

XÁC ĐỊNH BIẾN THỂ GEN LIÊN QUAN ĐẾN KIỂU HÌNH Ở TRẺ EM MẮC BỆNH TIM BẨM SINH MỘT TÂM THẤT CHỨC NĂNG

Lê Trọng Tú¹, Nguyễn Thị Kim Liên², Nguyễn Văn Tụng^{2,3}

Vũ Quỳnh Nga⁴, Đặng Thị Hải Vân¹, Nguyễn Minh Đức^{2,5}

và Nguyễn Huy Hoàng^{2,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Nghiên cứu hệ gen

³Học viện Khoa học và Công nghệ

⁴Bệnh viện Tim Hà Nội

⁵Viện Dược liệu

Bệnh tim bẩm sinh một tâm thất chức năng (FSV) là một bệnh tim bẩm sinh (CHD) phức tạp bao gồm nhiều khiếm khuyết có mức độ di truyền tương đối cao và nguy cơ tái phát ở anh chị em ruột. Nguyên nhân đa yếu tố của FSV đặt ra thách thức trong việc xác định rõ ràng các yếu tố gây bệnh cụ thể và lập kế hoạch can thiệp điều trị hiệu quả. Giải trình tự WES ngày càng được áp dụng trong nghiên cứu để xác định các biến thể gen liên quan đến các bệnh di truyền, đặc biệt là những bệnh có cơ chế di truyền phức tạp như FSV. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng giải trình tự WES để xác định các biến thể trong các gen có liên quan ở những người bệnh mắc FSV. 55 biến thể trong 28 gen liên quan đến CHD (trong đó có 16 gen liên quan đến dị tật tim nghiêm trọng bao gồm BMP4, COL11A1, ELN, EOGT, HSPG2, KMT2D, LRP2, MYBPC3, MYH6, MYH7, NFATC1, NIPBL, NOTCH1, SEMA3C, TBX2, USH2A) đã được xác định và đánh giá bằng phần mềm để dự đoán tác động của các biến thể, kết quả cho thấy đây là các biến thể gây bệnh ở người bệnh. Kết quả nghiên cứu đóng góp các thông tin hữu ích vào sự hiểu biết chung về nguyên nhân gây bệnh và cung cấp cơ sở khoa học cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán, điều trị và tư vấn di truyền cho người bệnh và gia đình họ.

Từ khóa: Bệnh tim bẩm sinh (CHD), Bệnh tim một tâm thất chức năng (FSV), Biến thể gen, Giải trình tự toàn bộ vùng gen mã hóa (WES), người bệnh Việt Nam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các dị tật tim bẩm sinh (Congenital heart defects - CHD) được cho là do các bất thường trong quá trình phát triển của tim ở giai đoạn phôi thai gây ra. CHD là loại dị tật bẩm sinh thường gặp nhất ở con người, với tỷ lệ mắc ước tính là 1% trong tất cả các ca sinh sống và chiếm khoảng một phần ba trong số tất cả các dị tật bẩm sinh.¹ CHD là nguyên nhân hàng đầu

gây tử vong ở trẻ sơ sinh, với gần 24% trẻ sơ sinh tử vong.² Bệnh tim bẩm sinh một tâm thất chức năng (Functional single ventricle - FSV) là dị tật nặng và phức tạp hiếm gặp, chiếm tỉ lệ 7,7% trong các dị tật tim bẩm sinh.² Người bệnh mắc FSV cần được phẫu thuật can thiệp sớm nhằm đảm bảo hoạt động chức năng bình thường của tim. Các nghiên cứu gần đây cho thấy kết quả phẫu thuật giữa những người bệnh rất khác nhau có liên quan đến nền tảng di truyền. Sự hiểu biết về cách các yếu tố di truyền ảnh hưởng đến các kết quả lâm sàng cho phép xem xét các yếu tố này khi đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp và

Tác giả liên hệ: Nguyễn Huy Hoàng

Viện nghiên cứu hệ gen

Email: nhhoang@igr.ac.vn

Ngày nhận: 24/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

phương pháp điều trị đối với người bệnh đang trở nên hết sức cần thiết.

FSV là nhóm các bệnh tim bẩm sinh có thể có một hoặc hai tâm thất tuy nhiên, chỉ có một tâm thất có đủ kích thước và chức năng tim bình thường và tâm thất còn lại không tồn tại hoặc thiếu sản nên không đảm nhiệm được chức năng của tuần hoàn phổi hoặc hệ thống. Nhóm bệnh này bao gồm nhiều thể bệnh khác nhau liên quan tới thiếu sản, hẹp hoặc teo van nhĩ thất, thông liên thất lớn và xuất phát bất thường của động mạch chủ và động mạch phổi, các dị tật này có thể là thông liên nhĩ (atrial septal defect - ASD), thông liên thất (ventricular septal defect - VSD), teo van hai lá (mitral atresia - MA), teo van ba lá (tricuspid atresia - TA), còn ống động mạch (patent ductus arteriosus - PDA), thất phải hai đường ra (double-orifice mitral valve - DORV), hẹp động mạch chủ và eo động mạch chủ (aortic stenosis - AS), chuyển vị các động mạch lớn (transposition of the great arteries - TGA), hẹp động mạch phổi và van động mạch phổi (pulmonary stenosis - PS), thiếu sản tâm thất trái (hypoplastic left ventricle syndrome - HLHS), tĩnh mạch phổi kết nối bất thường (total anomalous pulmonary venous connection - TAPVC)...

Giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa gen (Whole exome sequencing - WES) của những người mắc bệnh và cha mẹ không bị ảnh hưởng của họ đã xác định rằng 10% CHD là do các biến thể mới phát sinh *de novo* (tức là không xảy ra ở cả cha và mẹ). Nếu CHD đi kèm với các bất thường ngoài tim, thì các biến thể *de novo* có thể giải thích nguyên nhân gây bệnh cho khoảng 20% người bệnh.³ Các biến thể *de novo* gây bệnh thường xảy ra ở các gen được biểu hiện nhiều ở tim đang phát triển và trong một số con đường sinh học như tái cấu trúc chromatin, chức năng lông mao, tín hiệu notch và các gen mã hóa cho protein chức năng

sarcomere.^{4,5} Giải trình tự WES đang ngày càng được ứng dụng nhiều trong các nghiên cứu nhằm xác định các biến thể gen liên quan đến các bệnh di truyền đặc biệt là những bệnh có cơ chế di truyền phức tạp như FSV.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp giải trình tự WES để xác định các biến đổi di truyền trên các gen liên quan ở người bệnh mắc FSV. Các kết quả trong nghiên cứu sẽ góp phần vào sự hiểu biết về cơ sở di truyền và nguyên nhân gây bệnh ở người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

23 trẻ ≤ 16 tuổi được chẩn đoán mắc FSV tại Bệnh viện Tim Hà Nội trong thời gian từ tháng 1/2016 - 8/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Người bệnh được khám lâm sàng, siêu âm tim thực hiện bởi 2 bác sĩ tim mạch chẩn đoán mắc các bệnh:

- Kết nối nhĩ thất với một tâm thất bao gồm: teo van hai lá, teo van ba lá, thất trái hai đường vào, thất phải hai đường vào.

