

## IDENTIFICATION OF *EDA* MUTATION IN A VIETNAMESE PATIENT WITH HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA

Nguyen Thuy Duong<sup>1,2\*</sup>, Tran Huu Dinh<sup>1</sup>, Luong Thi Lan Anh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genome Research – VAST, <sup>2</sup>Graduate University of Science and Technology - VAST

<sup>3</sup>Hanoi Medical University

| ARTICLE INFO                      | ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Received: 29/12/2021              | Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) (OMIM # 305100) is a rare genetic disorder caused by mutations in <i>EDA</i> , <i>EDAR</i> , and <i>EDARADD</i> genes. Patients with HED present the abnormal development of epidermal structures, including sparse hair, abnormal or missing teeth, and no sweat glands. Here, mutations in the <i>EDA</i> gene were screened for a Vietnamese family with a child affected with hypohidrotic ectodermal dysplasia using Sanger sequencing. A hemizygous mutation NM_001399.4: c.2T>C was found in the proband. Patient's father and sister had a homozygous wildtype. The mutation was known to be pathogenic and inherited from the mother who was heterozygous for the mutation. The results contribute to molecular studies on hypohidrotic ectodermal dysplasia and can be used for genetic counseling and clinical management. |
| Revised: 28/01/2022               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Published: 28/01/2022             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>KEYWORDS</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hypohidrotic ectodermal dysplasia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>EDA</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| PCR                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Genetic counselling               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vietnam                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN *EDA* Ở BỆNH NHÂN VIỆT NAM MẮC LOẠN SẢN NGOẠI BÌ THIỂU TUYẾN MÔ HÔI

Nguyễn Thùy Dương<sup>1,2\*</sup>, Trần Hữu Định<sup>1</sup>, Lương Thị Lan Anh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Viện Nghiên cứu Hệ gen - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Học viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

| THÔNG TIN BÀI BÁO           | TÓM TẮT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ngày nhận bài: 29/12/2021   | Loạn sản ngoại bì thiếu tuyến mồ hôi (Hypohidrotic ectodermal dysplasia - HED) là bệnh di truyền hiếm gặp do đột biến trong các gen <i>EDA</i> , <i>EDAR</i> và <i>EDARADD</i> gây nên. Bệnh nhân HED có biểu hiện lâm sàng bao gồm tóc thưa thớt, bất thường hoặc thiếu răng, và không có khả năng đổ mồ hôi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định đột biến trong gen <i>EDA</i> ở gia đình người Việt có con trai mắc hội chứng loạn sản ngoại bì sử dụng phương pháp giải trình tự Sanger. Đột biến bán dị hợp tử NM_001399.4:c.2T>C được tìm thấy ở mẫu bệnh nhân. Bố và chị gái bệnh nhân khỏe mạnh không mang đột biến. Đột biến c.2T>C được di truyền từ mẹ người mang đột biến c.2T>C dạng dị hợp tử. Đây là đột biến gây bệnh. Kết quả nghiên cứu này thêm một đóng góp nghiên cứu bệnh loạn sản ngoại bì ở mức độ phân tử, có ý nghĩa lớn trong công tác điều trị lâm sàng và tư vấn di truyền. |
| Ngày hoàn thiện: 28/01/2022 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ngày đăng: 28/01/2022       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>TỪ KHÓA</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Loạn sản ngoại bì           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>EDA</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| PCR                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tư vấn di truyền            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Viet Nam                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5397>

\* Corresponding author. Email: [tdnguyen@igr.ac.vn](mailto:tdnguyen@igr.ac.vn)

## 1. Giới thiệu

Loạn sản ngoại bì (HED, OMIM # 305100) là bệnh di truyền hiếm gặp đặc trưng bởi sự thiếu hụt hoặc rối loạn phát triển của ít nhất hai trong số các cơ quan bắt nguồn từ ngoại bì như răng, tóc, móng tay và tuyến mồ hôi [1], [2]. Bệnh xuất hiện với tần suất khoảng 1/17000 người trên toàn thế giới [3]. Đột biến trên các gen *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* [4], *WNT10A* [5], *TRAF6* [6], *NEMO* và *IKBKG* [7] được chứng minh gây bệnh HED, trong đó riêng đột biến trên gen *EDA* được tìm thấy ở 95% bệnh nhân HED [8].

