

ĐỘT BIẾN GEN KCNT1 GÂY BỆNH NÃO ĐỘNG KINH VÀ CHẬM PHÁT TRIỂN Ở MỘT BỆNH NHÂN VIỆT NAM

Vũ Bảo Quốc^{1,2}, Nguyễn Thị Mỹ Yến³, Nguyễn Thụy Minh Thu^{4,5}
Nguyễn Lê Trung Hiếu^{4,5} và Bùi Chí Bảo^{6,7,✉}

¹Trường Đại học Cần Thơ

²Trường Đại học Công nghệ thông tin, ĐHQG TP.HCM

³Trường Đại học Quốc Tế, ĐHQG TP.HCM

⁴Bệnh viện Nhi Đồng 2

⁵Trường Đại học Y Dược TP.HCM

⁶Khoa Y, ĐHQG TP.HCM

⁷Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

Việc chẩn đoán chính xác căn nguyên là cần thiết để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân bệnh não động kinh và chậm phát triển. Giải trình tự toàn bộ exome là một phương pháp của giải trình tự gen thế hệ mới nhằm cung cấp thông tin về vùng mã hóa protein giúp tìm ra nguyên nhân gây ra bệnh. Khảo sát này sử dụng phương pháp giải trình tự toàn bộ exome cho một bệnh nhân nữ người Việt Nam bị nghi ngờ mắc bệnh não động kinh và chậm phát triển tại Bệnh viện Nhi Đồng 2. Qua sàng lọc dữ liệu, một đột biến sai nghĩa trên vị trí bảo tồn của gen KCNT1 là p.Ala934Thr được phát hiện. Đột biến này được phân loại là gây bệnh và gây ra sự biến đổi cấu trúc protein ảnh hưởng đến hoạt động kênh Kali, là nguyên nhân gây ra bệnh não động kinh và chậm phát triển. Đây là thông tin mới về cơ chế gây bệnh của đột biến gen KCNT1, cung cấp cơ sở cho kết luận và đưa ra các liệu pháp điều trị bệnh phù hợp.

Từ khoá: Động kinh, đột biến, exome, KCNT1, não động kinh và chậm phát triển.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một tình trạng rối loạn chức năng của hệ thần kinh, do sự phóng điện bất thường, quá mức và đồng bộ của một nhóm tế bào thần kinh, dẫn đến các cơn động kinh không chủ ý.¹ Bệnh não động kinh và chậm phát triển (Developmental and epileptic encephalopathy - DEE) đặc trưng bởi các cơn động kinh và sự chậm phát triển hoặc thoái lui phát triển tâm thần vận động.² Biến dị di truyền là một căn nguyên phổ biến gây DEE, đặc biệt là nhóm DEE khởi phát sớm.² Một số hội chứng động kinh hiếm gặp như động kinh ở trẻ sơ sinh

với các cơn co giật cục bộ di chuyển thường do đột biến ở các gen liên quan kênh ion như KCNT1, SCN2A, SCN1A. Hiện nay, việc chẩn đoán DEE chủ yếu dựa trên triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng như điện não đồ và hình ảnh học.³ Tuy nhiên, DEE có cơ chế bệnh lý phức tạp và thường kháng thuốc nên cần được chẩn đoán chính xác căn nguyên và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.² Ngoài ra, DEE di truyền đa gen với hàng trăm gen có thể liên quan đến bệnh. Điều này làm cho việc xác định gen gây bệnh trở nên phức tạp và phân tích gen tổng thể đối với bệnh nhân DEE trở nên cần thiết hơn.

Giải trình tự gen thế hệ mới (Next generation sequencing - NGS) là một phương pháp giải trình tự DNA với thông lượng cao, cho phép giải trình tự nhiều đoạn DNA trong một lần

Tác giả liên hệ: Bùi Chí Bảo

Khoa Y, ĐHQG TP.HCM

Email: bcbao@medvnu.edu.vn

Ngày nhận: 11/05/2023

Ngày được chấp nhận: 03/06/2023

phản ứng.⁴ NGS bao gồm kỹ thuật giải trình tự toàn bộ vùng mã hoá exome (Whole exome sequencing - WES) và toàn bộ bộ gen (Whole genome sequencing). Exome là tập hợp các exon bộ gen, ở người exome chiếm khoảng 2% bộ gen. Người ta ước tính rằng 85% đột biến gây bệnh nằm các exon của bộ gen.^{4,5} Bên cạnh đó, trên các cơ sở dữ liệu (OMIM, HGMD, EpilepsyGene) và các công bố, khoảng 977 gen có nguy cơ dẫn đến bệnh động kinh khi xuất hiện đột biến. Do đó, WES là phương pháp hiệu quả giúp tối ưu về mặt chi phí và độ chính xác trong việc hỗ trợ chẩn đoán các bệnh di truyền hiếm gặp nói chung và bệnh DEE nói riêng.⁶

