

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN TRÊN GEN SCN1B Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG BRUGADA

Đỗ Thị Kiều Anh¹, Trần Huy Thịnh¹, Phạm Lê Anh Tuấn¹
Nguyễn Thanh Bình^{1,2} và Trần Văn Khánh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Lão khoa Trung ương

Hội chứng Brugada là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây đột tử liên quan tim mạch. Đây là một rối loạn điện sinh lý học ở tim bẩm sinh, là hậu quả của đột biến những gen mã hóa kênh dẫn truyền ion trong hệ tim mạch. Một trong số đó là gen SCN1B (Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit-1), đột biến gen SCN1B gây ra sự giảm chức năng protein kênh Natri $\beta 1$ (Nav $\beta 1$). Đề tài được thực hiện nhằm xác định đột biến trên gen SCN1B ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada bằng kỹ thuật giải trình tự gen, dựa trên đối tượng nghiên cứu là DNA tách chiết từ mẫu máu ngoại vi của 50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc hội chứng Brugada tại Bệnh viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Tim Hà Nội được tiến hành giải trình tự gen Sanger. Nghiên cứu đã xác định được 3/50 bệnh nhân có đột biến gen SCN1B với 3 loại đột biến trên exon 3, 4 và đều là đột biến điểm (thay thế một nucleotid), trong đó có 1 đột biến chưa từng được báo cáo trên ngân hàng dữ liệu Clinvar.

Từ khóa: Hội chứng Brugada, SCN1B, đột biến.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên cả thế giới và ở tại Việt Nam. Một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây ra chứng đột tử liên quan đến tim mạch là hội chứng Brugada với tần suất mắc bệnh trung bình khoảng 5/10.000 người, bao gồm cả những người trẻ và được nhận định là khỏe mạnh.¹ Tỷ lệ mắc hội chứng Brugada có sự khác biệt đáng kể theo khu vực trên thế giới, tỷ lệ này cao hơn nhiều ở các nước Châu Á và Đông Nam Á, đặc biệt là Nhật Bản (1,22%), trong khi, tỷ lệ mắc ở một số nước Đông Âu chỉ là 0,0011%.² Tuy nhiên, tại Việt Nam, chúng ta hiện vẫn chưa có thống kê chính thức về tỷ lệ mắc hội chứng này.

Người mắc hội chứng Brugada có thể có các

triệu chứng như ngất, tim đập nhanh, rung nhĩ, ngừng tim với dấu hiệu điện tâm đồ điển hình là đoạn ST chênh lên trong các đạo trình trước tim bên phải.³ Đoạn ST thể hiện rằng quá trình khử cực cơ tim tâm thất đã hoàn thành, thông thường, đoạn ST nằm ngang đồng mức với đường đẳng điện. Nguyên nhân gây bệnh được chứng minh là do nhiều dạng đột biến gen khác nhau mã hóa các kênh ion đặc biệt trên màng cơ tim, đó là natri, kali, canxi. Đây là các con đường vận chuyển ion qua lại tạo ra hiện tượng khử cực và tái cực tế bào, hình thành nên điện thế hoạt động. Đột biến ở các gen liên quan đến hội chứng Brugada gây ra sự giảm dòng natri hoặc canxi vào bên trong hoặc tăng dòng kali ra bên ngoài dẫn đến rối loạn hình thành và/hoặc dẫn truyền xung động. Cho đến nay, hơn 350 đột biến trên một số gen đã được công bố (SCN5A, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, RANGRF, SLMAP, KCNE3, KCNJ8, HCN4, KCNE5, KCND3, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1 và TRPM4...) với tần suất đột biến, và sự ảnh