Ectodysplasin-A (*EDA*, OMIM # 300451), nằm trên nhiễm sắc thể X (Xq13.1) gây bệnh HED dạng XLHED, có kích thước khoảng 423 kb, bao gồm 8 exon [9]-[11]. Quá trình phiên mã và dịch mã của *EDA* tạo ra 13 dạng RNA (tất cả đều chứa exon 1) và 8 loại protein khác nhau. Các protein này đều chứa một vùng nội bào ngắn, một vùng xuyên màng và 73 amino acid (aa) của chuỗi protein ngoại bào. Phần ngoại bào của hai đồng phân protein dài nhất, *EDA-A1* (391aa) và *EDA-A2* (389aa), đều chứa một vùng collagen và một motif TNF-ligand ở đầu C. Motif TNF giúp protein liên kết với các thụ thể TNFR tương ứng là *EDAR* và *XEDAR* để kích hoạt các yếu tố NF- $\kappa$ B. Trong đó, tương tác giữa hai protein *EDA-A1* và *EDAR* có liên quan tới hình thành, phát triển và biệt hóa các cơ quan có nguồn gốc ngoại bì [12]. Do đó, những đột biến trên *EDA* tạo ra phân tử protein ectodysplasin-A bất thường sẽ dẫn đến những sai hỏng trong quá trình phát triển ngoại bì và hình thành nên những đặc điểm lâm sàng điển hình cho bệnh nhân mắc loạn sản ngoại bì.

Năm 1993, đột biến đầu tiên trên gen *EDA* gây bệnh HED là mất đoạn tại locus DXS732 được tìm thấy ở 1 bệnh nhân nam và 3 người thân của mẹ bệnh nhân [13]. Từ đó, nhiều nghiên cứu xác định đột biến gây bệnh HED đã được thực hiện. Nghiên cứu của Kere và cộng sự (1996) trên 15 bệnh nhân HED đã phát hiện được một số loại đột biến khác nhau trên gen *EDA*, gồm đột biến điểm, mất đoạn nhỏ và chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường với nhiễm sắc thể X [10]. Một nghiên cứu khác trên 10 bệnh nhân HED Việt Nam đã phát hiện được 2 đột biến điểm c.1133C>T (p.T378 M) và c.1045G>A (p.A349T) trên 8 bệnh nhân bằng phương pháp giải trình tự Sanger [14]. Theo thống kê của Cơ sở dữ liệu đột biến gen người (The Human Gene Mutation Database), cho tới nay đã có hơn 350 đột biến các loại (đột biến điểm, thêm hoặc mất đoạn nucleotide) gây bệnh HED được tìm thấy trên gen *EDA*. Trong đó, đột biến điểm, đột biến thêm/mất nucleotide và đột biến ảnh hưởng tới quá trình cắt nối exon và intron chiếm lần lượt là khoảng 50%, 30% và 20% tổng số đột biến [15]-[17].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật PCR để phát hiện đột biến bán dị hợp tử c.2T>C trên exon 1 của gen *EDA* ở một bệnh nhân nam mắc hội chứng loạn sản ngoại bì. Sự có mặt của đột biến này trong các thành viên gia đình đã được kiểm tra bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. Kết quả này góp phần vào công tác tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sau khi bố mẹ của bệnh nhân mắc loạn sản ngoại bì ký vào giấy đồng ý cho mẫu máu để sử dụng cho nghiên cứu, mẫu máu của cả gia đình bệnh nhân và cậu bệnh nhân đã được thu nhận, đựng vào ống chống đông EDTA và bảo quản ở -20°C. Việc tiến hành lấy mẫu và nghiên cứu trên người bệnh đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Nghiên cứu hệ gen đồng ý thông qua (No: 2-2019/NCHG-HĐĐĐ).

