



Original Article

Large-scale Deletions and Copy Number of Mitochondrial DNA in Blood of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patient

Le Lan Phuong¹, Bui Phuong Thao¹, Le Thi Thanh Nhan¹, Nguyen Thi Lan¹,
Nguyen Thi Tu Linh¹, Vu Hong Van², Trinh Hong Thai^{1,*}

¹*VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam*

²*Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 31st October 2024

Revised 16th October; Accepted 22nd October 2025

Abstract: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune disease characterized by inflammation and demyelination in the central nervous system. Recently, researchers suggested that mitochondrial DNA (mtDNA) may be an important factor involved in the NMOSD. In this study, we determined the level of mtDNA deletions and mtDNA copy number in 45 blood samples of Vietnamese NMOSD patients using real-time PCR. The results showed that the mtDNA copy number in the group of patients with NMOSD in the age range 33-46 was lower than in the patients in other age ranges ($P=0.0386$). The level of mtDNA deletions and mtDNA copy number in patients with NMOSD, especially in AQP4-IgG-positive NMOSD patients, were higher than in the control group ($P<0.05$). In addition, the study also showed that when the level of deletions $>61.98\%$ and the mtDNA copy number >344.30 , the ROC curve model of both had an accuracy of 83.97%, showing that the level of mtDNA deletions and mtDNA copy number could be a potential biomarker of NMOSD.

Keywords: mtDNA, NMOSD, level of deletions, copy number of mtDNA.

* Corresponding author.

E-mail address: thaithvnu@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4643>

Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao DNA ty thể trong máu của bệnh nhân mắc phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh

Lê Lan Phương¹, Bùi Phương Thảo¹, Lê Thị Thanh Nhân¹, Nguyễn Thị Lan¹,
Nguyễn Thị Tú Linh¹, Vũ Hồng Vân², Trịnh Hồng Thái^{1,*}

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, 334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 31 tháng 10 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 16 tháng 10 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 22 tháng 10 năm 2025

Tóm tắt: Phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (NMOSD) là bệnh tự miễn được đặc trưng bởi viêm và thoái hóa myelin ở hệ thần kinh trung ương. Gần đây, các nhà nghiên cứu cho rằng DNA ty thể (mtDNA) có thể là yếu tố quan trọng liên quan đến bệnh NMOSD. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở 45 mẫu máu của bệnh nhân NMOSD người Việt Nam bằng phương pháp PCR định lượng. Kết quả cho thấy số bản sao mtDNA ở nhóm bệnh nhân mắc NMOSD trong khoảng tuổi 33-46 thấp hơn ở những bệnh nhân thuộc khoảng tuổi khác ($P=0,0386$). Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở bệnh NMOSD, đặc biệt là ở bệnh nhân NMOSD dương tính với kháng thể kháng Aquaporin4 (AQP4-IgG) đều cao hơn so với nhóm đối chứng bình thường ($P<0,05$). Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy khi mức độ mất đoạn $>61,98\%$ và số bản sao mtDNA $>344,30$ thì mô hình đường cong ROC của cả hai có khả năng phân biệt tình trạng bệnh đạt đến $83,97\%$, cho thấy mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA có thể trở thành chỉ thị sinh học tiềm năng trong hỗ trợ chẩn đoán NMOSD.

Từ khóa: DNA ty thể, NMOSD, mức độ mất đoạn lớn mtDNA, số bản sao mtDNA.

1. Mở đầu

Phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis optica spectrum disorder-NMOSD) là thuật ngữ được sử dụng để gọi bệnh viêm tủy thị thần kinh, bệnh viêm dây thần kinh thị giác với các biểu hiện ở tủy sống và các rối loạn thần kinh khác liên quan đến kháng thể kháng Aquaporin4 (AQP4-IgG) [1]. Trên thế giới, NMOSD có tỷ lệ phổ biến dao động từ 0,053-0,4/100.000 dân số, tỷ lệ mắc bệnh từ 0,52-4,4/100.000 người với tuổi khởi phát bệnh trung bình từ 32,6-45,7 tuổi và tỷ lệ nam:nữ thường là 1:3 [2]. Tại Việt Nam, hiện chưa có dữ

liệu nào công bố tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành bệnh, tuy nhiên, các báo cáo gần đây chỉ ra độ tuổi khởi phát ở bệnh nhân NMOSD người Việt Nam được cho là 30-49 tuổi với tỷ lệ giới tính nam:nữ khoảng 1:4 [3, 4].

