

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ KỸ THUẬT CỦA XÉT NGHIỆM PGT-M CHO CÁC BỆNH ĐƠN GENE BẰNG BỘ KIT TỰ PHÁT TRIỂN

Bùi Thị Phương Hoa^{1,2}, Phạm Đình Minh³*

Vũ Thu Hương³, Phạm Văn Hưởng¹, Nguyễn Thành Trung¹

Nguyễn Thị Thanh Hải¹, Nguyễn Thị Huyền Trang^{1,4}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá bước đầu hiệu quả kỹ thuật và giá trị lâm sàng của quy trình xét nghiệm di truyền tiền làm tổ cho bệnh đơn gene (preimplantation genetic testing for monogenic disorders - PGT-M), sử dụng bộ kit Eurofins trong thực hành thụ tinh trong ống nghiệm (IVF). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu trên 32 cặp vợ chồng có chỉ định PGT-M, quy trình sử dụng bộ kit tự phát triển (Eurofins) tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội. **Kết quả:** Trong 163 phôi nang được sinh thiết, 37 phôi (22,7%) mang đột biến bệnh lý, 118 phôi (72,4%) đủ điều kiện chuyển, 3 phôi (1,8%) thất bại khuếch đại và 5 phôi (3,1%) không có kết luận. Tỷ lệ xét nghiệm thành công đạt 95,1% và tỷ lệ báo cáo là 96,9%. Tổng cộng 28 bệnh nhân thực hiện 40 chu kỳ chuyển phôi, với tỷ lệ có thai lâm sàng đạt 72,5%, tỷ lệ thai tiến triển là 65,0% và tỷ lệ trẻ sinh sống là 62,5%. Dữ liệu theo dõi trước sinh và sau sinh ở 9 trường hợp đều phù hợp với chẩn đoán PGT-M. **Kết luận:** Kết quả bước đầu cho thấy quy trình xét nghiệm PGT-M sử dụng bộ kit Eurofins có độ ổn định kỹ thuật tốt và mang lại kết cục lâm sàng thuận lợi trong thực hành IVF thường quy.

Từ khóa: Xét nghiệm di truyền tiền làm tổ; Bệnh đơn gene; Giải trình tự thế hệ mới; Haplotype.

¹Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Thái Bình

³Công ty Cổ phần Dịch vụ Phân tích Di truyền Eurofins

⁴Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Bùi Thị Phương Hoa (nckh@afhanoi.com)

Ngày nhận bài: 26/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 23/6/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i8.2029>

PRELIMINARY EVALUATION OF THE TECHNICAL PERFORMANCE OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR MONOGENIC DISORDERS USING A SELF-DEVELOPED KIT

Abstract

Objectives: To preliminarily evaluate the technical performance and clinical value of preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) using a Eurofins -Gentis self-developed kit in routine in vitro fertilization (IVF) practice at Hanoi Andrology and Fertility Hospital. **Methods:** This retrospective cross-sectional study included 32 couples with indications for PGT-M using the Eurofins -Gentis kit. **Results:** Among 163 biopsied blastocysts, 37 embryos (22.7%) carried pathogenic variants, 118 embryos (72.4%) were suitable for transfer, 3 embryos (1.8%) showed amplification failure, and 5 embryos (3.1%) yielded inconclusive results. The amplification success rate was 95.1%, and the diagnostic reporting rate was 96.9%. A total of 40 frozen embryo transfer cycles were performed in 28 patients, resulting in a clinical pregnancy rate of 72.5%, an ongoing pregnancy rate of 65.0%, and a live birth rate of 62.5%. In nine cases with available prenatal or postnatal confirmation, all PGT-M results were fully concordant. **Conclusion:** These preliminary findings indicate that the PGT-M workflow using the Eurofins kit demonstrates good technical robustness and favorable clinical outcomes in routine IVF practice.

