

Phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây bệnh thận đa nang

Nguyễn Thị Việt Hà, Nguyễn Văn Phong, Trần Văn Khoa, Triệu Tiến Sang*

Bộ môn Sinh học và Di truyền Y học, Học viện Quân y

Ngày nhận bài 20/10/2022; ngày chuyển phản biện 25/10/2022; ngày nhận phản biện 15/11/2022; ngày chấp nhận đăng 18/11/2022

Tóm tắt:

Bệnh thận đa nang (Polycystic kidney disease - PKD) là một rối loạn di truyền, đặc trưng bởi sự hình thành và phát triển của nhiều u nang trong thận, kèm theo tăng dần kích thước của cả 2 thận gây suy giảm chức năng và tiến triển dẫn đến suy thận. PKD di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể (NST) thường (Autosomal dominant polycystic kidney disease - ADPKD) là rối loạn di truyền phổ biến nhất với tỷ lệ ước tính khoảng 1/500-1/1000 tại các nước phương Tây [1], gây ra do đột biến gen *PKD1* (MIM#601313) và *PKD2* (MIM#173910), trong đó 85% nguyên nhân là do đột biến gen *PKD1* [2]. Hiện nay, các phương pháp chẩn đoán đột biến gen *PKD1* còn hạn chế và gặp khó khăn ngay từ khâu khuếch đại vùng gen đột biến bởi kích thước gen *PKD1* lớn, có nhiều vị trí đột biến gen và có đến 6 vùng cấu trúc gen giả có độ tương đồng cao (97,7%) với trình tự từ 5'UTR cho đến exon 32 [3, 4]. Do đó, việc xây dựng phương pháp chẩn đoán mới có thể khắc phục những hạn chế của phương pháp truyền thống, với độ chính xác cao và ứng dụng rộng rãi cho nhiều loại đột biến là cần thiết. Mục tiêu nghiên cứu: Hoàn thiện kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 11 đối tượng là thành viên của một gia đình có người mắc PKD mang gen đột biến *PKD1*. Tiến hành thiết kế mỗi khuếch đại các trình tự lặp lại ngắn (STR) liên kết gen *PKD1* và phân tích di truyền liên kết đối với các thành viên khác trong gia đình người bệnh. Kết quả của phương pháp này được so sánh, đối chiếu với kết quả của phương pháp Touchdown-PCR và ARMS-PCR, sau đó đưa ra kỹ thuật hoàn thiện. Kết quả: Nghiên cứu đã hoàn thiện được kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD.

Từ khóa: các trình tự lặp lại ngắn, gen *PKD1*, phân tích di truyền liên kết.

Chỉ số phân loại: 3.1

Đặt vấn đề

PKD là một rối loạn di truyền, bệnh đặc trưng bởi sự hình thành và phát triển của nhiều u nang trong thận, kèm theo tăng dần kích thước của cả 2 thận gây suy giảm chức năng và tiến triển dẫn đến suy thận. Có 2 dạng khiếm khuyết di truyền khác nhau gây ra PKD đã được ghi nhận bao gồm: ADPKD - chiếm hầu hết các trường hợp PKD (khoảng 90% các trường hợp) và PKD di truyền lặn trên NST thường (ARPKD) - một dạng di truyền hiếm gặp, tỷ lệ mắc khoảng 1/10.000 [5].

ADPKD là rối loạn di truyền phổ biến nhất với tỷ lệ ước tính khoảng 1/500-1/1000 tại các nước phương Tây [1], gây ra do đột biến gen *PKD1* và *PKD2* [2], trong đó 85% nguyên nhân là do đột biến gen *PKD1*. Gen *PKD1* có kích thước 47,2 kb [3] gồm 46 exon, nằm trên NST số 16 (16p13.3) và chịu trách nhiệm mã hóa tổng hợp protein xuyên màng polycystin-1 (PC1). Bất kỳ đột biến nào xảy ra ở gen *PKD1* dẫn đến sự vắng mặt của protein PC1 sẽ gây nhiễu loạn nhiều con đường tín hiệu tế bào [6], do đó dẫn đến sự bất thường trong vận chuyển ion, tính phân cực, sự sinh sản và chết theo chu trình ở các tế bào biểu mô thận, cuối cùng hình thành các u nang tại thận. U nang ở những người bị PKD làm tăng kích thước thận và mất dần các cấu trúc bình thường, gây giảm chức năng thận và tiến triển thành suy thận [7].