NMOSD được đặc trưng bởi sự thay đổi lớn trong phản ứng miễn dịch dẫn đến viêm nhưng cơ chế bệnh sinh cho đến nay vẫn chưa được làm rõ. Trong những năm gần đây, các nhà nghiên cứu cho rằng DNA ty thể (mtDNA) có thể là yếu tố quan trọng để hình thành bệnh lý bệnh NMOSD do khả năng điều chỉnh cơ chế gây viêm [5]. mtDNA trong dịch não tủy tăng cao ở bệnh nhân NMOSD so với bệnh đa xơ cứng cũng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: thaithvnu@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4643>

như các bệnh thần kinh khác và liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh đã được chứng minh [6, 7]. Mặc dù, trên thế giới, đã có một vài công bố liên quan đến biến đổi mtDNA ở bệnh nhân mắc NMOSD nhưng dữ liệu chưa nhiều, đặc biệt trên đối tượng người Việt Nam. Cho đến nay, chúng tôi chưa tìm thấy công bố nào liên quan đến biến đổi mtDNA trên bệnh nhân NMOSD. Do đó, chúng tôi tiến hành xác định mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA trong máu người bệnh nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa chúng với một số đặc điểm của bệnh nhân NMOSD.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu gồm 45 mẫu máu của bệnh nhân được chẩn đoán mắc NMOSD và đã được làm xét nghiệm xác định kháng thể kháng Aquaporin4 do Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cung cấp.

Mẫu đối chứng là 66 mẫu máu của người khỏe mạnh bình thường được Khoa Sàng lọc máu, Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương cung cấp đã được xác định mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA.

2.2. Phương pháp và quy trình nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu cắt ngang, cỡ mẫu lấy ngẫu nhiên, bao gồm các trường hợp được tiếp nhận từ bệnh viện trong khoảng thời gian từ tháng 9 năm 2020 đến tháng 4 năm 2024 đối với mẫu máu của bệnh nhân được chẩn đoán mắc NMOSD đã được làm xét nghiệm xác định kháng thể kháng Aquaporin4 và trong khoảng thời gian từ tháng 4 năm 2015 đến tháng 5 năm 2015 đối với mẫu máu của người khỏe mạnh bình thường. Các bước tiến hành thí nghiệm được thực hiện như sau:

Tách chiết DNA tổng số từ mẫu máu: DNA tổng số trong mẫu máu được tách chiết bằng cách sử dụng G-Spin™ Total DNA Extraction Kit (iNtRON Biotechnology, Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Hàm lượng DNA tổng số

thu được được xác định bằng phương pháp đo quang phổ trên máy NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, Mỹ), độ tinh sạch của DNA tổng số được xác định bằng tỷ số A260/A280 trong khoảng 1,8-2,0 và được kiểm tra thông qua điện di trên gel agarose 1% (Invitrogen, Mỹ). Các mẫu DNA tổng số thu được có nồng độ cao, các băng lên rõ nét được bảo quản ở -20 °C cho đến khi tiến hành các bước thí nghiệm tiếp theo.

PCR định lượng: mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA được xác định dựa trên phản ứng PCR định lượng với 3 cặp mồi tương ứng với 3 gen *ND1*, *ND4*, *HBB*, trong đó đoạn DNA của gen *ND1* nằm trong vùng ít xảy ra mất đoạn, gen *ND4* nằm trong vùng hay xảy ra mất đoạn được đại diện cho DNA ty thể và gen *HBB* (Hemoglobin subunit beta) đại diện cho DNA nhân [8, 9]. Các mồi có trình tự lần lượt là *ND1* (kích thước sản phẩm 115 bp): mồi xuôi 5'-AGTGGCTCCTTTAACCTCTC-3' và mồi ngược 5'-GGTTGGTCTCTGCTAGTGTG-3'; *ND4* (kích thước sản phẩm 128 bp): mồi xuôi 5'-CCTATTTAGCTTCCCCAA-3' và mồi ngược 5'-GTGATAGTGGTTCCTGGATAAGT-3'; *HBB* (kích thước sản phẩm 104 bp): mồi xuôi 5'-GGAGAAGTCTGCCGTTACTG-3' và mồi ngược 5'-CCTTAAACCTGTCTTGTAACCT-3', dựa vào trình tự chuẩn của mtDNA (NC_012920.1) và gen *HBB* (NG_000007.3) trên NCBI.