- Kết nối nhĩ thất với hai tâm thất và có một tâm thất thiếu sản:

- + Thiếu sản tâm thất trái: Hội chứng thiếu sản thất trái, thiếu sản van hai lá nặng, thiếu sản động mạch chủ nặng, thông sản nhĩ thất toàn bộ thể mất cân bằng, hội chứng heterotaxy, hội chứng Shone.

- + Thiếu sản tâm thất phải: teo phổi có vách liên thất nguyên vẹn; Ebstein thể nặng; thiếu sản van ba lá nặng.

- Thể không xác định: gồm những bệnh tim bẩm sinh có kiểu hình hai tâm thất nhưng không thể phẫu thuật sửa chữa được vì nguy cơ cao. Bao gồm: thất phải hai đường ra có lỗ thông liên thất xa hoặc hạn chế, thông sản nhĩ thất toàn bộ kết hợp đảo gốc động mạch.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có các dị tật ở cơ quan khác: dị tật ở đường thở, bộ mặt bất thường, dị tật ngón tay, ngón chân, dị tật ở não, dị tật đường tiêu hóa...

- Mặc các hội chứng di truyền đã biết: hội chứng Down, hội chứng Digeorge, hội chứng Marfan, hội chứng Allagie...

2. Phương pháp**Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Tim Hà Nội. Giải trình tự gen thế hệ mới thực hiện tại Viện Nghiên cứu Hệ gen - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 1/2023 đến tháng 8/2024.

Mẫu nghiên cứu

23 người bệnh được lựa chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Các chỉ số nghiên cứu

Các dị tật của cấu trúc giải phẫu tim; các biến thể gen liên quan tới bệnh tim bẩm sinh.

Quy trình nghiên cứu

Thu thập mẫu: Khoảng 2mL máu ngoại vi chống đông EDTA-K2.

Tách chiết và đo độ tinh sạch DNA: DNA tổng số được tách chiết bằng bộ kit Qiagen DNA Blood Mini của hãng QIAGEN (Đức). Kiểm tra độ tinh sạch của DNA tổng số bằng máy đo Nanodrop 2000. Bảo quản ở -20°C cho đến khi phân tích.

Giải trình tự gen

Giải trình tự WES được thực hiện bằng bộ kit Next Seq 500 với thư viện DNA được làm giàu bằng bộ kit SureselectXT (Mỹ). Quá trình giải trình tự được thực hiện trên hệ thống máy giải trình tự gen thế hệ mới Illumina (Mỹ).

Xử lý dữ liệu

Dữ liệu được căn chỉnh và so sánh với trình tự bộ gen tham chiếu của người phiên bản Hg19 bằng phần mềm BWA v0.7.10. Phần mềm Picard v2.18.2 và phần mềm GATK v3.4 được sử dụng để căn chỉnh và phát hiện các biến thể. Tác động của các biến thể đến chức năng protein được xác định bằng phần mềm SnpEff v4.1. Các biến thể có khả năng gây bệnh ở người bệnh được sàng lọc dựa trên danh sách gồm 654 gen đã công bố có liên quan đến CHD. Các biến thể gây bệnh và các biến thể hiếm gặp (có tần suất thấp trong quần thể, $MAF < 0,001$) được sàng lọc. Sau đó các biến thể mới được kiểm tra trên các cơ sở dữ liệu mở như dbSNP, Dự án 1000 Genomes, Dự án Giải trình tự Exome, cơ sở dữ liệu ExAC, cơ sở dữ liệu ClinVar và cơ sở dữ liệu nội bộ ($n = 300$).

Dự đoán ảnh hưởng

Ảnh hưởng của các biến thể mới hoặc chưa được đánh giá trên cơ sở dữ liệu ClinVar sẽ được đánh giá bằng các công cụ phân tích dự đoán *in silico*: CADD (<https://cadd.bihealth.org/snv>), Fathmm (<http://fathmm.biocompute.org.uk/inherited.html>), M-CAP (<http://bejerano.stanford.edu/mcap/>), Meta (http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm), Mutation assessor (<http://mutationassessor.org/r3/>), Mutation Taster (<https://www.mutationtaster.org/>), PolyPhen 2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>), SIFT (https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/SIFT_seq_submit2.html) và SNP&GO (<https://snps-and-go.biocomp.unibo.it/snps-and-go/>).

3. Đạo đức nghiên cứu

Việc lấy mẫu máu ngoại vi phục vụ cho phân tích di truyền tuân thủ theo các quy định và đã được sự cho phép của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm khoa học và Khoa học Việt Nam theo Quyết định số 02-2021/NCHG-HĐĐĐ ký ngày 29/10/2021.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả đánh giá về kiểu hình ở các bệnh nhân

Trong nghiên cứu này, 23 người bệnh gồm 13 nam và 10 nữ có độ tuổi từ 1 đến 12 tuổi đã được khám, chẩn đoán mắc bệnh tim một tâm thất chức năng bẩm sinh với các đặc điểm kiểu hình được ghi trong Bảng 1.

Kết quả Bảng 1 cho thấy có 15 người bệnh có ASD, 14 người bệnh có VSD, sáu người

bệnh có AVSD, 13 người bệnh có DORV, 14 người bệnh có TGA, 8 người bệnh còn PDA, 6 người bệnh có MA - HLHS, 9 người bệnh có TA, 9 người bệnh có PS/PVS; và 4 người bệnh có TAPVC. Mỗi người bệnh có từ 3 đến 7 dạng dị tật tim khác nhau, trong đó 6 người bệnh có ba dị tật, 9 người bệnh có bốn dị tật, 2 người bệnh có năm dị tật, 4 người bệnh có sáu dị tật và cá biệt có 2 người bệnh có bảy dị tật.