Cho đến nay, việc chẩn đoán và điều trị PKD di truyền do đột biến gen *PKD1* vẫn còn nhiều hạn chế. Các phương pháp chẩn đoán phân tử bị giới hạn và khó khăn ngay từ khâu khuếch đại vùng gen đột biến bởi kích thước gen *PKD1* lớn, có nhiều vị trí đột biến trên toàn bộ gen và có đến 6 vùng cấu trúc gen giả trên NST 16 có độ tương đồng cao (97,7%) với trình tự từ 5'UTR cho đến exon 32 [3, 4]. Bên cạnh đó, các biện pháp điều trị chính vẫn là kiểm soát các biến chứng và điều trị thay thế thận, điều này sẽ để lại những gánh nặng kinh tế không nhỏ cho gia đình người bệnh và xã hội.

Phân tích di truyền liên kết sử dụng các STR là phương pháp chẩn đoán gián tiếp, có thể giúp phát hiện người mang gen đột biến thông qua khảo sát sự di truyền của các STR liên kết. Chúng là những trình tự có kích thước nhỏ dưới 1000 bp tạo nên bởi các trình tự lõi cấu tạo từ khoảng 2 đến 6 bp với số lần lặp khác nhau và mang tính đặc trưng cá thể. Phương pháp này thể hiện ưu điểm khi có thể áp dụng trên nhiều đột biến khác nhau của *PKD1* với giá thành rẻ, kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện. Với mong muốn có thể chẩn đoán bệnh sớm cho những cá nhân mang gen bệnh nhưng chưa có triệu chứng, giúp họ chuẩn bị tốt tâm lý cũng như có các biện pháp giúp trì hoãn suy thận giai đoạn cuối, đồng thời đưa ra phương pháp tiếp cận mới với tính ứng dụng rộng rãi và có thể khắc phục được những hạn chế trong chẩn đoán đột biến *PKD1*,

*Tác giả liên hệ: Email: trietusang83@yahoo.com.vn

Genetic analysis links the diagnosis of carriers of the *PKD1* mutation gene that causes polycystic kidney disease

Thi Viet Ha Nguyen, Van Phong Nguyen,
Van Khoa Tran, Tien Sang Trieu*

Department of Biology and Genetics,
Vietnam Military Medical University

Received 20 October 2022; accepted 18 November 2022

Abstract:

Polycystic kidney disease (PKD) is an inherited disorder characterised by the formation and growth of multiple cysts in the kidney, accompanied by a gradual increase in the size of both kidneys leading to impaired kidney function and renal failure. Autosomal dominant PKD is the most common genetic disorder with an estimated prevalence of 1/500-1/1000 in Western countries [1], caused by mutations in the *PKD1* (MIM#601313) and *PKD2* (MIM#173910), of which 85% of cases are caused by mutations in the *PKD1* gene [2]. Because of the *PKD1* gene's enormous size, numerous mutations, and up to 6 structural pseudogenes, which share a high degree of similarity sequences (97.7%) from the 5'UTR to exon 32 [3, 4], the methods for identifying *PKD1* mutations are currently restricted and challenging from amplifying the mutant gene area. Therefore, it is essential to create a novel diagnostic technique with high accuracy and broad applicability for various mutation types that may circumvent the shortcomings of the conventional method. Objective: To develop a genetic linkage analysis technique for detecting the person with *PKD1* mutation causing PKD. Materials and methods: 11 members were from a family with *PKD1* gene mutations causing PKD. Designed *PKD1* gene-linked STRs primers and conducted genetic linkage analysis with the family members. After comparing the outcomes of the technique with those of the Touchdown-PCR and ARMS-PCR methods, the complete technique is subsequently given. Results: Successfully developed the genetic linkage analysis technique for detecting the person with *PKD1* mutation causing PKD.