Keywords: Preimplantation genetic testing; Monogenic disorders; Next-generation sequencing; Haplotype.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm di truyền tiền làm tổ đối với bệnh đơn gene đóng vai trò quan trọng trong hỗ trợ sinh sản hiện đại, cho phép phát hiện và loại trừ các phôi mang đột biến gây bệnh trước khi chuyển vào buồng tử cung, nâng cao

hiệu quả thụ tinh trong ống nghiệm và giảm gánh nặng bệnh tật di truyền [1, 2]. Tại Việt Nam, PGT-M bắt đầu được triển khai trong khoảng hơn 10 năm trở lại đây. Tuy nhiên, phần lớn các trung tâm IVF tại Việt Nam hiện vẫn phụ thuộc vào các bộ kit thương mại nhập khẩu với chi

phí cao, thời gian cung ứng kéo dài và khả năng tùy biến hạn chế theo đặc điểm di truyền của từng bệnh nhân. Bộ kit PGT-M Eurofins được phát triển dựa trên nền tảng kết hợp khuếch đại gene đa mồi và phân tích haplotype bằng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS), hệ thống marker được thiết kế đặc hiệu cho từng bệnh, kết hợp phân tích liên kết di truyền theo từng gia đình nhằm xác định chính xác trạng thái mang đột biến của phôi, giảm nguy cơ ADO (Allele dropout - hiện tượng mất/lệch alen) và sai phân loại do tái tổ hợp. Quy trình tối ưu hóa cho phép tích hợp đồng thời phân tích đột biến trực tiếp và haplotype trong một quy trình thống nhất. Các dữ liệu lâm sàng về hiệu quả và độ tin cậy của bộ kit này trong thực hành PGT-M hiện chưa được kiểm chứng rộng rãi và cập nhật. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá bước đầu hiệu quả kỹ thuật và giá trị lâm sàng của xét nghiệm PGT-M sử dụng bộ kit tự phát triển (Eurofins) trong chẩn đoán các bệnh đơn gene tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 32 cặp vợ chồng tham gia thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội, có mang gene bệnh/mắc bệnh di truyền đơn gene và được chỉ định PGT-M.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Có chỉ định PGT-M do: (i) Tiền sử sinh con hoặc thai kỳ mắc bệnh di truyền đơn gene đã được xác định; (ii) cả hai vợ chồng mang biến thể gây bệnh của cùng một gene hoặc (iii) mang đột biến gây bệnh. Có hồ sơ di truyền đầy đủ để phân tích haplotype (bao gồm mẫu cha, mẹ và ít nhất một người thân bậc một của người mang biến thể). Thực hiện IVF và sinh thiết phôi tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội; mẫu được phân tích di truyền bằng bộ kit PGT-M nội địa do phòng xét nghiệm Eurofins phát triển.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp không có đủ mẫu di truyền để xây dựng haplotype hoặc không hoàn thành quy trình IVF/PGT-M.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 01/2020 - 5/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu.

** Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Tất cả các phôi nang được sinh thiết từ các chu kỳ IVF có chỉ định PGT-M, phân tích bằng bộ kit PGT-M Eurofins. Bộ kit này sử dụng hơn 2.000 đa hình đơn nucleotide (single nucleotide polymorphism - SNP) nằm về hai phía của các gene phân tích, được lựa chọn phù hợp với quần thể người Việt Nam. Các SNP mục tiêu này được khuếch đại và giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq 550 của Illumina. Dữ liệu giải trình tự được phân tích bằng phần mềm tin sinh chuyên dụng, từ đó phát hiện các SNP có ý nghĩa cho phân tích di truyền liên kết và báo cáo kết quả.

** Quy trình thu thập thông tin:* (i) Xác định các cặp vợ chồng có chỉ định PGT-M (kèm theo kết quả xét nghiệm di truyền); tư vấn di truyền, thu thập hồ sơ và ký cam kết tham gia nghiên cứu. (ii) Thực hiện chu kỳ IVF và lấy mẫu. Mẫu sinh thiết, cùng với mẫu máu toàn phần của các thành viên trong gia đình, được chuyển đến phòng xét nghiệm Gentis-Eurofins để phân tích PGT-M. Các phôi không mang đột biến gene

đích được lựa chọn để chuyển phôi. (iii) Chuyển phôi và theo dõi. (iv) Đánh giá kết quả, ghi nhận các chỉ số lâm sàng; so sánh độ chính xác với kết quả đối chứng.

