

GIÁ TRỊ PHÁT HIỆN SỚM ĐỘT BIẾN GEN TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ KHIẾM THÍNH BẨM SINH

Hầu Dương Trung¹, Cao Minh Hưng¹, Nguyễn Minh Tuấn¹, Nguyễn Trọng Phước¹
Cao Minh Thành^{1,2}, Phạm Vũ Hồng Hạnh³ và Nguyễn Thị Trang^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Việt Pháp

Tại Việt Nam, mỗi năm có hàng nghìn trẻ khiếm thính bẩm sinh được sinh ra, trong đó nguyên nhân do yếu tố di truyền chiếm tỉ lệ lớn. Việc phát hiện sớm các đột biến gen gây khiếm thính bẩm sinh góp phần trong chẩn đoán, điều trị, cũng như tư vấn di truyền. Nghiên cứu của chúng tôi phân tích 100 trẻ khiếm thính bẩm sinh được điều trị tại Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và được chỉ định xét nghiệm gen tại Trung tâm Tư vấn Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội từ 3/2017 – 10/2019. Sử dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing) kiểm tra 100 đột biến trên 18 gen khiếm thính phổ biến trên toàn thế giới, phát hiện 30 trẻ mang đột biến ở các gen GJB2, SLC26A4, TMC1, MT-RNR1, MT-TH1, MT-TL, đột biến gen GJB2 chiếm tỉ lệ cao nhất. Các trẻ khiếm thính mang gen đột biến đều đáp ứng tốt với cấy ốc tai điện tử, và với những trẻ mang đột biến MT-RNR1, các bác sỹ cần cẩn trọng khi điều trị kháng sinh nhóm Aminocyclitol.

Từ khóa: Khiếm thính bẩm sinh, Next Generation Sequencing, đột biến gen, ốc tai điện tử, aminocyclitol.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khiếm thính bẩm sinh (KTBS) là tình trạng bệnh lí gây suy giảm ở nhiều mức độ hoặc mất hoàn toàn khả năng nghe ngay từ giai đoạn sơ sinh. Đây là một rối loạn giác quan phổ biến nhất trên thế giới, ước tính ảnh hưởng tới hơn 250 triệu người trên toàn thế giới.¹ Theo số liệu thống kê năm 2014 của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, sàng lọc 38331 trẻ sơ sinh phát hiện 688 ca nghe kém (tỉ lệ 1,5 %). Hậu quả của việc mất khả năng nghe từ lúc mới sinh sẽ làm trẻ kém phát triển ngôn ngữ, từ đó không thể giao tiếp và giảm trí tuệ. Trong nghiên cứu của Eliot Shierer² và cộng sự cho thấy tỉ lệ khiếm thính bẩm sinh do nguyên nhân di truyền chiếm đến 80%. Năm 1997, Kelsell³ và cộng sự đã lần đầu

tiên xác định được đột biến ở gen GJB2 ảnh hưởng trực tiếp tới thính lực, và từ đó đến nay, cùng sự phát triển của các kỹ thuật di truyền phân tử, trên thế giới đã phát hiện ra hàng trăm gen với hàng ngàn đột biến liên quan. Tại Việt Nam, các phương pháp chẩn đoán khiếm thính bẩm sinh đa số là các phương pháp vật lí như đo âm ốc tai (OAE), đo đáp ứng điện thân não (ABR). Tuy nhiên với nhu cầu phát hiện ngày càng sớm và chính xác, các kĩ thuật di truyền phân tử đã tỏ rõ nhiều ưu thế. Một trong số đó là kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới Next Generation Sequencing (NGS), với ưu điểm vượt trội so với các kỹ thuật khác là có thể giải trình tự một khối lượng lớn thông tin di truyền, cùng một lúc phát hiện được đa đột biến ở nhiều gen, kể cả các đột biến mới phát sinh trong một khoảng thời gian ngắn.⁴ Sau khi xác định được các gen đột biến ở trẻ khiếm thính, việc mà các nhà lâm sàng quan tâm là vai trò của từng gen tới chẩn đoán và điều trị khiếm