Keywords: genetic linkage analysis, *PKD1* gene, short tandem repeats (STR).

Classification number: 3.1

nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành với mục tiêu hoàn thiện kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là mẫu máu của các thành viên trong một gia đình có tiền sử PKD di truyền bao gồm: II-5, II-6, II-11, III-1, III-2, III-3, III-4, III-5, III-8, III-10 và III-11. Đối tượng III-5 đã được siêu âm thận và phát hiện thận hai bên có nhiều nang. Mẫu DNA của III-5 được đem giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để khảo sát đột biến của nhóm gen gây PKD di truyền và xác định được III-5 mang đột biến *PKD1* c.9859-9861delCTC. Ngoài ra, các đối tượng II-5 và II-11 cũng đã được chẩn đoán xác định mắc PKD (dựa vào tuổi và hình ảnh siêu âm [8]).

Phương pháp nghiên cứu

Kỹ thuật tách chiết và bảo quản DNA từ mẫu máu ngoại vi: Tiến hành tách chiết DNA tổng số bằng bộ kit QIAamp DNA Blood mini-Kit (Đức) cho các mẫu máu ngoại vi thu thập từ các đối tượng. Quy trình tách chiết được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ tinh sạch và nồng độ DNA sau tách chiết được đo bằng máy SpectraMax QuickDrop. DNA được pha loãng với nước deion để đạt nồng độ khoảng 20 ng/μl, độ tinh sạch A260/280 1,8-2,2, sau đó được bảo quản ở -20°C.

Phân tích di truyền liên kết:

Phản ứng PCR khuếch đại các STR: Sau khi lựa chọn các chỉ thị STR liên kết gen *PKD1* dùng cho phân tích di truyền liên kết, nhóm nghiên cứu tự thiết kế các cặp mồi bằng phần mềm Primer-BLAST để khuếch đại các STR. Nhiệt độ nóng chảy của các mồi trong khoảng 51,7-59,8°C, chúng khuếch đại cho các STR SM7, 16CA2.5, CW2 và D16S521, với kích thước mồi chỉ thị đa dạng tùy thuộc alen, lần lượt khoảng 90, 140, 120 và 170 bp (bảng 1).

Bảng 1. Trình tự mồi khuếch đại đoạn STR.

STR	Mồi	Trình tự
SM7	D16S283f	5'-/FAM/-ACATATGTAGTCTTCTGCAGG-3'
	D16S283r	5'-ACAAAGAGTGAATCTCTGACAG-3'
16CA2.5	D16S291f	5'-/FAM/-AAGGCTGGCAGAGGAGGTG-3'
	D16S291r	5'-CAGTTGTGTTTCCTAATCGGCG-3'
CW2	CW2f*	5'-GTCTTTCTAGGAATGAAATCAT-3'
	CW2r	5'-ATTGCAGCAAGACTCCATCT-3'
D16S521	D16S521f*	5'-GAGCGAGACTCCGTCTAAA-3'
	D16S521r	5'-CAGCAGCCTCAGGGTT-3'

*: trình tự gắn mồi huỳnh quang M13.

Mỗi ống phản ứng PCR để khuếch đại đoạn STR riêng có thể tích 12,5 μl, trong đó chứa 6,25 μl GoTaq Green Mastermix 2X, 2,75 μl nước, 0,5 μl mồi xuôi và ngược, 2,5 μl DNA mẫu. Thêm 0,5 μl mồi M13 vào riêng các ống phản ứng khuếch đại STR sử dụng mồi gắn M13.

