

Ứng dụng sinh học phân tử trong bệnh thần kinh

Mai Phương Thảo

BỘ MÔN SINH LÝ – SINH LÝ BỆNH MIỄN DỊCH
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HỒ CHÍ MINH

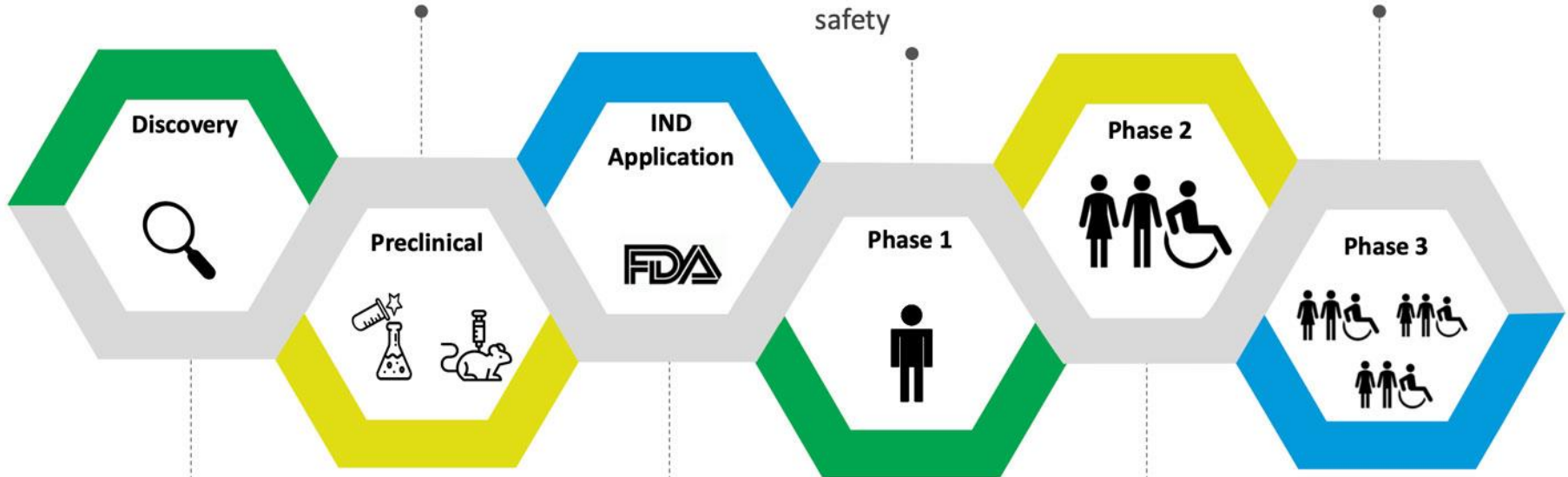
Nội dung trình bày

Pre-test

1. Sơ lược các kỹ thuật sinh học phân tử
2. Ứng dụng kỹ thuật phân tử trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng bệnh lý thần kinh
3. Triển vọng và thách thức
4. Kết luận

MỞ ĐẦU

- › Screening and optimization of candidates
- › Cellular disease models
- › Animal models



- › Focused on monitoring safety

- › Evaluates if new therapy is effective in a larger cohort of patients

- › Gene identification
- › Understanding of disease mechanism
- › Target identification

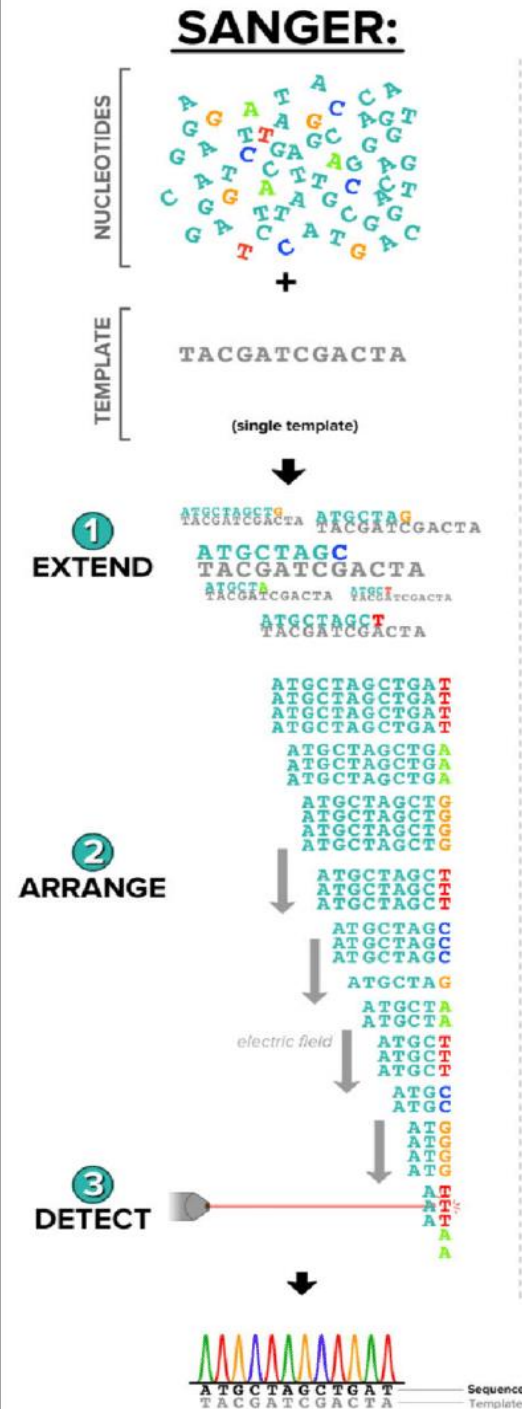
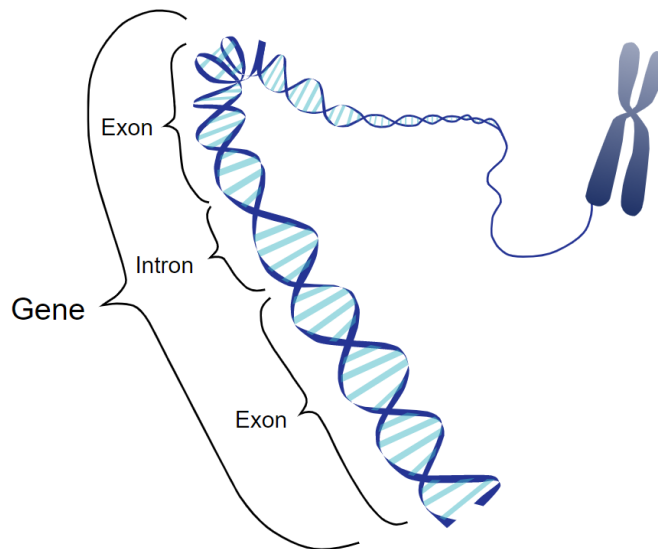
- › Company submits Investigational New Drug (IND) application to FDA
- › FDA evaluates quality of data and determines if therapy can be tested in humans

- › Evaluates if new therapy is effective in patients

1. Sơ lược các kỹ thuật sinh học phân tử

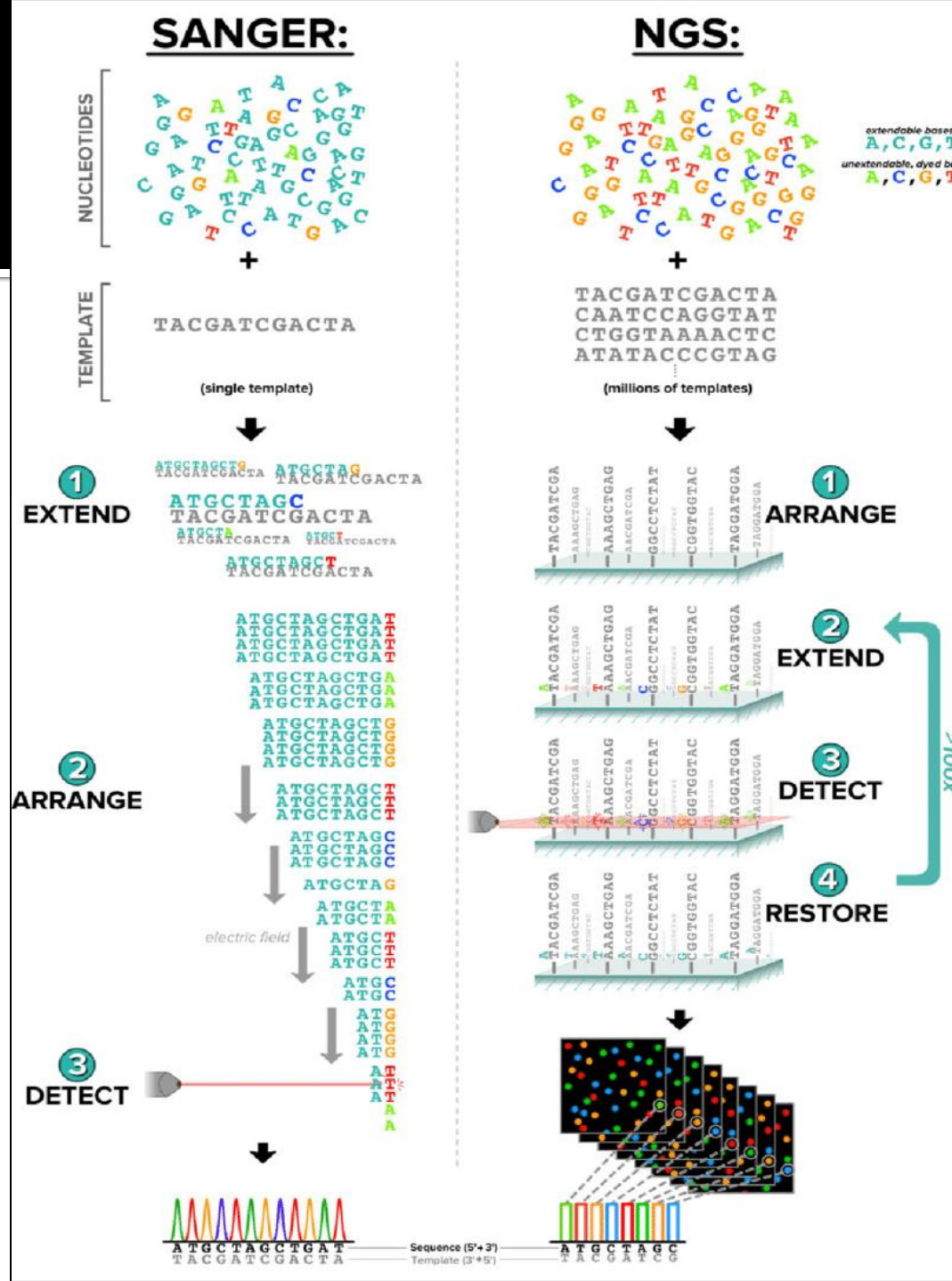
■ Giải trình tự Sanger

- Tiêu chuẩn vàng
- Khảo sát từng gen
- Tốn thời gian, chi phí cao khi phân tích nhiều gen, gen nhiều exon



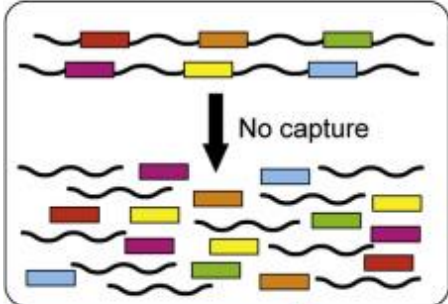
Kỹ thuật ...

- Giải trình tự Sanger
(Sanger sequencing)
- **Giải trình tự thế hệ mới**
(Next generation sequencing)
- Phân tích nhiều gen, nhiều mẫu cùng lúc

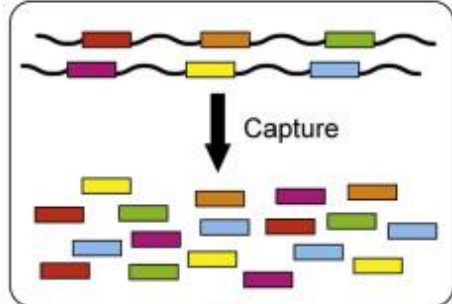




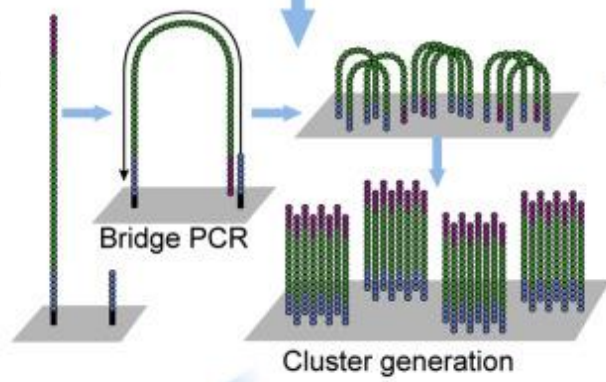
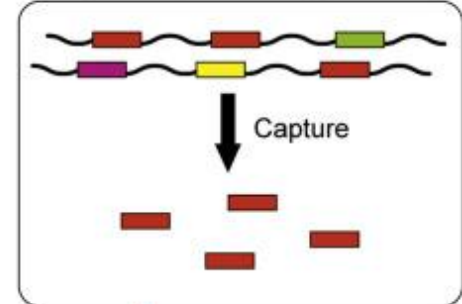
Whole-genome sequencing



Whole-exome sequencing



Targeted-panel sequencing

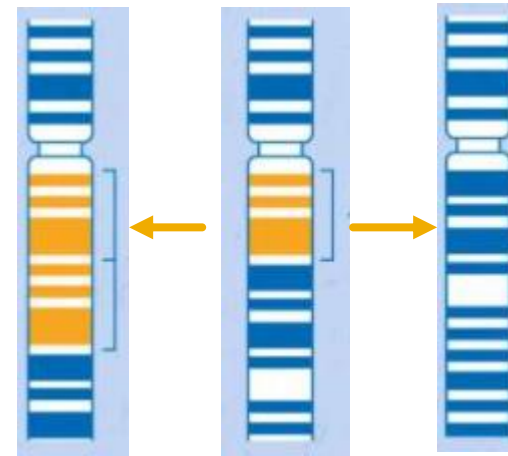


AGGTCGTTACGTA
GACCTACATAGT
GCATGACAAAGCT



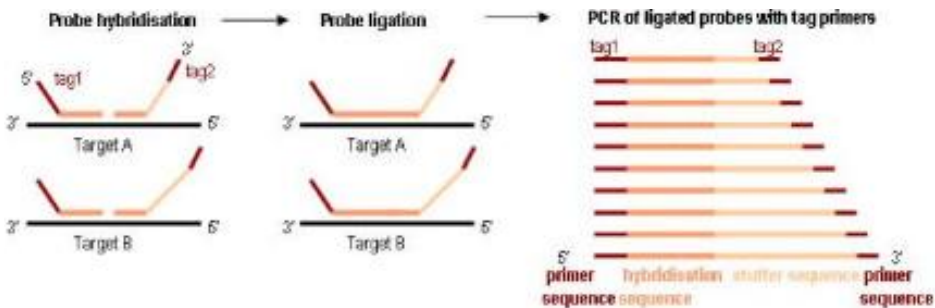
Kỹ thuật ...