Trong khảo sát này, chúng tôi ứng dụng giải trình tự WES cùng với chẩn đoán lâm sàng trên một bệnh nhân Việt Nam bị nghi ngờ mắc bệnh DEE nhằm phát hiện đột biến mới liên quan đến bệnh và tìm hiểu những thay đổi trong đặc điểm phân tử của protein mang đột biến.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Một bệnh nhân người Việt Nam được lập hồ sơ hội chứng, di truyền và quản lý lâm sàng tại Bệnh viện Nhi đồng 2. Các dấu hiệu lâm sàng bước đầu cho thấy bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh DEE theo phân loại động kinh của ILAE (International League Against Epilepsy).⁷

2. Phương pháp

Tách chiết và tinh sạch DNA

2ml máu được thu nhận từ tĩnh mạch của bệnh nhân và lưu trữ ở tủ -80°C trước khi tách chiết. Mẫu máu được đem đi tách chiết và tinh sạch bằng bộ kit PureLink™ Genomic DNA tại phòng thí nghiệm Sinh học phân tử, Bệnh Viện Nhi Đồng Thành Phố. Sau khi tách chiết, mẫu DNA được giải trình tự WES trên hệ thống Illumina Novaseq 6000 tại công ty Macrogen.

Chuẩn bị thư viện và giải trình tự

Phân đoạn DNA kích thước 100 - 900bp được cắt từ gDNA, nối với adaptor và các cặp DNA thư viện, và được khuếch đại bằng PCR trước khi được giải trình tự trên máy HiSeq 4000. Thư viện cho giải trình tự được xây dựng dựa trên nguyên tắc số mẫu dò cho nhóm 977 gen mục tiêu liên quan đến bệnh động kinh.

Sắp xếp và phân tích dữ liệu

Các đoạn đọc chất lượng thấp được loại bỏ trước khi sắp xếp và so sánh dữ liệu trình tự với ngân hàng gen người bằng phần mềm BWA. Sau đó, dữ liệu được phân tích bằng GATK và SAMtools để tìm tất cả các thay đổi allele có tần số thống kê cao, bao gồm SNPs, đoạn chèn, đoạn mất ngắn và CNVs.

Chú giải và sàng lọc biến thể

Biến thể được chú giải bằng các phần mềm ANOVAR và VEP. Biến thể sau đó được đối chiếu với bảng biến thể gây bệnh trên Human Gene Mutation Database. Chúng tôi lọc giữ lại các biến thể hiếm thuộc exon và vùng splice site có tần số allele lặn $\leq 0,05$ trong các cơ sở dữ liệu.

Phân loại biến thể

Biến thể được phân loại theo tiêu chuẩn của American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Tần số allele được đối chiếu với Exome Aggregation Consortium (ExAC). Việc kết luận khả năng gây bệnh của biến thể được kết hợp bởi kết quả từ các công cụ dự đoán chức năng bao gồm BayesDel addAF, MetaRNN, FATHMM-MKL, LRT và PrimateAI.

3. Đạo đức nghiên cứu

Dữ liệu bệnh án được sử dụng cho nghiên cứu với sự đồng ý của gia đình bệnh nhân và được bảo mật tuyệt đối. Các dữ liệu được cung cấp bởi Bệnh viện chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu di truyền về bệnh và không được sử dụng cho điều trị bệnh. Nghiên cứu đã