Bảng 1. Kiểu hình của người bệnh trong nghiên cứu

Mẫu	ASD	AVSD	BAV	DORV	MA	PDA	PS/PVS	TA	TAPVC	TGA	VSD
HN3		x		x					x	x	
HN8		x				x			x	x	
HN9		x		x		x			x	x	
HN14	x							x			x
HN15	x							x			x
HN16	x							x			x
HN20	x					x	x	x		x	x
HN21	x		x	x	x		x			x	x
HN22	x					x	x	x			
HN34	x		x	x	x		x			x	x
HN35	x			x			x	x		x	x
HN41				x	x	x	x			x	x
HN43	x		x	x		x	x			x	
HN46	x			x						x	x
HN50		x		x			x		x		
HN76	x	x		x		x	x				
HN79		x		x						x	
HN82	x							x		x	x
HN115	x			x	x					x	

Mẫu	ASD	AVSD	BAV	DORV	MA	PDA	PS/PVS	TA	TAPVC	TGA	VSD
HN121			x		x	x					x
HN122				x	x					x	x
HN125	x							x			x
HN128	x							x			x

ASD - Atrial septal defect: Thông liên nhĩ;
 AVSDs - AV septal defects: Khuyết tật vách ngăn nhĩ thất; BAV - Bicuspid aortic valve: Van động mạch chủ hai lá; DORV - Double outlet right ventricle: Thất phải hai đường ra; MA - Mitral atresia: Teo van hai lá; PDA - Patent ductus arteriosus: Còn ống động mạch; PS - Pulmonary stenosis: Hẹp động mạch phổi; PVS - Pulmonary valve stenosis: Hẹp van động mạch phổi; TA - Tricuspid atresia: Teo van ba lá; TAPVC - Total anomalous pulmonary venous connection: Kết nối tĩnh mạch phổi bất thường toàn bộ; TGA - Transposition of the great arteries: Chuyển vị các động mạch lớn; VSD -

Ventricular septal defect: Thông liên thất

2. Kết quả phân tích kiểu gen ở người bệnh

Mẫu máu của người bệnh được thu thập và sử dụng để tách chiết DNA tổng số cho phân tích di truyền. Kết quả điện di kiểm tra DNA tổng số tách chiết được trên gel agarose 1% (Hình 1) cho thấy các band điện di đều rõ ràng, sắc nét chứng tỏ các mẫu DNA có chất lượng tốt (phân tử DNA còn nguyên vẹn không bị đứt gãy, không bị lẫn tạp chất như RNA hoặc protein) có thể sử dụng cho phân tích di truyền tiếp theo. DNA tổng số được sử dụng để xây dựng thư viện và giải trình tự WES.



Hình 1. Kết quả điện di kiểm tra DNA tổng số tách chiết từ các mẫu nghiên cứu

M: Thang DNA kích thước 1kb;

1 – 20: Mẫu DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu của người bệnh.

Dữ liệu giải trình tự WES được phân tích bằng các phần mềm để lựa chọn ra các biến thể trên các gen liên quan đến CHD (dựa trên danh sách 654 gen đã được công bố trên y văn). Các biến thể lựa chọn là các biến thể mới, các biến thể đã được đánh giá là gây bệnh trên

cơ sở dữ liệu ClinVar hoặc các biến thể hiếm có tần suất xuất hiện thấp ($MAF < 0,01$) trên cơ sở dữ liệu trình tự hệ gen người (Bảng 2).

Kết quả Bảng 2 cho thấy 55 biến thể được xác định trên 28 gen liên quan đến CHD (Bảng 3), mỗi người bệnh có từ một đến năm biến thể

trên các gen khác nhau. Trong số các biến thể sàng lọc được có 10 biến thể mới, 48 biến thể sai nghĩa, hai biến thể thêm/mất đoạn nhỏ, hai biến thể tại vùng ghép nối, một biến thể dịch khung, một biến thể cắt ngắn và một biến thể câm. Các biến thể đã được công bố trên cơ sở dữ liệu dbSNP (có chỉ số rs) đều có tần suất xuất hiện trong quần thể thấp ($MAF < 0,01$) đáp ứng tiêu chí sàng lọc. Tuy nhiên, các biến thể này chưa được đánh giá về khả năng gây bệnh trên cơ sở dữ liệu ClinVar. Các biến thể mới và chưa được đánh giá trên cơ sở dữ liệu ClinVar sẽ được đánh giá mức độ gây hại bằng các phần mềm dự đoán in silico. Kết quả đánh giá được ghi trong Bảng 4.

Bảng 2. Các biến thể xác định được ở người bệnh

Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF
HN3 (Nữ/3 tuổi)	MYOM2 (TOF)	c.2432C>T (p.Pro811Leu)	rs147766516 0,000599042	HN41 (Nam/2 tuổi)	LRP2 (AVSD/TGA)	c.233G>C (p.Gly78Ala)	rs546882372 0,000199681
	TTN (FSV)	c.15908G>A (p.Arg5303Lys)	Mới		NRAP (FSV)	c.724C>T (p.Pro242Ser)	rs776357401
	MYBPC3 (ASD/HLHS)	c.3343G>C (p.Val1115Leu)	Mới		NFATC1 (AVSD/TA)	c.2735C>T (p.Thr912Met)	rs201739424 0,000199681
HN8 (Nam/2 tuổi)	KMT2D (AVSD/VSD)	c.12566G>C (p.Gly4189Ala)	rs532360713 0,000199681		TTN (FSV)	c.98641C>T (p.Pro32881Ser)	rs367979582 0,000399361
	NRAP (FSV)	c.2648C>G (p.Ala883Gly)	Mới			c.23029G>A (p.Gly7677Arg)	rs367826445 0,000399361

Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF
HN9 (Nam/2 tuổi)	<i>TTN</i> (FSV)	c.59921C>T (p.Pro19974Leu)	Mới	HN43 (Nam/4 tuổi)	<i>USH2A</i> (ASD)	c.12344G>A (p.Arg4115His)	Mới
	<i>MYH6</i> (TA/TGA)	c.3979-8delC	Mới		<i>TTN</i> (FSV)	c.49649A>T (p.Asp16550Val)	Mới
HN14 (Nam/3 tuổi)	<i>HSPG2</i> (AVSD/TGA)	c.3440G>A (p.Arg1147His)	Mới	HN46 (Nữ/2 tuổi)	<i>BMP4</i> (ASD/VSD)	c.751C>T (p.His251Tyr)	rs200671094 0,000798722
	<i>EOGT</i> (ASD/VSD)	c.551G>C (p.Gly184Ala)	Mới		<i>EVC2</i> (ASD/VSD)	c.1111G>A (p.Glu371Lys)	rs929810328
HN15 (Nam/5 tuổi)	<i>LAMB3</i> (TOF)	c.2777C>A (p.Ala926Asp)	rs2076222 0,0890575	HN50 (Nam/2 tuổi)	<i>SRCAP</i> (ASD/AVSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361
	<i>TTN</i> (FSV)	c.4359A>T (p.Arg1453Ser)	rs376857956 0,00139776		<i>MYOM2</i> (TOF)	c.1613G>T (p.Gly538Val)	rs774736990
HN16 (Nam/5 tuổi)	<i>HSPG2</i> (AVSD/TGA)	c.12194C>T (p.Ser4065Phe)	Mới	HN76 (Nữ/4 tuổi)	<i>NOTCH1</i> (ASD/VSD)	c.2863C>T (p.Arg955Cys)	rs370797169
	<i>LAMB3</i> (TOF)	c.2777C>A (p.Ala926Asp)	rs2076222 0,0890575		<i>ACTC1</i> (ASD/VSD)	c.1053G>C (p.Leu351Leu)	rs151321743 0,000199681
HN20 (Nữ/7 tuổi)	<i>NRP1</i> (TOF)	c.787delA (p.Ser263fs)	Mới	HN79 (Nữ/1 tuổi)	<i>MYH7</i> (ASD/HLHS)	c.3551A>T (p.Gln1184Leu)	rs546586969 0,000399361
	<i>TTN</i> (FSV)	c.105037C>T (p.Arg35013Cys)	rs568460311 0,000199681		<i>NRAP</i> (FSV)	c.2897A>G (p.Asp966Gly)	rs77678145 0,0700879
	<i>LRP2</i> (AVSD/TGA)	c.233G>C (p.Gly78Ala)	rs546882372 0,000199681	HN82 (Nam/1 tuổi)	<i>TBX2</i> (DORV/TGA)	c.1847G>A (p.Arg616Gln)	rs191930922 0,00159744

Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	Mẫu	Gen/ Kiểu hình	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF
HN21 (Nữ/2 tuổi)	SRCAP (ASD/AVSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361	HN82 (Nam/1 tuổi)	TTN (FSV)	c.57971G>A (p.Arg19324Gln)	rs186809500 0,000599042
	TTN (FSV)	c.64253A>C (p.Tyr21418Ser)	rs573165930 0,000599042		DNAH7 (TOF)	c.12040C>T (p.Arg4014*)	rs554368145 0,000199681
		c.9749T>G (p.Val3250Gly)	rs55634230 0,000399361		PTPRM (TOF)	c.3614C>T (p.Thr1205Met)	Mới
HN22 (Nữ/5 tuổi)	ELN (ASD/VSD)	c.2018_2020delGAG (p.Gly673del)	Mới	HN115 (Nam/1 tuổi)	USH2A (ASD)	c.10859T>C (p.Ile3620Thr)	rs376081393
	TTN (FSV)	c.57035C>G (p.Pro19012Arg)	Mới		NIPBL (ASD/VSD)	c.7489G>T (p.Val2497Phe)	rs759115050
HN34 (Nữ/ 12 tuổi)	USH2A (ASD)	c.6929C>T (p.Thr2310Met)	rs151057466 0,000599042	HN121 (Nữ/1 tuổi)	TTN (FSV)	c.100049C>T (p.Thr33350Ile)	rs370300135 0,000599042
	SEMA3C (ASD/VSD)	c.1009G>A (p.Val337Met)	rs1527482 0,0399361			c.59344+3G>A	rs142095604 0,000998403
	COL11A1 (AVSD/TGA)	c.1673C>A (p.Pro558His)	rs758105888		MYH7 (ASD/HLHS)	c.2183C>T (p.Ala728Val)	rs121913644 0,000199681
	DNAJC18 (VSD)	c.208C>A (p.Gln70Lys)	rs370184463 0,000998403		SRCAP (ASD/AVSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361
HN35 (Nam/5 tuổi)	TTN (FSV)	c.31757C>A (p.Pro10586Gln)	rs200459347 0,000998403	HN125 (Nam/5 tuổi)	COL11A1 (AVSD/TGA)	c.3853-14_3853- 13dupTT	rs34228277
	SRCAP (ASD/AVSD)	c.3586C>T (p.Arg1196Cys)	rs375393051		TTN (FSV)	c.32462C>T (p.Pro10821Leu)	rs146400809 0,000998403
				HN128 (Nam/9 tuổi)	COL6A3 (TOF)	c.1250C>T (p.Pro417Leu)	rs768565371

MAF (Minor allele frequency): tần số alen nhỏ; ASD - Atrial septal defect: Thông liên nhĩ; AVSDs - AV septal defects: Khuyết tật vách ngăn nhĩ thất; BAV - Bicuspid aortic valve: Van động mạch chủ hai lá; DORV - Double outlet right ventricle: Thất phải hai đường ra; MA - Mitral atresia: Teo van hai lá; PDA - Patent ductus arteriosus: Còn ống động mạch; PS -

Pulmonary stenosis: Hẹp động mạch phổi; PVS - Pulmonary valve stenosis: Hẹp van động mạch phổi; TA - Tricuspid atresia: Teo van ba lá; TAPVC - Total anomalous pulmonary venous connection: Kết nối tĩnh mạch phổi bất thường toàn bộ; TGA - Transposition of the great arteries: Chuyển vị các động mạch lớn; VSD - Ventricular septal defect: Thông liên thất

Bảng 3. Các gen liên quan đến bệnh tim bẩm sinh xác định được

Gen	OMIM	Kiểu hình	Tài liệu tham khảo
ACTC1	NM_005159.4	ASD, VSD	1
BMP4	NM_001202.4	Severe CHDs, ASD, TA, VSD	6
COL6A3	NM_004369.3	TOF	7
COL11A1	NM_080629.2	AVSD, BAV, TGA	7
DNAJC18	NM_152686.3	VSD	8
DNAH7	NM_018897.2	TOF	9
ELN	NM_001278939.1	Severe CHDs, AS, ASD, BAV, LVOTO, PDA, PS, TOF, VSD	10
EOGT	NM_001278689.1	ASD, DORV, HLHS, VSD	11
EVC2	NM_147127.4	ASD, AVSD, VSD	11
HSPG2	NM_001291860.1	AVSD, DORV, TAPVC, TGA	12
KMT2D	NM_003482.3	AVSD, BAV, TOF, VSD	10
LAMB3	NM_000228.2	TOF	9
LRP2	NM_004525.2	AVSD, HLHS, PS, TGA	12
MYBPC3	NM_000256.3	ASD, BAV, HLHS, VSD	13
MYH6	NM_002471.3	AS, ASD, AVSD, FSV, HLHS, LVOTO, PFO, TA, TGA	14
MYH7	NM_000257.3	ASD, FSV, HLHS, VSD	1
MYOM2	NM_003970.3	TOF	9
NFATC1	NM_001278675.1	AVSD, DORV, TA, TGA, TOF	10, 15
NIPBL	NM_133433.3	ASD, AVSD, PDA, PVS, VSD	11
NOTCH1	NM_017617.4	AS, ASD, AVSD, BAV, DORV, FSV, HLHS, LVOTO, PS, TA, TOF, VSD	10
NRAP	NM_001261463.1	FSV	16