Các cặp môi sử dụng để nhân các đoạn exon của gen *EDA* được thiết kế dựa trên trình tự gen đã được công bố trên GenBank với mã số NM\_001399.4 và ảnh hưởng vị trí của các đột biến. Các cặp môi được thiết kế ở vùng intron cách exon khoảng 150-250 bp (Bảng 1).

**Bảng 1.** Trình tự các cặp môi nhân các exon của gen *EDA*

| Exon | Trình tự                                                         | Kích thước sản phẩm PCR (bp) | Nhiệt độ (°C) |
|------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|
| 1    | F: 5'-ACCCCTCGGAGTAGAGCTG-3'<br>R: 5'-TGGTCCTGCCCTCTAAATTG-3'    | 701                          | 60            |
| 2    | F: 5'-CTTAAGGTACAGGTAGACTGTC-3'<br>R: 5'-CATGCCCTACCAAGAAGGTA-3' | 293                          | 55            |
| 3    | F: 5'-TCTTGGGGATCCCTCCTAGT-3'<br>R: 5'-CAGACAGACAATGCTGAAAGAA-3' | 226                          | 58            |
| 4    | F: 5'-AACTCCAGCCTGGGCAACAG-3'<br>R: 5'-GCTCTCAGGATCACCCACTC-3'   | 327                          | 60            |
| 5    | F: 5'-GGTGAGGGGAAAAGGAAGTC-3'<br>R: 5'-GCTGTGAGTGAACACCGTCA-3'   | 235                          | 59            |
| 6    | F: 5'-AGGATGGAAACATGGGACTG-3'<br>R: 5'-GGCTGGGTGATTATTGGAG-3'    | 211                          | 59            |
| 7    | F: 5'-GGGGTTGTGAACTCCTTGGT-3'<br>R: 5'-CCCCTATGTGGCCTGCACC-3'    | 284                          | 63            |
| 8    | F: 5'-CCCATCCATGGGGTATACTAA-3'<br>R: 5'-CTCACTCCACAGCAGCACTT-3'  | 459                          | 58            |

## 2.2. Đối tượng nghiên cứu

DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu đông lạnh, sử dụng kit GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification (Thermo Fisher Scientific, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ và chất lượng của DNA được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 0,8% và phương pháp quang phổ trên máy Nanodrop Lite (ThermoFisher Scientific, USA).

## 2.3. Nhân và xác định trình tự gen

Các đoạn exon của gen *EDA* được nhân lên bằng kỹ thuật PCR. Tổng thể tích của một phản ứng là 25 µl, bao gồm các thành phần: 0,125 µl Taq DNA polymerase (5U); 2,5 µl đệm 10X; 0,5 µl dNTPs (100 mM); 1 µl mỗi loại môi (10 pmoles); 1,5 µl DNA tổng số (100 ng/ µl) và 18,375 µl H<sub>2</sub>O. Phản ứng được tiến hành trên máy GeneAmp® PCR System 9700 (Mỹ) với chu trình nhiệt như sau: 96°C 3 phút, 35 chu kỳ (96°C/20 giây, 55°C - 64°C/45 giây, 72°C/45 giây), 72°C 10 phút, giữ ở 4°C. Sản phẩm PCR sau đó được tinh sạch bằng kit Gene JET™ PCR purification của Hãng Thermo Scientific theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Trình tự các đoạn exon của gen trên được xác định trên hệ thống máy giải trình tự tự động ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer sử dụng bộ kit BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems). Xử lý và so sánh các trình tự nhận được với các trình tự đã được công bố trên GenBank với mã số NM\_001399.4 của *EDA* bằng phần mềm sinh học BioEdit. Ngoài ra, sự có mặt của điểm đột biến trong các thành viên gia đình bệnh nhân cũng được kiểm tra cả bằng phương pháp cắt enzyme giới hạn *Nco*I.