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: 30/01/2023

hưởng đến chức năng các protein tương ứng khác nhau.⁴ Trong số đó, gen *SCN1B* gồm 7 exon nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 19, ở vị trí 13.11 - 13.2, có chiều dài 9979bp, mã hóa cho phân tử protein SCN1B có trọng lượng phân tử 30,4kDa, là trọng điểm nghiên cứu trong báo cáo này. Protein này là một trong bốn tiểu đơn vị kênh natri beta – 1, định mức điện áp Navβ1 và đồng dạng β1b hòa tan. Đột biến gen *SCN1B* gây ra sự giảm chức năng protein kênh Navβ1, dẫn đến mất cân bằng dòng điện trong giai đoạn đầu của điện thế hoạt động tại tim và kiểu hình này được các nhà khoa học phân loại riêng thành thể 5 của hội chứng Brugada (BrS5). Trên thế giới, có nhiều nghiên cứu về gen *SCN1B* cũng như đột biến trên gen này với nhiều biến thể khác nhau ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada, chủ yếu là đột biến điểm tại exon 3 và 4.

Tại Việt Nam, những nghiên cứu về hội chứng Brugada nói chung và đột biến gen *SCN1B* nói riêng, chủ yếu tập trung về mặt lâm sàng, mô tả các ca bệnh. Xét nghiệm di truyền được khuyến nghị để hỗ trợ chẩn đoán, để phát hiện sớm những người thân có nguy cơ tiềm ẩn bệnh từ đó có các biện pháp phòng ngừa, điều trị, cũng như tư vấn di truyền và đặc biệt nhằm mục đích thúc đẩy nghiên cứu, nâng cao hiểu biết về mối quan hệ kiểu gen – kiểu hình. Do đó, đề tài được thực hiện với mục tiêu “*Xác định đột biến trên gen SCN1B ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada bằng kỹ thuật giải trình tự gen*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada tại Bệnh viện Tim thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Tim Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada dựa trên tiêu chuẩn được đồng thuận bởi các chuyên gia của Hội nghị tim Châu Âu.⁵

+ Điện tâm đồ dạng Brugada type I kèm ít nhất một trong những tiêu chuẩn:

- a. Tiền sử rung thất.
- b. Cơ nhịp nhanh thất đa dạng tự chấm dứt.
- c. Gia đình có người đột tử < 45 tuổi.
- d. Điện tâm đồ dạng Brugada type I có ở nhiều người trong gia đình.
- e. Khởi phát cơ nhịp nhanh thất trong khi khảo sát điện sinh lý.
- f. Ngất không giải thích được gợi ý do rối loạn nhịp nhanh.

g. Thở kiểu hấp hối về đêm.
+ Hoặc điện tâm đồ Brugada type II hoặc III kèm hai tiêu chuẩn sau:

Điện tâm đồ dạng Brugada type II hay III (trong điều kiện bình thường) chuyển thành type I khi thử nghiệm bằng thuốc chống loạn nhịp tim 1A hoặc 1C.

Một trong những tiêu chuẩn từ a đến g.

Các xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Brugada bao gồm:

Điện tâm đồ đạo trình (ECG) cải tiến với V1-V3 đặt cao hơn.

Holter ECG 24h.

Điện tâm đồ gắng sức.

Thử nghiệm kích thích bằng thuốc chống loạn nhịp.

Dựa trên kết quả điện tâm đồ và triệu chứng có thể thực hiện các thử nghiệm chuyên sâu: thăm dò điện sinh lý (EP), xét nghiệm di truyền để xác định đột biến gen liên quan đến hội chứng Brugada.

Tiêu chuẩn loại trừ

- + Bệnh nhân chỉ có ECG dạng Brugada.
- + Bệnh nhân có các triệu chứng được xác định do bệnh lý khác có đặc điểm ECG tương tự

hội chứng Brugada như: nhồi máu cơ tim, cơn đau ngực do co thắt mạch vành, bệnh cơ tim giãn nở, một số tình trạng rối loạn nhịp khác...

2. Phương pháp

Phương pháp thu mẫu: thuận tiện. 2 - 3mL máu ngoại vi của bệnh nhân mắc hội chứng Brugada được thu thập vào ống chống đông EDTA.

Nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu sau:

$$n = 1,96^2 \times \frac{p(1-p)}{\epsilon^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu.

p: tỷ lệ đột biến gen SCN1B ở bệnh nhân mắc hội chứng Brugada ước tính.

$\epsilon = 1,96 \times SE$; SE (standard error): sai số chuẩn.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Phương pháp tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần theo Kit The Wizard Genomic DNA Purification của hãng Promega (Mỹ). Sản phẩm DNA tách chiết được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Nanodrop và điện di DNA trên gel 0,8%. Chỉ những mẫu có tỷ số A260/A280 $\geq 1,8$ mới đạt yêu cầu về độ tinh sạch và được sử dụng để giải trình tự gen.

Phương pháp khuếch đại gen: Phản ứng PCR với các cặp mồi đặc được sử dụng để khuếch đại đoạn gen cho 7 exon tương ứng của gen SCN1B. Thành phần phản ứng PCR (thể tích 20 μ L) gồm GoTaq Master Mix 2X, mồi 5pmol, 100 - 150ng DNA khuôn. Chu trình nhiệt: 95°C/5 phút, 35 chu kỳ [95°C/30 giây - Tm/30 giây - 72°C/30 giây], 72°C/5 phút. Bảo quản 4°C. Nhiệt độ gắn mồi (Tm) là 58°C cho các mồi. Sản phẩm PCR được điện di trên gel

agarose 1,5%, 100V trong 30 phút. **Giải trình tự gen:** Thành phần phản ứng PCR giải trình tự gen gồm: 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 SCN1B. Quy trình được thực hiện theo hướng dẫn sử dụng cho bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 CycleSequencing Kit (ABI - Mỹ). Sản phẩm PCR được tinh sạch và điện di trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer. Kết quả giải trình tự các exon gen SCN1B được so sánh với trình tự tham chiếu NG_013359 và NM_001037 của gen SCN1B trên ngân hàng gen bằng phần mềm CLC Main Workbench 6.0 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 sinh. Đề tài đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội tại quyết định số 48/HĐĐĐDHYN, ngày 12 tháng 01 năm 2017. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và hoàn toàn có thể rút lui khỏi nghiên cứu khi không đồng ý tiếp tục tham gia. 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. Các thông tin các nhân sẽ được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada tại Bệnh viện Tim thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Tim Hà Nội. Đặc điểm về tuổi và giới tính của nhóm nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

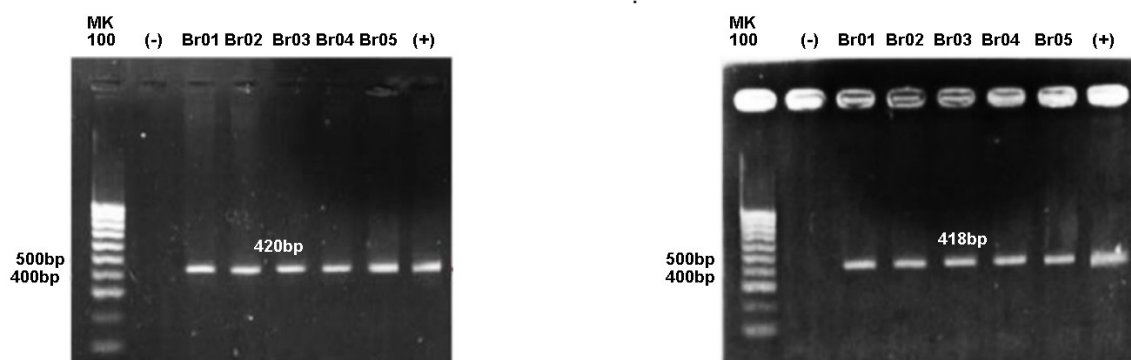
Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	45	90%
	Nữ	5	10%
Tuổi trung bình		50 ± 13	
Khoảng tuổi		27 - 87	

Trong 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada, tỷ lệ nam giới chiếm 90%, tuổi trung bình là 50 ± 13 với khoảng tuổi từ 27 đến 87.