Dựa vào nhiệt độ nóng chảy của các cặp mồi, phản ứng PCR được thực hiện với dải gradient nhiệt độ gần mỗi 52-62°C và dựa vào kết quả phản ứng này, nghiên cứu lựa chọn được 56,1°C làm nhiệt độ gần mỗi tối ưu nhất. Chu trình nhiệt khuếch đại các đoạn STR như sau: 95°C - 5 phút, 35 chu kỳ gồm 94°C - 30 giây, 56,1°C - 30 giây, 72°C - 45 giây và 72°C - 10 phút. Sau khi chạy phản ứng PCR, sản phẩm khuếch đại được điện di trên gel agarose 3%, kiểm tra trước khi tiến hành điện di mao quản (bảng 2).

Bảng 2. Thành phần phản ứng biến tính DNA trước khi điện di mao quản.

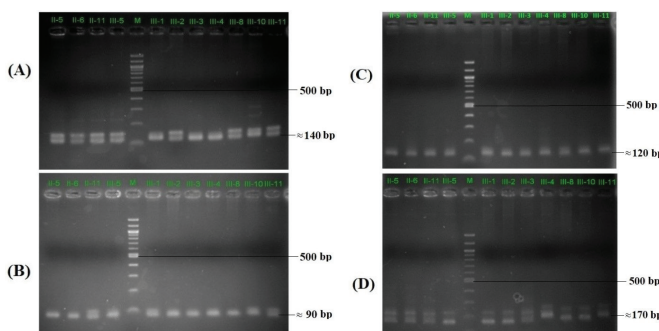
Thành phần	Thể tích (μl)
Hi-di	24,5
WEN ILS 500	0,5
DNA mẫu	1,0
Tổng	26,0

Điện di mao quản và phân tích kết quả: Sản phẩm PCR được trộn cùng dung dịch chứa Hi-di và WEN ILS 500, sau đó đem biến tính ở 95°C trong vòng 5 phút. Tiến hành điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer. Phần mềm GeneMapper ID 6.0 được sử dụng để phân tích kết quả.

Kết quả

Phản ứng khuếch đại các đoạn marker STR

Sau phản ứng PCR khuếch đại marker STR, sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 3%. Kết quả kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di cho thấy đã khuếch đại thành công các đoạn marker STR có kích thước như đã thiết kế trên tất cả các mẫu của các thành viên trong gia đình tham gia nghiên cứu.

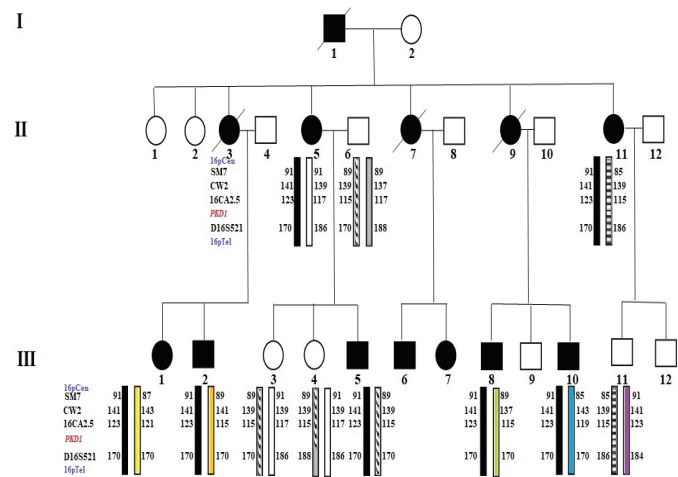


Hình 1. Kết quả khuếch đại các STR 16CA2.5 (A), SM7 (B), CW2 (C) và D16S521 (D). M: marker 100 bp.

Kết quả hình 1 cho thấy, hình ảnh băng điện di các mẫu sáng, gọn và rõ nét. Một số mẫu xuất hiện hình ảnh 2 băng trên điện di thể hiện cho 2 alen của STR với kích thước khác nhau có thể phân biệt trên điện di gel agarose 3%. Sản phẩm sau PCR này sẽ được biến tính và chạy điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer.