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trangnguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/12/2019

Ngày được chấp nhận: 04/05/2020

thính bẩm sinh bởi trong quá trình điều trị, nhận thấy nhiều trường hợp đáp ứng tốt với cấy ốc tai điện tử - phương pháp điều trị chủ yếu cho trẻ khiếm thính nặng, nhưng một số lại không cải thiện. Chưa có nhiều công trình nghiên cứu về các gen gây khiếm thính bẩm sinh ở Việt Nam, gần đây là nghiên cứu của tác giả Phạm Vũ Hồng Hạnh về: “Bước đầu ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới xác định đột biến gen liên quan khiếm thính bẩm sinh”.⁵ Tuy nhiên giá trị của việc xác định các đột biến này chưa được các tác giả Việt Nam đề cập, vì vậy chúng tôi mong muốn tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. Xác định tỉ lệ các đột biến gen gây khiếm thính bẩm sinh bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

2. Đánh giá vai trò của các đột biến gen trong lựa chọn phương pháp điều trị và dự phòng khiếm thính bẩm sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

- *Tiêu chuẩn lựa chọn*: 100 trẻ được chẩn đoán khiếm thính bẩm sinh đến khám và điều trị tại Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2017 - tháng 10/2019. Trẻ và họ hàng bậc I (bố mẹ và anh chị em ruột) được chỉ định tới làm xét nghiệm tại Trung tâm Tư vấn Di truyền thuộc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- *Tiêu chuẩn loại trừ*: Trẻ khiếm thính có mẹ nhiễm virus Rubella, CMV, ... trong quá trình mang thai. Gia đình trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán khiếm thính bẩm sinh*:

Người bình thường có thể nghe được âm thanh ở dưới ngưỡng 20dB trong điều kiện im lặng. Khiếm thính bẩm sinh là tình trạng ngưỡng nghe cao hơn người bình thường ngay từ giai đoạn sơ sinh, trong đó ngưỡng nghe:

- + 20 - 40dB: nghe kém nhẹ
- + 40 - 70dB: nghe kém vừa
- + 70 - 90dB: điếc nặng
- + 90 - 120dB: điếc sâu
- + > 120dB: điếc đặc

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 3/2017 - tháng 10/2019

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Tư vấn Di truyền thuộc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: 100 trẻ khiếm thính bẩm sinh cùng bố mẹ và anh chị.

Nội dung nghiên cứu:

- Lựa chọn bệnh nhân.
- DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu ngoại vi của 100 trẻ nghe kém bẩm sinh bằng DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen).
- DNA của bệnh nhân được cắt thành những đoạn exon V6 nhỏ có kích thước 150 - 200bp bằng kit Aligent SureSelect Human All Exon V6 (Aligent technology CA, USA). Lai các đoạn exon với các đoạn dò có gắn hạt biotin. Tiến hành gắn Streptavidin lên những đoạn ADN lai ghép. Rửa sạch các hạt biotin - streptavidin, chỉ giữ lại những mạch đơn (của bệnh nhân). Những mạch đơn này sẽ được thực hiện phản ứng nhân gen PCR.

- Sản phẩm thu được chuẩn bị cho quá trình giải trình tự tự động với mỗi thiết kế sẵn cho 100 đột biến trên 18 gen biến gồm: GJB2, GJB3, SLC26A4, 12S rARN, MT-CO1, MT-TL1, MT-TS1, MT-TH, DSPP, GPR98, DFNA5, TMC1, MYO7A, TECTA, DIABLO, COCH, MYO15A và PRPS1 (CapitalBio, Mỹ).