Gen	OMIM	Kiểu hình	Tài liệu tham khảo
<i>NRP1</i>	NM_003873.5	TOF	17
<i>PTPRM</i>	NM_001105244.1	TOF	12
<i>SEMA3C</i>	NM_006379.3	ASD, VSD DORV, TOF	1,10
<i>SRCAP</i>	NM_006662.2	ASD, AVSD	18
<i>TBX2</i>	NM_005994.3	Severe CHDs, DORV, TGA, TOF	15
<i>TTN</i>	NM_001267550.2	FSV	19
<i>USH2A</i>	NM_206933.2	Severe CHDs, ASD	20

AS - Aortic stenosis: Hẹp động mạch chủ;
 ASD - Atrial septal defect; Thông liên nhĩ;
 AVSDs - AV septal defects: Khuyết tật vách ngăn nhĩ thất; BAV - Bicuspid aortic valve: Van động mạch chủ hai lá; DORV - Double outlet right ventricle: Thất phải hai đường ra; FSV - Functional single ventricle: Tim một tâm thất chức năng; HLHS - Hypoplastic left heart syndrome: Hội chứng thiếu sản tim trái; LVOTO - Left ventricular outflow tract obstruction: Tắc nghẽn đường ra thất trái; MA: Mitral atresia; PDA - Patent ductus arteriosus: Còn ống động

mạch; PFO - Patent foramen ovale: Còn lỗ bầu dục; PS - Pulmonary stenosis: Hẹp động mạch phổi; PVS - Pulmonary valve stenosis: Hẹp van động mạch phổi; Severe CHD - Severe congenital heart defects: Các khuyết tật tim bẩm sinh nghiêm trọng; TA - Tricuspid atresia: Teo van ba lá; TAPVC - Total anomalous pulmonary venous connection: Kết nối tĩnh mạch phổi bất thường toàn bộ; TGA - Transposition of the great arteries: Chuyển vị các động mạch lớn; TOF - Tetralogy of Fallot: Tứ chứng Fallot; VSD - Ventricular septal defect: Thông liên thất.

Bảng 4. Kết quả đánh giá mức độ gây hại của các biến thể xác định được bằng các phần mềm dự đoán

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
HN3											
MYOM2 (TOF)	c.2432C>T (p.Pro811Leu)	rs147766516 0,000599042	24.30 D	0.949 D	-	B	0.003 D	0.979 D	-	R12 N	-
TTN (FSV)	c.15908G>A (p.Arg5303Lys)	Mới	23.30 D	-	-	-	0.001 D	0.991 D	-	-	-
HN8											
MYBPC3 (ASD/HLHS)	c.3343G>C (p.Val1115Leu)	Mới	25.00 D	0.996 D	-	D	-	0.999 D	-	-	-
KMT2D (AVSD/VSD)	c.12566G>C (p.Gly4189Ala)	rs532360713 0,000199681	22.90 D	0.607 N	0.345 N	D	0.000 D	0.998 D	0.360 N	-	0.399 D
NRAP (FSV)	c.2648C>G (p.Ala883Gly)	Mới	27.60 D	0.994 D	3.185 M	D	0.000 D	1.000 D	-3.560 D	-	0.045 D
HN9											
TTN (FSV)	c.59921C>T (p.Pro19974Leu)	Mới	23.60 D	0.991 D	-	B	0.008 D	0.998 D	-	-	-
MYH6 (TA/TGA)	c.3979-8delC	Mới	conflicting								
HN14											
HSPG2 (AVSD/TGA)	c.3440G>A (p.Arg1147His)	Mới	32.00 D	-	-	D	0.000 D	1.000 D	-	-	-
EOGT (ASD/VSV)	c.551G>C (p.Gly184Ala)	Mới	27,10 D	0.991 D	-	D	0.041 D	1.000 D	-	R11 D	-

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
HN15											
LAMB3 (TOF)	c.2777C>A (p.Ala926Asp)	rs2076222 0,0890575	18.75 N	0.836 D	-	B	0.002 D	0.999 D	-	R13 N	-
TTN (FSV)	c.4359A>T (p.Arg1453Ser)	rs376857956 0,00139776	19.65 N	0.891 D	-	B	0.010 D	0.999 D	-	-	-
HN16											
HSPG2 (AVSD/TGA)	c.12194C>T (p.Ser4065Phe)	Mới	24.90 D	0.978 D	-	B	0.038 D	0.797 D	-	-	-
LAMB3 (TOF)	c.2777C>A (p.Ala926Asp)	rs2076222 0,0890575	18.75 N	0.836 D	-	B	0.002 D	0.999 D	-	R13 N	-
NRP1 (TOF)	c.787delA (p.Ser263fs)	Mới					-				
HN20											
TTN (FSV)	c.105037C>T (p.Arg35013Cys)	rs568460311 0,000199681	21.40 D	0.917 D	-	D	0.003 D	1.000 D	-	-	-
LRP2 (AVSD/TGA)	c.233G>C (p.Gly78Ala)	rs546882372 0,000199681	16.48 N	0.815 D	2.856 M	B	0.017 D	0.985 D	-2.930 D	R16 D	0.266 D
HN21											
SRCAP (ASD/AVSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361	23.80 D	0.993 D	-	B	0.002 D	0.895 D	-	R16 N	-
TTN (FSV)	c.64253A>C (p.Tyr21418Ser)	rs573165930 0,000599042	22.80 D	0.996 D	-	B	0.040 D	1.000 D	-	-	-

