


# BÙI THẾ HÙNG


**Giáo sư**

Cố vấn cao cấp – Chuyên gia di truyền học lâm sàng  
Khoa Y học Phân tử -  
Đơn vị Di truyền học lâm sàng và Trung tâm Y học bào thai  
Viện trường Đại học Karolinska – Stockholm - Thụy Điển

**HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA**  
 VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG  
 TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015



## NHIỄM SẮC THỂ ĐỒ SO VỚI NHIỄM SẮC THỂ ĐỒ PHÂN TỬ BẰNG MICROARRAY TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH: NHỮNG ĐIỂM CỘNG THÊM?

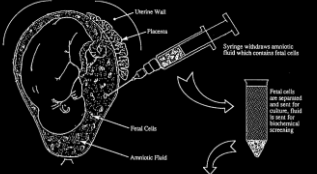


The-Hung Bui, MD  
Khoa Di truyền lâm sàng  
& Trung tâm y học bào thai  
Viện Karolinska &  
Bệnh viện Đại học Karolinska  
Stockholm, Thụy Điển

2

## CHẨN ĐOÁN THAI XÂM LẤN

1970




Chorion Villi  
Placenta  
Fetal Cells  
Amniotic Fluid

CVS: with least invasive, fluid which contains fetal cells.

Fetal cells are grown in fibroblast monolayers, stained with Giemsa for chromosomal analysis, and then banded for analysis.

**Chọc ối từ thai 15 tuần**

1983



**STGN**  
ngã bụng

**STGN** thai 10-13 tuần

3

## NHIỄM SẮC THỂ (NST) ĐỒ TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH

- Phương pháp tiêu chuẩn trong chẩn đoán di truyền tế bào trước và sau sinh cho tới gần đây
- Hạn chế trong giai đoạn trước sinh:
  - Cần nuôi cấy tế bào, thời gian trả kết quả từ 10-14 ngày
  - Phụ thuộc: Độ phân giải kính hiển vi quang học và kỹ thuật nhuộm băng NST, kích thước băng xám khoảng 5-10 Mb
  - Mất nhiều thời gian đào tạo



4

## GIẢI TRÌNH TỰ BỘ GEN NGƯỜI TRONG MỘT THẬP KỶ

- Bản đồ đầy đủ về trình tự bộ gen người
- Giúp phát triển các kỹ thuật sinh học phân tử: FISH, QF-PCR, MLPA và các kỹ thuật array toàn bộ bộ gen
  - aCGH xác định chính xác số lượng bản sao ở độ phân giải rất cao
  - NIPT



5

## PHÁT HIỆN LỆCH BỘI NHANH (RAD)

### FISH gián kỳ (Interphase FISH)

- 19 nghiên cứu (1998-2006)
- Các bộ kit thương mại
- Độ nhạy và độ đặc hiệu 100% trong vài nghiên cứu lớn
- Kết quả sau 1-2 ngày làm việc
- Tổn công lao động, cần kiểm tra 50-100 tế bào gián kỳ
- Tổn kém

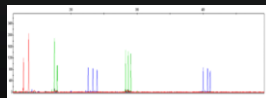
Shaffer &amp; Bui Am J Med Genet 2007

6

## PHÁT HIỆN LỆCH BỘI NHANH (RAD)

### PCR huỳnh quang định lượng (QF-PCR)

- Dựa vào khuếch đại các đoạn DNA ngắn đa hình lặp lại (short tandem repeats)
- Ít tổn kém so với FISH và MLPA
- Phân tích lượng lớn
- Cần phân tích nhiều marker để cho thông tin kết quả
- Cần tối ưu hoá phản ứng PCR đa mồi
- Có sẵn các bộ kit thương mại



Shaffer &amp; Bui Am J Med Genet 2007

7

## ĐỘ NHẠY CỦA QF-PCR

- Shaffer & Bui Am J Med Genet 2007
- Phân tích 17 nghiên cứu
- N = 41 946
  - Độ nhạy 99.3 %
  - Độ nhạy đạt 100 % ở 3 trung tâm nghiên cứu nhiều kinh nghiệm nhất [Barcelona, London, Stockholm]
  - Dương tính giả 0%

8

### ACGH: MẮT ĐOẠN 8P23.1

Reference DNA Patient DNA  
Mix  
Hybridize DNA to microarray  
Analyze fluorescence ratio

PS/Ref ratio >1 Duplication  
PS/Ref ratio <1 Deletion

8p23.1 deletion

### CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN

Genomic disorder  
Contiguous gene syndromes  
Mendelian traits  
Chromosome rearrangements