được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu của Bệnh viện Nhi Đồng 2 phê duyệt, số 49/GCN-BVND2 ngày 16 tháng 3 năm 2022.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Khảo sát được thực hiện trên một bệnh nhân nữ 3 tháng tuổi là con đầu. Trong thai kỳ, mẹ khám thai đủ nhưng không phát hiện bất thường. Bệnh nhân được sinh thường, đủ tháng vào lúc 39 tuần tuổi thai, với cân nặng lúc sanh thấp hơn cân nặng trung bình (2400g so với cân nặng trung bình của trẻ sơ sinh đủ tháng là 3000g). Mẹ chuyển dạ an toàn, không có tai biến trong và sau sanh. Trẻ không có tiền sử gia đình của bất kỳ bệnh thần kinh hoặc chuyển hóa. Trẻ có cơn động kinh lần đầu lúc 3 tháng tuổi. Các cơn xảy ra chủ yếu trong khi ngủ, đôi khi co giật xảy ra trong khi thức. Trẻ có hai loại cơn động kinh là cơn co giật cục bộ ở vùng mắt và miệng (không kèm theo sốt) và cơn co cứng co giật toàn thể. Tuy thời gian mỗi

cơn ngắn (chỉ khoảng vài giây) nhưng trẻ có từ 10 đến 20 cơn động kinh/ngày. Khả năng vận động của bệnh nhân bắt đầu chậm dần từ lúc 4 tháng tuổi. Vào lúc 4 tháng tuổi, bệnh nhân có thêm kiểu cơn mới là cơn cục bộ ở nửa người trái. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm hình ảnh học sọ não và xét nghiệm sàng lọc chuyển hóa bẩm sinh đều bình thường. Bệnh nhân được chẩn đoán động kinh kháng thuốc. Sau đó, bệnh nhân được dùng chế độ ăn keto và có giảm được khoảng một nửa số cơn động kinh so với ban đầu, tuy nhiên không hết hoàn toàn cơn.

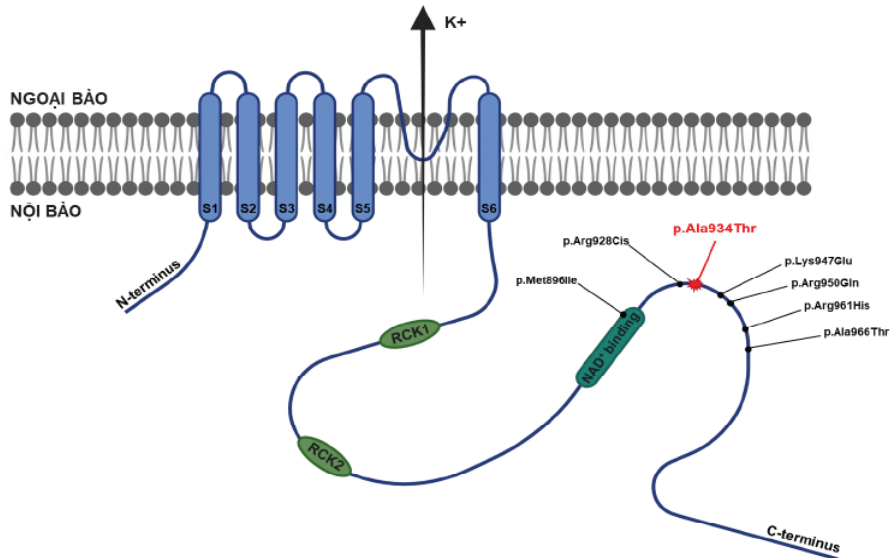
2. Kết quả đánh giá biến thể

Phương pháp NGS Illumina được áp dụng với dung lượng 6,85 Gbp và depth coverage 138x. Kết quả giải trình tự WES thu được 96.740 biến thể, được lọc để chỉ giữ lại các đột biến trên 977 gen liên quan đến bệnh động kinh và loại bỏ đột biến “synonymous”. Kết quả cho thấy đột biến điểm trên gen *KCNT1* được phát hiện.

Bảng 1. Bảng phân loại đột biến theo tiêu chuẩn ACMG

Detected variant	Coding impact	ACMG classification	<i>In silico</i> prediction
NM_020822:exon24: c.G2800A:p.A934T	<i>Nonsynonymous</i> SNV	Pathogenic (PS3, PP5, PM1, PM5, PP3, PM2)	BayesDel addAF (0.316) MetaRNN (0.7527) FATHMM-MKL (0.9956) LRT (P) PrimateAI (0.8176)

