tiến triển thành bệnh u nguyên bào võng mạc ở cả hai mắt. Đột

biến germline thường là dị hợp, như đa số bệnh nhân trong nghiên cứu, và sự mất tính dị hợp tử (loss of heterozygosity) xảy ra tại một số tế bào vồng mạc sẽ biến đột biến thành đồng tử, dẫn đến sự hình thành khối u [10]. Trong một số ít trường hợp, đột biến germline có thể là đồng hợp ngay từ đầu, khi đó ung thư có thể phát triển sớm tại các cơ quan khác bên cạnh u nguyên bào vồng mạc [11]. Chúng tôi tìm thấy duy nhất 1 đột biến germline đồng hợp trong bệnh nhân RB1 (c.32_63del), đột biến mất đoạn nhỏ này có thể được gây ra bởi một tác động đủ mạnh lên vị trí tương ứng làm mất đoạn ở cả hai chuỗi DNA, hoặc bởi một sự sai sót trong chỉnh sửa hay nhân bản DNA.

Trong các đột biến được mô tả tại đây, đa số là đột biến tạo mã kết thúc (nonsense, 44,4%), tiếp đến là đột biến lệch khung (frameshift), đột biến vị trí cắt nối (splice-site) đều với tỷ lệ là 22,2%, và cuối cùng là đột biến mất đoạn lớn (large deletion, 11,1%). Nghiên cứu trên 119 bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt ở Đức bởi D.R. Lohmann và cs (1996) [12] phát hiện 99 đột biến với phân bố tương đồng (42% đột biến vô nghĩa, 26% đột biến lệch khung, 15% đột biến xóa lớn). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều công bố trên bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc nói chung tại các quốc gia, trong đó có nghiên cứu tại Việt Nam được xuất bản gần đây (34% đột biến vô nghĩa, 14% đột biến lệch khung, 10% đột biến tại vị trí nối (splice-site), 8% đột biến xóa lớn) [13]. Bệnh nhân RB7 và RB72 có đột biến trên vị trí cắt nối exon - intron, trong đó đột biến c.2489+1delG của RB72 là đột biến mới chưa từng được công bố. Không ít đột biến vị trí cắt nối đã được chứng minh là đột biến gây bệnh, loại đột biến này đang được nghiên cứu nhiều trong thập kỷ qua và cơ chế gây bệnh được cho rằng do sự rối loạn quá trình cắt nối (gồm cắt đoạn exon, cắt cả exon, giữ nguyên intron) và thường dẫn đến phiên mã ra protein cắt cụt và mất chức năng [14]. Bên cạnh đó, chức năng điều hoà của intron đột biến cũng có thể bị rối loạn và góp phần gây bệnh. Để xác định biến đổi cấu tạo protein do đột biến vị trí cắt nối, cần phải phân tách và giải trình tự mRNA trong bệnh phẩm u do sự phiên mã tạo mã kết thúc sớm bị ức chế trong các tế bào germline, điều này nằm ngoài phạm vi nghiên cứu của chúng tôi.

Đa số bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt (khoảng 80%) chỉ có đột biến *de novo* với bố mẹ hoàn toàn khỏe mạnh và không phát hiện đột biến, trong đó rất ít trường hợp phát hiện di truyền cho con do thể khảm mức thấp từ bố mẹ [14]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với điều này, với duy nhất 1/5 gia đình (20%) tham gia xét nghiệm là mẹ bệnh nhân RB11 (RB11.M) được phát hiện di truyền cho

con. Đột biến này cũng được tìm trong bệnh nhân RB13, nhưng gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. RB11.M mang đột biến germline mất đoạn lớn, song chỉ mắc bệnh 1 mắt, điều này có thể được giải thích bởi: tính thấm không hoàn toàn do cơ chế “gen sinh tồn” đặc thù trong các đột biến mất đoạn lớn, rằng một số gen lân cận cùng nằm trên 13q14.2 có vai trò quan trọng cho sự sinh tồn của tế bào u nguyên bào vồng mạc, đặc biệt là MED4 (Gen ID: 29079; OMIM®: 605718), cũng bị mất khi đột biến xảy ra [15, 16].

Do số lượng bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt không nhiều và điều kiện các gia đình bệnh nhân còn hạn chế nên cỡ mẫu của nghiên cứu này tương đối nhỏ. Để có thêm thông tin hữu ích về di truyền của u nguyên bào vồng mạc phục vụ xét nghiệm và tư vấn di truyền, cần có thêm các nghiên cứu với nhiều bệnh nhân hơn và nhiều gia đình hơn, với ít nhất 3 thế hệ tham gia. Các nghiên cứu tương lai cũng có thể thực hiện các xét nghiệm di truyền chuyên sâu hơn để xác định trình tự protein của các đột biến vị trí cắt nối và các đột biến intron, từ đó khẳng định mức độ gây bệnh.