2. Kết quả xác định đột biến trên gen SCN1B của nhóm nghiên cứu

Kết quả khuếch đại gen SCN1B

Bằng phản ứng PCR sử dụng 7 cặp mồi đặc hiệu tương ứng cho 7 exon để khuếch đại DNA sau tách chiết từ mẫu máu của bệnh nhân. Kết quả PCR khuếch đại exon 3 và 4 của gen SCN1B của đối tượng nghiên cứu được minh họa ở hình 1.



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR khuếch đại exon 3, 4

Trong đó: MK 100: Marker 100bp, (-): Chứng âm, Br01 – Br05: Sản phẩm PCR exon 3,4 của các bệnh nhân Br01 đến Br05, (+): Chứng dương

Trên gel điện di, marker phân tách rõ ràng cho phép nhận định kết quả; mẫu chứng âm không có vạch chứng tỏ phản ứng không bị nhiễm DNA ngoại lai; các mẫu DNA xuất hiện một băng duy nhất, màu sáng rõ với kích thước tương ứng với cặp mồi đặc hiệu. Sản phẩm thu được đặc hiệu, rõ nét, đạt yêu cầu cho kỹ thuật giải trình tự gen. Các exon khác cũng cho kết

quả tương tự.

Kết quả giải trình tự phát hiện đột biến trên gen SCN1B

Sản phẩm PCR tiếp tục được sử dụng cho kỹ thuật giải trình tự bằng máy giải trình tự gen tự động. Kết quả tổng hợp đột biến được trình bày trong Bảng 2. Hình ảnh giải trình tự một số đột biến được minh họa trong Hình 2 và Hình 3.

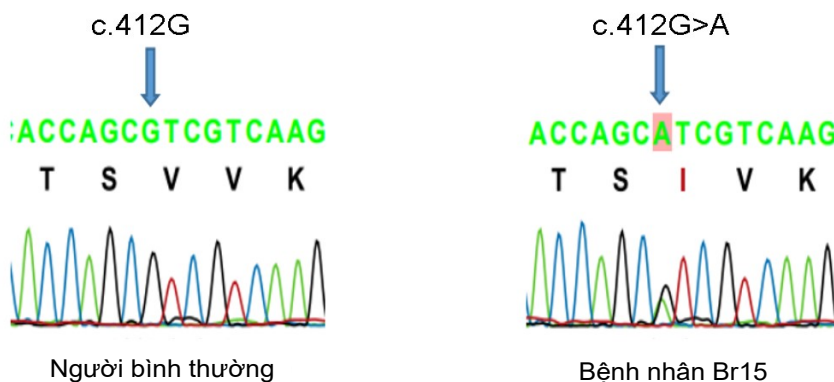
Bảng 2. Các biến đổi trên gen SCN1B của nhóm nghiên cứu

Mã BN	Giới tính	Tuổi	Biến đổi Nucleotide	Đột biến acid amin	Vị trí exon	Dạng đột biến
Br15	Nam	52	c.412G>A	p.Val138Ile	Exon 3	Dị hợp tử

Mã BN	Giới tính	Tuổi	Biến đổi Nucleotide	Đột biến acid amin	Vị trí exon	Dạng đột biến
Br17	Nam	48	c.560G>A	p.Arg187His	Exon 4	Dị hợp tử
Br49	Nam	60	c.555C>G	p.Ile185Met	Exon 4	Dị hợp tử

3 loại biến đổi di truyền được phát hiện trong nhóm nghiên cứu là loại thay thế 01 nucleotid thành nucleotid khác, cả 3 loại đột biến làm

thay đổi acid amin hay còn gọi là đột biến sai nghĩa (missence mutation).

