

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN CACNA1C Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG BRUGADA

Lê Hồng Nhung, Phạm Lê Anh Tuấn và Trần Văn Khánh✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Hội chứng Brugada gây ra 4% - 12% các trường hợp tử vong đột ngột và 20% trường hợp tử vong ở bệnh nhân có cấu trúc tim bình thường. Tỷ lệ mắc bệnh là 5 - 14/10.000 dân, trong đó phổ biến ở những người gốc Á, đặc biệt là khu vực Đông Nam Á trong đó có Việt Nam. Nguyên nhân của bệnh là do đột biến gây mất hoặc giảm chức năng của ít nhất một trong 23 gen liên quan, mã hóa cho các kênh ion dẫn truyền điện thế ở màng tế bào cơ tim. Trong đó, có gen CACNA1C của kênh calci tim (Cav1.2) gây đột biến mất dòng chảy kênh calci. Mục tiêu: Xác định đột biến gen CACNA1C ở bệnh nhân Brugada. Đối tượng và phương pháp: 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada tại Viện Tim mạch Việt Nam và Viện Tim mạch TP. Hồ Chí Minh được tiến hành giải trình tự Sanger. Kết quả: Nghiên cứu xác định được 3/50 bệnh nhân có đột biến gen CACNA1C với 3 loại đột biến trên exon và intron. Cả 3/3 đột biến là đột biến thay thế nucleotide, trong đó có 1/3 đột biến chưa từng được công bố trước đây.

Từ khóa: Hội chứng Brugada, CACNA1C, đột biến.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1992, các tác giả nhà Brugada đã mô tả lần đầu tiên về 8 trường hợp các bệnh nhân mắc bệnh lý của thất phải, với biểu chứng là các cơn nhịp nhanh thất (VT) và rung thất (VF) gây ngất hoặc đột tử do tim (SCD).¹ Đến năm 1996, hội chứng Brugada (BrS) được đặt tên cho tình trạng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân có cấu trúc tim hoàn toàn bình thường nhưng điện tâm đồ (ECG) có đặc điểm bất thường với độ cao của đoạn ST đặc trưng ở đầu bên phải.²

Hội chứng Brugada được công nhận rộng rãi trên thế giới và được cho là nguyên nhân gây 4% - 12% các trường hợp tử vong đột ngột và xấp xỉ 20% trường hợp tử vong ở những bệnh nhân có cấu trúc tim bình thường. Tỷ lệ mắc bệnh là 5/10.000 dân và ngoài tai nạn, BrS là nguyên nhân tử vong hàng đầu của nam giới dưới 40 tuổi ở các khu vực trên thế giới

lưu hành hội chứng này. Hội chứng Brugada thường gặp ở nam hơn nữ khoảng 8 đến 10 lần. Hội chứng Brugada cũng phổ biến hơn ở Nhật Bản và người gốc Đông Nam Á trong đó Việt Nam.³

Bệnh được xác định nguyên nhân là do tương tác hệ thần kinh thực vật, nghiện cocaine, sử dụng thuốc hướng tâm thần. Nhưng chủ yếu là nguyên nhân đột biến gây mất hoặc giảm chức năng của ít nhất một trong 23 gen liên quan, chịu trách nhiệm mã hóa cho các kênh ion dẫn truyền điện thế ở màng tế bào cơ tim với hơn 300 biến thể đã được báo cáo. Mặc dù nghiên cứu di truyền hội chứng Brugada đóng vai trò quan trọng nhưng trong tổng số các ca bệnh được chẩn đoán lâm sàng chỉ có 30 - 35% ca bệnh được chẩn đoán di truyền.⁴ Hội chứng Brugada được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể (NST) thường. Các đột biến có tác động kiểu đa gen, gây giảm dòng natri-calci đi vào hoặc tăng dòng kali đi ra khỏi tế bào cơ tim tạo nên các biểu hiện đặc trưng trên điện tâm đồ, cũng như các cơn nhịp nhanh thất, rung thất. Các nghiên cứu trước