Kết quả phân tích di truyền liên kết

Qua kết quả điện di mao quản, nhóm nghiên cứu phân tích trên trường hợp 2 mẹ con II-5, III-5 và thành viên II-11 đã được chẩn đoán mắc PKD để suy luận ra các alen liên kết với đột biến gây bệnh. Trên từng locus SM7, 16CA2.5, CW2 và D16S521, các alen liên kết với đột biến gen gây bệnh của II-5, II-11 và III-5 phải trùng nhau, do vậy có thể suy luận các alen liên kết với đột biến gây bệnh là: alen 124 bp của locus 16CA2.5; alen 91 bp của locus SM7; alen 141 bp của locus CW2 và alen 170 bp của locus D16S521. Căn cứ vào những dữ kiện này, nhóm nghiên cứu đã xác định được kết quả như ở hình 2.



Hình 2. Kết quả phân tích di truyền liên kết.

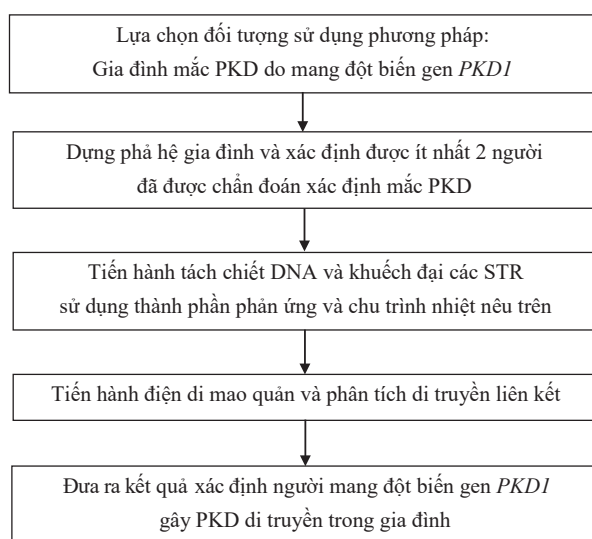
Thông qua phân tích di truyền liên kết, nhóm nghiên cứu kết luận: II-5, II-11, III-1, III-2, III-5, III-8, III-10 là người mang đột biến gây PKD; II-6, III-3, III-4, III-11 là những người khỏe mạnh, không mang gen bệnh.

Khai thác thông tin gia đình và bệnh sử từng cá nhân kết hợp theo kết quả chẩn đoán đột biến *PKD1* c.9859-9861delCTC sử dụng phương pháp Touchdown-PCR và ARMS-PCR (phương pháp chẩn đoán đột biến trực tiếp) do Nguyễn Thị Việt Hà và cs (2020) [9] đã nghiên cứu và công bố thì II-5, II-11, III-1, III-2, III-5, III-8 và III-10 là người mang đột biến gây PKD; II-6, III-3, III-4 và III-11 là những người khỏe mạnh, không mang gen bệnh.

Như vậy, kết quả chẩn đoán đột biến *PKD1* c.9859-9861delCTC bằng phương pháp Touchdown-PCR, ARMS-PCR và phân tích di truyền liên kết là trùng khớp với nhau. Do đó, kết quả của phương pháp phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD di truyền bằng phân tích di truyền liên kết mà nhóm nghiên cứu đã thiết kế là hoàn toàn chính xác và đáng tin cậy.

Kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD

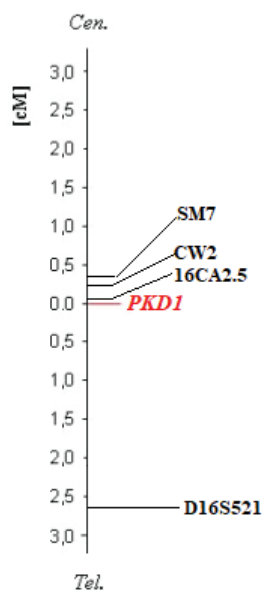
Dựa trên kết quả có được, nhóm nghiên cứu đưa ra sơ đồ kỹ thuật đã hoàn thiện như ở hình 3.



Hình 3. Sơ đồ kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD.