Size of DNA rearrangement  
10<sup>2</sup> 10<sup>4</sup> 10<sup>5</sup> 10<sup>6</sup> 10<sup>7</sup> 10<sup>8</sup> bp  
Human genome

TRENDS in Genetics

**CRYPTIC DELETIONS AND DUPLICATIONS**  
**PHENOTYPIC CONSEQUENCES**  
MENDELIAN DISEASES  
CHROMOSOMAL DISORDERS  
CONTIGUOUS GENE SYNDROMES

### CÁC BIẾN THỂ BÌNH THƯỜNG

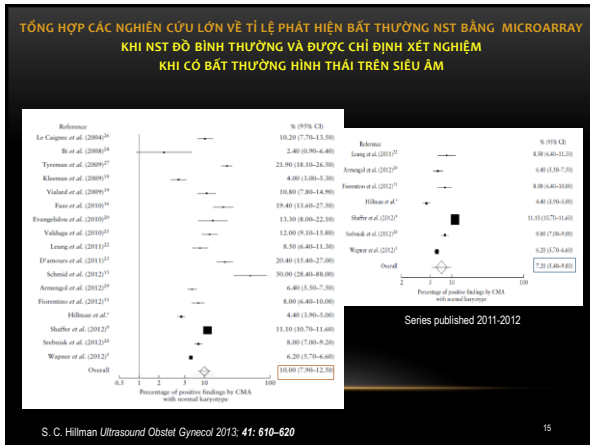
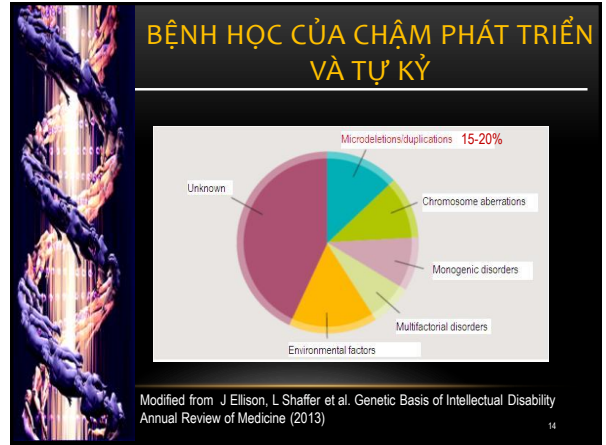
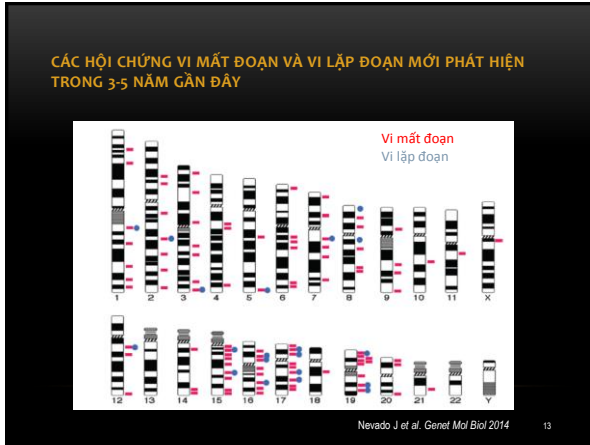
Màu xanh = mất đoạn/lặp đoạn  
Màu lục = lặp phân khúc (segment) NST  
Màu đỏ = đảo đoạn

### SỰ GIA TĂNG CÁC CÔNG BỐ VỀ CÁC BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN MỚI ĐẾN 2012

Các báo cáo đã xuất bản  
• Đầu tiên vào năm 2004

Lược đồ tổng quan các vùng vi mất đoạn và vi lặp đoạn được báo cáo 2 lần trở lên

Anja Weise et al. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 60:5: 346-358, 2012



- ### ARRAY-CGH: BẮT LỢI
- Độ phân giải cao cho phép phát hiện những biến đổi di truyền rất nhỏ, bao gồm cả các biến thể bình thường, gây phức tạp cho việc diễn giải ảnh hưởng đến các dấu hiệu lâm sàng: các biến thể không xác định có dấu hiệu lâm sàng (Variants of uncertain clinical significance (VOUS))
  - Không phát hiện các chuyển đoạn cân bằng
  - Không lập bản đồ về cơ thể
  - Tốn kém
- 16

## ARRAY-COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDISATION

- Cho phép tầm soát toàn bộ gen
- Không cần NST kỳ giữa
- Độ phân giải cao, phát hiện vi mất đoạn/nhân đoạn, tăng 7-10% hiệu suất chẩn đoán so với NST đồ