Quá trình khuếch đại sử dụng SensiFAST™ SYBR (Bioline, Anh) theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất với mồi và khuôn có nồng độ cuối là 0,2 μM và 0,5 ng/μL. PCR định lượng sử dụng máy Rotor Gene Q (Qiagen, Đức) với chu kỳ nhiệt: giai đoạn khởi đầu (95 °C, 2 phút); giai đoạn khuếch đại 40 chu kỳ (95 °C, 5 giây; 60 °C, 30 giây); giai đoạn nóng chảy (95 °C, 1 phút; 60 °C, 15 giây; 98 °C, 5 giây). Kết quả định lượng được phân tích bằng phần mềm Rotor Gene Q Series Software 2.3.5. Giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) thu được của mẫu nghiên cứu được sử dụng để tính toán mức độ mất đoạn lớn và số bản sao tương đối của mtDNA.

Mức độ mất đoạn lớn mtDNA được tính toán theo công thức:

$$D = (1 - 2^{(Ct_{ND4} - Ct_{ND1})}) * 100\% [8].$$

Số bản sao mtDNA tương đối được tính toán theo công thức:

$$C = 2^{(Ct_{HBB} - Ct_{ND1})} [10].$$

Tính toán thống kê: số liệu thu được được phân tích và xử lý thống kê bằng cách sử dụng Graphpad Prism phiên bản 8.4.2 dành cho Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Sử dụng các kiểm định thường dùng để kiểm tra phân bố của dữ liệu và đánh giá sự khác biệt về mức độ mất đoạn và số bản sao trong các nhóm mẫu nghiên cứu. Giá trị P nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân mắc phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh

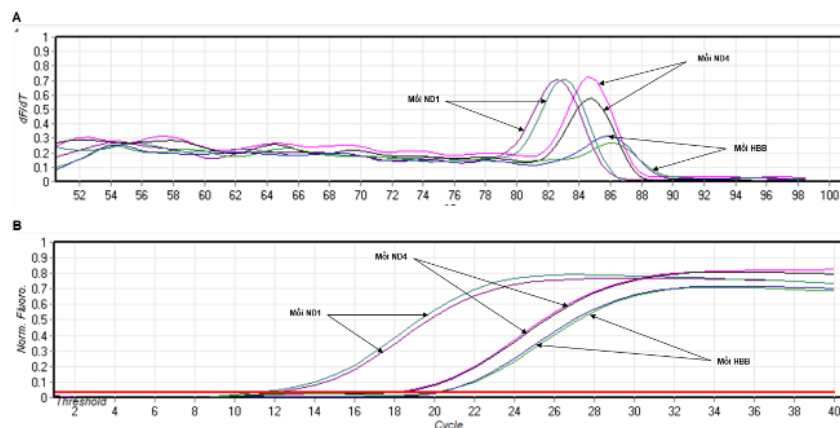
Nghiên cứu được hiện trên 45 mẫu máu bao gồm 16 bệnh nhân dương tính với AQP4-IgG và 29 bệnh nhân âm tính với AQP4-IgG của bệnh nhân được chẩn đoán mắc NMOSD. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $43,13 \pm 13,57$ (trung bình cộng $\pm$ độ lệch chuẩn). Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, lớn tuổi nhất là 73 tuổi với 40% nằm ở khoảng 32-46 tuổi. Trong số các bệnh nhân này, có 11/45 (22,44%) bệnh nhân nam, 34/45 (75,56%) bệnh nhân nữ với tỷ lệ nam:nữ $\sim 1:3$ (Bảng 1).

Độ tuổi và giới tính của bệnh nhân được thu thập trong nghiên cứu không có sự khác biệt với hai nghiên cứu trước đây của Nguyễn Văn Tuấn

và cộng sự (2022) và Vũ Văn Khôi và cộng sự (2023) trên đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân Việt Nam mắc NMOSD ($P > 0,05$) [3, 4]. Mặt khác, kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới khi bệnh nhân NMOSD thường gặp ở độ tuổi trung niên với tỷ lệ mắc bệnh ở nữ nhiều hơn nam [2].