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/12/2022

Ngày được chấp nhận: 17/01/2023

đó chủ yếu tập trung tới kênh Na^+ và K^+ nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về kênh Ca^{2+} . Kênh calci làm trung gian đưa các ion calci (Ca^{2+}) vào tế bào khi phân cực màng. Các đột biến trong kênh calci có liên quan mật thiết để hội chứng Brugada, trong đó có gen CACNA1C mã hóa tiểu đơn vị alpha-1C loại L của kênh calci tim (Cav1.2) gây đột biến mất dòng chảy kênh calci, gây ra sự giải phóng Ca^{2+} , khử cực và giúp xác định hình dạng của điện thế hoạt động trong cơ tim. Gen CACNA1C nằm trên NST 12 (12p13.33), gồm 57 exon với 2221 amino acids, khối lượng phân tử 248977 dalton.⁵ Các đột biến gen CACNA1C được xác nhận là nguyên nhân gây ra hội chứng BrS3, một trong tổng ba dạng BrS được công bố với sự khác biệt về đoạn ST chênh lên trong điện tâm đồ. Đột biến trên gen mang tính di truyền trội đối với hội chứng Brugada nên ảnh hưởng lớn tới thế hệ sau. Việc nghiên cứu đột biến gen CACNA1C góp vai trò quan trọng trong phân loại biến thể, tư vấn di truyền.

Tại Việt Nam, chưa có các nghiên cứu về đột biến gen CACNA1C ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada mà chủ yếu là các đề tài nghiên cứu về lâm sàng, thống kê ca bệnh và đột biến kênh natri, kali. Để chẩn đoán xác định, điều trị và tư vấn di truyền thì việc xác định đột biến gen liên quan có ý nghĩa vô cùng quan trọng. Vì vậy, đề tài được thực hiện với mục tiêu “Xác định đột biến gen CACNA1C ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada bằng kỹ thuật giải trình tự gen”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada tại Viện Tim mạch Việt Nam và Viện Tim mạch TP. Hồ Chí Minh.
- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng

Brugada dựa trên tiêu chuẩn được đồng thuận bởi các chuyên gia của Hội nhịp tim Châu Âu.⁶

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân từ chối tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân có chẩn đoán chưa rõ ràng, có ECG dạng Brugada nhưng có bệnh lý tim mạch kèm theo như: Hội chứng QT kéo dài, Hội chứng tái cực sớm, viêm cơ tim cấp...

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, cỡ mẫu thuận tiện.

Thời gian nghiên cứu

Thu thập số liệu, tiến hành nghiên cứu từ 01/08/2022 - 31/05/2023.

Địa điểm nghiên cứu

- Thu thập mẫu nghiên cứu tại Viện Tim mạch Việt Nam và Viện Tim mạch Thành phố Hồ Chí Minh.

- Xét nghiệm xác định đột biến gen CACNA1C được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Các quy trình áp dụng

Phương pháp thu mẫu

Lấy mẫu theo phương pháp thuận tiện, 2ml máu ngoại vi của bệnh nhân mắc hội chứng Brugada được thu thập vào ống chống đông EDTA. Quá trình lấy mẫu đảm bảo vô trùng tuyệt đối và tuân thủ theo quy trình chuẩn (SOP) lấy máu tĩnh mạch.

Phương pháp tách chiết DNA

Sử dụng bộ kit The Wizard® Genomic DNA Purification Kit của hãng Promega (USA) để tách DNA. DNA tách chiết được kiểm tra độ tinh sạch bằng phương pháp đo mật độ quang ở bước sóng 260/280 nm bằng máy quang phổ Nanodrop. Những mẫu DNA có OD260nm/OD280nm $\geq 1,8$ đạt yêu cầu về độ tinh sạch và được sử dụng để phân tích gen.

Phương pháp khuếch đại gen PCR

- Sử dụng PCR để khuếch đại gen *CACNA1C*, trình tự các cặp mồi xuôi và mồi ngược đặc hiệu của từng exon được thiết kế trên hệ thống *Primer2* (v.0.4.0).

- Thành phần phản ứng PCR tổng 20 μ l gồm: GoTaq Master Mix (2x), nước PCR, mồi xuôi, mồi ngược, DNA.

- Chu trình nhiệt: 94°C/5 phút – (94°C/30 giây – T_{gm}/30 giây – 72°C/30 giây) 37 chu kỳ – 72°C/5 phút - Bảo quản 10°C. Tiến hành điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 1,5% với hiệu điện thế 100V, cường độ 2.0A trong 30 phút.