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
HN22											
ELN (ASD/VSD)	c.2018_2020delGAG (p.Gly673del)	Mới									
TTN (FSV)	c.57035C>G (p.Pro19012Arg)	Mới	26.20	0.995	-	D	0.000	1.000	-	-	-
HN34											
USH2A (ASD)	c.6929C>T (p.Thr2310Met)	rs151057466	25.50	0.964	3.965	D	0.001	1.000	-4.060	R18	0.775
SEMA3C (ASD/VSD)	c.1009G>A (p.Val337Met)	rs1527482	32.00	0.963	3.975	D	0.000	1.000	-2.760	R11	-
COL11A1 (AVSD/TGA)	c.1673C>A (p.Pro558His)	rs758105888	28.30	0.991	2.995	D	0.000	0.008	-7.380	R10	0.172
HN35											
DNAJC18 (VSD)	c.208C>A (p.Gln70Lys)	rs370184463	28.10	0.925	0.695	D	0.002	0.981	-3.750	R15	0.346
TTN (FSV)	c.31757C>A (p.Pro10586Gln)	rs200459347					conflicting				
SRCAP (ASD/AVSD)	c.3586C>T (p.Arg1196Cys)	rs375393051	33.00	0.945	1.445	D	0.001	1.000	-2.850	R19	0.193
HN41											
LRP2 (AVSD/TGA)	c.233G>C (p.Gly78Ala)	rs546882372	16.48	0.815	2.856	D	0.017	0.985	-2.930	R16	0.266

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
<i>NRAP</i> (FSV)	c.724C>T (p.Pro242Ser)	rs776357401	25.40 D	0.992 D	2.740 M	D	0.023 D	1.000 D	-3.670 D	-	0.022 T
<i>NFATC1</i> (AVSD/TA)	c.2735C>T (p.Thr912Met)	rs201739424 0,000199681	21.40 D	0.761 D	1.885 L	D	0.001 D	-	-2.360 D	R19 N	0.043 D
<i>TTN</i> (FSV)	c.98641C>T (p.Pro32881Ser)	rs367979582 0,000399361					conflicting				
HN43	c.23029G>A (p.Gly7677Arg)	rs367826445 0,000399361					conflicting				
<i>USH2A</i> (ASD)	c.12344G>A (p.Arg4115His)	Mới	18.56 N	0.959 D	-	D	-	0.462 D	-	R16 N	-
<i>TTN</i> (FSV)	c.49649A>T (p.Asp16550Val)	Mới	23.10 D	0.987 D	-	D	-	-	-	-	-
HN46											
<i>BMP4</i> (ASD/VSD)	c.751C>T (p.His251Tyr)	rs200671094 0,000798722	28.90 D	0.994 D	3.105 M	D	0.000 D	0.996 D	-5.02 D	R19 D	0.098 D
HN50											
<i>EVC2</i> (ASD/VSD)	c.1111G>A (p.Glu371Lys)	rs929810328	26.20 D	0.885 D	2.275 M	D	0.101 D	0.989 D	-1.210 N	R16 N	0.082 D
<i>SRCAP</i> (ASD/VSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361	23.80 D	0.993 D	1.320 L	D	0.000 D	0.895 D	-7.980 D	R16 N	0.033 D
HN76											

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
MYOM2 (TOF)	c.1613G>T (p.Gly538Val)	rs774736990	24.00 D	0.974 D	3.340 M	D	0.002 D	0.998 D	-8.190 D	R18 N	0.350 D
NOTCH1 (ASD/VSD)	c.2863C>T (p.Arg955Cys)	rs370797169	29.90 D	0.911 D	2.790 M	D	0.003 D	0.997 D	-4.690 D	R18 N	0.219 D
HN79											
ACTC1 (ASD/VSD)	c.1053G>C (p.Leu351Leu)	rs151321743 0,000199681	conflicting								
MYH7 (ASD/HLHS)	c.3551A>T (p.Gln1184Leu)	rs546586969 0,000399361	26.50 D	0.989 D	0.321 M	D	0.001 D	0.689 D	-4.000 D	R19 D	0.862 D
HN82											
NRAP (FSV)	c.2897A>G (p.Asp966Gly)	rs77678145 0,0700879	23.20 D	0.742 D	2.290 M	D	0.013 D	0.007 B	-5.030 D	-	-
TBX2 (DORV/ TGA)	c.1847G>A (p.Arg616Gln)	rs191930922 0,00159744	29.80 D	0.990 D	2.815 M	D	0.001 D	0865 D	-2.56 D	-	-
TTN (FSV)	c.57971G>A (p.Arg19324Gln)	rs186809500 0,000599042	conflicting								
DNAH7 (TOF)	c.12040C>T (p.Arg4014*)	rs554368145 0,000199681	-								
HN115											
PTPRM (TOF)	c.3614C>T (p.Thr1205Met)	Mới	33.00 D	0.991 D	2.280 M	D	0.000 D	1.000 D	-4.680 D	-	0.026 D
USH2A (ASD)	c.10859T>C (p.Ile3620Thr)	rs376081393	25.00 D	0.979 D	4.016 H	D	0.002 D	0.999 D	-3.600 D	R18 N	0.357 D

Mẫu /Gen	Vị trí trên cDNA/ Protein	Mã số trên dbSNP/MAF	CADD	Fathmm MKL	Mutation assess	Mutation taster	SIFT	PolyPhen	PROVEAN	SNP& GO	MCAP
HN121											
NIPBL (ASD/VSD)	c.7489G>T (p.Val2497Phe)	rs759115050	6.89 N	0.968 D	1.700 L	D	0.031 D	0.256 B	-1.130 N	RI10 N	0.184 D
HN122											
TTN (FSV)	c.100049C>T (p.Thr33350Ile)	rs370300135 0,000599042	conflicting								
	c.59344+3G>A	rs142095604 0,000998403	conflicting								
MYH7 (ASD/HLHS)	c.2183C>T (p.Ala728Val)	rs121913644 0,000199681	25.30 D	0.604 D	1.255 L	0.976 D	0.011 D	0.002 B	-2.380 N	RI9 D	0.460 D
SRCAP (ASD/AVSD)	c.278A>G (p.His93Arg)	rs555507140 0,000399361	23.80 D	0.992 D	1.320 L	0.999 D	0.002 D	0.895 D	-7.98 D	RI6 N	0.033 D
HN125											
COL11A1 (AVSD/TGA)	c.3853-14_3853-13dupTT	rs34228277	conflicting								
HN128											
TTN (FSV)	c.32462C>T (p.Pro10821Leu)	rs146400809 0,000998403	conflicting								
COL6A3 (TOF)	c.1250C>T (p.Pro417Leu)	rs768565371	19.95 D	0.953 D	2.760 M	D	0.044 D	0.179 B	-2.830 D	RI2 N	0.096 D