- Đọc và phân tích kết quả giải trình tự gen: Dữ liệu trình tự được sắp xếp và so sánh với Ngân hàng gen người (hg19) bằng phần mềm Burrows-Wheeler Aligner v0.7.10 và phân tích bằng Genome Analysis Toolkit v3.4. Ảnh hưởng

của biến thể được xác định bằng các phần mềm SnpEff v4.1, 1000Genome, ClinVar... Chọn lọc các biến thể theo các chỉ số MQ > 50, Sift_score và Polyphen2_score từ 0 đến 1, các gen liên quan đến khiếm thính bẩm sinh.

- *Xử lý số liệu:* sử dụng phần mềm SPSS.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ theo đạo đức

nghiên cứu trong Y học. Đối tượng tham gia và người bảo hộ đều được giải thích rõ về cuộc nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Người bảo hộ có quyền từ chối hoặc dừng tham gia cho đối tượng nghiên cứu bất cứ lúc nào. Bệnh nhân và gia đình được thông báo về kết quả xét nghiệm gen. Các thông tin cá nhân được bảo mật và chỉ được sử dụng trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Trong các trẻ tiến hành nghiên cứu, chúng tôi đã phát hiện đột biến gen ở 30 trẻ. Trong đó đột biến xuất hiện nhiều nhất ở gen GJB2 là 235delC. (Bảng 1)

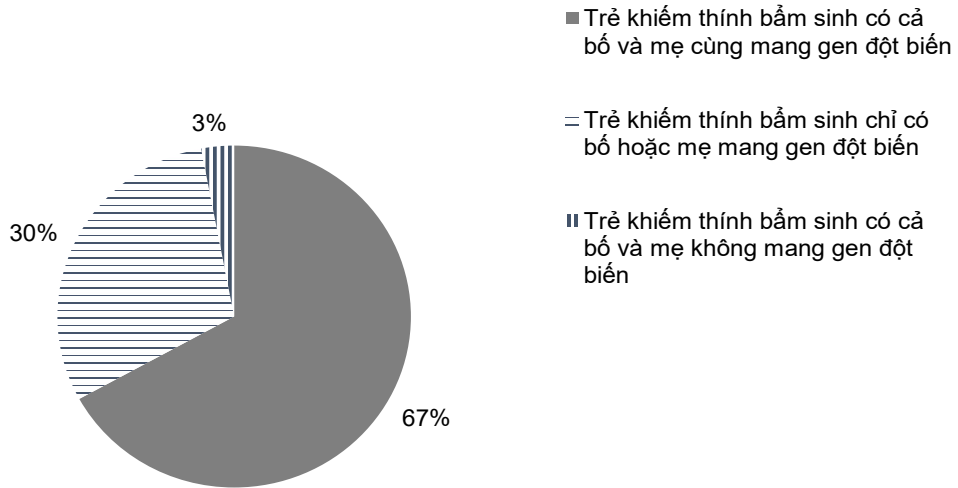
Bảng 1. Tỷ lệ các loại đột biến gen xuất hiện trong nhóm nghiên cứu

Gen đột biến	Loại đột biến	Số trường hợp		Tỷ lệ trong số đột biến phát hiện (n = 30)	Tỷ lệ trong số bệnh nhân nghiên cứu (n = 100)
		Đồng hợp	Dị hợp		
GJB2	c.235delC	8	5*	53,34%	16%
	c.299_300delAT	0	3*		
SLC26A4	c.439A>G	0	2	10%	3%
	c.754T>C	0	1**		
	c.1229C>T	0	0**		
TMC1	c.1334G>A	0	1	23,33%	7%
	c.150delT	3	3		
12S-rARN (MT RNR1)	m.1555A>G	0	1	6,67%	2%
	m.1494C>T	0	1		
MT-TL1	m.3243A>G	0	1	3,33%	1%
MT-TH	m.1220T>C	0	1	3,33%	1%
Tổng cộng		30		100%	30%

Chú thích: () trường hợp dị hợp tử kép ở gen GJB2 là c.235delC và c.299-300delAT chỉ tính vào 1 trường hợp ở c.235delC. (**) trường hợp dị hợp tử kép ở gen SLC26A4 là c.754T>C và c.1229C>T tính vào 1 trường hợp ở c.754T>C*