## 2.4. Phân tích và đánh giá điểm đột biến

Ảnh hưởng của đột biến lên cấu trúc và chức năng protein được dự đoán in silico sử dụng các công cụ dự đoán online, bao gồm MutationTaster, REVEL and MetaLR. Ngoài ra, để đánh giá mức độ bảo thủ của axit amin methionin tại vị trí 1, trình tự đoạn amino acid chứa p.M1 của một số loài khác nhau cũng được sử dụng để so sánh với nhau.

## 3. Kết quả

### 3.1. Nhân các đoạn exon của gen *EDA*

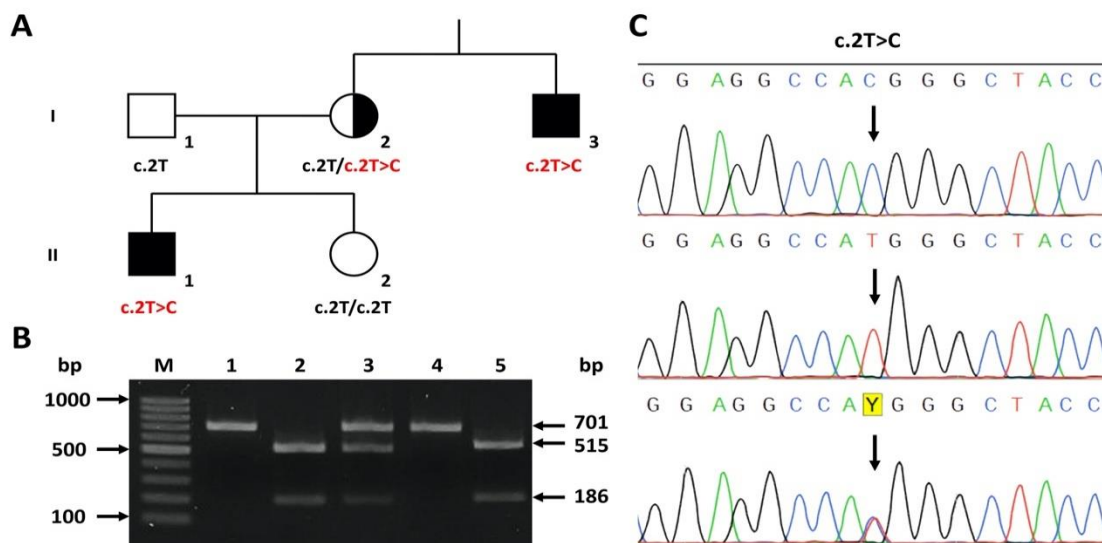
Các cặp môi đặc hiệu DNA được sử dụng để nhân các exon của gen *EDA* bằng phản ứng PCR. Kết quả cho thấy, các sản phẩm PCR của 8 đoạn exon từ 1 đến 8 của gen *EDA* thu được là

các băng đặc hiệu có kích thước khoảng từ 200 bp đến 800 bp (Kết quả điện di sản phẩm PCR không trình bày trong bài báo này). Toàn bộ sản phẩm PCR được tinh sạch cho phản ứng đọc trình tự tiếp theo.

### 3.2. Xác định trình tự các đoạn exon của gen *EDA*

Các đoạn exon của gen *EDA* sau khi được tinh sạch được tiếp tục xác định trình tự nucleotide. Trước tiên, chúng tôi tiến hành đọc trình tự trực tiếp từ sản phẩm PCR tất cả các đoạn exon của gen trên đối với mẫu bệnh nhân.