Bàn luận

Việc lựa chọn các chỉ thị phân tử STR có ý nghĩa quan trọng, quyết định việc phân tích di truyền liên kết có được thực hiện thành công hay không. Do vậy, việc xác định người mang đột biến gen *PKD1* gây PKD di truyền bằng phương pháp phân tích di truyền liên kết đã được nhóm nghiên cứu tiến hành trên cơ sở lựa chọn chỉ thị STR một cách kỹ lưỡng. Các chỉ thị STR đã chọn nằm trong phạm vi dưới 3 Mbps với gen *PKD1* (vị trí các chỉ thị so với gen khảo sát được minh họa ở hình 4), điều này làm giảm khả năng trao đổi chéo của chúng trong quá trình giảm phân ở các tế bào mầm, do vậy, các chỉ thị STR gần như hoàn toàn di truyền cùng với gen



Hình 4. Bản đồ vị trí các marker STR xung quanh gen *PKD1* (16p13.3). 1 cM = 1 Mbps.

mà nhóm nghiên cứu khảo sát. Bên cạnh đó, các chỉ thị STR cần đảm bảo chỉ số dị hợp tử và chỉ số đa hình di truyền cao ($HET > 0,7$, $PIC > 0,59$) [10], điều này có ý nghĩa trong việc tạo ra tính đặc trưng của từng cá thể, giúp phân biệt được các alen khác nhau, nhờ đó phân tích di truyền liên kết được thực hiện dễ dàng hơn.

Tại Việt Nam, chưa có một thống kê và tính toán nào đưa ra số liệu về chỉ số dị hợp tử cũng như chỉ số đa hình di truyền của các STR SM7, 16CA2.5, CW2 và D16S521. Do đó, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn STR dựa trên các thông tin di truyền của các quần thể có hệ gen gần gũi với người Kinh là người Thái và Hán (dựa trên cơ sở dữ liệu kết quả nghiên cứu hệ gen người Việt: người Kinh và Thái có hệ gen tương đồng cao và quan hệ tiến hóa gần gũi, ngoài ra, có sự giao thoa và dịch chuyển gen từ các quần thể người Hán miền Nam [11]). Một nghiên cứu thực hiện trên 104 người Hán đưa ra kết quả 16CA2.5 và SM7 có 10 và 11 alen với chỉ số đa hình di truyền lần lượt là 68,4 và 77,4%. Nghiên cứu cũng kết luận rằng, 16CA2.5 và SM7 là các chỉ thị STR có tính đa hình cao và có thể sử dụng trong phân tích di truyền liên kết [12]. P. Plurksathaporn và cs (2015) [13] nghiên cứu trên 100 người Thái đã đưa ra chỉ số đa hình của SM7 là 68% với 8 loại alen; CW2 là 78% với 8 loại alen và D16S521 là 59% với 7 loại alen. Như vậy, việc lựa chọn các chỉ thị STR 16CA2.5, SM7, CW2 và D16S521 là phù hợp, đảm bảo cơ sở khoa học.

Sau khi phân tích kết quả, nhận thấy trong các locus STR đã được lựa chọn ở trên đều liên kết hoàn toàn với gen *PKD1*, ngoại trừ marker D16S521. Trong quá trình giảm phân của người cha II-6 không mang gen bệnh, trên locus D16S521 của cặp NST số 16 tương đồng đã xảy ra hiện tượng trao đổi chéo. Điều này thể hiện ở trường hợp người con không mang gen bệnh III-4. Theo lý thuyết, trong trường hợp liên kết gen hoàn toàn, III-4 sẽ mang một alen 170 bp nguồn gốc từ bố tại locus D16S521, song thực tế, III-4 lại mang alen 188 bp. Rõ ràng là khoảng cách D16S521 vẫn đảm bảo trong phạm vi dưới 3 Mbps (khoảng 2,7 Mbps) so với gen *PKD1* nhưng vẫn xảy ra hiện tượng trao đổi chéo. Do vậy, để đảm bảo tính chính xác, nhóm nghiên cứu kết luận chỉ nên sử dụng các STR SM7, 16CA2.5 và CW2 trong phân tích di truyền liên kết xác định người mang gen đột biến *PKD1* gây PKD.