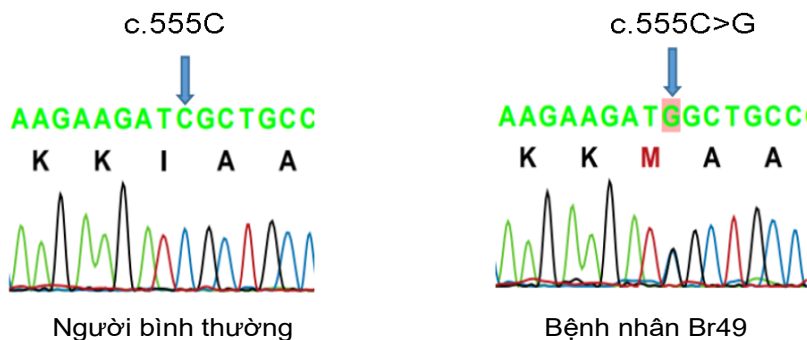


Hình 2. Kết quả đột biến gen *SCN1B* c.412G>A (p.Val138Ile) tại exon 3 (Bệnh nhân Br15)

T: Threonin, S: Serin, V: Vain, I: Isoleucin, K: Lysin

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.412 ở người bình thường có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotide G. Ở bệnh nhân Br15 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotide A và G chứng tỏ bệnh

nhân mang đột biến G>A tại vị trí c.412 dạng dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba GTC mã hóa acid amin Valin ở vị trí codon 138 thành bộ ba ATC mã hóa acid amin Isoleucin. Hình ảnh giải trình tự của mẫu Br19 có kết quả tương tự.



Hình 3. Kết quả đột biến gen *SCN1B* c.555C>G (p.Ile185Met) tại exon 4 (Bệnh nhân Br49)

K: Lysin, I: Isoleucin, M: Methionine, A: Alanin

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.555 ở người bình thường có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotide C.

Ở bệnh nhân Br49 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotide G và C chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến C>G tại vị trí c.555 dạng

dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba ATC mã hóa acid amin Isoleucin ở vị trí codon 555 thành bộ ba ATG mã hóa acid amin Methionine.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc hội chứng Brugada tại Bệnh viện Tim thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Tim Hà Nội. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 50 ± 13 , dao động từ 27 đến 87, không có trường hợp nào được xếp vào nhóm trẻ em (dưới 18 tuổi) (Bảng 1). Theo thống kê của Priori SG (2002) đã chỉ ra rằng Brugada thường biểu hiện ở tuổi trưởng thành, với tuổi đột tử trung bình là 41 ± 15 tuổi, hiếm gặp ở bệnh nhi.² Đồng thời chúng tôi nhận thấy số bệnh nhân gấp 9 lần số bệnh nhân nữ, lần lượt là 45 (90%) và 5 (10%). Vì tất cả các đột biến được xác định ở những bệnh nhân mắc Brugada đều biểu hiện một phương thức lây truyền trội trên nhiễm sắc thể thường nên cơ hội thừa hưởng gen khiếm khuyết như nhau giữa nam và nữ. Tuy nhiên, trên lâm sàng, tỷ lệ nam mắc Brugada gấp 8 đến 10 lần so với nữ, cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.² Một số nghiên cứu lâm sàng đã gợi ý rằng nồng độ testosterone (một loại hormone giới tính) ở nam giới cao hơn ở nữ giới cũng có thể có một vai trò quan trọng trong việc chiếm ưu thế của nam giới.⁶ Sở dĩ có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Priori SG là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi không lớn ($n = 50$). Thêm nữa, nhiều người mắc Brugada không được chẩn đoán vì diễn biến thầm lặng nên bệnh thường được phát hiện tình cờ thông qua khám sức khỏe định kỳ, và việc này tại nước ta chưa được phổ biến gây nên khó khăn khi thu thập mẫu nghiên cứu.