3.2. Mức độ mất đoạn lớn và số bản sao DNA ty thể ở bệnh nhân mắc phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh

Trong nghiên cứu này, mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA được xác định bằng phương pháp PCR định lượng dựa vào sự có mặt của các gen *ND1*, *ND4* và *HBB*. Đường cong nóng chảy giúp đánh giá tính đặc hiệu của phản ứng dựa vào số đỉnh và hình dạng đỉnh của các đường biểu diễn nhiệt độ nóng chảy. Sơ đồ khuếch đại thể hiện sự tích lũy sản phẩm trong suốt thời gian thực hiện phản ứng PCR định lượng [11]. Phân tích kết quả thu được cho thấy phản ứng PCR định lượng không có sản phẩm phụ với nhiệt độ nóng chảy của các gen *ND1*, *ND4*, *HBB* tương ứng là $82,0 \pm 0,5$ °C; $84,0 \pm 0,5$ °C và $85,0 \pm 0,5$ °C (Hình 1A). Bên cạnh đó, biểu đồ khuếch đại thể hiện được giá trị Ct thu được của các mẫu nằm trong khoảng 10-28 (Hình 1B) chứng tỏ các cặp mồi đã nhân bản đặc hiệu được các gen quan tâm và có thể được sử dụng để định lượng. Thông qua giá trị Ct đã xác định được mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA trong các mẫu nghiên cứu.

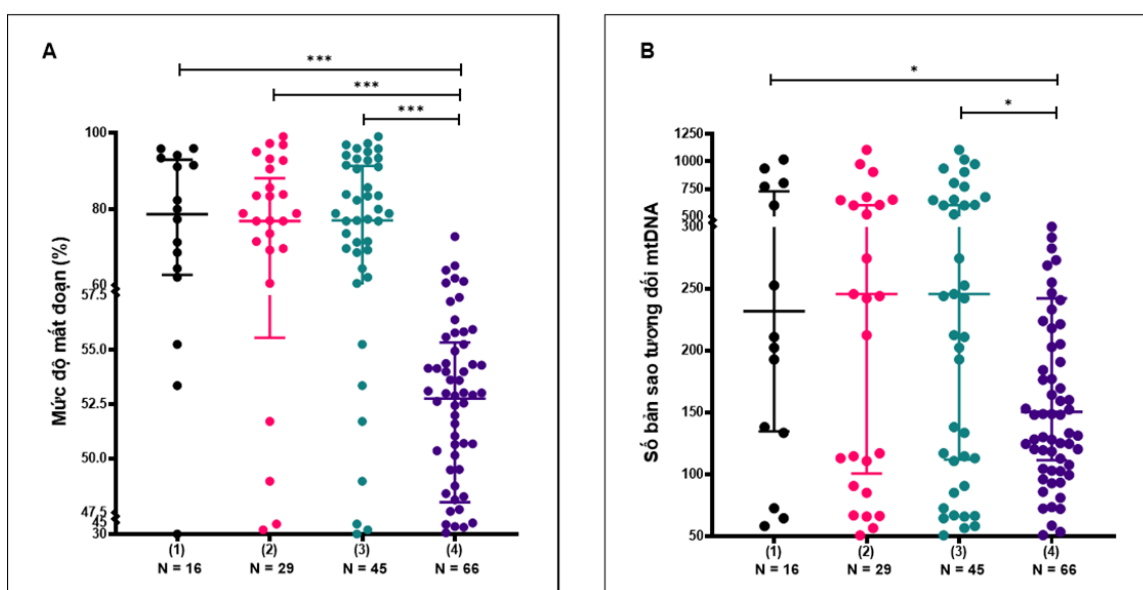


Hình 1. A: Đường cong nóng chảy; B: Biểu đồ khuếch đại của phản ứng PCR định lượng.

Phép kiểm định Shapiro-Wilk được sử dụng để kiểm tra phân bố của dữ liệu thu được. Kết quả đã cho thấy dữ liệu định lượng hai dạng biến đổi mtDNA ở mẫu máu của bệnh nhân mắc NMOSD không tuân theo phân phối chuẩn ($P<0,05$). Do đó, kiểm định phi tham số được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở các mẫu nghiên cứu, số liệu được biểu diễn bằng giá trị trung vị (Me) và khoảng tứ phân vị 25%-75%.