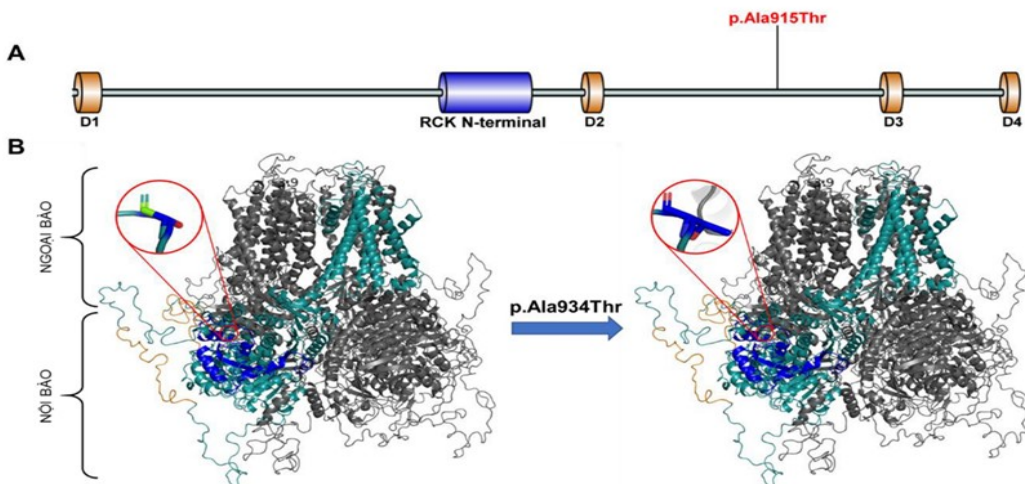
Biến thể được phát hiện (Detected variant) và loại đột biến (coding impact). Đột biến không đồng nghĩa (nonsynonymous SNV). Phân loại đột biến theo ACMG (ACMG classification) bao gồm các cấp độ nguy hiểm: Pathogenic very strong (PS3), Pathogenic strong (PP5), Pathogenic moderate (PM1, PM5, PP3), và Pathogenic supporting (PM2). Công cụ dự đoán khả năng gây bệnh của đột biến (In silico prediction) bao gồm: PrimateAI, BayesDel addAF, MetaRNN, FATHMM-MKL, và LRT



Hình 1. Sơ đồ cấu trúc của protein KCNT1 trên màng tế bào

Protein KCNT1 bao gồm sáu phân đoạn xuyên màng kỵ nước (S1 - S6) với vòng lỗ rỗng giữa S5 và S6. Nó có một vùng đầu cuối carboxy nội bào lớn chứa các miền RCK song song và miền liên kết NAD⁺. Đột biến p.Alc934Thr trong nghiên cứu này được chú thích ngôi sao màu đỏ. Các điểm nóng đột biến được nhiều y văn

công bố trước đây có vị trí gần với p.Alc934Thr được chú thích chấm màu đen. Tất cả đột biến trên đều liên quan đến kiểu hình của DEE và là đột biến sai nghĩa. Hình ảnh được vẽ bằng phần mềm BioRender với các dữ liệu được tham khảo từ UniProt và National Center for Biotechnology Information (NCBI).



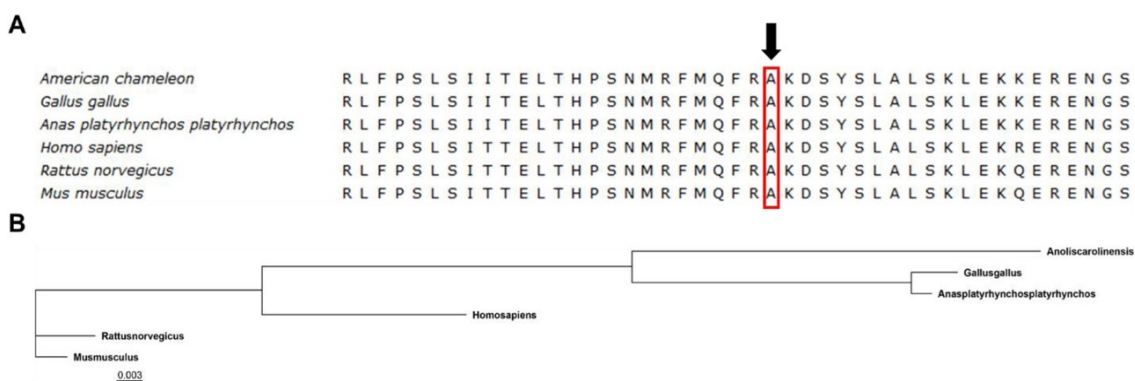
Hình 2. Sự phân bố vùng chức năng protein KCNT1 và cấu trúc mô hình của kênh Kali

(A) Sự phân bố của các đột biến p.Alc934Thr trên KCNT1. KCNT1 bao gồm 1235 amino acid, được mã hóa bởi gen KCNT1.