Sau khi phân tích và so sánh trình tự 8 đoạn exon của gen *EDA* với trình tự trên GenBank (NM\_001399.4), một đột biến bán dị hợp tử c.2T>C trên exon 1 được tìm thấy ở bệnh nhân (Hình 1A). Sự có mặt của đột biến *EDA* c.2T>C này trong các thành viên gia đình được xác định bằng phương pháp cắt enzyme giới hạn *NcoI*. Nếu sản phẩm PCR của thành viên mang đột biến c.2T>C dạng đồng hợp hoặc bán hợp tử không bị cắt bởi enzyme *NcoI*, sản phẩm cắt điện di sẽ thu được 1 băng DNA với kích thước 701 bp. Trong khi, sản phẩm cắt enzyme của mẫu không mang đột biến hoặc có đột biến ở dạng dị hợp sẽ thu được các băng DNA với số lượng tương ứng là 2 băng (515, 186 bp) và 3 băng (701, 515 và 186 bp). Kết quả điện di sản phẩm cắt các mẫu PCR nhân vùng exon 1 cho thấy: bệnh nhân và cậu bệnh nhân mang đột biến ở dạng bán hợp tử (giếng 1 và 4 hình 1B), bố và chị gái bệnh nhân không mang đột biến (giếng 2 và 5 hình 1B), mẹ bệnh nhân mang đột biến dạng dị hợp (giếng 3 hình 1B). Để khẳng định kết quả của enzyme giới hạn, chúng tôi tiến hành đọc trình tự trực tiếp sản phẩm PCR exon 1 của các thành viên gia đình bệnh nhân bằng phương pháp giải trình tự Sanger (Hình 1C). Kết quả đọc trình tự Sanger hoàn toàn giống với kết quả cắt enzyme giới hạn. Bệnh nhân mang đột biến bán dị hợp tử c.2T>C di truyền từ mẹ. Bố và em gái bệnh nhân không mang đột biến.



**Hình 1.** Phả hệ của gia đình nghiên cứu. (A) Phả hệ cho thấy sự di truyền của đột biến bán dị hợp tử c.2T>C trong gia đình; (B) Ảnh điện di sản phẩm cắt enzyme *NcoI* các mẫu của gia đình bệnh nhân HED, giếng 1-5: sản phẩm cắt enzyme của các mẫu bệnh nhân, chị gái bệnh nhân, mẹ, cậu và bố; (C) Trình tự nucleotide của đoạn gen *EDA*, trong đó bệnh nhân và cậu bệnh nhân mang đột biến bán dị hợp tử c.2T>C, bố và chị gái bệnh nhân khỏe mạnh (I-1, II-2) không mang đột biến, mẹ bệnh nhân (I-2) mang đột biến ở dạng dị hợp tử

Kết quả đánh giá chức năng đột biến c.2T>C của cả 3 công cụ dự đoán online REVEL, MetaLR và MutationTaster đều cho thấy đột biến này có khả năng gây bệnh với điểm đánh giá cao (Hình 2A). Ngoài ra, kết quả cho thấy mức độ tương đồng của trình tự đoạn amino acid chứa vị trí pM1 giữa người và 7 loài khác khá cao (Hình 2B).

| A               |                 | B                                     |   | 1 | 10              |
|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---|---|-----------------|
| Công cụ         | Điểm/ Đánh giá  |                                       |   |   |                 |
| REVEL           | 0,689/ Gây bệnh | <i>Homo sapiens</i>                   | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Pan troglodytes</i>                | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Pongo pygmaeus abelii</i>          | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Mus musculus</i>                   | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Sus scrofa</i>                     | M | G | Y P E V E R R D |
|                 |                 | <i>Felis catus</i>                    | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Loxodonta africana</i>             | M | G | Y P E V E R R E |
|                 |                 | <i>Trichechus manatus latirostris</i> | M | G | Y P E V E R R E |
| MetaLR          | 0,919/ Gây bệnh |                                       |   |   |                 |
| Mutation Taster | Gây bệnh        |                                       |   |   |                 |

**Hình 2.** Kết quả phân tích *in silico* ảnh hưởng đột biến *EDA c.2T>C*. (A). Mức độ bảo tồn qua tiến hóa của methionin tại vị trí amino acid mở đầu giữa các loài khác nhau; (B) Đánh giá ảnh hưởng của đột biến lên cấu trúc và chức năng của protein *EDA1*