- Giải trình tự Sanger (*Sanger sequencing*)
- Giải trình tự thế hệ mới (*Next generation sequencing*)
- Phát hiện lặp/mất đoạn gen
 - **MLPA** (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)
 - **FISH** (*Fluorescence in situ hybridization*)

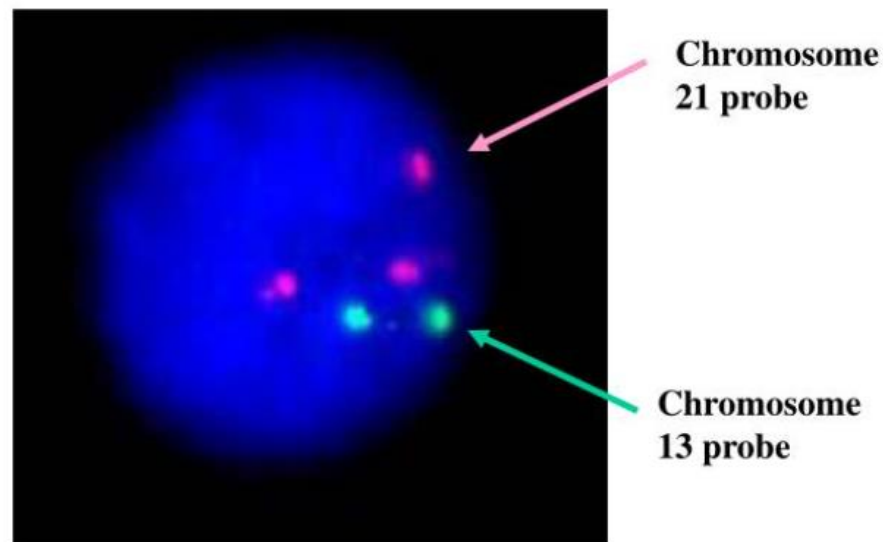
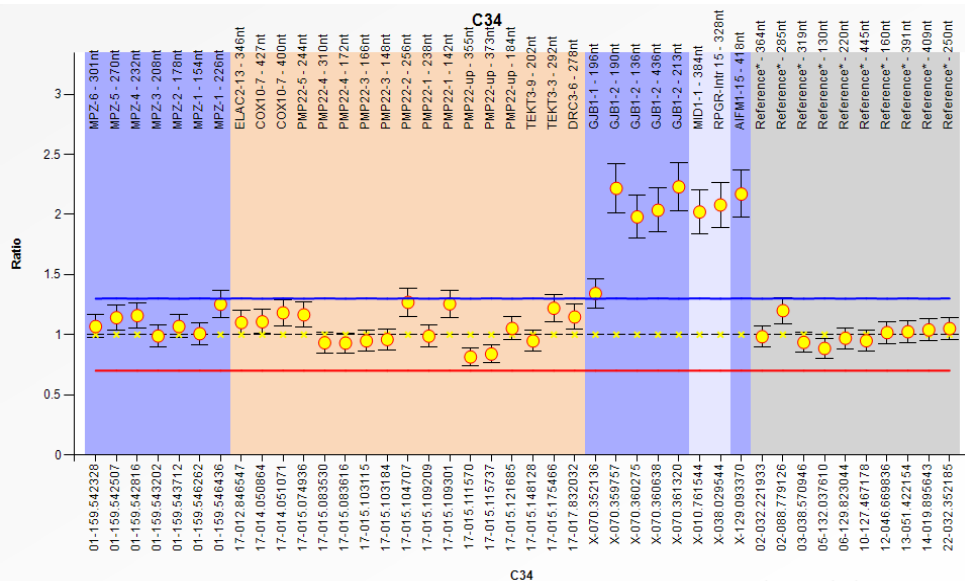
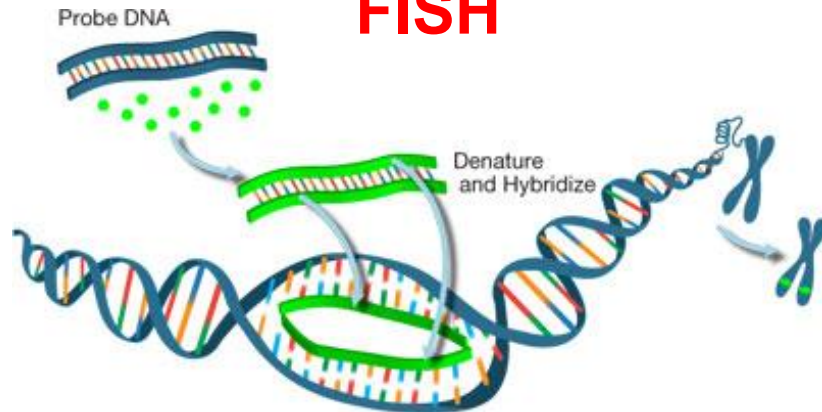


MLPA - FISH

MLPA

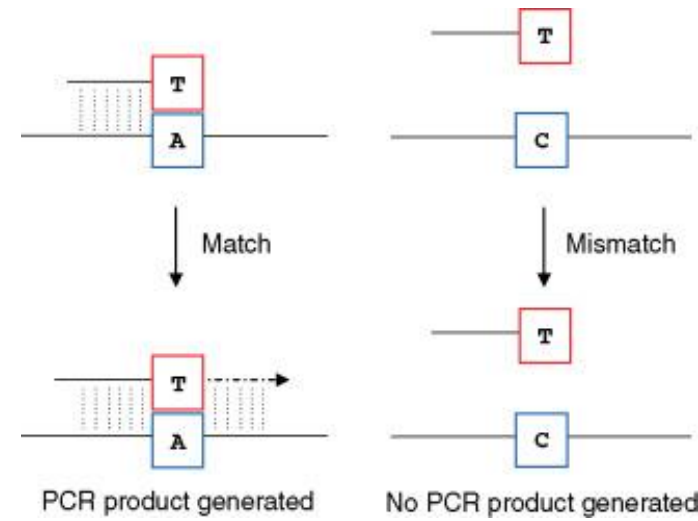


FISH

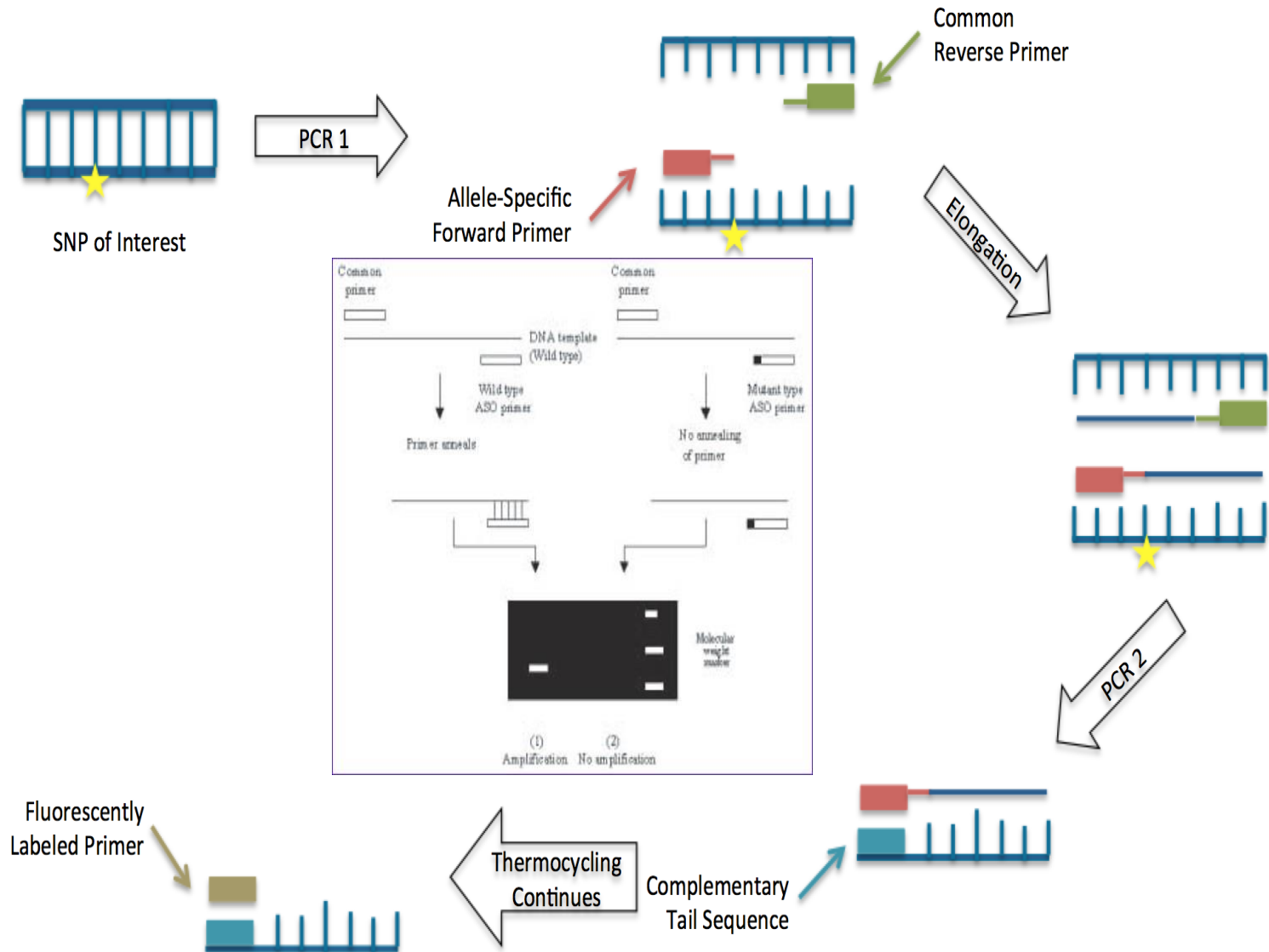


Kỹ thuật ...

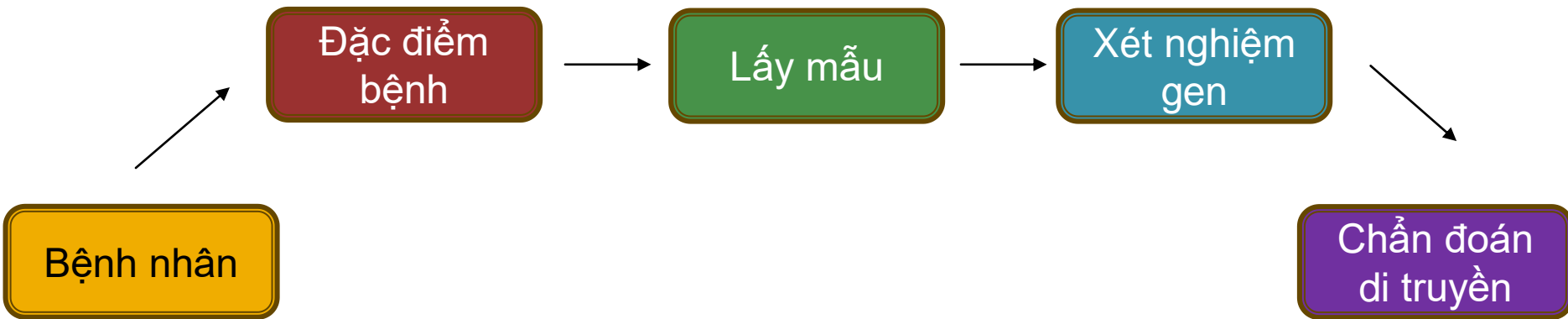
- Giải trình tự Sanger (*Sanger sequencing*)
- Giải trình tự thế hệ mới (*Next generation sequencing*)
- Phát hiện lặp/mất đoạn gen
- Xác định điểm đa hình/ĐB điểm đã biết



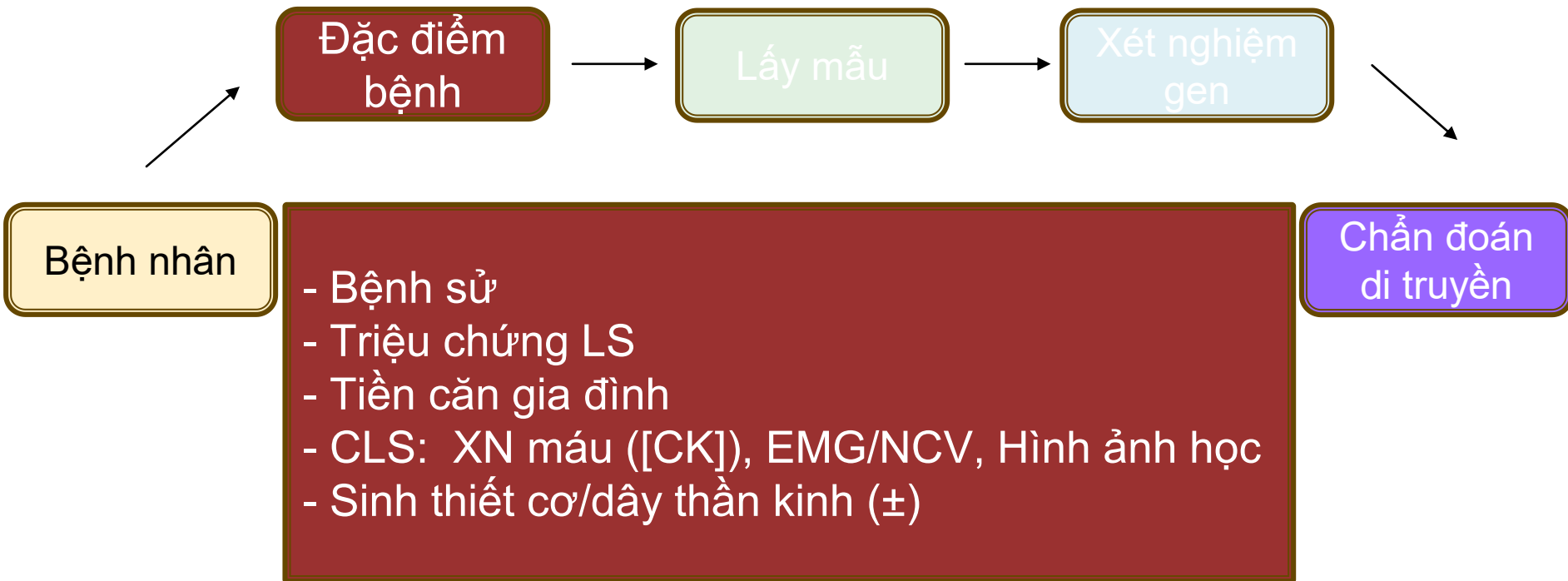
ASO-PCR



2. Ứng dụng kỹ thuật phân tử trong bệnh lý thần kinh

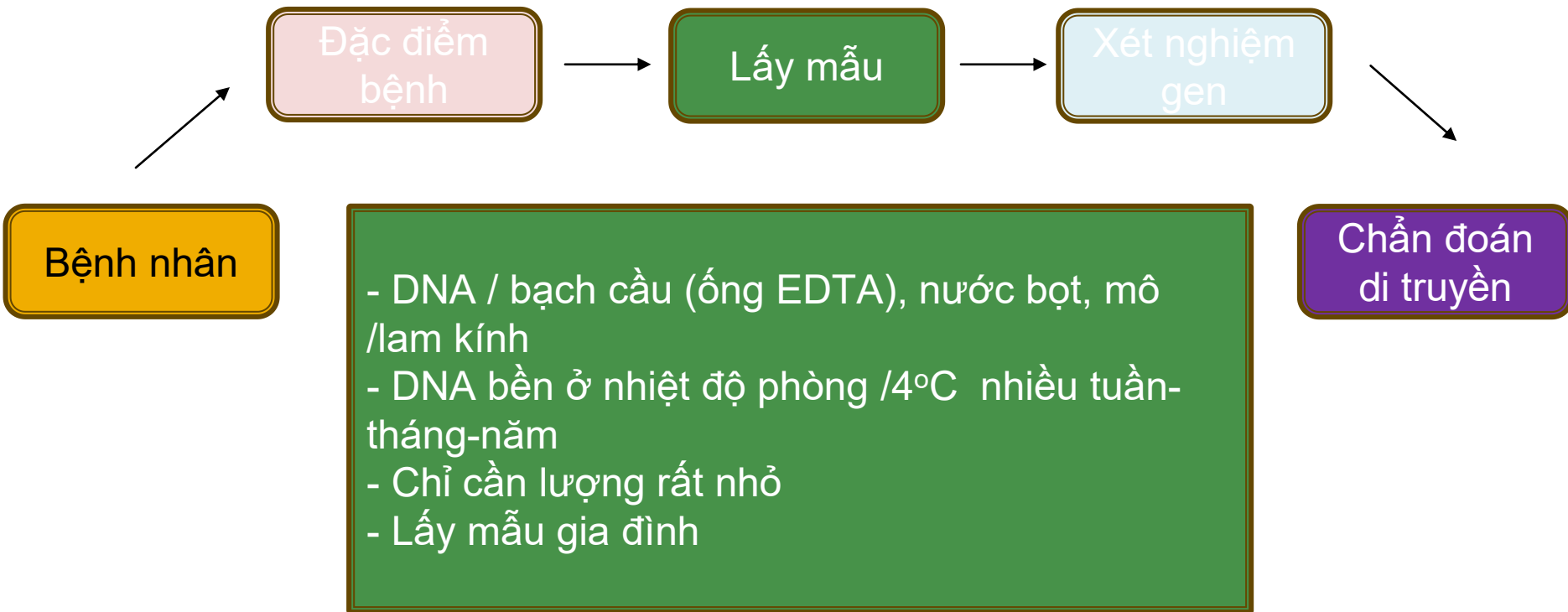


Ứng dụng ...trong bệnh lý thần kinh

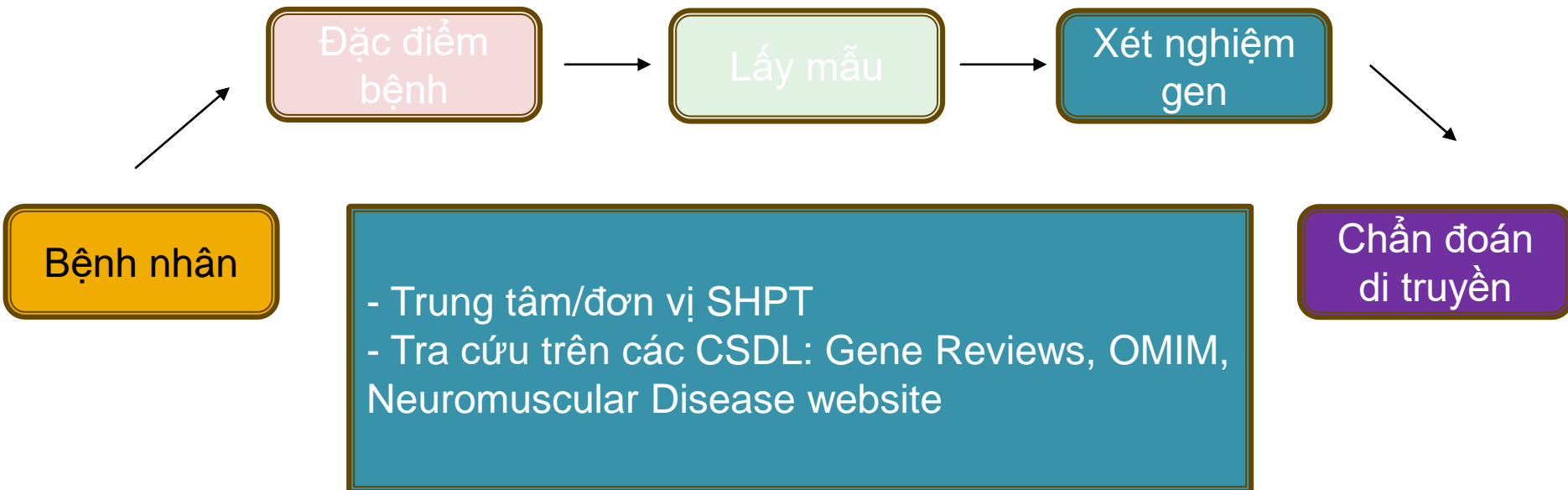


BN yếu + teo cơ, giảm cảm giác tay+chân, dấu hiệu bệnh lý thần kinh ngoại biên
→ Gia đình có người nào bệnh?