** Xử lý số liệu:* Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm STATA 18.0. Các biến được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$), tần suất và tỷ lệ %.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội (số 05/2022/BB-HĐKH-BVNH) và thực hiện theo đúng quy trình nghiên cứu khoa học của Bệnh viện. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 32 cặp vợ chồng liên quan tới 15 bệnh đơn gene, thực hiện 35 chu kỳ chọc hút noãn có chỉ định PGT-M. Tổng cộng 163 phôi nang được sinh thiết và phân tích. Tuổi trung bình của người mẹ là $31,6 \pm 3,7$, AMH trung bình là $4,36 \text{ ng/mL}$.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Bệnh đơn gene	Số cặp vợ chồng (n)	Số chu kỳ PGT-M (n)	Số phôi phân tích (n)
Hemophilia A	3	3	12
DMD	8	8	39
SMA	7	7	36
ARC	1	1	1
HLH	1	1	5
DCM	1	2	3
CNM	1	1	5
SMARD	2	3	9
CAH	2	2	11
ADPKD	1	2	16
aHUS	1	1	4
RTD	1	1	12
CTLN2	1	1	2
Thiếu men 5 - α reductase	1	1	3
OI	1	1	5
Tổng	32	35	163

(DMD: Teo cơ Duchenne; SMA: Teo cơ tủy; ARC: Hội chứng co cứng khớp bẩm sinh - Rối loạn chức năng thận - ứ mật; HLH: Hội chứng thực bào máu, CAH: Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh; DCM: Bệnh cơ tim giãn; CNM: Bệnh cơ tim bẩm sinh nhân trung tâm; SMARD: Teo cơ tủy kèm suy hô hấp; ADPKD: Thận đa nang di truyền trội; RTD: Loạn sản ống thận; CTLN2: Loạn sản ống thận; OI: Xương thủy tinh)

Tổng số các cặp vợ chồng chỉ thực hiện một chu kỳ IVF/PGT-M là 28/32 (87,5%). Bộ kit PGT-M đã được áp dụng thành công trên phổ bệnh đa dạng. Trong đó, phổ biến nhất là teo cơ Duchenne (8 ca) và teo cơ tủy (7 ca).

Bảng 2. Đặc điểm các bệnh đơn gene được xét nghiệm PGT-M.

Bệnh đơn gene	Tính di truyền	Loại đột biến
Hemophilia A	Lặn liên kết X	Đột biến điểm
DMD	Lặn liên kết X	Đột biến mất đoạn, lặp đoạn
SMA	Lặn NST thường	Đột biến mất đoạn
ARC	Lặn NST thường	Đột biến điểm
HLH	Lặn NST thường	Đột biến lặp đoạn
DCM	Trội NST thường	Đột biến mất đoạn
CNM	Lặn liên kết X	Đột biến điểm
SMARD	Lặn NST thường	Đột biến điểm
CAH	Lặn NST thường	Đột biến điểm, đột biến chuyển đoạn, đột biến mất đoạn
ADPKD	Trội NST thường	Đột biến mất đoạn
aHUS	Trội NST thường	Đột biến điểm
RTD	Lặn NST thường	Đột biến điểm
CTLN2	Lặn NST thường	Đột biến mất đoạn, đột biến điểm
Thiếu men 5- α reductase	Lặn NST thường	Đột biến điểm
OI	Lặn NST thường	Đột biến điểm

(DMD: Teo cơ Duchenne; SMA: Teo cơ tủy; ARC: Hội chứng cơ cứng khớp bẩm sinh - Rối loạn chức năng thận - ú mật; HLH: Hội chứng thực bào máu, CAH: Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh; DCM: Bệnh cơ tim giãn; CNM: Bệnh cơ tim bẩm sinh nhân trung tâm; SMARD: Teo cơ tủy kèm suy hô hấp; ADPKD: Thận đa nang di truyền trội; RTD: Loạn sản ống thận; CTLN2: Loạn sản ống thận; OI: Xương thủy tinh)