Khi so sánh dữ liệu mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở mẫu máu của nhóm bệnh

nhân NMOSD với nhóm đối chứng bình thường, kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân mắc NMOSD dương tính với AQP4-IgG có cả mức độ mất đoạn lớn và số bản sao tương đối mtDNA đều lớn hơn so với nhóm đối chứng ($P<0,05$). Đồng thời, mức độ mất đoạn lớn và số bản sao tương đối mtDNA của nhóm bệnh nhân mắc NMOSD cũng cao hơn nhóm đối chứng ($P<0,05$) với trung vị (khoảng tứ phân vị 25%-75%) lần lượt là 77,00 (59,95-91,31) so với 52,75 (47,98-55,34) và 245,6 (111,80-602,60) so với 150,43 (111,33-242,09) (Hình 2).



Hình 2. Biểu đồ so sánh theo nhóm mẫu, A: Mức độ mất đoạn lớn mtDNA, B: Số bản sao tương đối mtDNA.

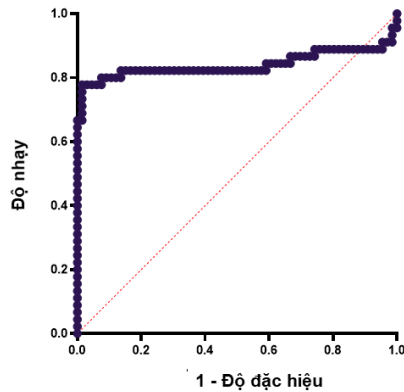
(1)-Nhóm bệnh nhân NMOSD dương tính với AQP4-IgG; (2)-Nhóm bệnh nhân NMOSD âm tính với AQP4-IgG; (3)-Nhóm bệnh nhân NMOSD; (4)-Nhóm đối chứng; *-Giá trị $P<0,05$; ***- Giá trị $P<0,0001$; N-Số lượng mẫu mỗi nhóm).

Do có sự khác biệt về mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA giữa nhóm bệnh nhân mắc NMOSD và nhóm đối chứng bình thường, chúng tôi tiến hành xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ mắc bệnh NMOSD dựa vào cả mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA bằng đường cong ROC (Hình 3). Với giá trị diện tích dưới đường cong $AUC=0,8397$, $P<0,0001$, tại ngưỡng mức độ mất đoạn $>61,98\%$ và số bản sao tương đối $>344,10$ thì mô hình này có khả năng phân biệt đạt 83,97%.

3.3. Mối liên quan giữa mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA với đặc điểm của bệnh nhân mắc phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh

Phân tích mối liên quan với các đặc điểm của bệnh nhân mắc NMOSD cho thấy mức độ mất đoạn lớn và số bản sao tương đối mtDNA không liên quan đến giới tính và kết quả xét nghiệm sự có mặt của AQP4-IgG trong huyết tương của bệnh nhân. Tuy nhiên, số bản sao tương đối mtDNA ở nhóm bệnh nhân nằm trong khoảng

tuổi từ 33-46 tuổi được phát hiện thấp hơn những bệnh nhân ở lứa tuổi khác ($P=0,04$) (Bảng 1).



Hình 3. Biểu đồ đường cong ROC trong mô hình dự đoán nguy cơ mắc NMOSD dựa vào mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA.

Các biến đổi mtDNA bao gồm mức độ mất đoạn lớn và số bản sao đóng vai trò quan trọng sinh lý bệnh của nhiều rối loạn thần kinh, đặc biệt là các bệnh tự miễn như NMOSD [6, 12, 13]. Các nghiên cứu trước đây đã xác định sự hiện

diện của các đột biến mtDNA trong nhiều loại mô, cơ, máu và dịch tủy sống với các đặc điểm tích lũy theo tuổi và biểu hiện đặc hiệu mô [14, 15].

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân mắc NMOSD trong khoảng tuổi 33-46 có số bản sao mtDNA thấp hơn ở những bệnh nhân thuộc khoảng tuổi khác. Độ tuổi này trùng khớp với độ tuổi trung bình khi khởi phát NMOSD, từ 32,6-45,7 tuổi, theo các nghiên cứu trước đó [2]. Điều này gợi ý rằng giảm số bản sao mtDNA trong máu có thể liên quan đến quá trình khởi phát bệnh ở lứa tuổi trung niên.

Mức độ mất đoạn và số bản sao mtDNA ở bệnh nhân NMOSD, đặc biệt là ở bệnh nhân NMOSD dương tính với AQP4-IgG cao hơn so với nhóm đối chứng cũng đã được chỉ ra trong nghiên cứu này. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu công bố dữ liệu về mức độ mất đoạn lớn mtDNA trong NMOSD hoặc các bệnh tự miễn khác. Tuy nhiên, nghiên cứu năm 2023 của nhóm chúng tôi về bệnh nhân động kinh được điều trị bằng Carbamazepine cho thấy mức độ mất đoạn lớn mtDNA ở nhóm dị ứng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dung nạp ($P<0,05$) [16].