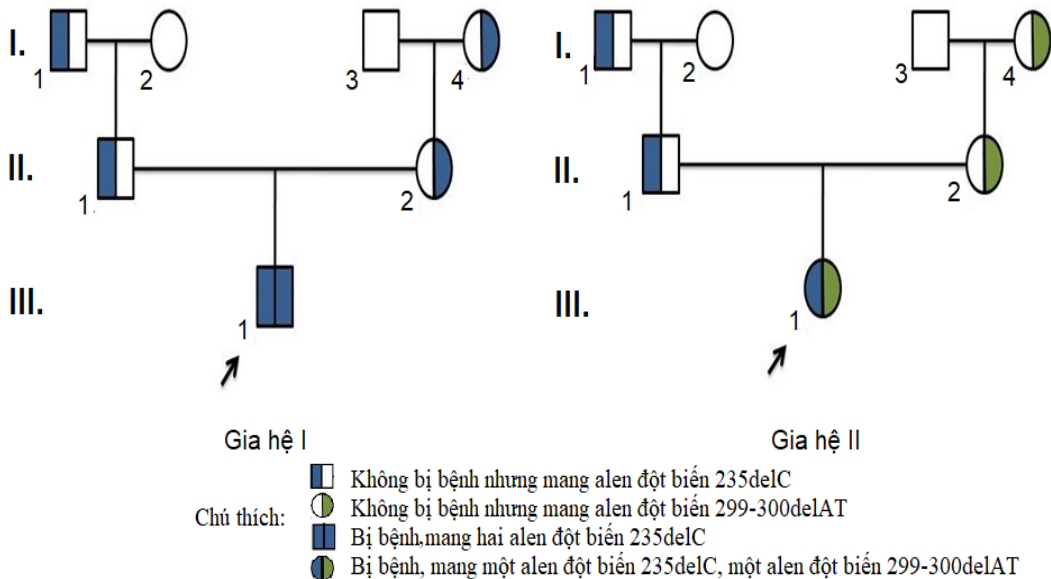
Đặc biệt chúng tôi phát hiện được 2 trường hợp dị hợp tử kép: 1 trường hợp mang 2 đột biến 235delC và 299-300delAT của gen GJB2 ; 1 trường hợp mang 2 đột biến c.754T>C và c.1229C>T của gen SLC26A4.

Trong nghiên cứu lần này, không chỉ các trẻ khiếm thính được xét nghiệm gen mà cả bố mẹ của trẻ cũng được kiểm tra có mang gen đột biến hay không. Qua phân tích, chúng tôi ghi nhận trong 30 trẻ phát hiện đột biến, có 20 trẻ có cả bố và mẹ đều mang gen đột biến, 9 trẻ có bố hoặc mẹ mang gen đột biến, và đặc biệt một trường hợp có cả bố và mẹ đều không mang gen đột biến. (Biểu đồ 1)



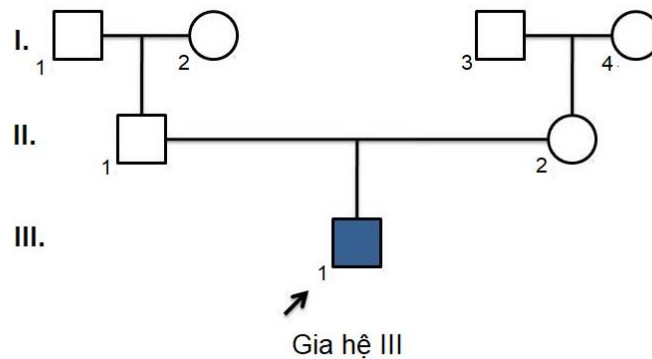
Biểu đồ 1. Tỷ lệ trẻ khiếm thính bẩm sinh đã phát hiện đột biến có bố mẹ mang gen đột biến