Ứng dụng ...trong bệnh lý thần kinh



Ứng dụng ...trong bệnh lý thần kinh

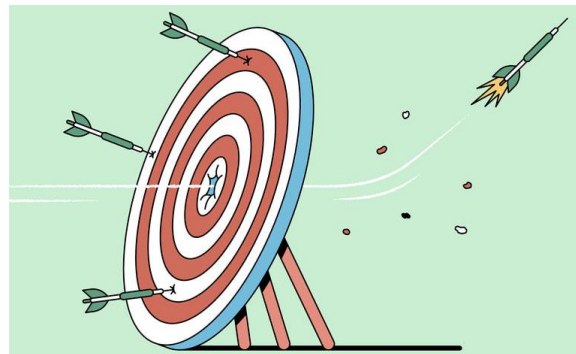


3. THỰC TIỄN – KẾT QUẢ – THÁCH THỨC

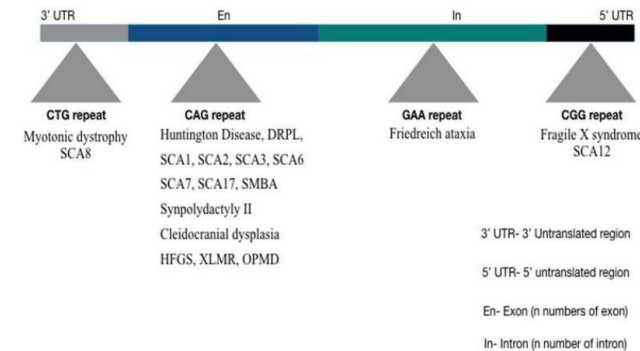
Khảo sát
gen mục tiêu



Khảo sát
bộ gen



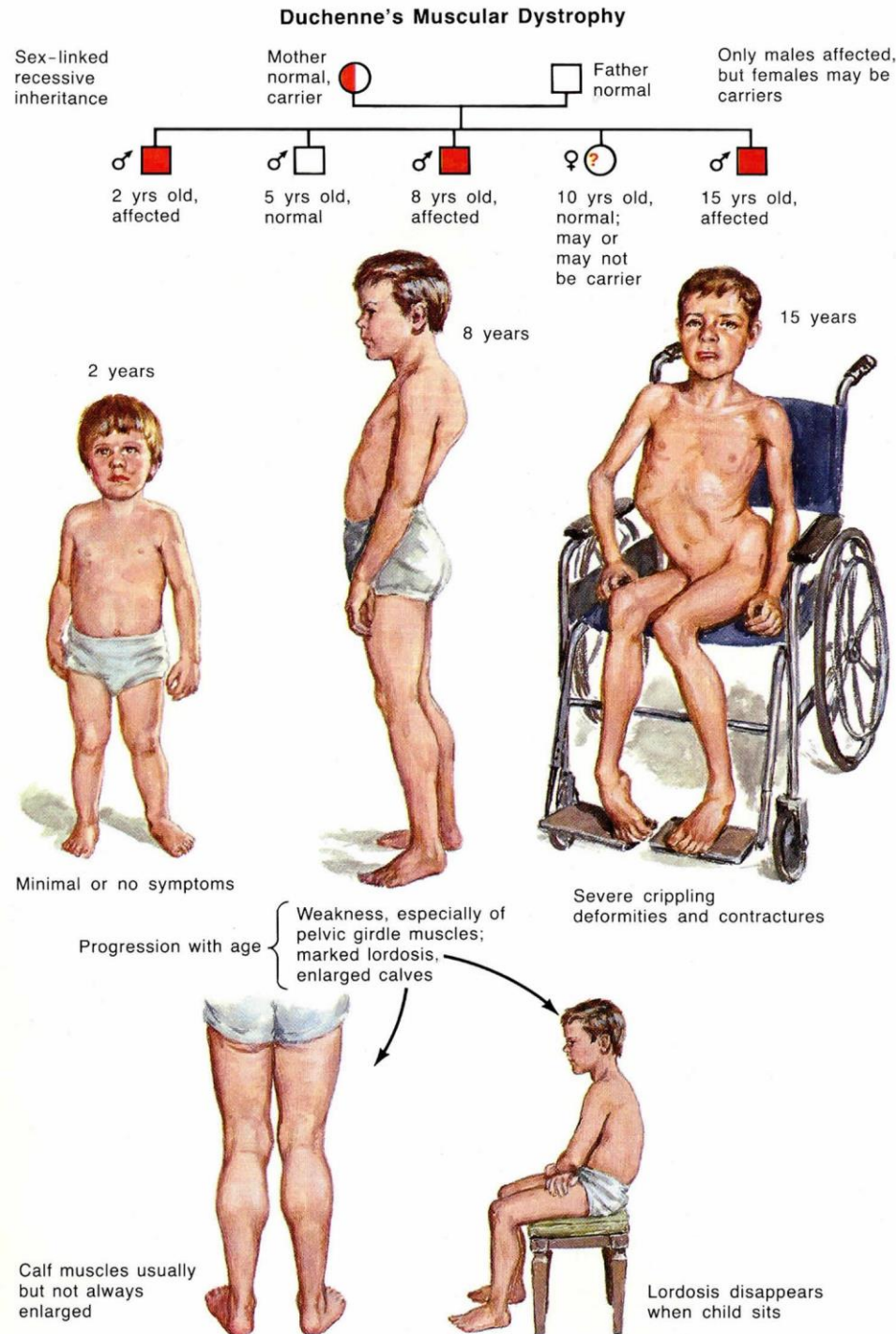
Khảo sát
đoạn lặp



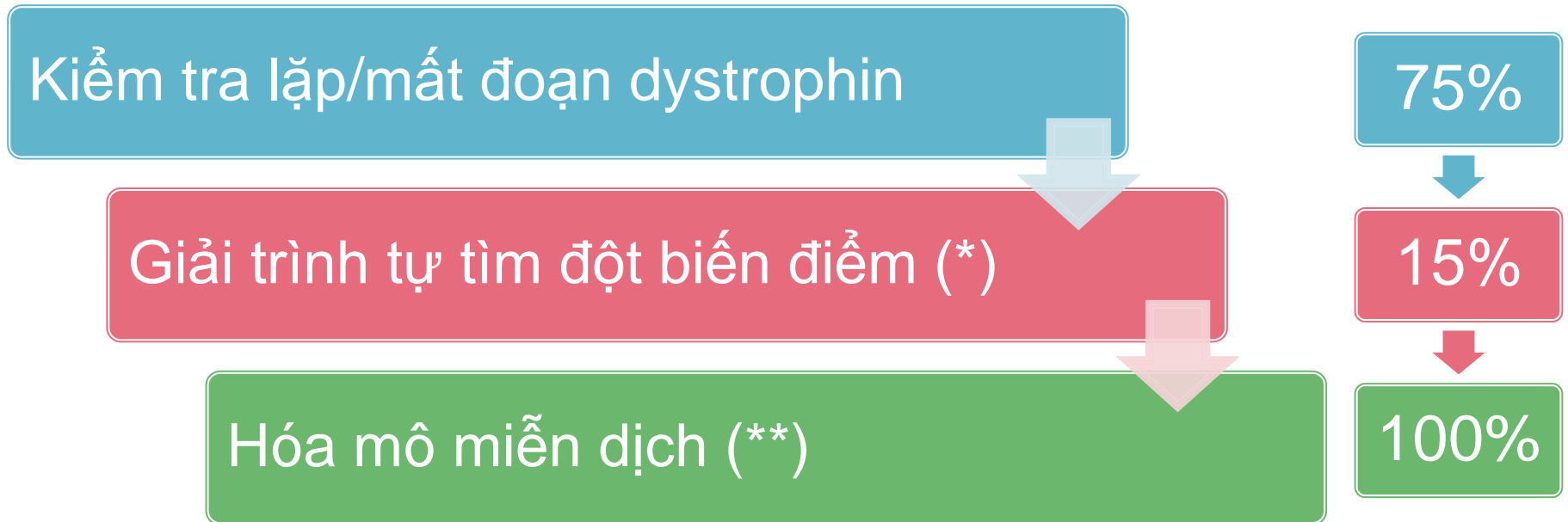
3.1. Khảo sát gen mục tiêu

Loạn dưỡng cơ Duchene

- Protein dystrophin
- DT liên kết NST X
- Mất đoạn dystrophin → mất chức năng → thoái hóa cơ
- Chẩn đoán: Tuổi KP, phân bố yếu cơ, đặc điểm DT, ↑ CK, EMG, sinh thiết cơ



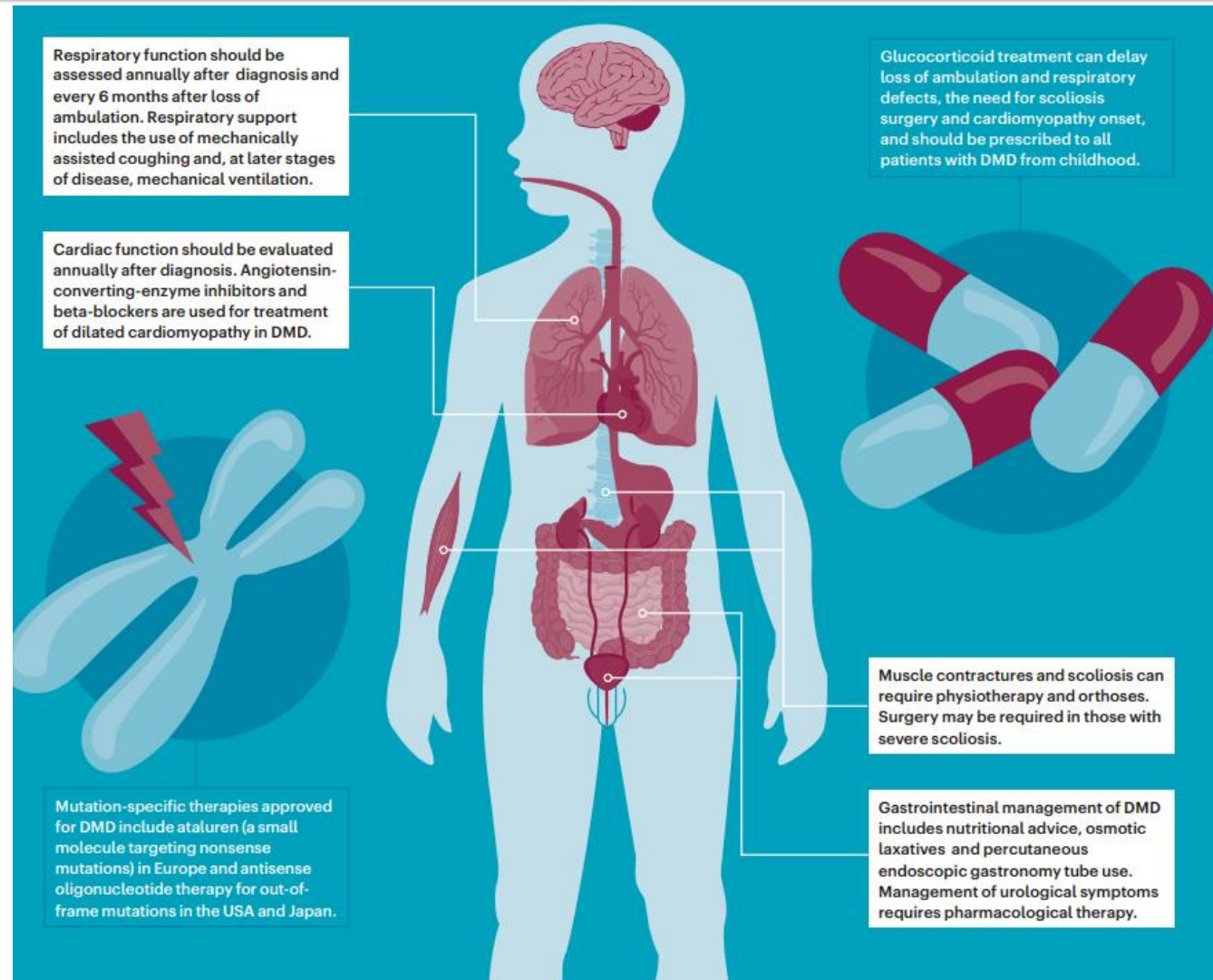
Duchene muscular dystrophy DMD - dystrophin



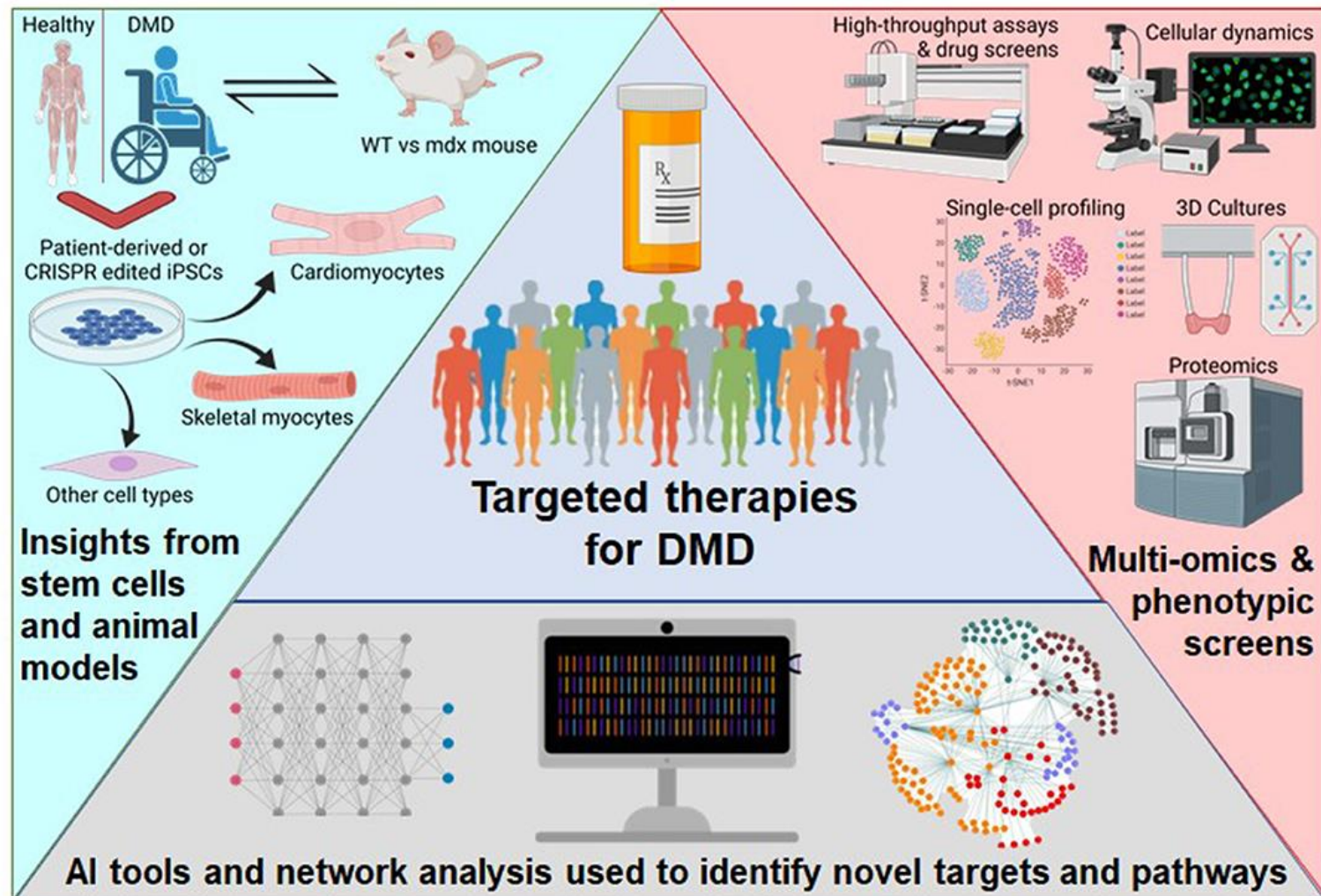
(*) : đất tiên, có thể lấy mẫu máu / nước bọt
(**) : chẩn đoán không rõ, xét nghiệm di truyền âm tính

