

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN TRÊN GEN *NPHS1* Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG THẬN HƯ BẨM SINH

Nguyễn Thị Kim Liên¹, ✉, Phạm Văn Đэм², Nguyễn Thu Hương³, Nguyễn Thị Quỳnh Hương⁴, Phạm Thùy Dương⁵, Nguyễn Huy Hoàng¹

¹Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Đại học Quốc gia Hà Nội

³Bệnh viện Nhi Trung ương

⁴Trường Đại học Y Hà Nội

⁵Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

✉ Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: ntkimlienibt@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.3.2016

Ngày nhận đăng: 09.11.2016

TÓM TẮT

Hội chứng thận hư bẩm sinh (Congenital nephrotic syndrome - CNS) là một bệnh nguy hiểm hiểm gặp, được di truyền như một tính trạng lặn trên nhiễm sắc thể thường. CNS thường xảy ra rất sớm ngay sau khi sinh và chủ yếu ở các gia đình người Phần Lan. Tuy nhiên, hiện nay CNS đã được báo cáo ở hầu hết các nước và vùng lãnh thổ với tỷ lệ mắc ước tính khoảng 1,2 ca trên 10.000 trẻ đẻ ra sống. Bệnh nhân CNS có chức năng thận suy giảm, tái phát nhiều lần và xuất hiện suy thận tăng dần, tiến triển nhanh thành bệnh thận giai đoạn cuối. Cho đến nay, bệnh không có điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị bằng corticosteroid và chờ ghép thận. Đột biến trên gen *NPHS1*, gen mã hóa cho nephrin protein, được xác định là nguyên nhân chính gây ra CNS ở bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên ở Việt Nam chúng tôi tiến hành phân tích đột biến trên gen *NPHS1* ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư bẩm sinh. Tất cả 29 exon và các vùng ranh giới tiếp giáp giữa intron và exon của gen *NPHS1* được phân tích bằng PCR và giải trình tự. Phân tích di truyền cho thấy bệnh nhân mang đồng thời một điểm đa hình p.E117K (exon 3), một điểm đột biến p.D310N (exon 8) và một đột biến dịch khung do sự thêm một nucleotide G ở vị trí 3250 - 3251 trên cDNA (p.V1084GfsX12) (exon 24), tất cả đều ở dạng dị hợp tử. Phân tích biến đổi trên gen *NPHS1* ở bố và mẹ bệnh nhân cho thấy đa hình p.E117K và đột biến p.D310N được di truyền từ bố và đột biến p.V1084GfsX12 được di truyền từ mẹ với kiểu hình bình thường.

Từ khóa: Bệnh nhân Việt Nam, bệnh di truyền, đột biến trên gen *NPHS1*, hội chứng thận hư bẩm sinh (CNS), nephrin protein

MỞ ĐẦU

Hội chứng thận hư bẩm sinh (CNS) là bệnh di truyền hiếm gặp, khởi phát trong 3 tháng đầu sau sinh. Bệnh được mô tả lần đầu tiên vào năm 1959 bởi tác giả Hallman và Hjelt, sau đó đã được phát hiện thêm nhiều trường hợp mắc khác mà chủ yếu trên cộng đồng dân cư người Phần Lan nên được gọi là hội chứng thận hư bẩm sinh tuýp Phần Lan với tần suất 1/200 trẻ tại Phần Lan. Tuy nhiên, sau đó bệnh cũng được phát hiện và báo cáo trên những cộng đồng dân cư khác ở Trung Âu, Châu Mỹ, Châu Á (Lenkkeri *et al.*, 1999; Aya *et al.*, 2000; 2009; Shi *et al.*, 2005; Hinkes *et al.*, 2007; Heeringa *et al.*, 2008; Ismaili *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009; Schoeb *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011; Yu *et al.*,

2012; Fu *et al.*, 2015).

Năm 1966, Norio đã mô tả đây là bệnh di truyền gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường, tỷ lệ mắc ước tính khoảng 1,2 ca trên 10.000 trẻ đẻ ra sống. Ảnh hưởng của hội chứng này thường gây ra tình trạng trẻ đẻ non, thường ở tuần thứ 35-38 của thai kỳ. Đặc trưng của bệnh là xuất hiện protein niệu từ rất sớm, ngay sau đẻ, thậm chí có thể từ trong tử cung mẹ làm cho trẻ sau khi sinh đã có giảm albumin máu nặng và tăng lipid máu rất cao. Hơn một nửa số trẻ mắc CNS có triệu chứng phù trong tuần đầu tiên sau sinh, sau đó trẻ thường phải nhập viện do tình trạng nhiễm trùng và giảm albumin máu nặng. Chức năng lọc của cầu thận vẫn bình thường trong 6 tháng đầu sau khi sinh, nhưng sau đó chức năng thận suy

giảm dần và xuất hiện suy thận tăng dần, tiến triển nhanh thành bệnh thận giai đoạn cuối phải ghép thận. Bệnh không có điều trị đặc hiệu, chủ yếu là hỗ trợ y tế và chờ ghép thận.