Quy trình giải trình tự Sanger

- Thực hiện giải trình tự toàn bộ các exon gen *CACNA1C* theo quy trình và sử dụng phương pháp BigDye terminator sequencing (Applied Biosystems, Foster city, USA). Thành phần phản ứng tổng thể tích 10 μ l gồm: Nước cất 2 lần, Buffer Big dye 5X, Big dye Terminator v3.1, mồi xuôi hoặc mồi ngược (0,125 pmol/ μ l), sản phẩm PCR các exon gen *CACNA1C*.

- Tinh sạch sản phẩm PCR giải trình tự gen và điện di, sau đó được giải trình tự trực tiếp trên hệ thống máy ABI 3500.

Xử lý số liệu

Kết quả giải trình tự được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench 6.0 và so sánh với trình tự chuẩn của gen *CACNA1C* từ NCBI GenBank để phát hiện các trình tự bị thay đổi ở bệnh nhân.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ tuyệt đối các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học. Đề tài nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội tại quyết định số 48/HĐĐĐĐHYHN, ngày 12 tháng 01 năm 2017. Đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật. Các kỹ thuật thao tác đều được đảm bảo đúng chuyên môn. Đề tài nghiên cứu này được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học. Bệnh nhân được thông báo về kết quả xét nghiệm gen để giúp cho các bác sỹ tư vấn di truyền hoặc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

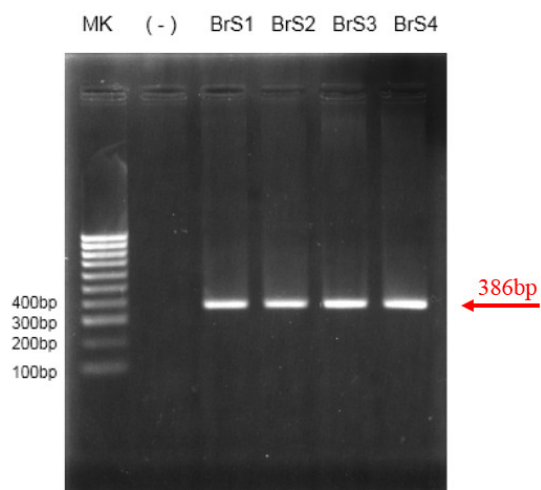
Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	49	98
	Nữ	1	2
Tuổi trung bình		47,5 \pm 11,0	
Khoảng tuổi		24 - 80	

Trong 50 bệnh nhân mắc hội chứng Brugada tham gia vào nghiên cứu, có 98% là bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ vượt trội so với tỷ lệ bệnh nhân nữ chỉ chiếm 2%. Trong đó, bệnh nhân ít tuổi nhất là 24, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 80, độ tuổi trung bình là 47,5 \pm 11,0.

2. Kết quả PCR các exon của gen *CACNA1C*

Bằng phản ứng khuếch đại gen PCR sử dụng 57 cặp mồi đặc hiệu cho các exon gen *CACNA1C*, kết quả khuếch đại exon 45 của 50 bệnh nhân nghiên cứu được minh họa ở hình 1.



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR exon 45 gen *CACNA1C* của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu. MK: Maker 1kb; (-) chứng âm; BrS1- BrS4: mã bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả điện di trên gel agarose 1,5% cho

thấy kết quả điện di thu được là một băng sáng duy nhất, rõ nét, kích thước 386bp đúng với kích thước mồi khuếch đại exon 45 của gen *CACNA1C*. Mẫu chứng âm không có vạch chứng tỏ phản ứng không bị nhiễm DNA ngoại lai. Sản phẩm PCR đảm bảo chất lượng để tiếp tục thực hiện giải trình tự gen phát hiện đột biến. Đây là hình ảnh đại diện sản phẩm PCR, các exon còn lại của gen được điện di kiểm tra và cho kết quả đạt yêu cầu.

3. Kết quả giải trình tự Sanger phát hiện đột biến gen

Trong tổng số 50 bệnh nhân nghiên cứu được xác định đột biến trên gen *CACNA1C* bằng phương pháp giải trình tự Sanger, chúng tôi phát hiện được 3/50 bệnh nhân có đột biến với 3 dạng khác nhau, xuất hiện trên cả exon và intron rải rác trên gen. Thông tin cụ thể được trình bày trong bảng 2.