Để tìm hiểu rõ hơn mối liên quan di truyền giữa trẻ khiếm thính bẩm sinh và gia đình chúng tôi xây dựng 03 gia hệ từ các trẻ khiếm thính bẩm sinh tới làm xét nghiệm. Gia hệ I và II (Hình 1), trẻ đều mang đột biến ở gen GJB2, đã được chẩn đoán khiếm thính bẩm sinh và cấy ốc tai điện tử, bố mẹ của 2 trẻ đều không bị bệnh nhưng mang gen bệnh. Điều khác biệt là ở gia hệ I trẻ khiếm thính bẩm sinh bị đột biến ở gen GJB2 dạng đồng hợp tử 235delC do cả bố và mẹ đều mang một đột biến là 235delC; còn ở gia hệ II trẻ bị đột biến ở gen GJB2 dạng dị hợp tử kép 235delC/299-300delAT, do trẻ nhận một alen 235delC từ bố và một alen 299-300delAT từ mẹ. Gia hệ III (Hình 2), đương sự là 1 trẻ nam khiếm thính bẩm sinh đã cấy ốc tai điện tử có đột biến ở gen TMC1 nhưng khi kiểm tra cả bố và mẹ đều không mang đột biến này, chứng tỏ đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử. Kết quả từ 03 gia hệ trên chỉ mang tính khảo sát bước đầu và chưa đại diện cho 30 bệnh nhi.



Hình 1. Hai gia hệ đột biến ở gen GJB2

Gia hệ I: trẻ KTBS có kiểu gen đồng hợp tử 235delC. Gia hệ II: Trẻ KTBS có kiểu gen dị hợp tử kép, mang 1 alen 235 delC và 1 alen 299-300delAT



Chú thích: ■ Bị bệnh, đột biến ở gen TMC1

Hình 2. Gia hệ đột biến ở gen TMC1

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ tìm đột biến gen trong nhóm trẻ nghiên cứu của chúng tôi là 30%, tương đối cao so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam như của tác giả Nguyễn Thùy Dương¹⁰ (2014) là 3.95%, Hồ Kim Hoa¹¹ (2016) là 6.8%, Phạm Vũ Hồng Hạnh⁵ (2017) là 18.3%. Điều này có thể giải thích là do cách chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi đã có tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân chặt chẽ hơn, loại đi các trường hợp mẹ nhiễm virus rubella, CMV... trong quá trình mang thai và nghiên cứu của chúng tôi khảo sát nhiều đột biến hơn. Tuy nhiên với nguyên nhân khiếm thính bẩm sinh 80% do di truyền theo Eliot Shierer² công bố thì tỉ lệ này còn khá khiêm tốn. Một lý do khác là còn nhiều đột biến chưa tìm thấy và bộ kit sử dụng chưa bao phủ được tất cả các đột biến gen có liên quan tới khiếm thính bẩm sinh. Trong thời gian sắp tới, sau khi hoàn thiện quy trình giải trình tự 270 gen liên quan khiếm thính bẩm sinh, chúng tôi tin rằng sẽ tìm được tỉ lệ đột biến cao hơn và hi vọng sẽ tìm được tần số đột biến đặc trưng cho quần thể người Việt Nam.

Tương đồng với các nghiên cứu khác trên toàn thế giới, đột biến gen phổ biến nhất chúng tôi tìm được trong nghiên cứu lần này ở gen GJB2. Gen GJB2 nằm trên NST số 13, mã hóa