Đặc điểm đột biến trên gen *SCN1B*

Đột biến *SCN1B* lần đầu tiên được báo cáo

trong một nghiên cứu thuần tập với các gia đình lớn (Wallace và cs, năm 1998) và phần lớn là đột biến điểm.⁴ Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen để xác định đột biến trên gen *SCN1B*. Đây được coi là tiêu chuẩn vàng để phát hiện đột biến điểm. Ưu điểm của kỹ thuật này là phát hiện được chính xác các biến đổi trên gen, nhiều biến đổi cùng lúc, các biến đổi mới cũng như các biến đổi nằm rải rác trên gen. DNA tổng số tách chiết đảm bảo nồng độ và độ tinh sạch làm khuôn cho phản ứng PCR với bộ mồi được thiết kế trình tự theo các nghiên cứu đã sử dụng thành công.

Trong vài năm gần đây, các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ và cơ chế gây bệnh Brugada chủ yếu tập trung vào gen *SCN5A*. Tuy nhiên, kiến thức về ảnh hưởng của các gen khác với Brugada còn hạn chế. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo về những phát hiện về sàng lọc đột biến *SCN1B*, mã hóa một tiểu đơn vị thiết yếu của kênh natri ở 50 bệnh nhân Brugada, có 3/50 bệnh nhân (chiếm 6%) có đột biến gen *SCN1B* với 3 loại đột biến khác nhau nhưng đều là đột biến điểm (thay thế 1 nucleotid này bằng 1 nucleotid khác). Đó là thay thế nucleotid G thành A tại các vị trí c.412 (*exon 3*); thay thế nucleotid G thành A tại vị trí c.560 (*exon 4*), thay thế nucleotid C thành G tại vị trí c.555 (*exon 4*).

Trong 3 loại đột biến, chúng tôi ghi nhận 2/3 loại đột biến đã được báo cáo có liên quan đến hội chứng Brugada trong các nghiên cứu đã được công bố trên ngân hàng dữ liệu Clinvar (c.412G>A; c.560G>A) và 1/3 loại đột biến là chưa được ghi nhận (c.555C>G).

Biến thể *SCN1B* Val138Ile (do thay nucleotid G thành A ở codon 412) đã được báo cáo trước đây, trong bộ dữ liệu *Exome Aggregation Consortium* (<http://exac.broadinstitute.org/>) với tần số alen là 0,012 (1418/121366 alen) và tần số ở Nam Á là 0,08. Bằng các công cụ thực

nghiệm mô phỏng trên máy tính (in-silico) dự đoán biến thể này không có khả năng ảnh hưởng (PholyPhen2 “lành tính”, MutationTaster “đa hình”).⁷ Chúng tôi đã xác định biến thể này ở một người bệnh mắc bệnh tim không xác định, siêu âm tim bình thường, rung tâm nhĩ kịch phát và nhịp nhanh thất không bền vững, không có tiền sử gia đình rõ ràng về bệnh tật. Dựa trên tần suất cao (> 1%) được quan sát thấy, chúng ta có thể phân loại biến thể này là “đa hình đơn gen”.

Đột biến sai nghĩa p.Arg187His tại codon 560 do thay thế nucleotid G thành A đã được tìm thấy trước đây với tần số alen 0,0014 trong 271.814 alen kiểm soát trong cơ sở dữ liệu genomeAD, ở những người bệnh bị ngừng tim vô căn và một bệnh nhân bị ngừng tim phổi và có hình ảnh điện tâm đồ kiểu Brugada của Mellor (2017) và Nakajima (2012). Các báo cáo này chưa đưa ra kết luận rõ ràng về mối liên quan kiểu gen – kiểu hình Brugada nên mức độ ảnh hưởng của đột biến gen này tới gen *SCN1B* còn bỏ ngỏ.