B (Benign) - lành tính; D (Damaging) - gây hại; H (High) - mức cao; L (Low) - mức thấp; M (Medium) - mức trung bình; N (Neutral) - trung tính.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, người bệnh đều mang đa dị tật tim phức tạp (Bảng 1) nhưng không có tiền sử gia đình mắc CHD. Bằng phương pháp giải trình tự WES đã xác định được 55 biến thể trên 28 gen khác nhau (Bảng 2). Mỗi người bệnh mang từ một đến năm biến thể trên các gen khác nhau tương ứng với từ ba đến bảy dạng dị tật tim khác nhau. Đánh giá mức độ ảnh hưởng của các biến thể cho thấy đây là các biến thể có khả năng gây bệnh cao (Bảng 4). Trong đó có các gen liên quan đến các dị tật tim nghiêm trọng như *BMP4*, *ELN*, *EOGT*, *HSPG2*, *MYH6*, *NFATC1*, *NOTCH1* và *TBX2* xác định được ở chín người bệnh. Các gen liên quan đến AVSD, ASD và VSD như *ACTC1*, *COL11A1*, *DNAJC18*, *EVC2*, *KMT2D*, *MYH7*, *NIPBL*, *SEMA3C*, *SRCAP* và *USH2A* cũng được xác định ở 17 người bệnh. Các gen liên quan đến dị tật vùng thân nón, đường thoát thất phải như *COL6A3*, *DNAH7*, *LAMB3*, *MYOM2*, *NRP1* và *PTPRM* xác định được ở bảy người bệnh. Gen liên quan đến HLHS, DORV như *LRP2*, *MYBPC3*, *MYH7* và *SEMA3C* xác định được ở sáu người bệnh. Kết quả phân tích cũng cho thấy có sự tương quan kiểu gen - kiểu hình ở người bệnh. Hầu hết người bệnh đều mang biến thể trên một đến hai gen có liên quan đến các dị tật nghiêm trọng của tim (Bảng 3) bao gồm: *KMT2D* và *MYBPC3* (người bệnh HN8 mang bốn dạng dị tật); *MYH6* (người bệnh HN9 mang năm dạng dị tật); *EOGT* và *HSPG2* (người bệnh HN14 mang ba dạng dị tật); *HSPG2* (người bệnh HN16 mang ba dạng dị tật); *LRP2* (người bệnh HN20 mang sáu dạng dị tật); *ELN* (người bệnh HN22 mang bốn dạng dị tật); *COL11A1*, *SEMA3C* và *USH2A* (người bệnh HN34 mang bảy dạng dị tật); *LRP2* và *NFATC1* (người bệnh HN41 mang sáu dạng dị tật); *USH2A* (người bệnh HN43 mang sáu dạng dị tật);

BMP4 (người bệnh HN46 mang bốn dạng dị tật); *NOTCH1* (người bệnh HN76 mang năm dạng dị tật); *MYH7* (người bệnh HN79 mang ba dạng dị tật); *TBX2* (người bệnh HN82 mang bốn dạng dị tật); *USH2A* (người bệnh HN115 mang bốn dạng dị tật); *NIPBL* (người bệnh HN121 mang bốn dạng dị tật); *MYH7* (người bệnh HN122 mang bốn dạng dị tật); *COL11A1* (người bệnh HN125 mang ba dạng dị tật). Các kết quả xác định biến thể gen liên quan đến bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu đã được công bố trên thế giới về các dạng dị tật tim bẩm sinh gây ra bởi các gen này (Bảng 3). Đây là nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam đi sâu phân tích các biến thể gen liên quan đến kiểu hình ở người bệnh FSV, các kết quả của chúng tôi sẽ cung cấp cơ sở dữ liệu biến thể gen liên quan đến CHD trên người bệnh Việt Nam.

Các nghiên cứu trước đây trên thế giới cho thấy FSV là một nhóm không đồng nhất các bất thường nghiêm trọng trong cấu trúc tim và là dạng CHD phức tạp nhất, gây tử vong cao nếu không được can thiệp. Tuy nhiên, các cơ chế chính xác gây ra FSV vẫn chưa được hiểu rõ, dẫn đến hạn chế khả năng xác định các liệu pháp điều trị y tế hiệu quả. FSV có mức độ di truyền tương đối cao, do đó có 8% nguy cơ tái phát ở anh chị em ruột. Những người có tiền sử mắc FSV cũng có tần suất mắc CHD cao hơn dự kiến; trên thực tế, anh chị em ruột của người bệnh FSV có nguy cơ mắc CHD cao hơn 22%.²¹ Các dữ liệu này cho thấy có sự đóng góp về mặt di truyền vào sự phát triển của FSV. Tuy nhiên, một phần lớn các trường hợp FSV xảy ra ở những gia đình không có tiền sử mắc CHD; do đó, các trường hợp này có thể là do các biến thể gây bệnh phát sinh mới de novo, bao gồm bất thường nhiễm sắc thể, các biến thể số lượng bản sao và đột biến điểm.¹

Các nghiên cứu gần đây cho thấy khi xác định được nguyên nhân di truyền gây CHD, có thể cung cấp thông tin cụ thể hơn về nguy cơ tái phát ở các thành viên khác trong gia đình và trở thành một phần của chăm sóc tiêu chuẩn cho người bệnh mắc CHD. Bên cạnh đó kết quả phẫu thuật giữa những người bệnh rất khác nhau có liên quan đến nền tảng di truyền, do đó xác định người bệnh có nguy cơ trước phẫu thuật có thể cho phép cải thiện chăm sóc phẫu thuật và hậu phẫu phù hợp hơn với từng người bệnh. Việc sử dụng thông tin di truyền để điều chỉnh việc chăm sóc cho bệnh nhân, tiên lượng và tư vấn cho các gia đình bị ảnh hưởng đang trở nên cấp thiết.