DMD

- Quản lý điều trị
- Tiên lượng
- Tư vấn di truyền
- Hỗ trợ



DMD – gene therapy



3.2. Gene panels

Genome-wide analysis sequencing - GWAS

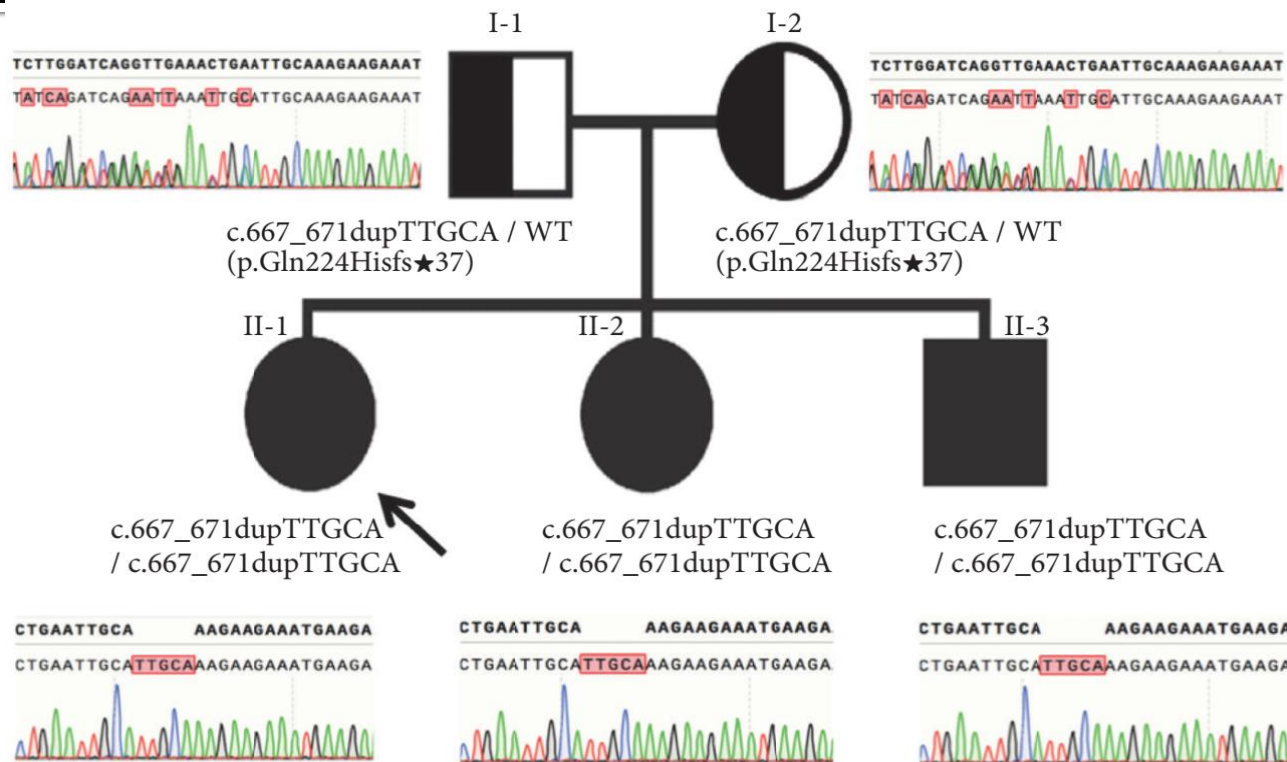
- BN nữ, 16 tuổi,
- Khám:
 - Teo cơ ngón chi
 - Mất cảm giác không đối xứng
 - Tiến triển dần, chân → tay
- Tiền căn: chạy nhảy khó, dễ té (27 tháng tuổi), phẫu thuật gân gót (8 tuổi)
- EMG: Mất đáp ứng vận động, cảm giác trên tất cả các dây TK được khảo sát, có hiện tượng mất phân bố và tái phân bố TK



CMT

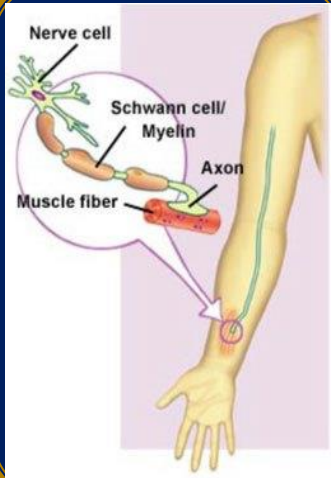
- Hai em ruột có đặc điểm bệnh tương tự
- Khảo sát dẫn truyền TK người thân:
 - Ba, mẹ: không ghi nhận bất thường
 - Em trai: dây TK giữa và trụ 2 bên có MCV bình thường, CMAP giảm, SNAP mất
- ➡ **Bệnh TKNB di truyền, tổn thương sợi trục**
- Giải trình tự Sanger (*MPZ, GJB1, MFN2, NEFL, PMP22, GDAP1*)

GDAP1 c.667_671dup (p.Gln224Hisfs*37)



- ĐB *GDAP1* hiếm gặp ở người Châu Á
- ĐB gây “cắt cụt” protein, mất chức năng → tổn thương sợi trục

BỆNH LÝ CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)



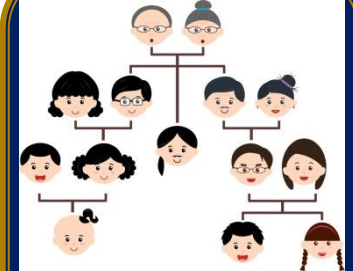
Bệnh lý thần kinh di truyền phổ biến nhất



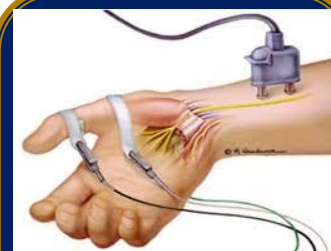
Tần suất mắc bệnh thay đổi theo chủng tộc



Tuổi khởi phát trẻ nhỏ - thiếu niên



Tiền căn gia đình



Điều trị

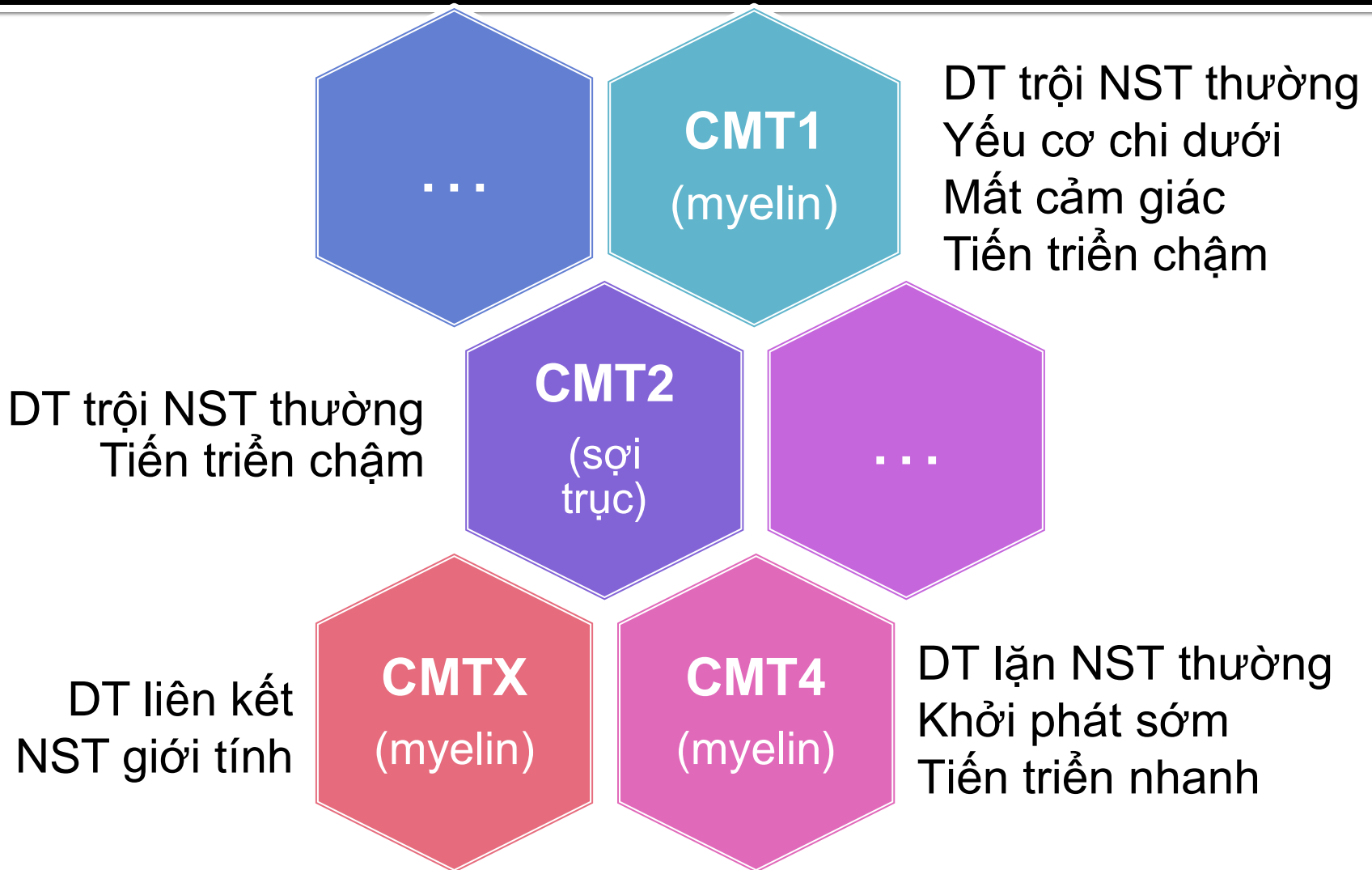


Chẩn đoán phân tử

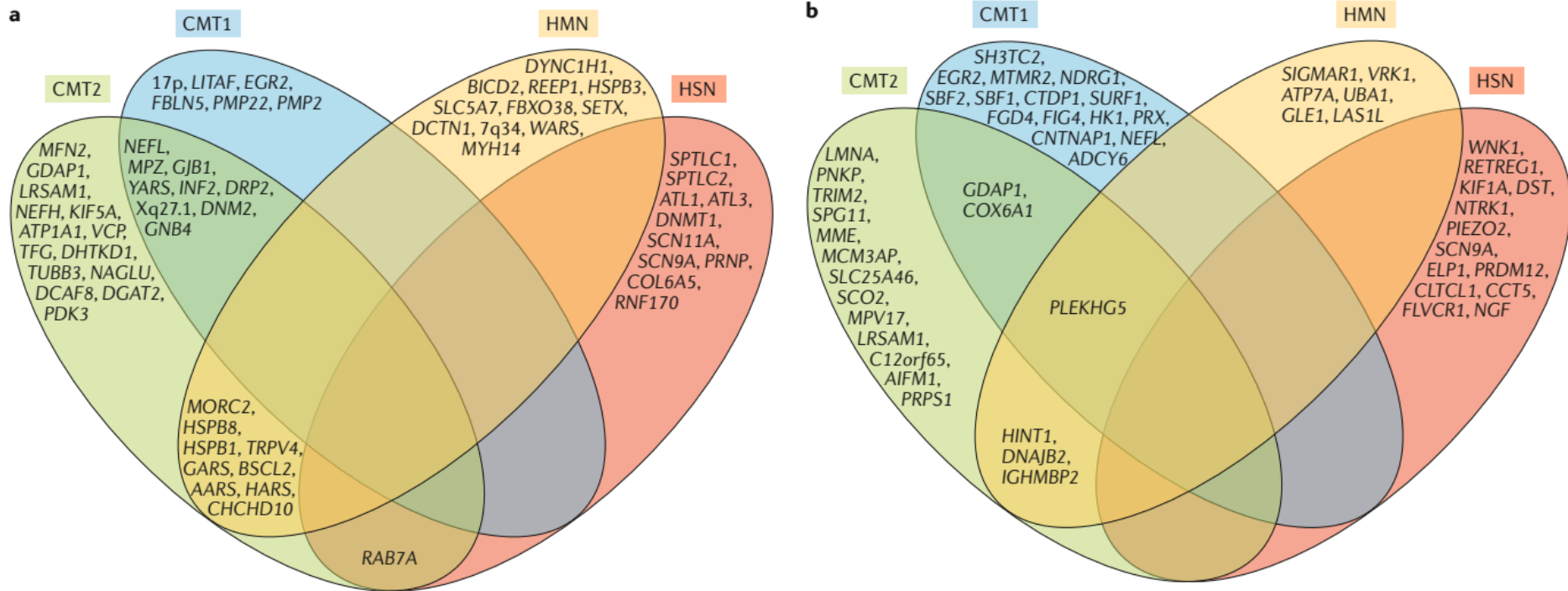


Liệu pháp gen

Phân loại CMT

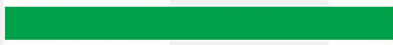



Di truyền phân tử CMT



CMT thể di truyền trội

CMT thể di truyền lặn

	INSTITUTION	NAME	CMT TYPE	DISCOVERY	PRECLINICAL	CLINICAL PHASE			APPROVED
						1	2	3	
	Pharnext	PXT3003	1A						
	MedDay Pharmaceuticals	MD1003	1						
	Myotherix	MP-188	1A						
	Infectis	IFB-088	1A & B						
	CKD Pharmaceuticals	CKD-510	2						
	Recursion Pharmaceuticals	Drug Screen	Undisclosed						
	Addex Therapeutics	GABAB Activator	1A						
	Stealth BioTherapeutics	SBT-259	2						
	Mitochondria in Motion / Washington University	Mifofusin Activator	2A						
	Regenacy Pharmaceuticals	Ricolinostat (ACY-1215)	2D & F						
	Sanofi-Genzyme	Drug Screen	1A						
	Augustine Therapeutics	HDAC6 Inhibitor	2						
	Acurastem	Drug Screen	2A						
	Cellatoz Therapeutics	CLZ-2002	1A						
	Sarepta / Nationwide Children's	scAAV1.tMCK-NTF3	1A						
	Ionis	Gene Knockdown (antisense oligonucleotide)	1A						
	Toolgen	Gene Editing	1A						
	Passage Bio	Gene Replacement (viral)	2A						
	Neurogene	Gene Replacement (viral)	4J						
	DTx Pharma	Gene Knockdown (antisense oligonucleotide)	1A						
	Shift Pharmaceuticals	Gene Knockdown (antisense oligonucleotide)	1A						



CMT Research Foundation

-  Small Molecule
-  Cell Therapy
-  Gene Therapy

2020-2022



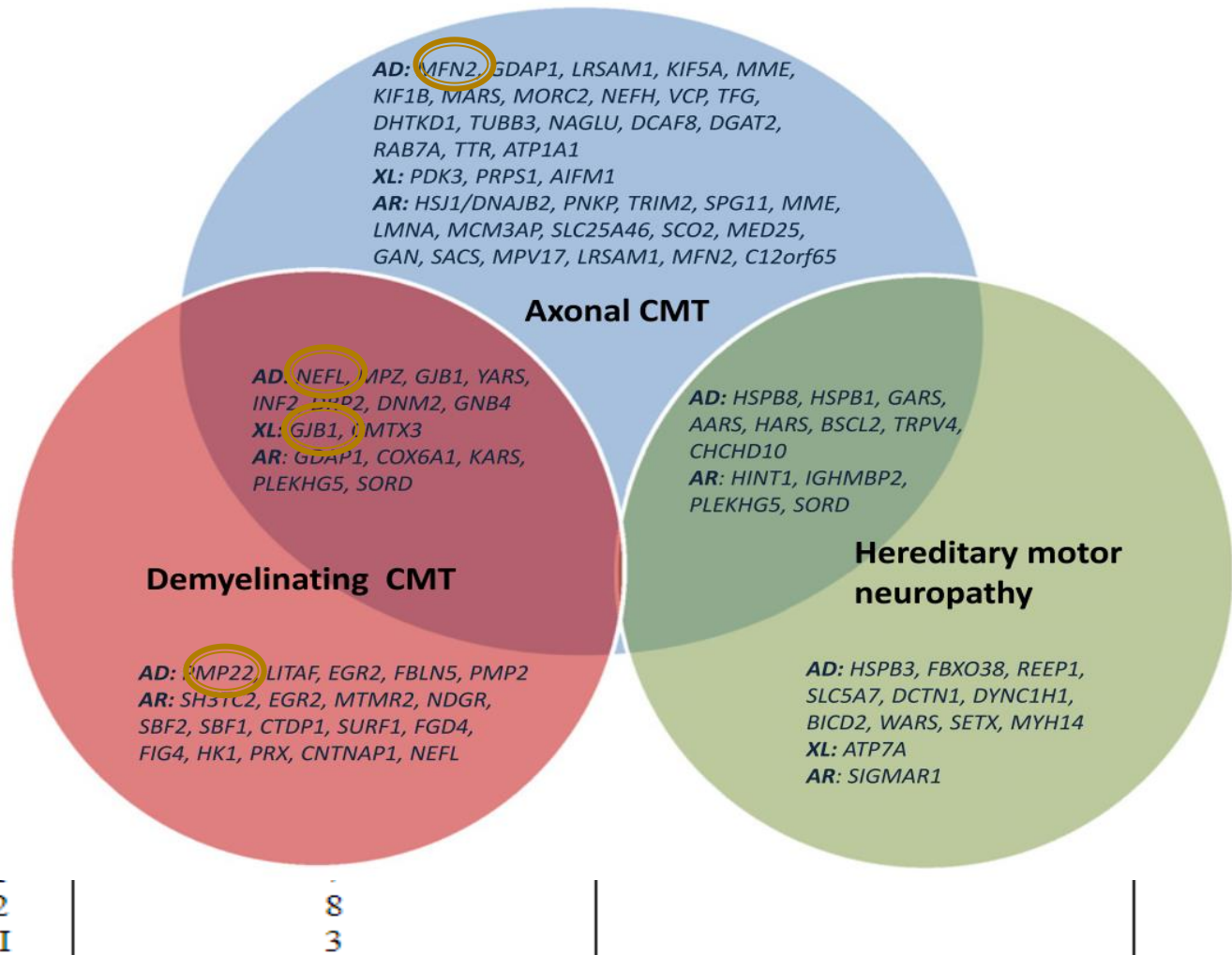
	Gene	Tần suất
1	PMP22	55% (duplication) 1 – 2.5% (point mut.)
2	MPZ	8.5 %CMT 10-12% CMT1
3	EGR2	-
4	NEFL	-
5	MFN2	21% CMT sợi trục
6	GDAP1	11.5%
7	GARS	< 1%
8	MTMR2	< 1%
9	GJB1	10-15%
10	RAB7A	< 1%
11	SIMPLE/ LITAF	0.6-1.2% CMT1