Trên 90% bệnh nhân mắc CNS có đột biến gen *NPHS1*, đột biến trên gen *NPHS2* rất hiếm gặp (Sonmez *et al.*, 2008). Gen *NPHS1* mã hóa cho một protein có tên là nephrin có vai trò quan trọng trong việc đảm bảo các hoạt động lọc của cầu thận (McCarthy and Saleem, 2011). Khi xảy ra đột biến gen *NPHS1* gây ra sự thiếu hụt hoặc suy giảm chức năng của nephrin và gây nên bệnh cảnh trên lâm sàng của hội chứng thận hư rất sớm (trước 3 tháng tuổi). Gen *NPHS1* nằm trên nhiễm sắc thể 19 tại vị trí 19q13.1 bao gồm 29 exon mã hóa cho nephrin protein gồm 1241 amino acid (Kestila *et al.*, 1998). Nephrin là glycoprotein vận chuyển màng thuộc họ globulin miễn dịch (Kestila *et al.*, 1998; Tryggvason *et al.*, 2006; Patrakka and Tryggvason, 2007). Nephrin tham gia vào cấu trúc cơ bản của khe cơ hoành bao gồm tám vùng chức năng Ig ngoại bào, một vùng vận chuyển màng ngắn và một vùng chức năng cơ chất tế bào (Tryggvason *et al.*, 2006). Nephrin đóng vai trò quan trọng trong chức năng lọc chọn lọc của cơ hoành khe (Patrikka *et al.*, 2000). Vai trò của gen *NPHS1* ở bệnh nhân mắc CNS đã được khẳng định trên nhiều nghiên cứu khác nhau và phân tích đột biến gen này trở thành tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định. Cho đến nay, đã có nhiều nghiên cứu phân tích các đột biến gen *NPHS1* qua đó đã tìm ra được 220 vị trí đột biến trên gen *NPHS1*. Hầu hết các đột biến này là các đột biến nhầm nghĩa xảy ra ở phần chức năng Ig ngoại bào, các đột biến này dẫn đến sự gấp bất thường của ống sinh niệu của lưới nội chất, do đó dẫn đến việc vận chuyển sai lệch đến bề mặt tế bào (Liu *et al.*, 2001). Tại Việt Nam chưa có báo cáo nào về CNS

cũng như phân tích những thay đổi về mặt di truyền của gen *NPHS1* được thực hiện.

Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên chúng tôi tiến hành phân tích toàn bộ gen *NPHS1* ở bệnh nhân mắc CNS và gia đình bệnh nhân để xác định các đột biến trên gen *NPHS1* nhằm tìm hiểu mối liên hệ giữa lâm sàng và thay đổi trong gen *NPHS1* từ đó đưa ra các tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

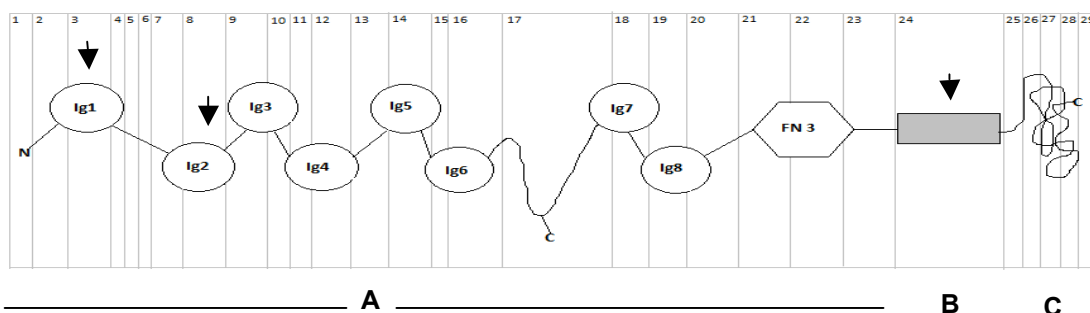
VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Vật liệu