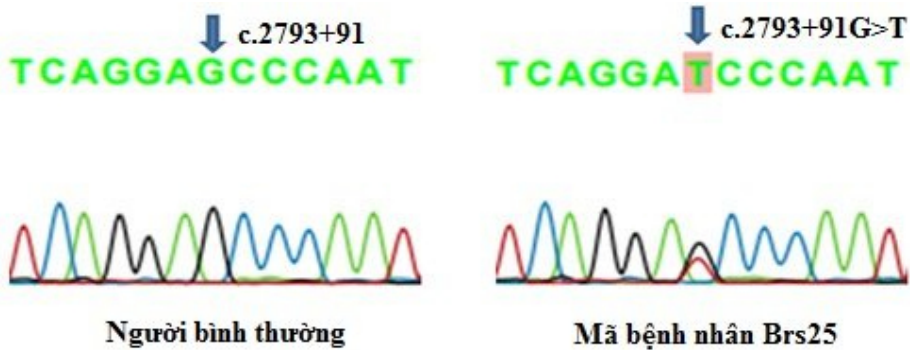
Bảng 2. Đặc điểm thông tin bệnh nhân và đột biến

Mã số bệnh nhân	Giới tính	Tuổi	Đột biến nucleotid	Đột biến acid amin	Dạng đột biến	Vị trí
BrS25	Nam	63	c.2793+91G>T		Dị hợp tử	Intron 21
BrS36	Nam	50	c.1217+13A>G		Dị hợp tử	Intron 9
BrS43	Nam	39	c.5120T>C	V1707A (p.Val1707Ala)	Dị hợp tử	Exon 45

Kết quả giải trình tự gen của 50 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được so sánh với trình tự chuẩn trên Genbank thu được dữ liệu đột biến như bảng 2. Tất cả đột biến đều là đột biến thay thế nucleotide và đột biến xảy ra ở bệnh

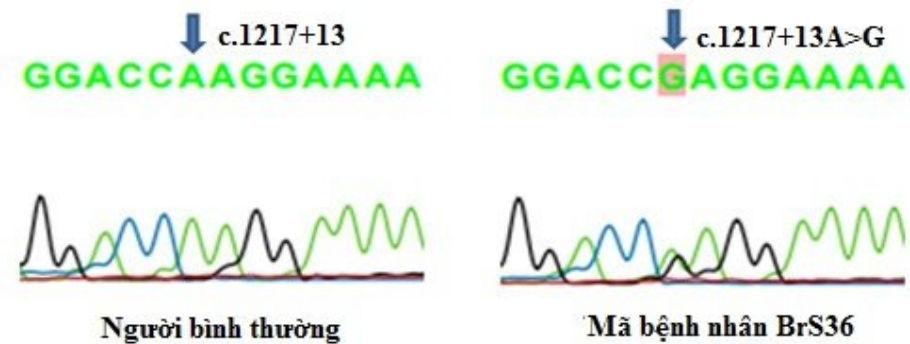
nhân nam, chiếm 100%. Tìm kiếm dữ liệu trên Clinvar thì thấy rằng có 1/3 đột biến được phát hiện là đột biến mới, chưa từng được công bố trước đây, đó là đột biến c.2793+91G>T ở bệnh nhân BrS25.

Hình ảnh giải trình tự cụ thể cho từng đột biến được trình bày lần lượt dưới đây.



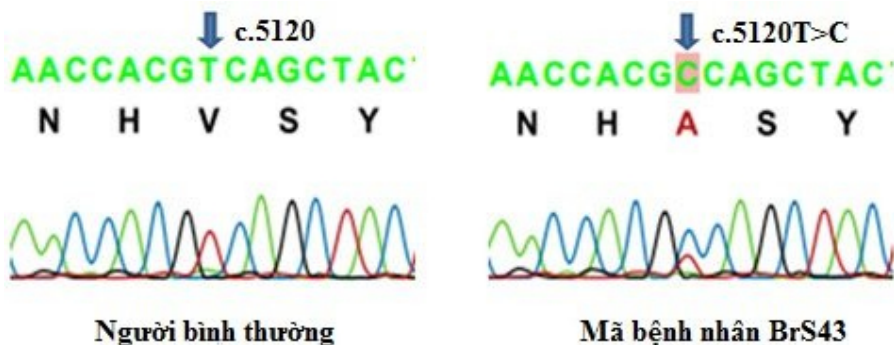
Hình 2. Kết quả đột biến gen CACNA1C c.2793+91G>T

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.2793+91 của người bình thường có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotide G. Ở bệnh nhân BrS25 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotide G và T chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến G>T tại vị trí 2793+91 dạng dị hợp tử.