Đặc điểm lâm sàng và điện cơ ký

	Total (N=31)	Demyelinated CMT (N=16)	Axonal CMT (N=15)
CHARACTERISTICS AND SYMPTOMS			
Gender			
Male	19	10	9
Female	12	6	6
Age of onset (years)			
0 - < 6	10	4	6
6 - < 16	13	6	7
16 - < 40	6	6	0
40 - < 60	2	0	2
Motor difficulty	25	11	14
CLINICAL EXAMINATION			
Reduced distal muscle strength			
Upper limbs	24	12	12
Lower limbs	30	16	14
Distal atrophy			
Upper limbs	18	8	10
Lower limbs	26	14	12
Joint deformity			
Four limbs	9	4	5
Legs	25	9	16
Pes cavus	23	13	10
Sensory impairment			
Upper limbs	19	8	11
Lower limbs	24	12	12
Areflexia			
Upper limbs	25	12	13
Lower limbs	27	13	14
ELECTROMYOGRAPHY EXAMINATION			
Diagnosis based on nerve conduction velocity			
Demyelinating	16	16	0
Axonal	12	0	12
Intermediate	3	0	3
NCV asymmetrical	12	5	7

Đặc điểm di truyền phân tử CMT

Genetic aberrations	Phenotype
PMP22 duplication	CMT1 CMT1 CMT1
PMP22 c.281delG (p.G94Afs*17)	CMT1 CMT1 CMT1
MFN2 c.280C>T (p.R94W)	CMT1 CMT1 CMT1
NEFL c.64C>A (p.P22T)	CMT1 CMT1 CMT1
GJB1 c.43C>T (p.R15W)	CMT1 CMT1 CMT1
Unidentifiable	CMT1 CMT2 CMT-I



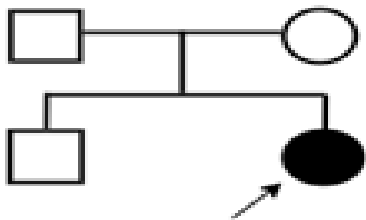
PMP22 (c.281delG, p.94Afs*17)

	Our patient (C25)	Niedrist et al. (2009)	Boerkoel et al. (2002)	Ionasescu et al. (1997)
Clinical diagnosis	CMT2*	CMT1	Dejerine–Sottas syndrome	CMT1
Inheritance pattern	Sporadic	Sporadic	Sporadic	N/A
Sex	Female	Male	Female	Male
Current age (years)	11	20	27	27
Age at onset (years)	2	1	4	1
Motor impairment	Moderate, distal	Severe, distal	Severe, distal	Severe, distal
Joint deformity	Yes	Yes, pes cavus	Yes, pes cavus	N/A
Deep tendon reflex	Absent	Absent	Absent	Absent
Sensory disturbance	Reduced	Absent	Absent	Absent
Cranial nerve involvement	No	No	Yes	Yes
Gait disturbance	No	Yes	Yes	Yes
Spine	Normal	Progressive scoliosis	Thoracic scoliosis	N/A
Motor nerve conduction (median or ulnar)	Not measurable	Not measurable	4.4 m/s	15–25 m/s, respectively

C25

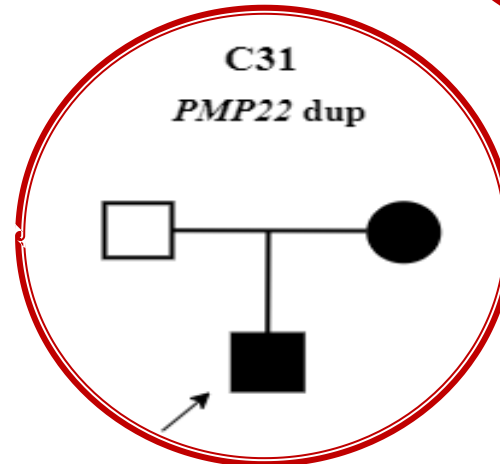
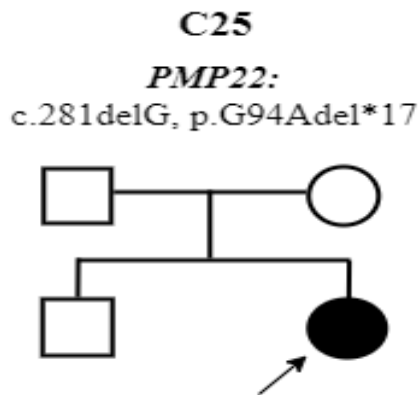
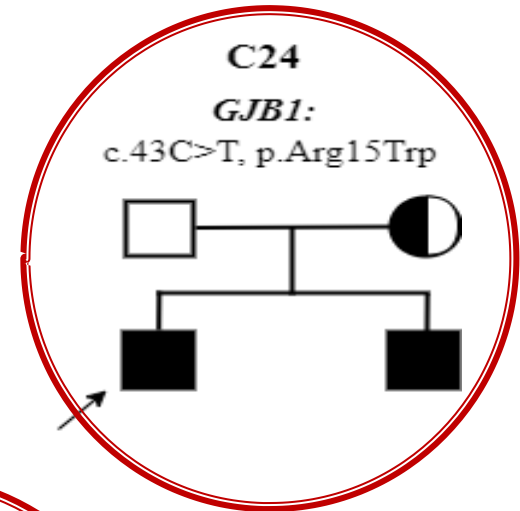
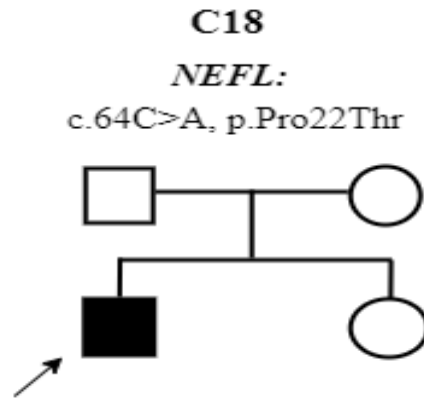
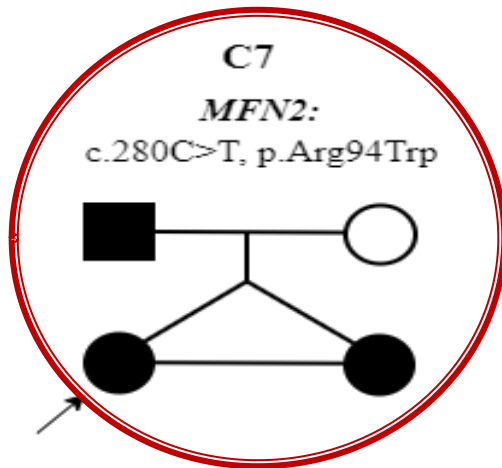
PMP22:

c.281delG, p.G94A del*17

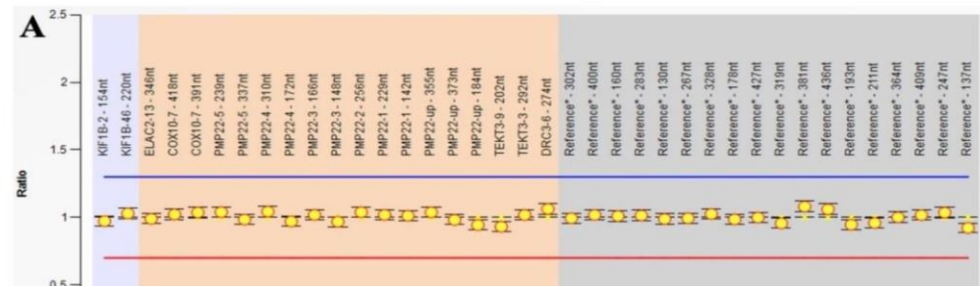
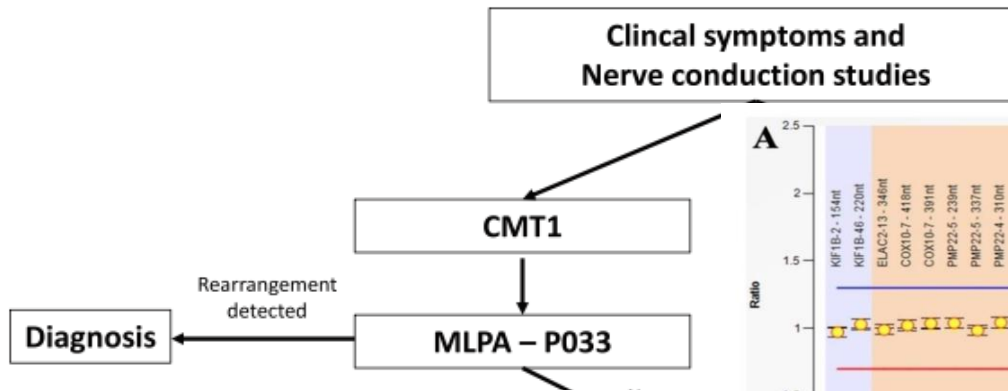


Xác định chẩn đoán CMT1E

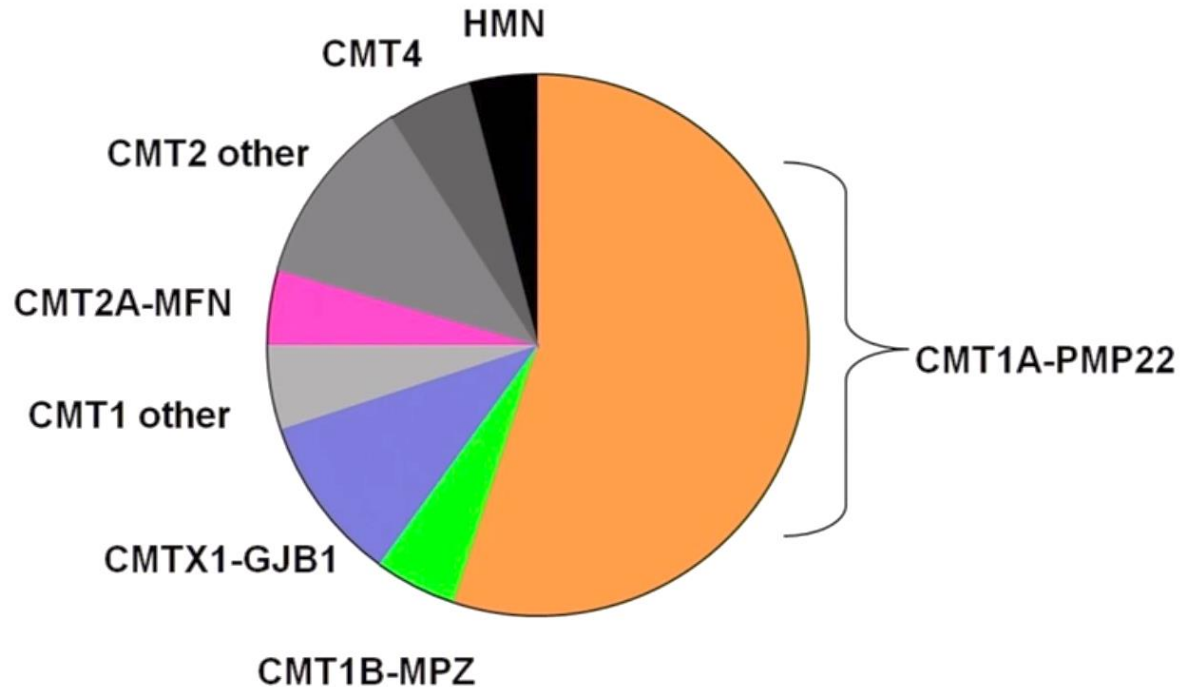
Phân tích phả hệ



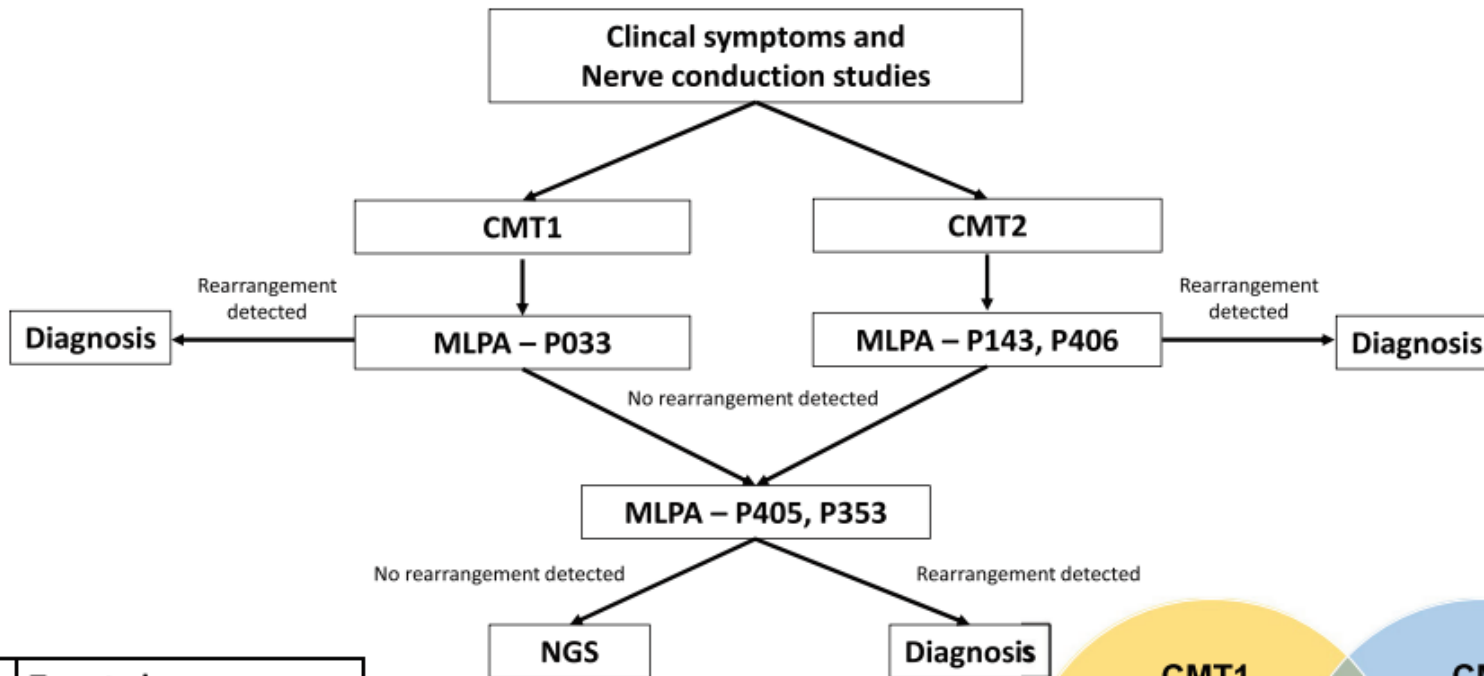
Đề xuất hướng tiếp cận khảo sát di truyền CMT



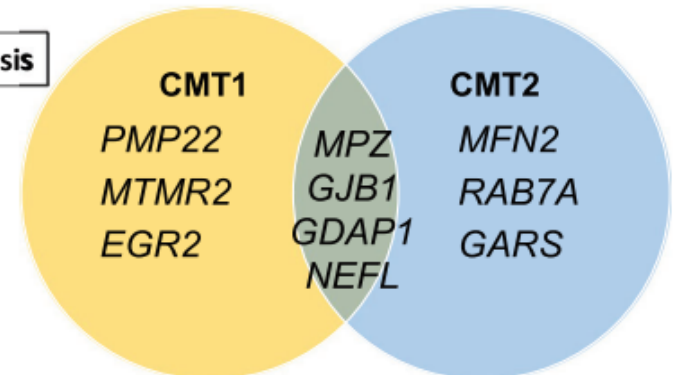
Probe	Targeted genes
P033	PMP22
P143	MFN2, MPZ
P406	RAB7A, GARS
P405	MPZ, GJB1
P353	GDAP1, MTMR2, EGR2



Hướng tiếp cận ...