Điểm hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa thực hiện được các nghiên cứu như lai so sánh hệ gen (Microarray-based comparative genomic hybridization - aCGH), lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescent insitu hybridization - FISH), khuếch đại đầu dò phụ thuộc liên kết đa kênh (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification - MLPA), vì vậy những thay đổi lớn như đảo đoạn nhiễm sắc thể hoặc biến thể thêm/mất đoạn lớn nhiễm sắc thể có thể đã bị bỏ qua, không phát hiện được ở người bệnh. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này chúng tôi mới chỉ dừng lại ở việc phát hiện các biến thể và dự đoán mức độ gây hại bằng các phần mềm dự đoán mà chưa có được các đánh giá trên tế bào hoặc mô hình động vật để có được những bằng chứng xác đáng hơn về ảnh hưởng của các biến thể này lên kiểu hình ở người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành giải trình tự WES 23 người bệnh mắc FSV. 55 biến thể trên 28 gen liên quan đến CHD (trong đó có 16 gen liên quan đến các dị tật nghiêm trọng của tim bao gồm *BMP4*, *COL11A1*, *ELN*, *EOGT*, *HSPG2*, *KMT2D*, *LRP2*, *MYBPC3*,

MYH6, *MYH7*, *NFATC1*, *NIPBL*, *NOTCH1*, *SEMA3C*, *TBX2*, *USH2A*) đã được xác định và đánh giá bằng các phần mềm dự đoán mức độ ảnh hưởng của các biến thể cho thấy đây là các biến thể nguyên nhân gây bệnh ở người bệnh. Các kết quả trong nghiên cứu đóng góp thông tin hữu ích vào sự hiểu biết chung về nguyên nhân gây bệnh và cung cấp cơ sở khoa học cho các bác sỹ lâm sàng trong việc chẩn đoán, điều trị và tư vấn di truyền cho người bệnh và gia đình người bệnh.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu nhận được sự tài trợ về kinh phí từ Đề tài ĐLCN.45/21 của Bộ Khoa học và Công nghệ cho Viện Nghiên cứu hệ gen, nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn. Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Tim Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình khám và lấy mẫu để hoàn thành nghiên cứu này. Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn tới người bệnh và gia đình người bệnh tham gia vào nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ. Res.* 2017; 120: 923–940. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309140.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137:e67–e92. doi:10.1161/CIR.000000000000055.
3. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, et al. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science.* 2015; 350: 1262–1266. doi:10.1126/science.aac9396.
4. Glessner JT, Bick AG, Ito K, et al., Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease

by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circ. Res.* 2014; 115: 884–896. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304458.

5. Kim DS, Kim JH, Burt AA, et al. Burden of potentially pathologic copy number variants is higher in children with isolated congenital heart disease and significantly impairs covariate-adjusted transplant-free survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151: 1147–1151. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.136.

6. Qian B, Mo R, Da M, et al. Common variations in BMP4 confer genetic susceptibility to sporadic congenital heart disease in a Han Chinese population. *Pediatr. Cardiol.* 2014; 35: 1442–1447. doi:10.1007/s00246-014-0951-1.

7. Sticchi E, De Cario R, Magi A., et al. Bicuspid aortic valve: Role of multiple gene variants in influencing the clinical phenotype. *Bio. Med. Res. Int.* 2018; 8386123. doi:10.1155/2018/8386123.

8. Spielmann M, Miller G, Oprea TI, et al. Extensive identification of genes involved in congenital and structural heart disorders and cardiomyopathy. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2022; 1: 157–173. doi:10.1038/s44161-022-00018-8.

9. Tang CSM, Mononen M, Lam WY, et al. Sequencing of a Chinese tetralogy of Fallot cohort reveals clustering mutations in myogenic heart progenitors. *JCI Insight.* 2022; 7(2): e152198. doi:10.1172/jci.insight.152198.

10. Yasuhara J, Garg V. Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications. *Transl. Pediatr.* 2021; 10(9): 2366–2386. doi:10.21037/tp-21-297.

11. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine. Genetic

basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 138: e653–e711. [Erratum in *Circulation* 138: e73, 2018]. doi:10.1161/CIR.0000000000000608.

12. Xu J, Wu Q, Wang L, et al. Next-generation sequencing identified genetic variations in families with fetal non-syndromic atrioventricular septal defects. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018; 11(7): 3732–3743. PMID:31949757.

13. Zhao X, Hou C, Xiao T, et al. An interesting Mybpc3 heterozygous mutation associated with bicuspid aortic valve. *Transl. Pediatr.* 2020; 9(5): 610–618. doi:10.21037/tp-20-81.

14. Wu Y, Jin X, Zhang Y, et al. Genetic and epigenetic mechanisms in the development of congenital heart diseases. *World Jnl. Ped. Surgery.* 2021;4:e000196. doi:10.1136/wjps-2020-000196.

15. Li B, Li T, Pu T, et al. Genetic and functional analyses detect one pathological NFATC1 mutation in a Chinese tricuspid atresia family. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2021; 9:e1771. doi:10.1002/mgg3.1771.

16. Zhang Z, Xu K, Ji L, et al. A novel loss-of-function mutation in NRAP is associated with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1097957. doi:10.3389/fcvm.2023.1097957.

17. Duran I, Tenney J, Warren CM, et al. NRP1 haploinsufficiency predisposes to the development of Tetralogy of Fallot. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(3): 649–656. doi:10.1002/ajmg.a.38600.

18. Rakhmanov Y, Maltese PE, Zulian A, et al. Genetic testing for atrial septal defect. *EuroBiotech J.* 2018; 2(1): 45–47. doi:10.2478/ebtj-2018-0035.

19. Chen S, Jin Q, Hou S, et al. Identification of recurrent variants implicated in disease

in bicuspid aortic valve patients through whole-exome sequencing. *Human Genomics*. 2022; 16:36. doi:10.1186/s40246-022-00405-z.

20. Nielsen AKM, Nyboe C, Ovesen ASL, et al. Mutation burden in patients with small unrepaired atrial septal defects. *IJC Congenital Heart Disease*. 2021; 4: 100164. doi:10.1016/j.ijcchd.2021.100164.

21. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am. J. Med. Genet. A*. 2004; 124A: 225–230. doi:10.1002/ajmg.a.20366.

Summary

IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH PHENOTYPE IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL SINGLE VENTRICLE

Functional single ventricle heart disease is a complex form of CHD that includes multiple defects with a relatively high degree of heritability and risk of recurrence in siblings. The multifactorial etiology of congenital heart disease poses a challenge in clearly identifying specific causative factors and planning effective treatment interventions. WES sequencing is increasingly being applied in research to identify gene variants associated with genetic diseases, especially those with complex genetic mechanisms such as functional single ventricle heart disease. In this study, we used WES sequencing to identify genetic variations in relevant genes in 23 patients with FSV. A total 55 variants in 28 genes related to CHD (including 16 genes related to severe malformations including *BMP4*, *COL11A1*, *ELN*, *EOGT*, *HSPG2*, *KMT2D*, *LRP2*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *NFATC1*, *NIPBL*, *NOTCH1*, *SEMA3C*, *TBX2*, *USH2A*) were identified and evaluated by software to predict the impact of the variants, and contribute useful information to the general understanding of the causes of the disease and provide a scientific basis for clinicians in the diagnosis, treatment and genetic counseling of patients and their families.

Keywords: Congenital heart disease (CHD), Functional single ventricle (FSV), variant, Whole exome sequencing (WES), Vietnamese children.