#### 4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, đột biến bán dị hợp tử *c.2T>C* trên gen *EDA* được phát hiện ở bệnh nhân mắc hội chứng loạn sản ngoại bì và cậu bệnh nhân. Đột biến này dẫn đến sự thay đổi mã mở đầu ATG thành ACG, do đó thay thế amino acid mở đầu methionine bằng threonine p.M1T. Protein *EDA1*, gồm 391 amino acid, là một protein xuyên màng trimer loại II có 7 vùng chức năng, gồm vùng nội bào nhỏ ở đầu N-terminal, vùng protein xuyên màng (Transmembrane domain - TMD), vùng cuống có chức năng chưa được xác định, vùng trình tự phân cắt đồng thuận furin cho quá trình phân giải protein *EDA1*, vùng trình tự ngắn mang điện tích dương cần thiết cho các tương tác với heparan-sulfat proteoglycan, vùng collagen ở giữa có 19 lần lặp lại Gly-X-Y và vùng cấu trúc đồng dạng TNF ở đầu C dài 150 gốc amino acid (TNF homology domain - THD) [18]. Đột biến *c.2T>C* dẫn đến quá trình dịch mã tổng hợp protein *EDA1* có thể xảy ra từ vị trí amino acid methionine tiếp theo trên chuỗi polypeptide là codon 133 và tổng hợp protein *EDA1* ngắn hơn 132 axit amin ở đầu N. Do đó, protein *EDA1* có thể sẽ mất đi 132 amino acid đầu tiên, gồm vùng nội bào nhỏ ở đầu N-terminal và vùng protein xuyên màng TMD [19]. Vùng TMD đóng một vai trò quan trọng trong chức năng của các protein xuyên màng, như cố định protein, truyền tín hiệu hay làm trung gian vận chuyển các chất [20]. Mặc dù chức năng chính xác của vùng này trên *EDA1* vẫn chưa được làm rõ, nhưng những đột biến được tìm thấy trong vùng cấu trúc TMD, furin, collagen hay THD được xác định đều có thể gây ra hội chứng HED [4]. Hơn nữa, các kết quả phân tích ảnh hưởng của đột biến lên cấu trúc và chức năng của protein *EDA1* nhận được từ các công cụ tin sinh học đều cho thấy đột biến *c.2T>C* là đột biến gây bệnh.

Đột biến *c.2T>C* được công bố trước đây trong hai nghiên cứu trên bệnh nhân mắc hội chứng loạn sản ngoại bì người Hán [15, 21]. Ở nghiên cứu của Liu và các cộng sự, đột biến *c.2T>C* chỉ được tìm thấy ở 1 bệnh nhân HED. Trong khi đó, nghiên cứu của Zhao phát hiện được đột biến *c.2T>C* ở 6 bệnh nhân thuộc 2 gia đình khác nhau. Trong nghiên cứu này, đột biến *c.2T>C* được tìm thấy ở bệnh nhân nhi mắc HED với những đặc điểm lâm sàng điển hình như ít răng, tóc mọc thưa thớt và không có tuyến mồ hôi. Các đánh giá haplotype dựa trên các marker microsatellite gần với gen *EDA* đã chỉ ra đột biến *c.2T>C* phát hiện được ở 2 gia đình này không có chung nguồn gốc và được phát sinh hoàn toàn độc lập. Do đó, vị trí *c.2T* trên gen *EDA* có thể được coi là vị trí dễ xảy ra đột biến.

#### 5. Kết luận

Đột biến bán dị hợp tử NM\_001399.4: *c.2T>C*, p.M1T ở bệnh nhân mắc hội chứng loạn sản ngoại bì đã được phát hiện bằng kỹ thuật PCR và giải trình tự Sanger. Đột biến này di truyền từ mẹ và di truyền theo thể lặn trên nhiễm sắc thể X. Kết quả nghiên cứu này đã góp phần vào nghiên cứu di truyền bệnh mắc hội chứng loạn sản ngoại bì và cung cấp thông tin hữu ích cho công tác tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

**Lời cảm ơn**

Công trình này hoàn thành với sự hỗ trợ của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES**