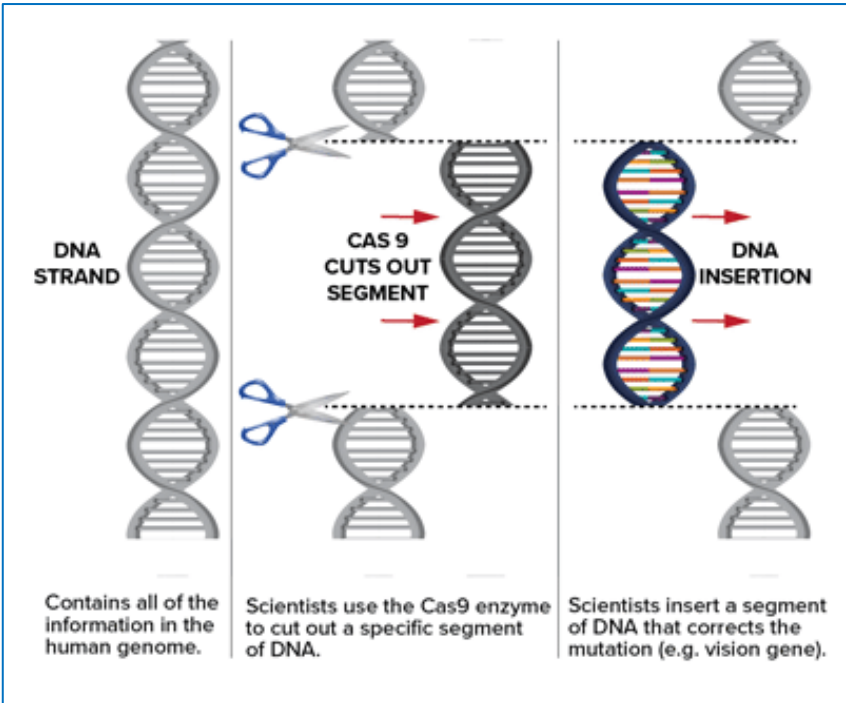
Probe	Targeted genes
P033	PMP22
P143	MFN2, MPZ
P406	RAB7A, GARS
P405	MPZ, GJB1
P353	GDAP1, MTMR2, EGR2



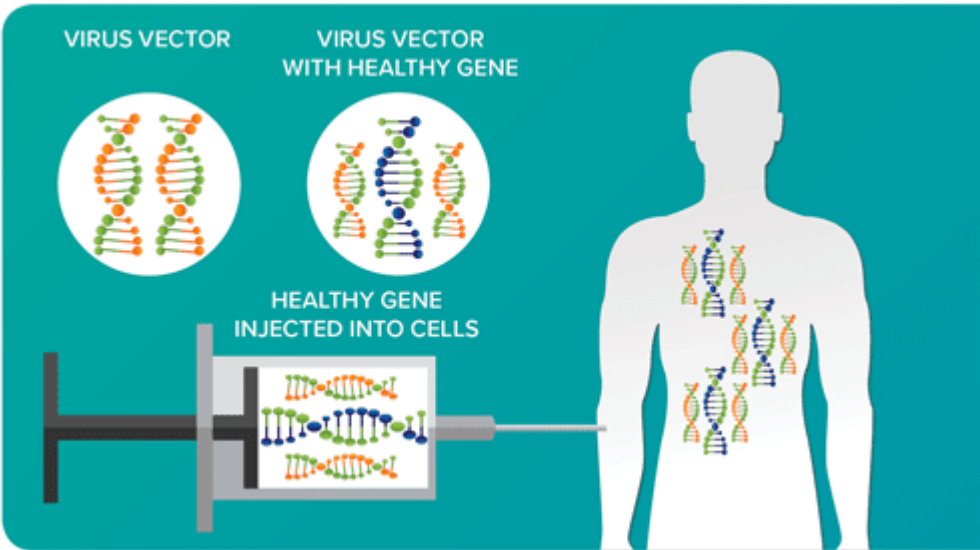
Liệu pháp gene



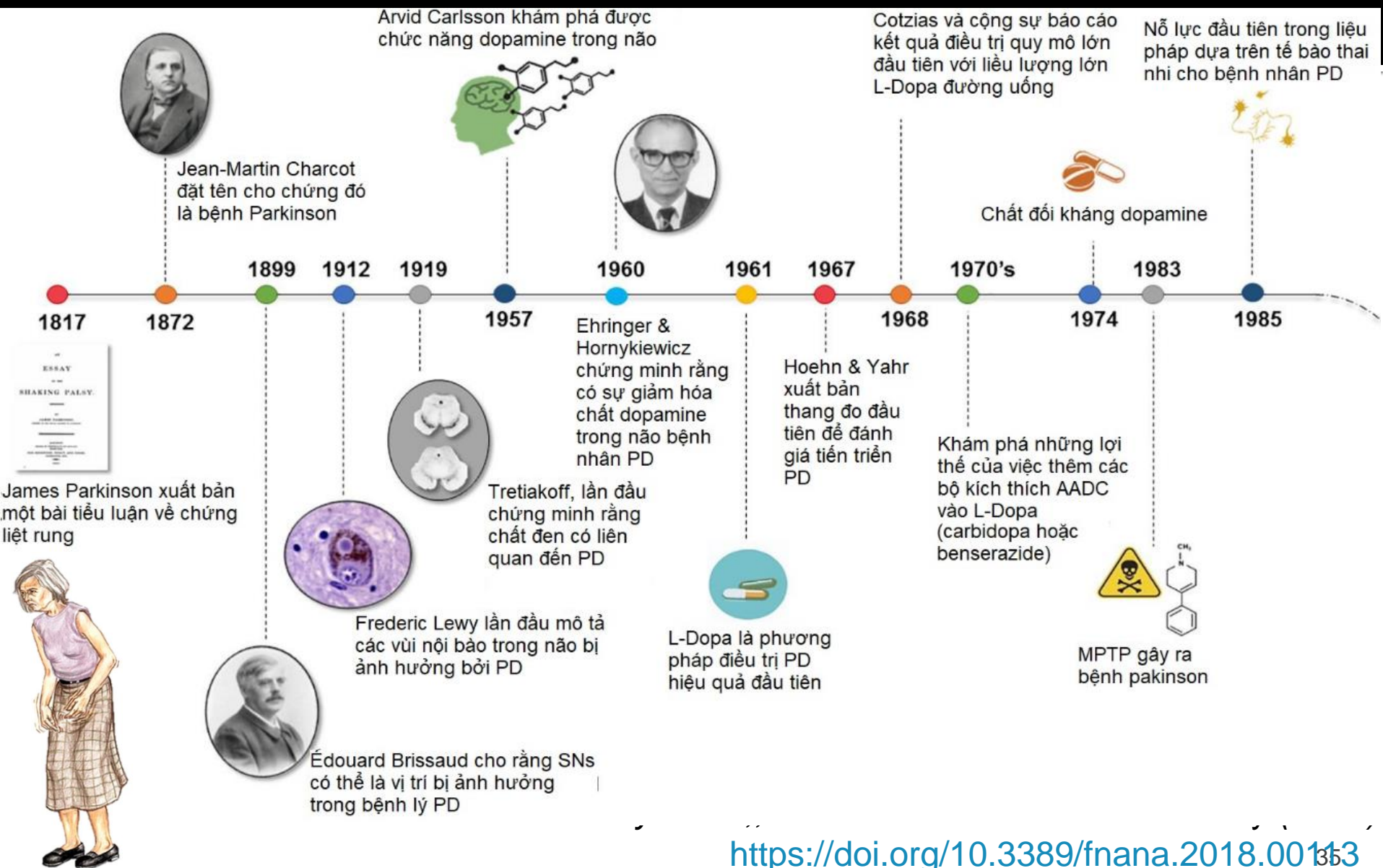
Gene editing gene replacement

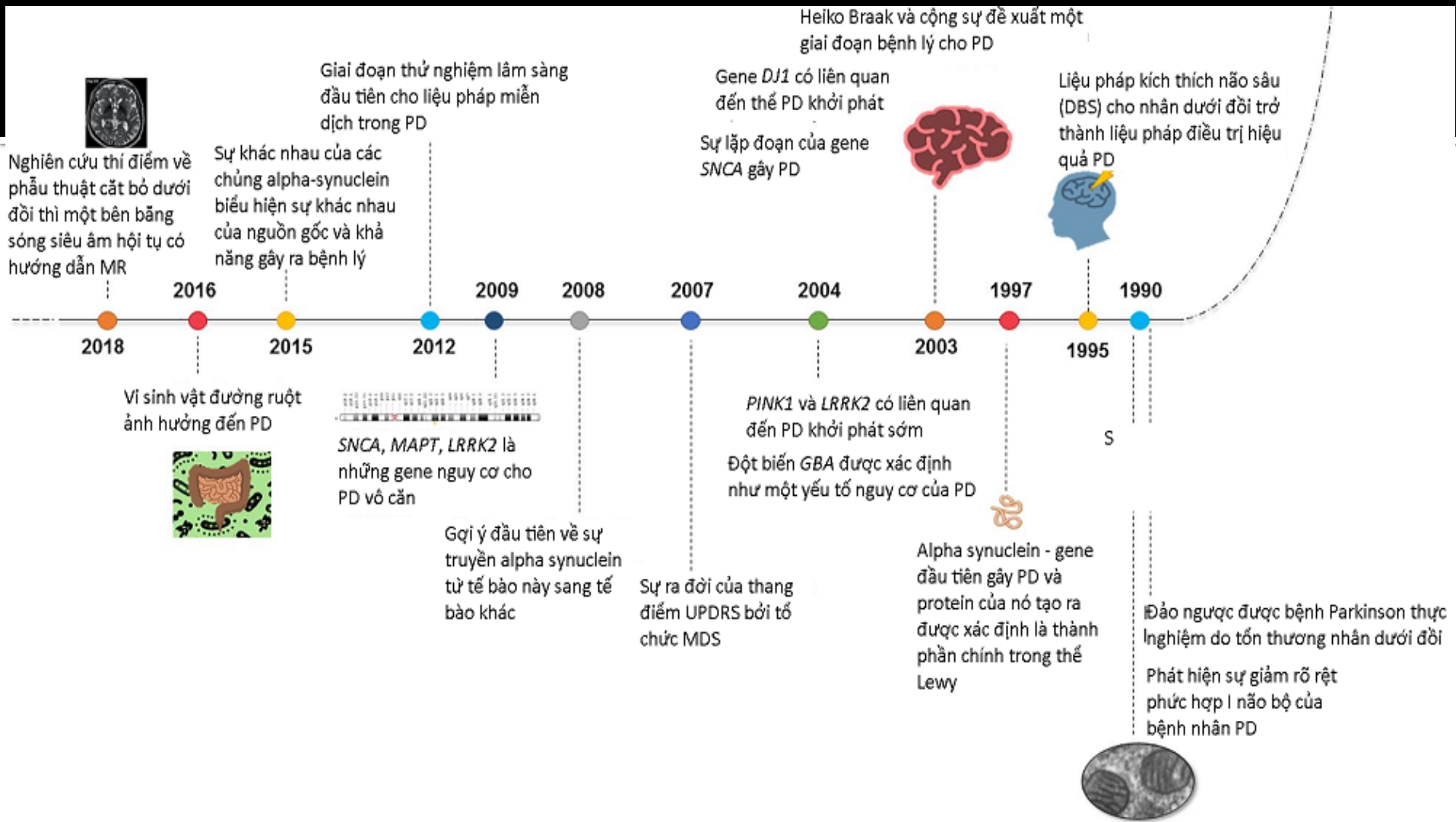


Gene therapy delivery



Panel gene testing – Parkinson's disease

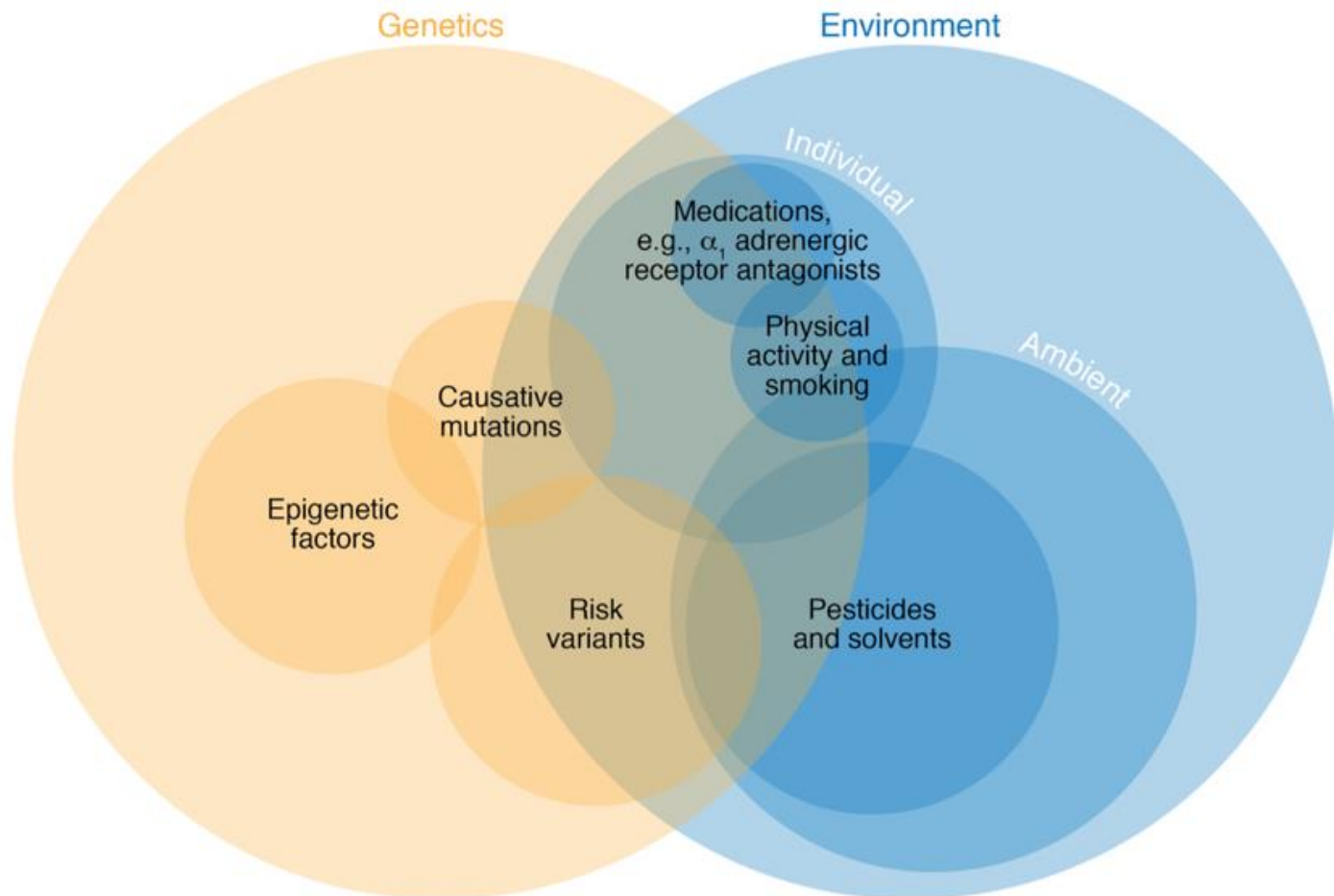




Del Rey NL-G,, et al. *Frontiers in Neuroanatomy* (2018)

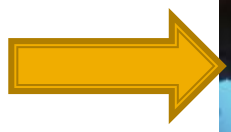
<https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00113>

Mối liên hệ giữa yếu tố di truyền và môi trường trong bệnh Parkinson



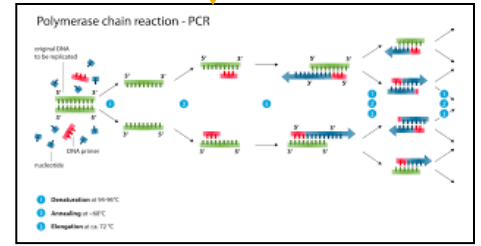
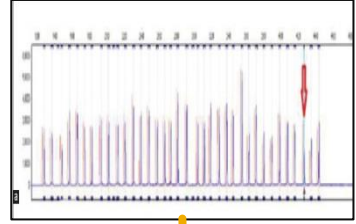
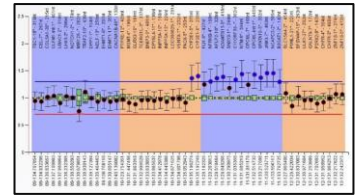
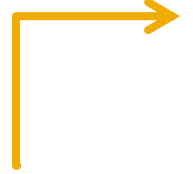
Nguồn: Kiebertz, 2021

**Đề tài Sở KHCN TPHCM
2020-2022:
NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG
ỨNG DỤNG LÂM SÀNG
CỦA XÉT NGHIỆM GEN
TRÊN BỆNH NHÂN
PARKINSON**

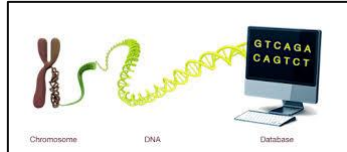
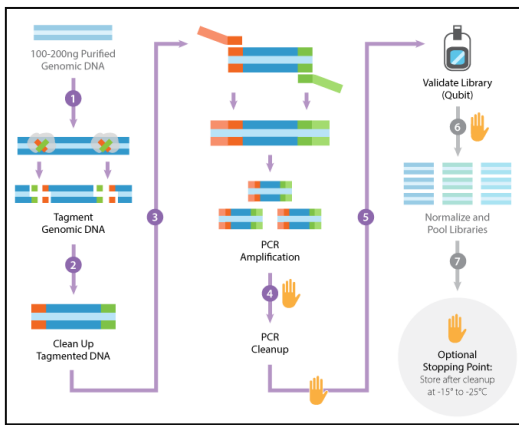