protein connexin 26 (Cx26) có vai trò cân bằng nồng độ ion K⁺ của tế bào lông trong ốc tai.¹² Việc kênh protein Cx26 mất chức năng làm tích lũy K⁺ ở tế bào lông và làm tế bào này thoái hóa. Phổ biến thứ hai trong nghiên cứu của chúng tôi là đột biến ở gen TMC1 trên NST số 9, quy định kênh protein của ion Ca²⁺ giúp dẫn truyền điện thế trên màng của tế bào có lông chuyển ở tai trong.¹³ Các đột biến xảy ra tại gene TMC1 sẽ gây ảnh hưởng tới sự dẫn truyền điện thế của tế bào có lông qua khe synap. Hậu quả của đột biến dẫn tới điếc tiếp nhận, không đi kèm với các hội chứng. Đột biến ở gen TMC1 có cả hai dạng trội và lặn, trong đó dạng trội thường gây khiếm thính tiến triển còn dạng lặn thường gây khiếm thính bẩm sinh nghiêm trọng. Một đột biến khác của gen trong nhân là tại gen SLC26A4 mã hóa protein pendrin vận chuyển anion Cl⁻ và HCO₃⁻ nằm trên NST số 714. Đột biến gen SLC26A4 dẫn đến sự thay đổi vận chuyển ion qua màng tế bào ở ốc tai, làm giảm hoặc mất thính lực bẩm sinh liên quan tới hội chứng, gồm hai hội chứng phổ biến là hội chứng Pendred và hội chứng mở rộng ống tiền đình. Trong chẩn đoán, việc xác định được đột biến ở gen này sẽ gợi ý cho các nhà lâm sàng tổn thương ở các cơ quan khác nữa ngoài

thính giác, cụ thể là tình trạng suy giáp trạng bẩm sinh trong hội chứng Pendred.

Bên cạnh các gen nằm trên nhiễm sắc thể trong nhân tế bào, chúng tôi phát hiện 3 gen trong ty thể cũng ảnh hưởng tới thính lực. Đáng chú ý trong đó là gen MT - RNR1 mã hóa cho rARN 12S. Đột biến ở gen này làm ribosome ti thể trở nên giống ở vi khuẩn hơn, tăng nhạy cảm với aminoglycoside, một kháng sinh được xác định liên quan tới tổn thương tế bào lông và thần kinh thính giác.⁹ Việc phát hiện sớm đột biến gen này sẽ giúp dự phòng KTBS rất tốt vì chỉ cần tránh sử dụng kháng sinh nhóm aminosid.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, có mối liên hệ mật thiết giữa các đột biến gen liên quan tới khiếm thính bẩm sinh với mức độ khiếm thính và hiệu quả của các phương pháp điều trị, tổng hợp các kết quả nghiên cứu trên thế giới được tóm tắt tại bảng 2. Trong nghiên cứu của Christina M.Sloan-Heggen⁶ và cộng sự năm 2016 đã chỉ ra rằng, phần lớn đột biến ở gen STRC chỉ gây khiếm thính nhẹ tới trung bình và đáp ứng tốt với máy trợ thính. Trong khi đó, nghiên cứu của Robert Eppsteiner⁷ và cộng sự đã chỉ ra đột biến gen TMPRSS3 trong tế bào của hạch thần kinh xoắn ốc làm thoái hóa các nơron nên việc cấy ốc tai điện tử không hiệu quả. Trong nghiên cứu lần này của chúng tôi, các đột biến tìm được đều gây tổn thương tại các tế bào trong ốc tai (tế bào có lông, tế bào phụ), gây khiếm thính mức độ nặng và việc điều trị bằng cấy ốc tai điện tử rất có hiệu quả, các trẻ khiếm thính bẩm sinh trong nghiên cứu đều đáp ứng tốt với ốc tai điện tử và chưa phải cấy lại. Điều này ủng hộ kết quả

nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới được nêu trong bảng 2 về hiệu quả cấy ốc tai điện tử với các đột biến gen GJB2, TMC1, SLC26A4, MT-RNR1, MT-TH, MT-TL1. Nhưng ngày nay, người ta cũng nhận ra một số bất lợi của ốc tai điện tử như việc nhận thức cao độ kém, tăng khó khăn trong việc nhận diện giọng nói và ngôn ngữ nói, đặc biệt là trong môi trường nhiều tiếng ồn, chúng cũng là các thiết bị giả nên đòi hỏi sự chăm sóc của bệnh nhân trong suốt cuộc đời của họ. Do đó, các liệu pháp dựa trên gen và tế bào đang được phát triển với ưu điểm là có thể bảo tồn hoặc phục hồi thính giác với nhận thức âm thanh tự nhiên hơn, vì khả năng phân giải tần số của chúng cao hơn nhiều so với cấy ốc tai điện tử. Vào tháng 2 năm 2019, Carl A và cộng sự¹⁵ đã thử nghiệm liệu pháp gen trên chuột, họ tạo ra các chuột đột biến hỏng gen TMC1 bị khiếm thính, sau đó họ chuyển gen nhờ vecto Adeno, sau một thời gian, nhận thấy chuột phục hồi lại thính giác, một kết quả đáng mong đợi.

Việc phát hiện và quản lý đột biến gen gây khiếm thính bẩm sinh, nghiên cứu phả hệ để tư vấn trước hôn nhân giúp các cặp vợ chồng biết tỉ lệ rủi ro sinh con bị bệnh, đưa ra những lời khuyên cho gia đình chú ý sàng lọc sớm, giảm thiểu tỷ lệ sinh ra những trẻ khiếm thính bẩm sinh cũng giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và giảm gánh nặng kinh tế. Ví dụ, đối với trường hợp ở gia hệ I và II, nên làm tốt công tác tư vấn trước hôn nhân, cho họ biết trước nguy cơ sinh trẻ khiếm thính để nếu quyết tâm cưới nhau và muốn có con, họ nên tầm soát di truyền trước sinh hoặc trước chuyển phôi.

Bảng 2. Mối liên quan giữa các đột biến gen với mức độ khiếm thính và hiệu quả của các biện pháp can thiệp.

Gen	Vị trí biểu hiện trong tế bào ốc tai	Mức độ khiếm thính bẩm sinh	Hiệu quả can thiệp	Tác giả
GJB2	Conexin 26 TB hỗ trợ	Nặng có hoặc không hội chứng	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao Máy trợ thính hiệu quả thấp	Christina et al6.
TMC1	Kênh protein vận chuyển ion TB lông trong và ngoài	Nặng không hội chứng	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao Máy trợ thính hiệu quả thấp	Robert et al7.
SLC26A4	Kênh vận chuyển Cl TB biểu mô gờ xoắn ốc	Nặng có hoặc không hội chứng	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao Máy trợ thính hiệu quả thấp	Robert et al7. Rose et al8.
MT-RNR1	Mã hóa ARN ti thể 12S ribosome	Nghe kém nhiều mức độ khi sử dụng kháng sinh nhóm amicosid	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao Hạn chế sử dụng KS nhóm Aminoglycosid	Li et al9.
MT-TH	Chưa rõ	HC MELAS	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao	Robert et al7.
MT-TL1	Giảm tạo ATP các kênh K ⁺ TB lông ngoài Corti	HC MELAS	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả cao	Robert et al7.
STRC	Protein ngoại bào TB lông ngoài	Nhẹ	Máy trợ thính hiệu quả cao	Christina et al6.
TMPRSS3	TB hạch thần kinh ốc tai	Nặng	Cấy ốc tai điện tử hiệu quả thấp	Robert et al7.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy:

- Tỷ lệ đột biến gen ở trẻ khiếm thính bẩm sinh là 30%, trong đó tỷ lệ đột biến gen GJB2 chiếm tỷ lệ cao nhất 53%. Tỷ lệ đột biến các gen còn lại lần lượt là TMC1 23%, SLC26A4 10%, MT-RNR1 7%, MT-TL1 3%, MT-TH 3%.