Bảng 1. Mối liên quan giữa mức độ mất đoạn lớn và số bản sao tương đối mtDNA ở mẫu máu với các đặc điểm của bệnh nhân mắc phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh

Đặc điểm	Số mẫu n(%)	MĐMD lớn mtDNA (%)	Giá trị P	SBS tương đối mtDNA	Giá trị P
Khoảng tuổi					
≤32	10 (22,22%)	70,62 (54,78-91,86)	0,6730 [†]	465,50 (186,20-945,70)	0,0386 [†]
>32, <46	18 (40,00%)	75,44 (57,47-87,42)		163,10 (84,45-292,00)	
≥46	17 (37,78%)	78,83 (70,47-92,46)		380,00 (92,75-664,10)	
Giới tính					
Nam	11 (24,44%)	78,83 (59,39-93,16)	0,5796 ^{††}	245,60 (66,26-652,60)	0,8210 ^{††}
Nữ	34 (75,56%)	76,84 (59,19-91,21)		248,20 (114,20-601,50)	
Kết quả xét nghiệm AQP4-IgG					
(+)	16 (35,56%)	78,64 (62,68-92,92)	0,6098 ^{††}	231,70 (134,60-728,10)	0,8281 ^{††}
(-)	29 (64,44%)	76,84 (55,55-88,09)		245,60 (100,60-602,60)	
Ghi chú: MĐMD-Mức độ mất đoạn; SBS-Số bản sao; (+)- Kết quả xét nghiệm dương tính với AQP4-IgG; (-)- Kết quả xét nghiệm âm tính với AQP4-IgG; †-Giá trị P thu được từ kiểm định Kruskal-Wallis; ††-Giá trị P thu được từ kiểm định Mann-Whitney; Giá trị P in đậm là có ý nghĩa thống kê.					

Bên cạnh đó, các nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận vai trò tiềm tàng của mtDNA trong phản ứng viêm thần kinh. Ví dụ, nghiên cứu của Yamashita và cộng sự (2018) cho thấy nồng độ mtDNA ngoại bào trong dịch não tủy của bệnh

nhân NMOSD tăng cao trong giai đoạn cấp tính, phản ánh vai trò của nó trong phản ứng viêm [6]. Tương tự, nghiên cứu của Shimizu và cộng sự (2020) chỉ ra rằng mtDNA được giải phóng từ các tế bào thần kinh đệm bị tổn thương bởi kháng

thể AQP4 có thể kích hoạt các phản ứng miễn dịch bẩm sinh thông qua thụ thể Toll-like 9 (TLR9), góp phần vào quá trình viêm trong NMOSD [7].

Tuy nhiên, các dữ liệu về số bản sao mtDNA trong bệnh tự miễn vẫn chưa thống nhất. Chẳng hạn, nghiên cứu của Ghada Al-Kafaji và cộng sự (2023) ghi nhận số lượng mtDNA trong máu của bệnh nhân đa xơ cứng tái phát thấp hơn so với nhóm đối chứng ($P < 0,01$) [13]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ cỡ mẫu, yếu tố địa lý, hoặc khác biệt về kỹ thuật phân tích.

Tóm lại, các biến đổi mtDNA, bao gồm mức độ mất đoạn lớn và số bản sao, có vai trò tiềm năng trong sinh lý bệnh NMOSD. Những thay đổi này có thể liên quan đến tuổi khởi phát bệnh và phản ứng viêm thần kinh trung ương. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối quan hệ nhân quả và đánh giá khả năng sử dụng mtDNA như một dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và theo dõi điều trị NMOSD.

4. Kết luận

Số bản sao mtDNA ở nhóm bệnh nhân mắc NMOSD trong khoảng tuổi 33-46 thấp hơn ở những bệnh nhân thuộc khoảng tuổi khác ($P = 0,0386$), gợi ý việc giảm số bản sao tương đối mtDNA trong máu của bệnh nhân mắc NMOSD có thể đặc trưng cho bệnh ở lứa tuổi trung niên. Mặt khác, mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA ở bệnh nhân NMOSD cao hơn so với nhóm đối chứng bình thường ($P < 0,05$). Khi mức độ mất đoạn lớn mtDNA $> 61,98\%$ và số bản sao mtDNA $> 344,30$ thì mô hình tiên lượng bệnh dựa vào cả 2 biến đổi mtDNA này có khả năng phân biệt trạng thái bệnh đạt 83,97%. Điều này cho thấy mức độ mất đoạn lớn và số bản sao mtDNA trong máu có thể là chỉ thị sinh học tiềm năng giúp hỗ trợ chẩn đoán NMOSD.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các y bác sĩ của Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Đại học

Y Hà Nội đã hỗ trợ cung cấp mẫu. Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài QG22.01.