Biến thể *SCN1B* c.555C>G làm biến đổi bộ ba ATC mã hóa acid amin Isoleucon ở vị trí codon 555 thành bộ ba ATG mã hóa acid amin Methionine (xuất hiện ở bệnh nhân Br49), đây là biến thể chưa từng được công bố trước đây. Đột biến gen này xảy ra tại vị trí codon 555 trên *exon 4* của gen *SCN1B*. Exon là vùng mã hóa của gen, mã hóa chuỗi acid amin của protein chức năng. Vì thế, nghiên cứu sử dụng phần mềm Mutation Taster để dự đoán đột biến ảnh hưởng tới cấu trúc và có thể ảnh hưởng tới đặc tính protein Navβ1.

Các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy rằng đột biến trên gen *SCN1B* rất đa dạng, rải rác khắp gen. Đến nay, đã có hơn 400 đột biến được tìm thấy. Một trong những hạn chế của nghiên cứu này là quy mô nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ (n = 50) nên việc so sánh về tỷ lệ ít có

tính đại diện. Hơn nữa, ngoài gen *SCN1B* còn có hơn 20 gen khác có liên quan đến hội chứng Brugada chưa khảo sát được, gây hạn chế trong việc phân tích kiểu gen – kiểu hình bệnh lý, nhưng nghiên cứu này phần nào cũng đưa tới cái nhìn khái quát về gen *SCN1B* và ảnh hưởng của những đột biến trên gen tới bệnh nhân mắc hội chứng Brugada.

V. KẾT LUẬN

Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger, nghiên cứu đã phát hiện được 3/50 bệnh nhân (6%) với 3 loại đột biến trên exon 3 và 4 của gen *SCN1B*. Đây đều là những đột biến dị hợp tử, trong đó: p.Val138Ile (c.412G>A), p.Arg187His (c.560G>A), và 1 đột biến mới p.Ile185Met (c.555C>G), chưa được ghi nhận trên ngân hàng dữ liệu Clinvar và đồng thời được dự đoán có khả năng gây bệnh khi được phân tích bằng các phần mềm đánh giá.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế “Nghiên cứu phát hiện đột biến gen *SCN5A* và *SCN10A* gây hội chứng Brugada bằng kỹ thuật sinh học phân tử”, quyết định số 2723.QĐ-BYT ngày 28/06/2019.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659–70.
2. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, et al. A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*. 2006;113:338–442.
3. N. Derval, C.S. Simpson, D.H. Birnie, et al. Prevalence and characteristics of early

repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58, pp.722-728.

4. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998 Mar; 19;392(6673):293-6.

5. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps

in knowledge. *EP Europace.* 2017;19(4):665-694.doi: 10.1093/europace/euw235.

6. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. Sex hormone and gender difference. Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:415-21.

7. ClinVar – NCBI. NM_001037.5(SCN1B). c.16G>C (p.Ala6Pro) AND Brugada syndrome 5. Accessed May 16, 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=NM_001037.5.

Summary

DETECTION OF MUTATIONS OF SCN1B GENE IN PATIENTS WITH BRUGADA SYNDROME

Brugada syndrome is one of the most common causes of sudden cardiac death worldwide. This is a congenital cardiac electrophysiological disorder, which is the result of mutations in genes encoding ion channels protein in the cardiovascular system. Among them, mutations in *SCN1B* (Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit-1) gene causes a decrease in Nav β 1 channel protein function. The study was carried out to identify mutations on the *SCN1B* gene in Brugada patients, which based on total DNA extracted from peripheral blood of 50 patients diagnosed with Brugada syndrome; 50 patients diagnosed with Brugada syndrome at Ho Chi Minh City Heart Hospital and Hanoi Heart Hospital were sequenced using Sanger sequencing. The study has identified 3/50 patients *SCN1B* gene mutations gene in 3 types of mutations on exon 3; exon 4 and all are point mutations (one nucleotide substitutions), one of which has not been reported in the Clinvar database before.

Keywords: Brugada Syndrome, SCN1B, mutations.