- [1] B. J. Mark *et al.*, "Prevalence of atopic disorders and immunodeficiency in patients with ectodermal dysplasia syndromes," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 108, no. 6, pp. 435-438, 2012.
- [2] A. F. Visinoni *et al.*, "Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review," *American Journal of Medical Genetics Part A*, vol. 149, no. 9, pp. 1980-2002, 2009.
- [3] G. Varghese and P. Sathyan, "Hypohidrotic ectodermal dysplasia—a case study," *Oral & Maxillofacial Pathology Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 123-126, 2011.
- [4] J. Reyes-Realí *et al.*, "Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review," *Int J Dermatol*, vol. 57, no. 8, pp. 965-972, 2018.
- [5] C. Cluzeau *et al.*, "Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases," *Hum Mutat*, vol. 32, no. 1, pp. 70-72, 2011.
- [6] S. Wohlfart, J. Hammersen, and H. Schneider, "Mutational spectrum in 101 patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia and breakpoint mapping in independent cases of rare genomic rearrangements," *J Hum Genet*, vol. 61, no. 10, pp. 891-897, 2016.
- [7] M. D. Keller *et al.*, "Hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency with coincident NEMO and EDA mutations," *Front Immunol*, vol. 2, p. 61, 2011.
- [8] X. Wang *et al.*, "A novel EDA1 missense mutation in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia," *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 11, p. e19244, 2020.
- [9] A. W. Monreal, J. Zonana, and B. Ferguson, "Identification of a new splice form of the EDA1 gene permits detection of nearly all X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia mutations," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 63, no. 2, pp. 380-389, 1998.
- [10] J. Kere *et al.*, "X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein," *Nat Genet*, vol. 13, no. 4, pp. 409-416, 1996.
- [11] S. Deshmukh and S. Prashanth, "Ectodermal dysplasia: a genetic review," *Int J Clin Pediatr Dent*, vol. 5, no. 3, pp. 197-202, 2012.
- [12] G. Mues *et al.*, "Functional analysis of Ectodysplasin-A mutations causing selective tooth agenesis," *Eur J Hum Genet*, vol. 18, no. 1, pp. 19-25, 2010.
- [13] J. Zonana *et al.*, "Detection of a molecular deletion at the DXS732 locus in a patient with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (EDA), with the identification of a unique junctional fragment," *American journal of human genetics*, vol. 52, no. 1, p. 78, 1993.
- [14] T. N. N. Vo *et al.*, "Clinical, radiographic, and genetic characteristics of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A cross-sectional study," *Clin Genet*, vol. 94, no. 5, pp. 484-486, 2018.
- [15] J. Zhao *et al.*, "Three novel mutations of the EDA gene in Chinese patients with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia," *British Journal of Dermatology*, vol. 158, no. 3, pp. 614-617, 2008.
- [16] Y. Chen *et al.*, "Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 13, pp. 7218-7223, 2001.
- [17] W. H. Trzeciak and R. Koczorowski, "Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update," *Journal of applied genetics*, vol. 57, no. 1, pp. 51-61, 2016.
- [18] C. Kowalczyk-Quintas and P. Schneider, "Ectodysplasin A (EDA) - EDA receptor signalling and its pharmacological modulation," *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 25, no. 2, pp. 195-203, 2014.
- [19] H. A. Ahmed *et al.*, "Gene Mutations of the Three Ectodysplasin Pathway Key Players (EDA, EDAR, and EDARADD) Account for More than 60% of Egyptian Ectodermal Dysplasia: A Report of Seven Novel Mutations," *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 9, p. 1389, 2021.
- [20] D. Langosch, M. Hofmann, and C. Ungermann, "The role of transmembrane domains in membrane fusion," *Cell Mol Life Sci*, vol. 64, no. 7-8, pp. 850-64, 2007.
- [21] Y. Liu *et al.*, "Mutation Screening of the EDA Gene in Seven Chinese Families with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia," *Genetic testing and molecular biomarkers*, vol. 22, no. 8, pp. 487-491, 2018.