Bảng 2 cho thấy các bệnh đơn gene được thực hiện PGT-M bao gồm cả bệnh liên kết nhiễm sắc thể X, lặn và trội trên nhiễm sắc thể thường. Các loại đột biến được phát hiện đa dạng, đột biến điểm (thay thế, mất hoặc thêm base nhỏ), đột biến lặp đoạn nhỏ, đột biến mất đoạn nhỏ hoặc lớn, và đột biến phức hợp (chuyển đoạn gene *CYP21A2* trong bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh).

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm PGT-M trên từng bệnh (n = 163).

Kết quả PGT-M	Số phôi phân tích	Bình thường	Dị hợp	Đồng hợp/ bán HT/dị HP	Không có kết quả	Số phôi chuyển
Hemophilia	12	6	1	5	0	5
DMD	39	18	11	7	3	9
SMA	36	23		11	2	5
ARC	1	0	1	0	0	0
HLH	5	2	2	1	0	2
DCM	3	2	0	0	0	1
CNM	5	1	2	1	1	1
SMARD	9	1	5	3	0	3
CAH	11	3	5	3	0	2
ADPKD	16	6	9	0	1	3
aHUS	4	2	2	0	0	1
RTD	12	1	7	3	1	1
CTLN2	2	0	2	0	0	1
Thiếu men 5- α reductase	3	1	2	0	0	1
OI	5	1	1	3	0	1

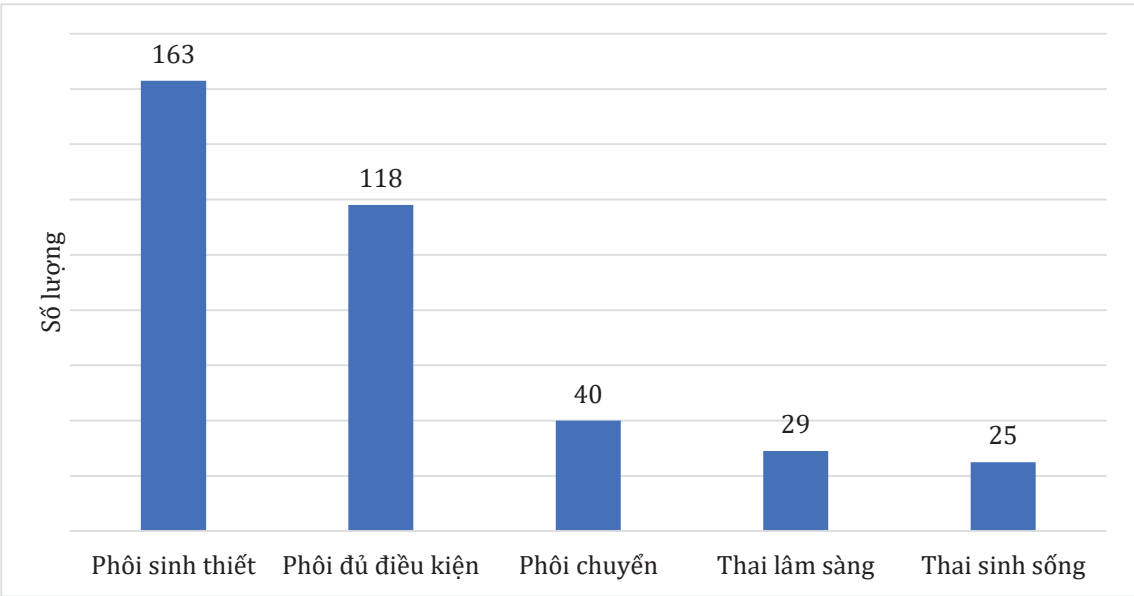
(DMD: Teo cơ Duchenne; SMA: Teo cơ tủy; ARC: Hội chứng cơ cứng khớp bẩm sinh - Rối loạn chức năng thận - ú mật; HLH: Hội chứng thực bào máu, CAH: Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh; DCM: Bệnh cơ tim giãn; CNM: Bệnh cơ tim bẩm sinh nhân trung tâm; SMARD: Teo cơ tủy kèm suy hô hấp; ADPKD: Thận đa nang di truyền trội; RTD: Loạn sản ống thận; CTLN2: Loạn sản ống thận; OI: Xương thủy tinh; HT: Hợp tử; HP: Hợp phức)