Hình 3. Kết quả đột biến gen CACNA1C c.1217+13A>G

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.1217+13 của người bình thường chỉ xuất hiện một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotide A. Ở bệnh nhân BrS36, có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotide A và G chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến A>G tại vị trí c.1217+13 dạng dị hợp tử.



Hình 4. Kết quả đột biến gen CACNA1C c.5120T>C (V1707A)(p.Val1707Ala)

N: Asparagine; H: Histidine; V: Valine; S: Serine; A: Alanine; Y: Tyrosine

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.5120 ở người bình thường có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotide T. Ở bệnh nhân BrS43 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotide T và C chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến T>C tại vị trí c.5120 dạng dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba GTC mã hóa acid amin Valine ở vị trí codon 5120 thành bộ ba GCC mã hóa acid amin Alanine.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada theo tiêu chuẩn của Hội nhịp tim Châu Âu. Độ tuổi trung bình 47,5 tuổi, trong đó dao động trong khoảng 24 - 80 tuổi và tỷ lệ nam cao gấp 49 lần nữ. Độ tuổi trung bình mắc hội chứng Brugada theo báo cáo của Gourraud năm 2017 là dưới 45 tuổi, với tỷ lệ nam gấp 8 lần nữ dù không nhận thấy có sự di truyền liên kết giới tính.⁷ Sự khác biệt về độ tuổi trung bình, tỷ lệ mắc nam/nữ giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu đã được công bố của Gourraud (2017) có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ (50 mẫu) và do đại đa số người Việt Nam chưa có thói quen đi khám sức khỏe định kỳ. Trong khi đó, hội chứng Brugada diễn biến âm thầm, không có triệu chứng rõ ràng, bệnh thường phát hiện tình cờ thông qua thăm khám sức khỏe định kỳ hoặc khi xuất hiện tình trạng bệnh lý khác ngoài Brugada.

Nghiên cứu xác định được 3/50 bệnh nhân có đột biến trên gen *CACNA1C* (chiếm 6%). 3/3 đột biến đều là đột biến thay thế nucleotide. Trong đó có 1/3 đột biến xảy ra trên exon, 2/3 đột biến xảy ra trên intron. Trong 3 đột biến, có 2 đột biến đã được công bố trên ngân hàng dữ liệu Clinvar, 1 đột biến mới chưa từng được công bố trước đây.

Cụ thể với các đột biến đã được công bố, đột biến c.5120T>C là kết quả của sự thay thế T thành C ở vị trí nucleotide 5120 Valine một

amino acid mạch nhánh, không phân cực ở codon 1707 được thay thế bằng Alanine, một amino acid có tính chất tương tự. Biến thể này đã được báo cáo ở những người khác được giới thiệu xét nghiệm rối loạn nhịp tim di truyền tại GeneDx. Biến thể V1707A không được quan sát thấy ở khoảng 6.200 cá thể có nguồn gốc châu Âu và người Mỹ gốc Phi trong Dự án giải trình tự exome NHLBI, cho thấy đây không phải là biến thể lành tính phổ biến trong các quần thể này. Tuy nhiên, biến thể V1707A đã được báo cáo ở 4/3.384 (0,1%) alen từ các cá thể có nguồn gốc Đông Á trong Tập đoàn Exome Aggregation Consortium. Biến thể V1707A là một sự thay thế amino acid bảo toàn, không có khả năng ảnh hưởng đến cấu trúc protein thứ cấp vì các gốc này có các đặc tính tương tự. Tuy nhiên, sự thay thế này xảy ra ở một vị trí được bảo tồn giữa các loài và trong phân tích in silico dự đoán biến thể này có thể gây hại cho cấu trúc/chức năng của protein.

Đột biến c.1217+13A>G xảy ra ở intron vùng không mã hóa amino acid thay thế nucleotide A thành G, tuy nhiên thông qua các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thực hiện sàng lọc toàn diện các tiêu chí phân loại biến thể được công bố đột biến này được đánh giá là có khả năng lành tính.