Nhìn chung, phương pháp chẩn đoán đột biến truyền thống như giải trình tự Sanger sẽ gặp hạn chế và khó khăn với gen *PKD1* do có nhiều loại đột biến gen khác nhau, đồng thời có đến 6 vùng cấu trúc gen giả có độ tương đồng cao (97,7%) gây khó khăn trong khuếch đại đoạn gen chứa đột biến. Mặt khác, giải trình tự gen thế hệ mới lại có giá thành cao, gây gánh nặng kinh tế cho gia đình người bệnh, đặc biệt là những gia đình đông thành viên. Trong khi đó, các phương pháp chẩn đoán khác lại phụ thuộc vào đặc điểm của từng loại đột biến và không thể ứng dụng rộng rãi. Do vậy, việc sử dụng phương

pháp phân tích di truyền liên kết đã mang lại nhiều ưu điểm hơn khi có thể xác định người mang gen bệnh đột biến một cách chính xác và dễ dàng hơn, áp dụng trên nhiều loại đột biến hơn, đồng thời tiết kiệm thời gian lẫn chi phí thực hiện cho gia đình người bệnh.

Kết luận

Nghiên cứu đã hoàn thiện kỹ thuật phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến PKD1 gây PKD sử dụng 4 STR: SM7, 16CA2.5, CW2 và D16S521.

Đề xuất nghiên cứu ứng dụng thêm các STR khác có độ dị hợp tử và chỉ số đa hình cao trên quần thể người Việt Nam trong phân tích di truyền liên kết phát hiện người mang gen đột biến PKD1 gây PKD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] V.E. Torres, et al. (2007), "Autosomal dominant polycystic kidney disease", *The Lancet*, **369**(9569), pp.1287-1301.

[2] R. Magistroni, et al. (2003), "Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease", *Journal of The American Society of Nephrology*, **14**(5), pp.1164-1174.

[3] B.J. Loftus, et al. (1999), "Genome duplications and other features in 12 Mb of DNA sequence from human chromosome 16p and 16q", *Genomics*, **60**(3), pp.295-308.

[4] O. Symmons, et al. (2008), "How segmental duplications shape our genome: Recent evolution of ABCC6 and PKD1 Mendelian disease genes", *Molecular Biology and Evolution*, **25**(12), pp 2601-2613.

[5] Hà Hoàng Kiệm (2010), *Bệnh thận đa nang di truyền, thận học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr.523-545.

[6] G. Liu, et al. (2014), "Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing", *The Journal of Molecular Diagnostics*, **16**(2), pp.216-228.

[7] M.Y. Chang, et al. (2013), "Novel PKD1 and PKD2 mutations in Taiwanese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease", *Journal of Human Genetics*, **58**(11), pp.720-727.

[8] A. Dupuis, et al. (2009), "Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD", *Journal of The American Society of Nephrology*, **20**(1), pp.205-212.

[9] Nguyễn Thị Việt Hà và cs (2020), "Nghiên cứu chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi gen PKD1 gây bệnh thận đa nang di truyền trội", *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, **18**, tr.70-76.

[10] J. Ott (1992), "Strategies for characterizing highly polymorphic markers in human gene mapping", *American Journal of Human Genetics*, **51**(2), pp.283-290.

[11] V.S. Le, et al. (2019), "A Vietnamese human genetic variation database", *Human Mutation*, **40**(10), pp.1664-1675.

[12] S. Li, et al. (1998), "The polymorphism of two microsatellites closely linked to the locus for polycystic kidney disease 1 in Chinese population", *Chinese Journal of Medical Genetics*, **15**(6), pp.360-363.

[13] P. Plurksathaporn, et al. (2015), "Multiplex - STR panels comprehensive for a timely molecular diagnosis of ADPKD", *Genomics and Genetics*, **8**(2), pp.143-149.