5. Kết luận

Ở các bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc hai mắt, đột biến gen *RB1* được tìm thấy trong tất cả bệnh phẩm u (đồng hợp) và trong hầu hết bệnh phẩm máu (đa số dị hợp). Có đa dạng các loại đột biến, trong đó đột biến tạo mã kết thúc hay gặp nhất và đột biến mất đoạn lớn ít gặp nhất. Đột biến vị trí cắt nối cũng gây bệnh, trong đó nghiên cứu này đã phát hiện 1 đột biến mới chưa được công bố.

Khoảng 20% gia đình phát hiện di truyền đột biến gen *RB1* từ bố mẹ sang con, còn lại là các đột biến *de novo*. Cùng một đột biến mất đoạn lớn có thể dẫn đến các kiểu hình khác nhau giữa các thành viên trong gia đình, với mức độ biểu hiện đa dạng như không triệu chứng, biểu hiện một bên mắt hoặc cả hai bên. Hiện tượng này được giải thích bởi đột biến mất đoạn lớn có đi kèm với sự mất đi của các đoạn gen lân cận quan trọng cho sự sinh tồn của khối u.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ kinh phí bởi đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ cấp Bộ Y tế “Nghiên cứu đặc điểm di truyền đột biến gen *RB1* trên bệnh nhân u nguyên bào vồng mạc và các thành viên trong gia đình; Đề xuất quy trình xét nghiệm di truyền sàng lọc và chẩn đoán sớm” theo Quyết định số 2385/QĐ-BYT ngày 14/5/2021. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Global Retinoblastoma Study Group (2020), “Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level”, *JAMA Oncology*, **6**(5), pp.685-695, DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- [2] I.D. Fabian, E. Rosser, M.S. Sagoo (2018), “Epidemiological and genetic considerations in retinoblastoma”, *Community Eye Health*, **31**(101), pp.29-30.
- [3] H. Dimaras, T.W. Corson (2019), “Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review”, *J. Neurosci. Res.*, **97**(1), pp.29-44, DOI: 10.1002/jnr.24213.
- [4] D.E. Rushlow, B.M. Mol, J.Y. Kennett, et al. (2013), “Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: Genomic, gene expression, and clinical studies”, *Lancet Oncol.*, **14**(4), pp.327-334, DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7.
- [5] S.J. Schonfeld, R.A. Kleinerman, D.H. Abramson, et al. (2021), “Long-term risk of subsequent cancer incidence among hereditary and nonhereditary retinoblastoma survivors”, *Br. J. Cancer.*, **124**(7), pp.1312-1319, DOI: 10.1038/s41416-020-01248-y.
- [6] D.N.H. Linh, N.V. Huy, P.T. Van, et al. (2023), “Clinical characteristics and RB1 gene mutations in patients with unilateral retinoblastoma”, *Journal of Medical Research*, **160**(12V1), pp.46-53, DOI: 10.52852/tncyh.v160i12V1.1394 (in Vietnamese).
- [7] H. Abouzeid, D.F. Schorderet, A. Balmer, et al. (2009), “Germline mutations in retinoma patients: Relevance to low-penetrance and low-expressivity molecular basis”, *Mol. Vis.*, **(15)**, pp.771-777.
- [8] J. Jumper, R. Evans, R.A. Pritzel, et al. (2021), “Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold”, *Nature*, **596**(7873), pp.583-589, DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- [9] F.A. Dick, S.M. Rubin (2013), “Molecular mechanisms underlying RB protein function”, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **14**(5), pp.297-306, DOI: 10.1038/nrm3567.
- [10] T. Tomita, J.M. Huibregtse, A. Matouschek (2020), “A masked initiation region in retinoblastoma protein regulates its proteasomal degradation”, *Nat. Commun.*, **11**, DOI: 10.1038/s41467-020-16003-3.
- [11] X.J.M. Dunn, A.D. Goddard, J.A. Squire, et al. (1992), “Mechanisms of loss of heterozygosity in retinoblastoma”, *Cytogenet. Cell Genet.*, **59**(4), pp.248-252, DOI: 10.1159/000133261.
- [12] D.R. Lohmann, B. Brandt, W. Höpping, et al. (1996), “The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma”, *Am. J. Hum. Genet.*, **58**(5), pp.940-949.
- [13] D.N.H. Linh, N.V. Huy, P.D. Nguyen, et al. (2023), “Mutation spectrum of retinoblastoma patients in Vietnam”, *Mol. Genet. Genomic Med.*, DOI: 10.1002/mgg3.2244.
- [14] R.G. Jayasinghe, S.Q. Gao, et al. (2018), “Systematic analysis of splice-site-creating mutations in cancer”, *Cell Rep.*, **23**(1), pp.270-281, DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.052.
- [15] L. Marković, A. A.M. Varošaneć, et al. (2023), “Genetics in ophthalmology: Molecular blueprints of retinoblastoma”, *Human Genomics*, **17**(1), DOI: 10.1186/s40246-023-00529-w.
- [16] C. Dehainault, A. Garancher, L. Castéra, et al. (2014), “The survival gene MED4 explains low penetrance retinoblastoma in patients with large RB1 deletion”, *Hum. Mol. Genet.*, **23**(19), pp.5243-5250, DOI: 10.1093/hmg/ddu245.