- Việc phát hiện các đột biến gen liên quan đến khiếm thính bẩm sinh có vai trò quan trọng

trong công tác tư vấn di truyền, định hướng chẩn đoán sớm và tiên lượng hiệu quả điều trị bằng ốc tai điện tử ở những bệnh nhân khiếm thính bẩm sinh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô, các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên tại Trung tâm tư vấn Di truyền và khoa Tai mũi

hạng Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện cho chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Mathers C, Smith A and Concha M. Global burden of hearing loss in the year 2000. *World Health Report*. 2003.
- Shearer AE, Hildebrand MS, Smith RJH. *Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview*.
- Kelsell, D. P., Dunlop et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature*.1997;387:80-83
- Di Resta C, Galbiati S, Carrera P, Ferrari M. Next-generation sequencing approach for the diagnosis of human diseases: open challenges and new opportunities. *EJIFCC*. 2018.
- Phạm Vũ Hồng Hạnh và cs. Bước đầu ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới xác định đột biến gen liên quan khiếm thính bẩm sinh. *Tạp chí Sinh lý học Việt Nam - Tổng Hội Y học Việt Nam, Hội Sinh lý học Việt Nam*. 9/2017;3(21):1-5.
- Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet*. 2016.
- Eppsteiner RW, Shearer AE, Hildebrand MS et al. Prediction of Cochlear Implant Performance by Genetic Mutation: The Spiral Ganglion Hypothesis. *Hear Res*. 2012.
- Rose J, Muskett JA, King KA et al. Hearing Loss Associated with Enlarged Vestibular Aqueduct and Zero or One Mutant Allele of SLC26A4. *Laryngoscope*. 2017 July;127(7):238-243.
- Li R, Xing G, Yan M et al. Conseggregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S-rRNA gene in large Chinese family with maternally inherited hearing loss. *American Journal of Medical Genetics*. 2003.
- Nguyễn Thùy Dương, Phí Thị Thu Trang, Nông Văn Hải. Xác định đột biến gen GJB2 ở một gia đình bệnh nhân có hai con mắc bệnh khiếm thính. *Tạp chí Công nghệ Sinh học*. 2015;12(4):601-605.
- Hồ Kim Hoa, Nguyễn Thị Trang, Lê Hoàng Thắng và cộng sự. Ứng dụng DNA Microarray phát hiện đột biến gene gây khiếm thính bẩm sinh ở trẻ em Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2016; 445:134-138.
- Maeda S, Nakagawa S, Suga M et al. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5-angstrom resolution. *Nature*. 2009;458:597-602.
- Pan B, Geleoc GS, Asai et al. TMC1 and TMC2 are components of the mechanotransduction channel in hair cells of the mammalian inner ear. *Neuron*. 2013;79:504-515.
- Everett LA., Glaser B et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature Genet*. 1997;17:411-422.
- Nist-Lund CA, Pan B, Patterson A et al. Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders. *Natural Communications*. 2019 Feb;236.

Summary
**EARLY DETECTION OF COMMON DEAFNESS GENE
MUTATIONS ASSOCIATED WITH DIAGNOSIS AND
TREATMENT**

In Vietnam, thousands of children are born with congenital hearing loss every year, of which genetic factors play a massive role. Therefore, early detection of congenital hearing loss mutations is decisive in diagnosis, treatment as well as genetic counselling. This research selected 100 hereditary deaf children with cochlear implants and their parents at Hanoi Medical University Hospital from March 2017 to October 2019. After applying Next Generation Sequencing (NGS) to inspect 100 most common mutations worldwide on 18 genes, analysis showed 30 mutations in 100 cases, including both homozygous and heterozygous form of 6 genes GJB2, SLC26A4, TMC1, 12S-rARN, MT-TH, MT-TL1. GJB2 mutation accounted for the highest proportion of the detected genes. All children carrying the mutant genes discovered in this research responded well to cochlear implants. It was also worth noting that doctors should be especially careful when treating children with MT-RNR1 mutation with Aminosid.

Keywords: congenital hearing loss, Next Generation Sequencing, gene mutations, cochlear implant, aminosid.