**Bệnh nhân PD n ≥ 196
EOPD n ≥ 20**

MLPA



NGS

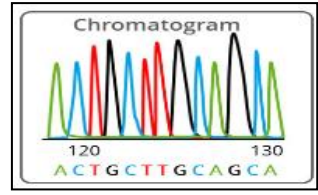


**Phân loại
biến đổi
di truyền**



**Thân
nhân**

N = 50



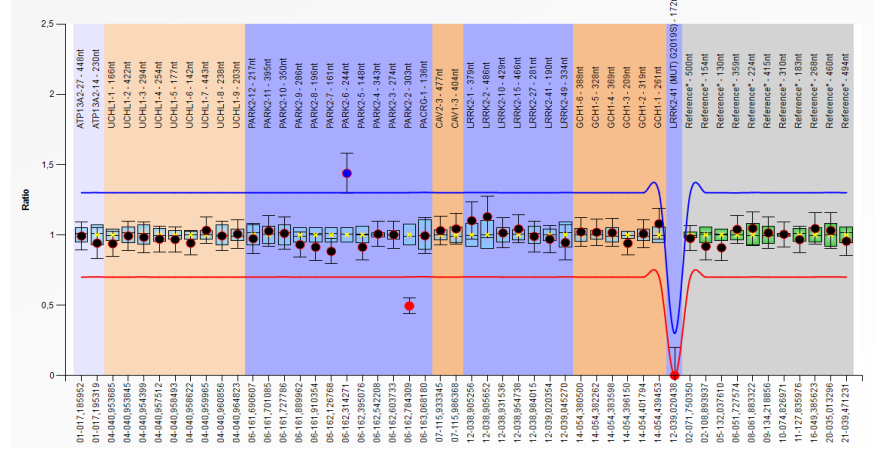
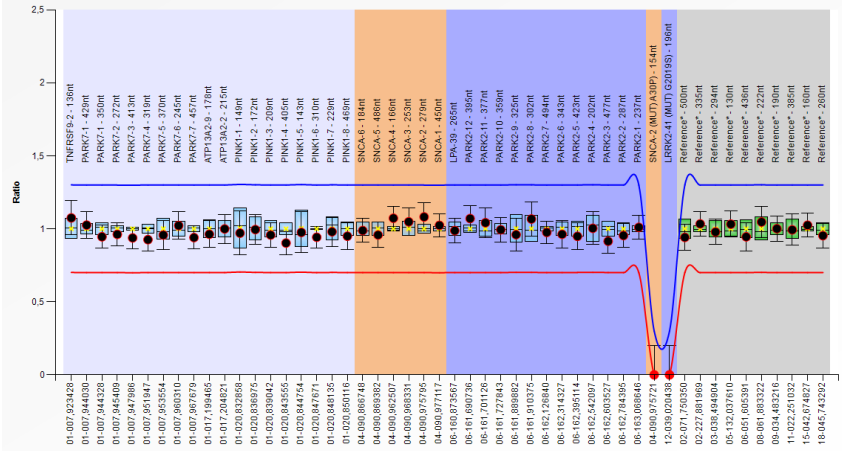
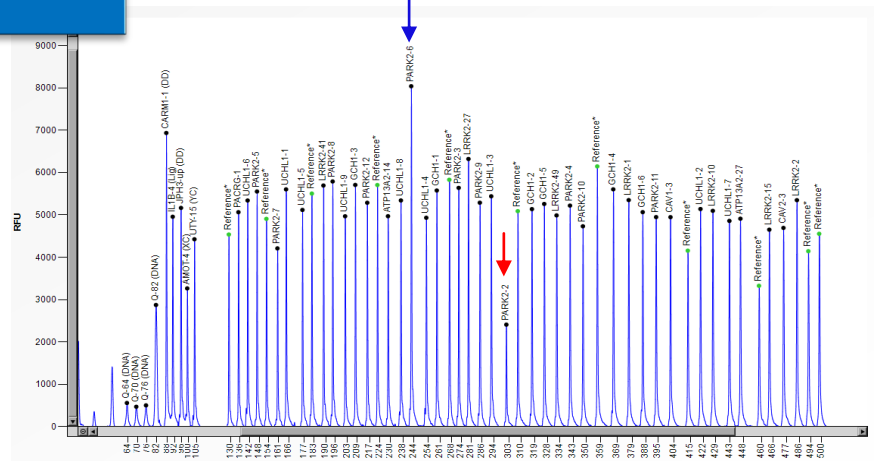
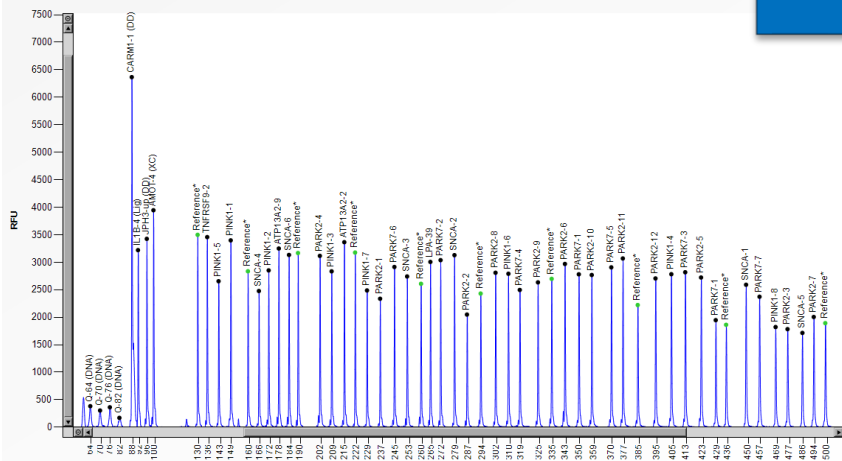
Bảng 20 gene khảo sát

Tên gen	Đặc điểm di truyền	Đột biến	Thể bệnh	Tần suất
<i>SNCA</i>	Trội	Điểm	EOPD	Hiếm
<i>LRRK2</i>	Trội	Vô nghĩa, sai nghĩa	LOPD	1-2%
<i>HTRA2</i>	Trội	Điểm	LOPD	1,5%
<i>VPS35</i>	Trội	Điểm	LOPD	0,115%
<i>UCHL1</i>	Trội	Điểm	EOPD/L OPD	1,5%
<i>EIF4G1</i>	Trội	Điểm	LOPD	<1%
<i>DNAJC13</i>	Trội	Điểm	LOPD	
<i>CHCHD2</i>	Trội	Điểm	LOPD	
<i>GBA1</i>	Trội	Lệch khung, mất	EOPD/ LOPD	3-7%

Tên gen	Đặc điểm di truyền	Đột biến	Thể bệnh	Tần suất
<i>PRKN</i>	Lặn	Điểm, mất exon	EOPD	10-20%
<i>PINK1</i>	Lặn	Điểm, mất exon	EOPD	1-9%
<i>DJ-1</i>	Lặn	Điểm, mất exon	EOPD	1-2%
<i>ATP13A2</i>	Lặn	Điểm, đảo, mất, chèn	EOPD	1%
<i>FBXO7</i>	Lặn	Điểm	EOPD	Hiếm
<i>PLA2G6</i>	Lặn	Điểm	EOPD	1%
<i>SYNJ1</i>	Lặn	Điểm	EOPD	
<i>DNAJC6</i>	Lặn	Điểm	EOPD	2%
<i>VPS13C</i>	Lặn	Điểm	LOPD	
<i>MAPT</i>	-	Điểm	LOPD	

BN PD
N = 208

MLPA



Bình thường

Mất exon 2, lặp exon 6 PRKN dị hợp (PD99)

BN PD

N = 208

MLPA

N = 5
(2.4%)

	BN	Tuổi KP	Tiền căn gia đình	Gene	Kiểu DT	Đột biến
1	PD043	41	Không	<i>PRKN</i>	Đồng hợp	Mất đoạn exon 5
2	PD068	30	Không	<i>PRKN</i>	Dị hợp	Mất đoạn exon 3
3	PD099	33	Không	<i>PRKN</i>	Dị hợp Dị hợp	Lặp đoạn exon 6 Mất đoạn exon 2
4	PD149	41	Có	<i>LRRK2</i> <i>PRKN</i>	Đồng hợp Đồng hợp	Mất đoạn exon 49 Mất đoạn exon 4
5	PD156	48	Không	<i>PINK1</i>	Dị hợp	Mất đoạn exon 1

BN PD
N = 208

NGS

Phân loại sơ bộ với
Basespace

Pathogenic/Likely
pathogenic

Benign/Likely
benign

Variant of Uncertain
Significance

- Đối chiếu phù hợp Clinvar và HGMD
- Áp dụng các tiêu chuẩn của ACMG

- Đối chiếu phù hợp Clinvar và HGMD
- Tần suất trong dân số $\geq 1\%$

- Vị trí
- Biến đổi acid amin/vùng trượt của intron
- Đối chiếu phù hợp Clinvar
- Chưa được phân loại
- Tần suất trong dân số $< 1\%$
- Dự đoán bằng các phần mềm *in silico*

BN PD

n=208

NGS

Gene	Biến thể	dbSNP	Kiểu di truyền	Phân loại ACMG	Phân nhóm
<i>LRRK2</i>	R1628P	rs33949390	Trội	PS2, PS4	R
<i>LRRK2</i>	P755L	rs34410987	Trội	PS4	R
<i>GBA1</i>	L483P	rs421016	Trội	PP2, PP4	R
<i>GBA1</i>	c.115+1G>A	rs104886460	Trội	PVS1, PP2	R
<i>GBA1</i>	A495P	rs368060	Trội	PP2, PP4	R
<i>GBA1</i>	R502H	rs80356772	Trội	PP2, PP4	R
<i>GBA1</i>	R535H	rs80356773	Trội	PP2, PP4	R
<i>MAPT</i>	N596K	rs63750756	Trội	PS3, PS4	P
<i>VPS35</i>	D620N	rs188286943	Trội	PS3, PS4	P
<i>PLA2G6</i>	A80T	rs121908685	Lặn	PM1, PM3	LP

BN PD

N = 208

MLPA + NGS
ACMG, ClinVar

EOPD

N=83

P/LP/R

18 (21.67%)

VUS

19 (22.89%)

UN

46 (55.44%)

P/LP/R

33 (15.9%)

VUS

47 (22.6%)

UN

128 (61.5%)

LOPD

N=125

P/LP/R

15 (12%)

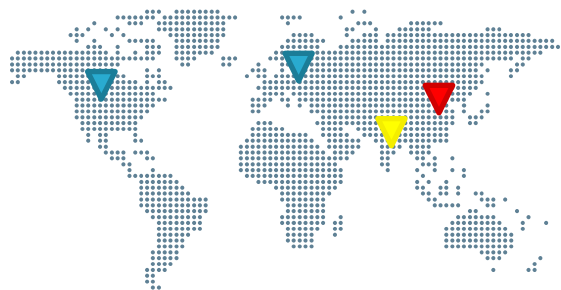
VUS

28 (22.4%)

UN

82 (65.6%)

ĐỘT BIẾN LRRK2



▼ G2019S

▼ G2385R

▼ R1628P



- **LRRK2**: chiếm 10 – 15% đột biến của PD
- **R1628P (13/208 – 6,25%)**
 - ▶ Dongxiao Liang và cs., 2018 ⁽¹⁾: 32/721 bệnh nhân – 4,45% (Trung Quốc).
- **G2385R (2/208 – 0,96 %)**.
 - ▶ R.S.Pullman và cs., 2018 ⁽²⁾: 62/721 bệnh nhân – 8,58% (Trung Quốc)
 - ▶ Singapore (5,92%), Đài Loan (9,7%) ⁽³⁾.
- **P755L (3/208 – 1,44%)**.
 - ▶ Eng-King Tan và cs., 2008 ⁽⁴⁾ : 4/204 – 2% (Trung Quốc).
 - ▶ Hiroyuki Tomiyama và cs., 2008 ⁽⁵⁾ :1,2% (Nhật Bản).

ĐỘT BIẾN LRRK2 *(unpublished data)*

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân mang biến thể gene *LRRK2*

	T. Pulkes và cs. ⁸	J. Cai và cs. ¹²	A.Bouhouche và cs. ⁹	C. Wang và cs. ¹⁴	R. Kaiyrzhano v và cs. ¹⁵	Y. Zheng và cs. ¹⁶	A.Orr- Urtreger và cs. ¹⁰	I.Mata và cs. ¹⁷
Năm	2014	2013	2017	2014	2020	2015	2007	2011
Tuổi khởi phát trung bình	56,0 ± 13,0	55.6 ± 10.7	52,15 (p=0,027)	57,96 p<0,001	55,06 (p=0,01)	55,51 (p=0,07)	56,9 (p=0,13)	62
Dân số nghiên cứu	Thái Lan	Trung Quốc	Ma Rốc	Trung Quốc	Kazakhstan	Trung Quốc	Do Thái	Mỹ Latinh
Biến thể	R1628P	R1628P	<i>LRRK2</i>	<i>LRRK2</i>	<i>LRRK2</i>	<i>LRRK2</i>	G2019S	<i>LRRK2</i>

ĐỘT BIẾN LRRK2 *(unpublished data)*

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân mang biến thể gene *LRRK2*

	Tổng (n=153)			EOPD (n=55)			LOPD (n=98)		
	R1628P (n=13)	Không ^(*)	p	R1628P (n=9)	Không ^(*)	p	R1628P (n=4)	Không ^(*)	p
Tuổi khởi phát	46,39 ± 9,75	54,59 ± 9,88	0,005	41 ± 5,29	43,41 ± 6,18	0,18	58,50 ± 4,80	60,06 ± 5,94	0,69
Thời gian bị bệnh	4,38 ± 4,47	4,56 ± 4,12	0,53	2,76 ± 3,35	5,66 ± 5,27	0,04	8,00 ± 4,90	4,02 ± 3,32	0,08

Haugarvoll K. và cs., 2009⁽⁵⁾ :

- ▶ Đột biến *LRRK2* liên quan LOPD.
- ▶ R1628P thường không liên quan đến nguy cơ EOPD.

208 BN PD, 140 BN không mang ĐB trên bảng gene khảo sát

(*) Không: Không mang đột biến

(1) Student

(2) Mann-Whitney

ĐỘT BIẾN LRRK2 *(unpublished data)*

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân mang biến thể trên gene *LRRK2*

Điểm MDS – UPDRS

	Tổng (153)			EOPD (55)			LOPD (98)		
	R1628P	Không ^(*)	p	R1628P	Không ^(*)	p	R1628P	Không ^(*)	p
Phần I	6,54 ± 4,77	7,98 ± 4,95	0,30 ⁽¹⁾	4,67 ± 3,12	7,98 ± 4,78	0,02 ⁽¹⁾	10,75 ± 5,56	7,98 ± 5,06	0,28 ⁽¹⁾
Phần II	9,85 ± 8,88	10,09 ± 6,12	0,41 ⁽¹⁾	5,89 ± 2,80	10,67 ± 5,75	0,01 ⁽²⁾	18,75 ± 11,90	9,81 ± 6,31	0,1 ⁽¹⁾
Phần III	27 ± 15,44	29,91 ± 13,76	0,31 ⁽¹⁾	20,11 ± 7,41	31,39 ± 13,20	0,02 ⁽²⁾	42,50 ± 18,57	29,18 ± 14,04	0,11 ⁽¹⁾
Phần IV	2,46 ± 3,53	1,97 ± 3,04	0,61 ⁽¹⁾	1,22 ± 2,11	2,83 ± 3,29	0,17 ⁽¹⁾	5,25 ± 4,79	1,55 ± 2,84	0,04 ⁽¹⁾

208 BN PD, 140 BN không mang ĐB trên
bảng gene khảo sát

(*) Không: Không mang đột biến

(1) Mann-Whitney

(2) Student



ĐỘT BIẾN LRRK2 *(unpublished data)*

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân mang biến thể gene *LRRK2*

	Nghiên cứu này	Jiangping Cai và cs. ¹²	N. Fatma và cs. ¹³	Chaodong Wang và cs. ¹⁴
Năm	2023	2013	2014	2014
Điểm MDS – UPDRS	6,54 / 9,85 / 27 / 2,46	2,86 / 19,1 / 22,8 / 2,76	- / 11,17 / 27,47 / 1,31	1,9 / 9,9 / 22,53 / -
Biến thể	R1628P	R1628P	G2019S	G2019S
Dân số	Việt Nam	Trung Quốc	Tunisia	Trung Quốc

- Tuy khởi phát **sớm hơn** nhưng các vấn đề về VĐ **ít hơn** so với phân nhóm không mang đột biến.

- Li Shu và cs., 2018⁽¹²⁾* : không có sự khác biệt giữa có và không có đột biến
- Fatma Nabli và cs., 2014⁽¹³⁾* :
 - ▶ Phần I, II, III: không có sự khác biệt.
 - ▶ Phần IV: có sự khác biệt ($p=0,003$).