Số phôi được phân tích trong mỗi chu kỳ dao động từ 1 - 10 phôi. Các gia đình đều có phôi đủ điều kiện để chuyển.

Bảng 4. Hiệu quả phân tích PGT-M (n = 163).

Kết quả phân tích	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phôi mắc bệnh	37/163	22,7
Phôi đủ điều kiện chuyển	118/163	72,4
Phôi có kết luận xác định	155	95,1
Thất bại khuếch đại DNA	3/163	1,8
Phôi khuếch đại DNA thành công	160	98,2
Không kết luận do ADO	5/163	3,1
Tỷ lệ chẩn đoán thành công	155/163	95,1
Tỷ lệ có thể báo cáo kết quả	155/160	96,9

Tỷ lệ chẩn đoán thành công đạt 95,1% (155/163), tỷ lệ có thể báo cáo kết quả là 96,9% (155/160).



Hình 1. Kết quả xét nghiệm và chuyển phôi (PGT-M).

Tổng cộng 118 phôi bình thường/dị hợp tử mang gene được lựa chọn để chuyển. Có 28 bệnh nhân tiến hành 40 lần chuyển phôi. Tỷ lệ có thai lâm sàng là 72,5% (29/40). Tỷ lệ sinh sống là 62,5% (25/40).

Xác nhận chẩn đoán di truyền: Có 9 trường hợp mang thai được thực hiện chẩn đoán xác nhận bằng chọc ối/phân tích sau sinh. Tất cả các trường hợp đều cho kết quả phù hợp với xét nghiệm phôi ban đầu, độ chính xác 100% trong nhóm được xác nhận.

BÀN LUẬN

Kết quả cho thấy quy trình xét nghiệm PGT-M có tính khả thi cao với tỷ lệ khuếch đại DNA và tỷ lệ chẩn đoán thành công ở mức tốt, đồng thời ghi nhận kết cục lâm sàng thuận lợi sau chuyển phôi. PGT-M là xét nghiệm phát hiện biến thể gây bệnh đã biết ở các rối loạn đơn gene, thường kết hợp phân tích liên kết biến thể gây bệnh với SNP lân cận để giảm rủi ro tình trạng ADO, tái tổ hợp và nhiễm mẫu. Đây là chiến lược cốt lõi được ESHRE/ASRM khuyến nghị trong thực hành [1, 2]. Bộ kit tự phát triển sử dụng NGS mục tiêu cho > 100 gene bệnh, phát hiện trực tiếp biến thể kết hợp haplotyping từ dữ liệu SNP của gia đình để đưa ra kết luận. Đây là cách tiếp cận tương tự các nền tảng NGS-haplotype/karyomapping đã được báo cáo là hiệu quả, chính xác và có thể tích hợp với đánh giá lệch bội (PGT-A) trên cùng mẫu tế bào lá nuôi [2, 3]. Chúng tôi thu được tỷ lệ chẩn đoán thành công đạt 95,1% và tỷ lệ báo cáo kết quả là 96,9%, phản ánh độ ổn định và độ tin cậy kỹ thuật cao của bộ kit PGT-M phát triển tại Eurofins. Trong