Đối với đột biến chưa được công bố trước đó c.2793+91G>T xảy ra ở intron vùng không mã hóa acid amin thay thế nucleotide G thành T. Các intron không có mã di truyền nhưng lại rất cần cho cấu trúc của nhiễm sắc thể chứa DNA mang các gen. Nhưng khi dịch mã, thì các intron lại không cần thiết trong khuôn của mRNA để tạo thành chuỗi polypeptide, nên trong quá trình xử lý RNA sau phiên mã, thì có giai đoạn cắt nối loại bỏ intron nối các exon. Đột biến xảy ra ở intron có thể gây ảnh hưởng tới quá trình cắt nối của exon và intron. Từ đó, cũng có khả năng gây thay đổi cấu trúc/chức năng của protein.

Đây là báo cáo đầu tiên về đột biến gen CACNA1C được xác định trên bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada và cũng là nghiên cứu đầu tiên về kênh Ca²⁺ trên bệnh nhân mắc hội chứng Brugada tại Việt Nam. Kênh Ca²⁺ là kênh ion đóng vai trò quan trọng trong điện thế hoạt động của tim. Kiểu hình của hội chứng Brugada ngoài yếu tố về gen quy định còn có các yếu tố sử dụng thuốc, chất kích thích... cũng góp phần biểu hiện kiểu hình của BrS. Để đánh giá toàn diện, chứng minh đầy đủ ý nghĩa ảnh hưởng của các đột biến cần có những nghiên cứu chuyên sâu về mặt lâm sàng, thử nghiệm in silico... với cỡ mẫu lớn hơn. Ngoài ra, cần có những nghiên cứu đột biến mới trong quần thể người Việt Nam từ đó giúp vai trò quan trọng trong phân loại biến thể, chẩn đoán, can thiệp sớm giúp giảm thiểu nguy cơ tử vong đột tử ở người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger, nghiên cứu đã phát hiện được 3/50 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có đột biến, 100% đột biến xuất hiện ở nam giới với kiểu đột biến thay thế nucleotide dạng dị hợp tử. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện ra 1 đột biến chưa từng được công bố trên dữ liệu Clinvar.⁸

LỜI CẢM ƠN

Cảm ơn đề tài: “Nghiên cứu phát hiện đột biến gen SCN5A và SCN10A gây hội chứng Brugada bằng kỹ thuật sinh học phân tử” theo quyết định số 2723.QĐ-BYT ngày 28/06/2019.”

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. Brugada, J. Brugada Right bundle branch block, persistent ST- segment elevation and sudden cardiac death: a multicenter report *J Am Coll Cardiol*, 20 (1992), pp. 1391-1396.
2. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 27(5): 1061-1070. doi:10.1016/0735-1097(95)00613-3.
3. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med*. 2016 Jan; 18(1) :3-12.
4. Coppola G, Corrado E, Curnis A, et al, “Update on Brugada Syndrome 2019”. *Current Problems in Cardiology*. 2021, 202; 46: 100454. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.100454 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CACNA1C>.
5. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al “ Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review”. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1046–59. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.037.
6. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A, et al, “Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management.” *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110:188–95. doi:10.1016/j.acvd.2016.09.009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?gr=1&term=CACNA1C%5Bgene%5D&redir=gene>.

Summary

DETECTION OF MUTATIONS OF CACNA1C GENE IN PATIENTS WITH BRUGADA SYMPTOME

Brugada syndrome causes 4% - 12% of sudden deaths and 20% of deaths in patients with structurally normal hearts. The prevalence of the disease is 5 - 14/10,000 people, and it is common among people of Asian descent, especially in Southeast Asia, including Vietnam. The disease is caused by mutations that cause the loss or decrease in function of at least one of 23 related genes, which encode voltage-conducting ion channels in the heart muscle cell membranes. Among them, the CACNA1C gene of the cardiac calcium channel (Cav1.2) causes a mutation to lose calcium channel outflow. The objective was to identify genetic mutations on the CACNA1C gene. Subjects and methods: 50 patients diagnosed with Brugada syndrome at the Vietnam Heart Institute and the Heart Institute of Ho Chi Minh City were sequenced by the Sanger method. Results: The study identified 3/50 patients with mutations in the CACNA1C gene, with 3 types of mutations in the exon and intron. All 3/3 mutations are nucleotide substitution mutations, of which 1/3 have never been published before.

Keyword: Brugada syndrome, CACNA1C, mutations.