Tài liệu tham khảo

- [1] D. M. Wingerchuk et al., International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, *Neurology*, Vol. 85, No. 2, 2015, pp. 177-189, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- [2] L. Pandi, et al., Demographic and Clinical Features of Neuromyelitis Optica: A Review, *Multiple Sclerosis*, Vol. 21, No. 7, 2015, pp. 845-853, <https://doi.org/10.1177/1352458515572406>
- [3] N. V. Tuan and N. V. Sy, Clinical Features of The Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 520, No. 1A, 2022, pp. 1-6, <https://doi.org/10.51298/vmj.v520i1.3778> (in Vietnamese).
- [4] V. V. Khoi, N. V. Tuan, Some Prognostic Factors of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD), *Vietnam Medical Journal*, Vol. 521, No. 2, 2022, pp. 2-7, <https://doi.org/10.51298/vmj.v521i2.4068> (in Vietnamese).
- [5] Y. Jiao, Z. Yan, A. Yang, Mitochondria in Innate Immunity Signaling and Its Therapeutic Implications in Autoimmune Diseases, *Frontiers in Immunology*, Vol. 14, No. April, 2023, pp. 1-14, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1160035>.
- [6] K. Yamashita et al., Cerebrospinal Fluid Mitochondrial DNA in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, *Journal of Neuroinflammation*, Vol. 15, No. 1, 2018, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1162-0>.
- [7] M. Shimizu et al., Mitochondrial DNA Enhance Innate Immune Responses in Neuromyelitis Optica by Monocyte Recruitment and Activation, *Scientific Reports*, Vol. 10, No. 1, 2020, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70203-x>.
- [8] L. He et al., Detection and Quantification of Mitochondrial DNA Deletions in Individual Cells by Real-Time PCR, *Nucleic acids research*, Vol. 30, No. 14, 2002, pp. e68, <https://doi.org/10.1093/nar/gnf067>.
- [9] L. Hu, X. Yao, Y. Shen, Altered Mitochondrial DNA Copy Number Contributes to Human Cancer Risk: Evidence from An Updated Meta-Analysis, *Scientific reports*, Vol. 6, No. April, 2016, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1038/srep35859>.

- [10] A. X. Fan et al., Mitochondrial DNA Content in Paired Normal and Cancerous Breast Tissue Samples from Patients With Breast Cancer, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Vol. 135, No. 8, 2009, pp. 983-989, <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0533-9>.
- [11] A. Grace, A Beginner's Guide to RT-PCR, QPCR and RT-QPCR, *Biochem*, Vol. 42, No. 3, 2020, pp. 48-53, <https://doi.org/10.1042/BIO20200034>.
- [12] M. T. Morch et al. , Mitochondria - a Target for Attenuation of Astrocyte Pathology, *Journal of Neuroimmunology*, Vol. 358, No. 1, 2021, pp. 577657, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577657>.
- [13] G. A. Kafaji et al., Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood as a Potential Non-Invasive Biomarker for Multiple Sclerosis, *Neuromolecular Medicine*, Vol. 22, No. 2, 2020, pp. 304-313, <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08588-w>.
- [14] M. S. Contreras et al., The Multi-Tissue Landscape of Somatic mtDNA Mutations Indicates Tissue-Specific Accumulation and Removal in Aging, *Elife*, Vol. 12, No. e883395, 2023, <https://doi.org/10.7554/eLife.83395>.
- [15] A. Picca et al., The Contribution of Mitochondrial DNA Alterations to Aging, Cancer, and Neurodegeneration, *Experimental Gerontology*, Vol. 178, No. 5, 2023, pp. 112203, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112203>.
- [16] N. T. T. Linh et al., Large-Scale Deletions of Mitochondrial DNA in Epilepsy Patients Treated with Carbamazepine, *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, Vol 40, No.1, 2024, pp. 34-44, <https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5487> (in Vietnamese).