Protein KCNT1 gồm 1 vùng chức năng (RCK) và 4 vùng rối loạn (D1 - D4). RCK có chức năng điều chỉnh hoạt động của các kênh và chất vận

chuyển K^+ . Hình vẽ mô tả vị trí của đột biến p.Ala934Thr trên protein KCNT1 được phát hiện ở bệnh nhân Việt Nam. **(B) Sự biến đổi về cấu trúc không gian 3D của của kênh kali khi đột biến p.Ala934Thr xuất hiện.** Các kênh kali được tạo thành từ một số thành phần protein - tiểu đơn vị. Mỗi kênh chứa bốn tiểu đơn vị alpha tạo thành lỗ, nơi mà các ion kali di chuyển. Bốn tiểu đơn vị alpha từ gen KCNT1 tạo thành một kênh. Alanine thuộc nhóm amino acid có gốc R không phân cực kỵ nước, là amino acid đơn giản nhất sau glycine. Chuỗi bên methyl của alanine không phản ứng và hiếm khi tham gia

trực tiếp vào chức năng của protein. Bên cạnh đó, threonine thuộc nhóm các amino acid có gốc R phân cực, không tích điện. Chúng khá phổ biến trong các trung tâm chức năng của protein. Nhóm hydroxyl phản ứng tốt, có thể tạo liên kết hydro với nhiều chất nền phân cực. Đột biến p.Ala934Thr gây thay đổi bản chất cấu trúc và chức năng của giữa các nhóm amino acid từ đó gây ảnh hưởng đến chức năng vận chuyển của kali. Các vùng chức năng tương ứng ở Hình A và Hình B được chú thích cùng màu. Hình ảnh được vẽ bằng phần mềm PyMOL và IBS 2.0 với các dữ liệu được tham khảo từ NCBI.



Hình 3. Điểm bảo tồn và cây phát sinh

(A) Sự bảo tồn tự nhiên của amino acid Alanine (A) ở vị trí 934 của protein KCNT1. Một phần của các trình tự polypeptide khác nhau cho thấy Alanine ở vị trí 934 trên protein KCNT1 ở người được giữ nguyên khi đối chiếu với trình tự tương ứng của một số loài động vật khác bao gồm thằn lằn Carolina, gà, vịt cổ xanh, chuột cống và chuột nhắt. **(B) Cây phát sinh loài của của một số loài động vật.** Sự bảo tồn cao vẫn xuất hiện trong trình tự giữa các nhóm động vật có họ hàng xa (Động vật có vú, bò sát và động vật có cánh). Thông tin được tham khảo UniProt và trích xuất bằng phần mềm UGENE.

IV. BÀN LUẬN

Khảo sát tiến hành trên một bệnh nhân nữ với cơn động kinh khởi phát từ 3 tháng tuổi có sự chậm phát triển lúc 4 tháng tuổi. Các dấu hiệu lâm sàng bước đầu cho thấy bệnh nhân có thể mắc bệnh DEE theo phân loại động kinh của ILAE.⁷ Tuy nhiên, các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm hình ảnh học sọ não và xét nghiệm sàng lọc chuyển hóa bẩm sinh đều bình

thường. Vì vậy, loại trừ các căn nguyên do tổn thương cấu trúc não bộ và rối loạn chuyển hóa. Bên cạnh đó, bệnh nhân được chẩn đoán động kinh kháng thuốc và đáp ứng tốt với chế độ ăn keto nhưng chỉ giảm được khoảng một nửa số cơn động kinh so với ban đầu. Do đó, cần xem xét căn nguyên bệnh dưới góc độ di truyền.