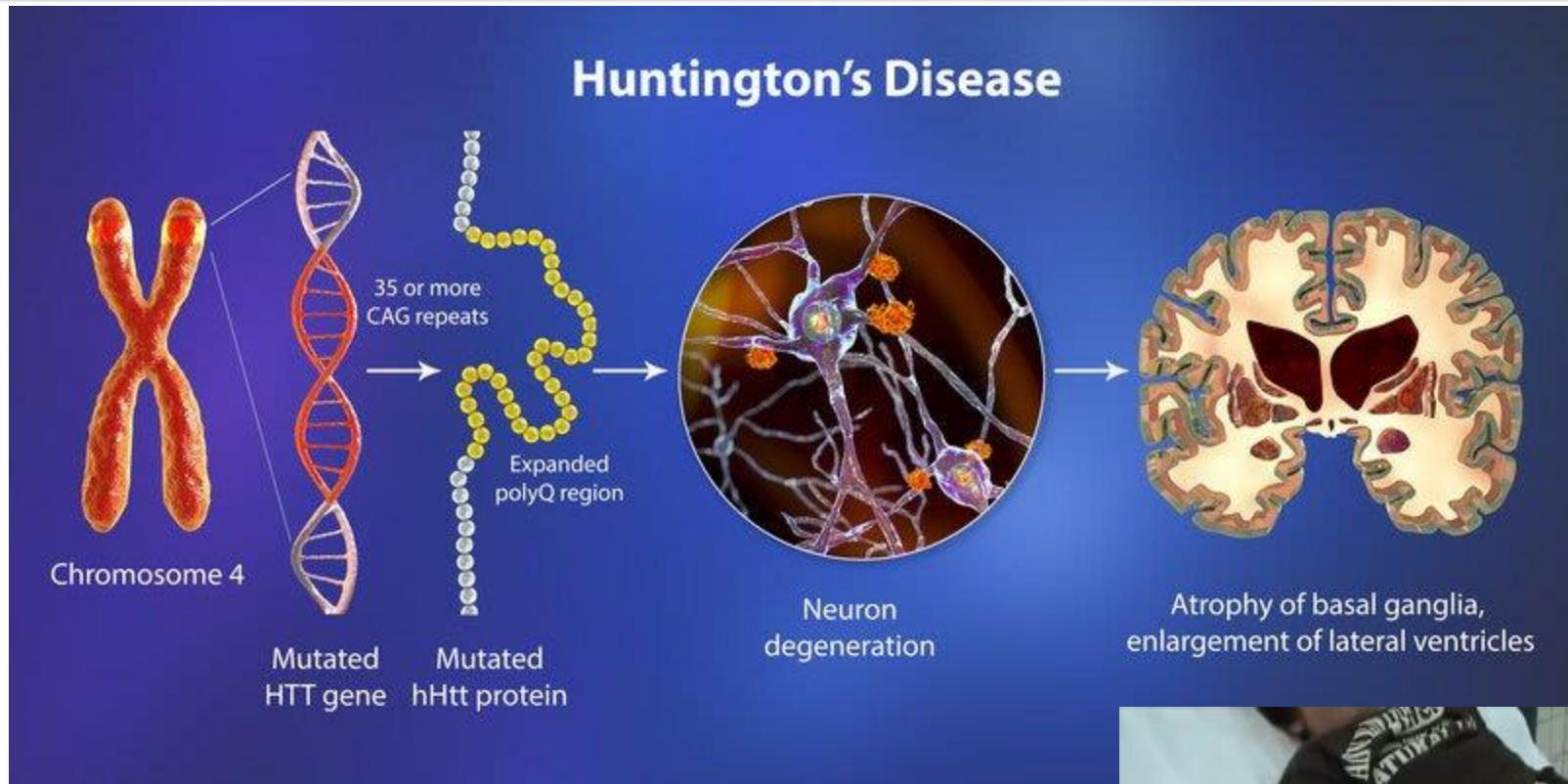
3.3. Khảo sát đoạn lặp

≥ 30 bệnh lý liên quan đến lặp các đoạn trình tự
(thường lặp 3 nucleotide)

Phần lớn đều có triệu chứng thần kinh

Các đoạn lặp có xu hướng \uparrow qua các thế hệ \rightarrow
độ nặng của bệnh

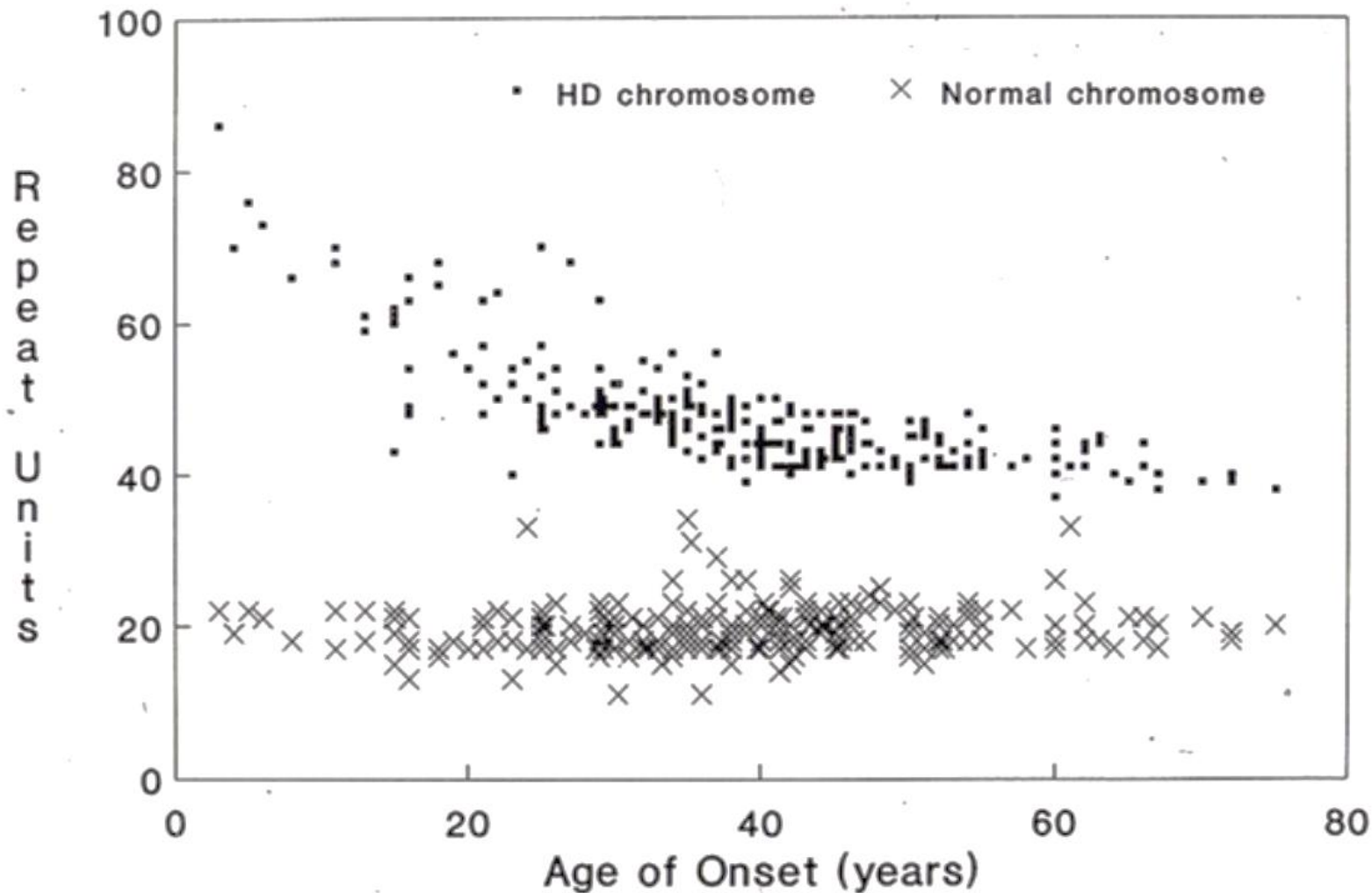
Bệnh Huntington



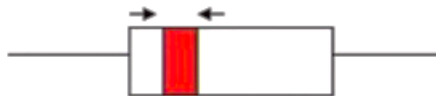
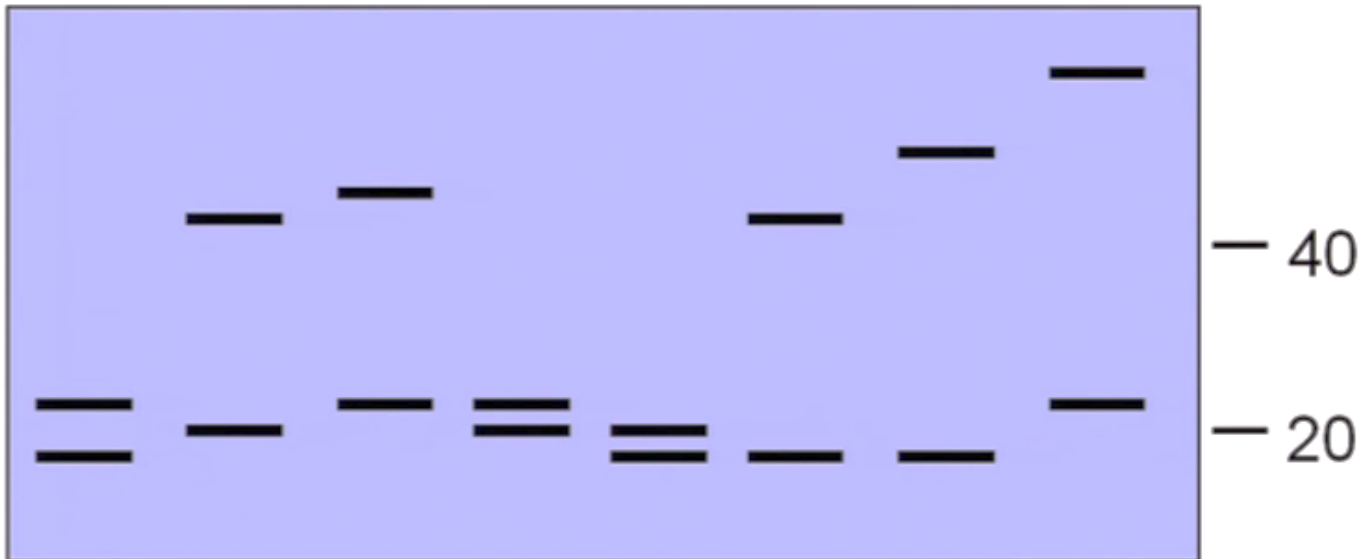
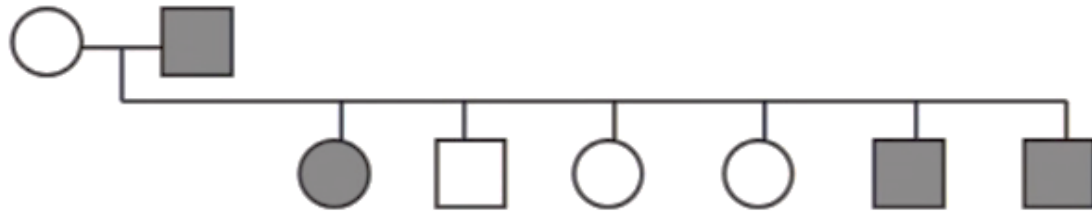
- DT trội NST thường
- Múa giật, RL tâm thần, giảm nhận thức



Mối liên quan giữa chiều dài đoạn lặp và tuổi khởi phát



Phân tích đoạn lặp bằng PCR



Huntington – điều trị

Overview of cur

SILENCING FAULTS

The production of faulty proteins can be blocked by silencing the mutant gene



Genetic mo

DNA coding for short interfering RNA (siRNA) is added to genome

▶ Mitochondrial function and biogenesis



Dep

▶ Inhibition of aggregation



Func
spe

siRNA joins with proteins to form silencing complex

▶ BDNF levels modulation



▶ Synaptic modulation

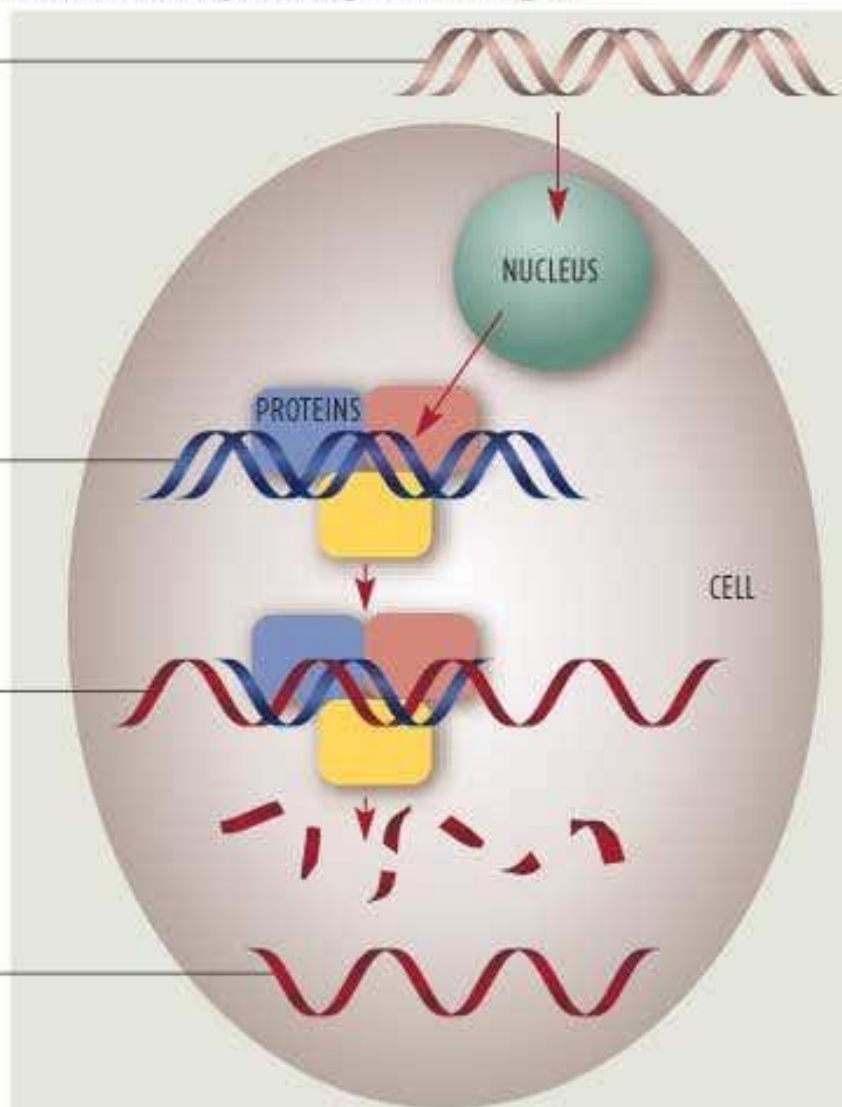


▶ Dopamine and glutam



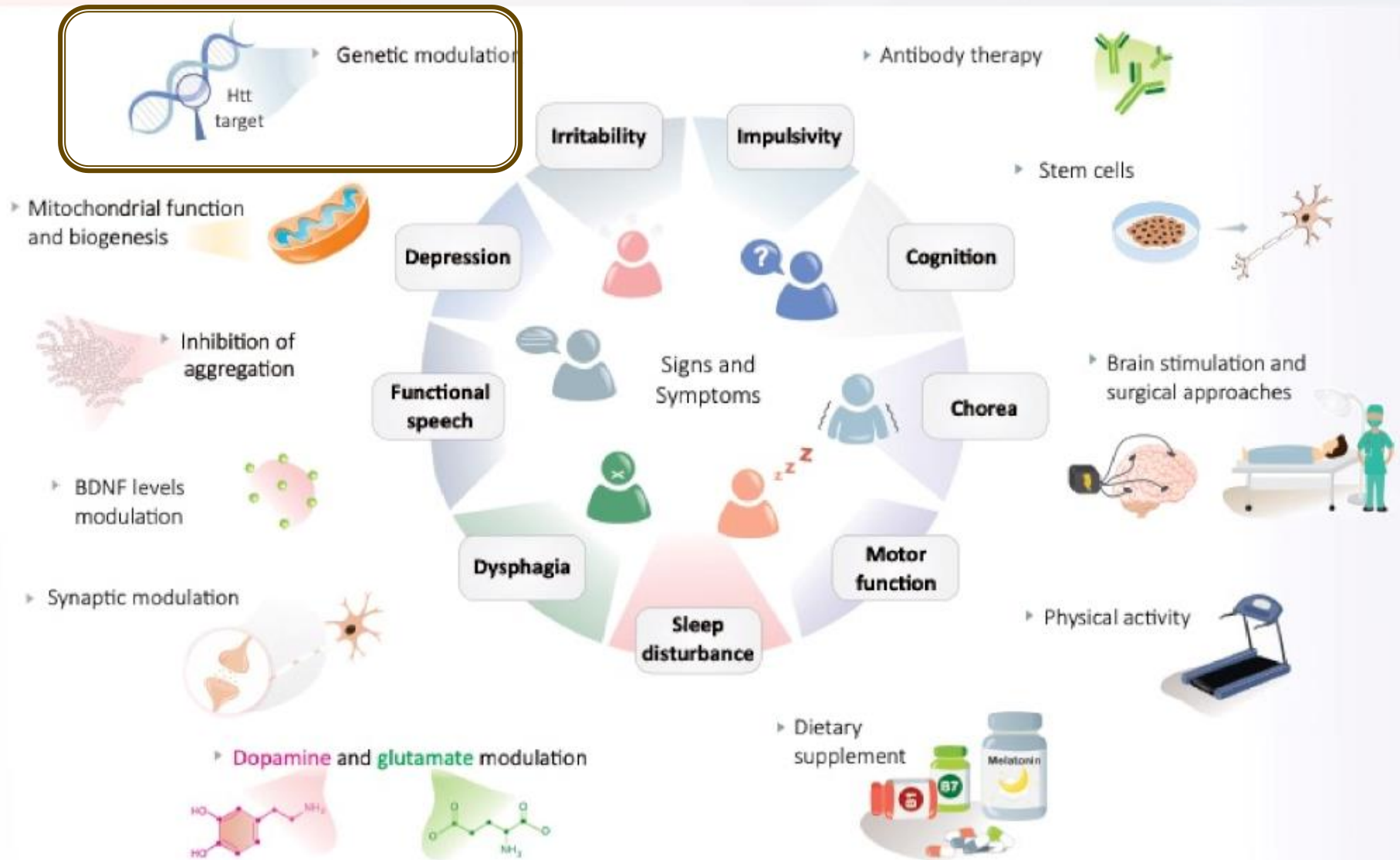
The silencing complex binds to RNA copies of the faulty gene and destroys them

RNA copies of normal gene are left untouched



Huntington – điều trị

Overview of current clinical trials for Huntington's disease





Thách thức

- GWAS có thể phát hiện tình cờ các đột biến không nằm trong mục tiêu khảo sát
 - Có thể liên quan đến vấn đề chẩn đoán, điều trị (ĐB ung thư vú, ung thư đại tràng ...)
- ACMG công bố danh sách 56 gen nếu ghi nhận ĐB cần được thông tin cho BN (2-3% trường hợp)

KẾT LUẬN



Khảo sát di truyền

- ngày càng phát triển mạnh mẽ, được sử dụng như 1 công cụ chẩn đoán
- Cho phép chẩn đoán toàn diện các bệnh lý thần kinh di truyền → quan trọng trong quản lý, điều trị BN
- Chẩn đoán / Phát hiện sớm nên đặc biệt cần trọng
- Phát hiện ngẫu nhiên: cần có chiến lược theo dõi, tư vấn phù hợp