các trường hợp xác nhận di truyền bằng chọc ối hoặc xét nghiệm sau sinh, kết quả hoàn toàn phù hợp với dữ liệu xét nghiệm phôi ban đầu (độ chính xác là 100%). Ở các ứng dụng NGS-haplotype cụ thể, tỷ lệ mẫu có kết luận thường đạt khoảng 93 - 95% tùy bệnh và labo [4]. Theo ESHRE, tỷ lệ sai chẩn đoán được báo cáo là rất thấp (< 0,1%) [2]. Tỷ lệ thất bại khuếch đại (1,8%) và ADO (3,1%) trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp các chuẩn mốc được khuyến nghị [2]. Một nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy khi sinh thiết TE 5 - 7 tế bào ở phôi ngày 5, ADO khoảng 5% trong khi ở phôi ngày 3 là xấp xỉ 25% [5]. Tối ưu WGA, thiết kế SNP/haplotype và kiểm soát nhiễm trong quy trình của chúng tôi đang hiệu quả phù hợp mục tiêu chuyên môn ADO mỗi locus < 5% hoặc $\approx 0 - 8\%$ trong các thí nghiệm đơn bào trước [6]. Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ có thai lâm sàng đạt 72,5% và tỷ lệ thai sinh sống đạt 62,5% ở 40 lần chuyển phôi. Tỷ lệ sảy thai lâm sàng và lưu thai sớm lần lượt là 5,0% (2/40 trường hợp) và 5,0% (2/40 trường hợp). Các tỷ lệ này cao hơn so với các báo cáo tổng quan hệ thống về chu kỳ PGT-M không kèm PGT-A. Cụ thể, tỷ lệ thai lâm sàng đạt 32,5% và tỷ lệ sinh con đạt 28,1% tính theo chu kỳ. Theo số lần chuyển phôi, tỷ lệ này lần lượt là 21,2% và 18,6%; nhóm có PGT-A, mức trung bình theo lần chuyển phôi (37,0% và 31,8%) thấp hơn kết quả của chúng tôi [7].

Poulton và CS ghi nhận tỷ lệ sinh sống theo lần chuyển phôi đạt 44,8%, cao hơn số trường hợp thực hiện IVF chung của trung tâm đã hỗ trợ, PGT-M có thể đem lại kết cục thuận lợi hơn ở một số bối cảnh thực hành [8]. Tính khả thi kỹ thuật của bộ kit và lợi ích thực tế khi ứng dụng bộ kit này trong lựa chọn phôi không mang bệnh đơn gene, góp phần cải thiện tỷ lệ thành công IVF tại cơ sở thực hành.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu cho thấy quy trình xét nghiệm PGT-M sử dụng bộ kit Eurofins có tính khả thi cao trong thực hành IVF, với tỷ lệ khuếch đại DNA và tỷ lệ chẩn đoán thành công ở mức tốt. Kết cục lâm sàng sau chuyển phôi ghi nhận tỷ lệ thai lâm sàng và sinh sống ở mức khả quan.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn BSCKI Hồ Văn Thắng đã hỗ trợ thu thập số liệu và tham gia triển khai nghiên cứu. Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và gia đình đã đồng ý tham gia nghiên cứu, tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu thập dữ liệu và theo dõi kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee, P. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: A committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2023; 120:61-71.

2. ESHRE PGT-M working Group. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Human reproduction open*. 2020.

3. Li Q, Mao Y, Li S, Du H, et al. Haplotyping by linked-read sequencing (HLRS) of the genetic disease carriers for preimplantation genetic testing without a proband or relatives. *BMC medical genomics*. 2020; 13:117.

4. Chamayou S, Sicali M, Lombardo D, et al. Universal strategy for preimplantation genetic testing for cystic fibrosis based on next generation sequencing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020; 37:213-222.

5. Unsal E, Aktuna S, Aydin M, et al. Improved IVF success of combined PGT-M and PGT-A applications *Reproductive BioMedicine Online*. 2019; 39:e69-e70.

6. Gigarel N, FN, Burlet P, Kerbrat V, et al. Preimplantation genetic diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Reprod Biomed Online*. 2008; 16:463.

7. Harris M. Systematic Review: Pregnancy and live birth rates after preimplantation genetic testing for monogenic conditions. *The ObG Project*. 2025.

8. Poulton A, MM, Hardy T, Lewis S, Hui L. Clinical outcomes following preimplantation genetic testing for monogenic conditions: A systematic review of observational studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 232:150-163.