Kết quả WES phát hiện đột biến c.2800G>A,

p.(Ala934Thr) trên exon 24 của *KCNT1*, được xếp loại là đột biến gây bệnh theo ACMG (Bảng 1). $K_{Na}^{1.1}$ là một kênh K^+ mã hóa bởi bốn gen *KCNT1*, với cấu trúc gồm sáu vòng xoắn alpha xuyên màng (S1-S6) và một vòng lặp giữa miền S5 và S6 tạo thành kênh chọn lọc (Hình 1).⁸ *KCNT1* có 2 miền chức năng quy định về độ dẫn điện của K^+ (RCK), trong đó miền C-terminal chứa miền ràng buộc NAD^+ có liên quan đến hoạt động của kênh.⁸ Vùng C-terminal này tương tác với các protein và phân tử khác, điều chỉnh việc đóng và mở kênh K^+ .⁹ Đột biến p.Ala934Thr nằm gần miền NAD^+ , gây thay đổi gốc R từ không phân cực thành phân cực và từ acid amin đơn giản thành phức tạp. Sự thay đổi bản chất acid amin tại vùng có chức năng ràng buộc và liên kết bốn *KCNT1* sẽ gây ảnh hưởng đến sự hình thành cấu trúc kênh Kali và hoạt động của kênh, gây tác động tiêu cực đến chức năng của tế bào thần kinh (Hình 2).

KCNT1 chịu trách nhiệm cho quá trình siêu phân cực chậm sau khi kích hoạt điện thế.¹⁰ Hầu hết các đột biến trên *KCNT1* gây bệnh được mô tả đều là các đột biến sai nghĩa (Missense) (Hình 1).¹¹ Điều này cho thấy rằng sự xáo trộn chức năng protein *KCNT1*, thay vì sự mất chức năng của nó, là cơ chế bệnh lý cơ bản.¹¹ Trong một nghiên cứu trước đây, đột biến p.Ala934Thr trên *KCNT1* được xác định là một đột biến missense có tiềm năng gây nguy hiểm trong các trường hợp bệnh lý liên quan đến động kinh kháng thuốc.¹² Do đó, đột biến trong nghiên cứu này có thể dẫn đến các hậu quả nguy hiểm cho sức khỏe.

DEE đặc trưng bởi các cơn động kinh và sự chậm phát triển hoặc thoái lui phát triển tâm thần vận động.² Barcia và cộng sự (2019) đã báo cáo về ba trường hợp bệnh nhân người Pháp mắc chứng động kinh ở trẻ sơ sinh với các cơn co giật cục bộ di chuyển. Bệnh nhân thứ nhất, nữ, bắt đầu có cơn co giật ở hai tháng

tuổi và mang đột biến p.Met896Ile. Bệnh nhân thứ hai, nam, có triệu chứng co giật co cứng khởi phát ở hai tuần tuổi và bệnh nhân thứ ba, nữ, có cơn co cứng co giật khởi phát ở 2,5 tháng, cả hai đều mang đột biến p.Ala934Thr. Cả 3 bệnh nhân trên đều không có bất thường trong kết quả MRI.¹³ Bonardi và cộng sự (2021) cung cấp một cái nhìn tổng quan về phổ kiểu hình và kiểu gen của các rối loạn động kinh liên quan đến đột biến *KCNT1*, bao gồm 66 trường hợp. Trong số đó, đột biến p.Arg928Cys chiếm 2 trường hợp, một là nam, mắc động kinh tăng động liên quan đến giấc ngủ ở tuổi 14 và một là nữ, mắc chứng động kinh thùy thái dương ở tuổi 48.¹⁴ Đột biến p.Ala934Thr trên *KCNT1* trong nghiên cứu này gây ra một dạng DEE nghiêm trọng. Sự khác biệt về kiểu hình trong cùng một vị trí đột biến trên *KCNT1* giữa nghiên cứu này và các nghiên cứu trước đây có ý nghĩa lớn đối với việc tư vấn di truyền của gia đình mang đột biến *KCNT1* nói riêng và trẻ em DEE ở Việt Nam nói chung. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Barcia và cộng sự (2012) cũng đã xác định tác động của đột biến p.Ala934Thr trên *KCNT1* đến hành vi lý sinh của các kênh ion.¹⁵ Kết quả cho thấy đột biến p.Ala934Thr dẫn đến kích hoạt cấu trúc của kênh ion, mô phỏng tác động của quá trình phosphoryl hóa miền đầu C bởi protein kinase C.¹⁵ Do đó, đột biến p.Ala934Thr trong nghiên cứu này có thể gây ảnh hưởng đến con đường truyền tín hiệu phát triển trong tế bào thần kinh của bệnh nhân.

Trường hợp trong khảo sát này cùng với những nghiên cứu trước đó vẫn chưa thể giải thích một cách rõ ràng về cơ chế gây bệnh DEE của các đột biến trên *KCNT1* do sự không đồng nhất trong các yếu tố tác động lên kiểu hình bệnh trong từng trường hợp đã được báo cáo. Tuy nhiên, những phát hiện này sẽ mở rộng thêm những hiểu biết về các cơ chế của DEE và có thể hướng đến các phương pháp điều trị

chính xác nhằm giải quyết các bệnh lý nghiêm trọng và rối loạn co giật kháng trị đi kèm.

V. KẾT LUẬN

Kết quả khảo sát cho thấy đột biến p.Ala934Thr trên gen *KCNT1* là nguyên nhân gây bệnh DEE trong trường hợp này. Bệnh DEE là một bệnh di truyền gen trội và thường khởi phát ở độ tuổi rất nhỏ, gây ra nhiều triệu chứng nguy hiểm như cơn động kinh nặng và suy giảm chức năng não. Do đó, việc giải trình tự và sàng lọc phân tử là rất quan trọng để chẩn đoán căn nguyên và điều trị bệnh DEE một cách chính xác và kịp thời. Như vậy, đối với các trường hợp bệnh DEE mà không có bất thường trong xét nghiệm sinh hóa và hình ảnh, việc sử dụng kỹ thuật WES được đề xuất để đánh giá căn nguyên di truyền của bệnh.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số IZVSS3.203431.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anwar H, Khan QU, Nadeem N, et al. Epileptic seizures. *Discoveries*. 2020;8(2):e110.
2. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disorders*. 2021;23(1):40-52. doi:<https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>
3. Yang H, Yang X, Cai F, et al. Analysis of clinical phenotypic and genotypic spectra in 36 children patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1-10.
4. Choi M, Scholl UI, Ji W, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences. 2009;106(45):19096-19101. doi:10.1073/pnas.0910672106

5. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461(7261):272-276. doi:10.1038/nature08250

6. Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, et al. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. *European Journal of Human Genetics*. 2018;26(5):644-651. doi:10.1038/s41431-018-0099-1

7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.

8. Cole BA, Clapcote SJ, Muench SP, et al. Targeting KNa1.1 channels in *KCNT1*-associated epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021;42(8):700-713. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.003>

9. Wilson CS, Mongin AA. The signaling role for chloride in the bidirectional communication between neurons and astrocytes. *Neuroscience Letters*. 2019;689:33-44. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.012>

10. Amy M, Umesh N, Sony M, et al. Clinical and molecular characterization of *KCNT1*-related severe early-onset epilepsy. *Neurology*. 2018;90(1):e55. doi:10.1212/WNL.0000000000004762

11. Numis AL, Nair U, Datta AN, et al. Lack of response to quinidine in *KCNT1*-related neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(10):1889-1898. doi:<https://doi.org/10.1111/epi.14551>

12. Quraishi IH, Stern S, Mangan KP, et al. An epilepsy-associated *KCNT1* mutation enhances excitability of human iPSC-derived neurons by increasing slack KNa currents.

Journal of Neuroscience. 2019;39(37):7438-7449.

13. Giulia B, Nicole C, Mathieu K, et al. Epilepsy with migrating focal seizures. *Neurology Genetics*. 2019;5(6):e363. doi:10.1212/NXG.0000000000000363

14. Bonardi CM, Heyne HO, Fiannacca M, et al. KCNT1-related epilepsies and epileptic

encephalopathies: phenotypic and mutational spectrum. *Brain*. 2021;144(12):3635-3650. doi:10.1093/brain/awab219

15. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nature Genetics*. 2012;44(11):1255-1259. doi:10.1038/ng.2441

Summary

A MUTATION IN KCNT1 GENE CAUSING DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN A VIETNAMESE PEDIATRIC PATIENT

Combining clinical diagnosis with genetic analysis is considered necessary to reach accurate conclusions and select appropriate treatments for developmental and epileptic encephalopathy. Whole exome sequencing is a method of next-generation sequencing that provides information about protein-coding regions to identify disease-causing mutations. This study utilized whole exome sequencing for a Vietnamese female pediatric patient suspected of having developmental and epileptic encephalopathy at Children's Hospital 2. Through data screening, we identified a missense mutation in the conserved position of the *KCNT1* gene, p.Ala934Thr. This mutation is classified as pathogenic and causes structural changes in the protein, affecting potassium channel activity and causing developmental and epileptic encephalopathy. This is a new insight into the disease-causing mechanism of the *KCNT1* gene mutation, providing a basis for accurate diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: Epilepsy, mutation, exome, KCNT1, Developmental and epileptic encephalopathy.