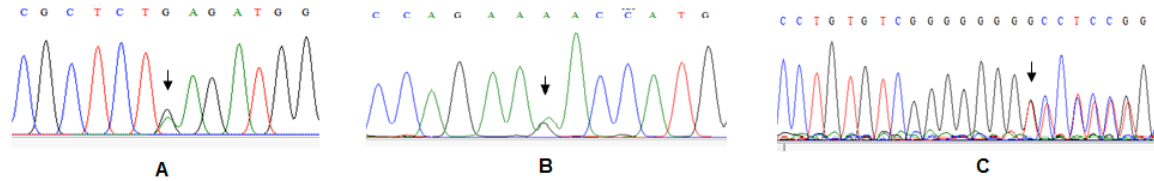
Mẫu máu của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được chẩn đoán mắc CNS nhập viện và điều trị tại Khoa Thận và Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương trong năm 2015. Chẩn đoán CNS được thực hiện theo tiêu chuẩn của KDIGO (2012). CNS: Albumin máu < 25gam/lít; protein máu < 56gam/lít; protein/creatinin niệu > 200mg/mmol. Các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng xuất hiện trước 3 tháng tuổi.

Phương pháp nghiên cứu

Toàn bộ 29 exon và các phần ranh giới intron – exon trên gen *NPHS1* được khuếch đại bằng phản ứng PCR với các cặp mồi đặc hiệu được tổng hợp theo báo cáo của Lenkkeri *et al.*, (1999). Giải trình tự các đoạn được khuếch đại trên gen *NPHS1* bằng phương pháp giải trình tự trực tiếp từ sản phẩm PCR trên máy giải trình tự tự động ABI 3100 Bio System (Mỹ) theo phương pháp của Sanger *et al.*, (1977). Phân tích kết quả giải trình tự và so sánh với trình tự gen *NPHS1* đã được công bố trên Ensembl với mã số ENST00000378910 bằng phần mềm BioEdit.



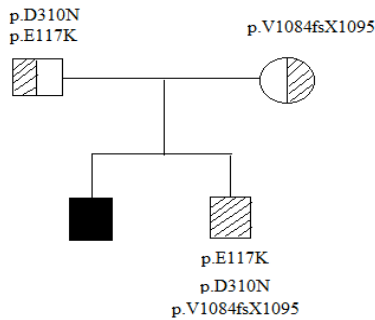
Hình 1. Mô hình cấu trúc của phân tử protein *NPHS1*. A: Vùng chức năng Ig ngoại bào; B: Vùng vận chuyển màng; C: Vùng chức năng cơ chất tế bào.



Hình 2. Các đột biến trên gen *NPFS1* ở bệnh nhân. A: Biến đổi dị hợp tử p.E117K; B: Đột biến dị hợp p.D310N; C: Đột biến dị hợp tử p.V1084GfsX12.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phân tích di truyền các biến đổi trên gen *NPFS1* cho thấy bệnh nhân có ba điểm thay đổi nucleotide dẫn đến sự thay đổi amino acid tại các vị trí p.E117K (exon 3 – Ig1), p.D310N (exon 8 – Ig2) và p.V1084GfsX12 (exon 24 – vùng vận chuyển màng), tất cả đều ở dạng dị hợp tử (Hình 1, 2). Kết quả phân tích di truyền trên bố mẹ của bệnh nhân cho thấy sự biến đổi p.E117K và đột biến p.D310N được di truyền từ bố; trong khi đó đột biến p.V1084GfsX12 được di truyền từ mẹ (Hình 3). Bệnh nhân có một anh trai cũng mắc hội chứng thận hư bẩm sinh và đã chết lúc sáu tháng tuổi, tuy nhiên, chúng tôi không lấy được mẫu máu của anh trai bệnh nhân để phân tích. Sự thay đổi amino acid ở vị trí p.E117K nằm trên Ig1 là một điểm đa hình đã được Lenkkeri và đồng tác giả công bố năm 1999, các tác giả đã đề nghị chấp nhận đây là một điểm đa hình.



Hình 3. Sơ đồ di truyền bệnh của gia đình bệnh nhân.

Đột biến p.D310N trên Ig2 cũng đã được Shi và đồng tác giả công bố năm 2005. Fu và đồng tác giả (2015) cũng báo cáo về một trường hợp bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử p.D310N và đột biến dị hợp tử IVS11+1G>A. Tuy nhiên, bố và mẹ của bệnh nhân mang một trong các đột biến này ở dạng dị hợp tử lại có kiểu hình bình thường. Điều này có thể được giải thích là do đột biến thay thế amino acid aspartic bằng amino acid asparagine ở vị trí 310 trên Ig2 đã dẫn đến sự gấp lỗi và khiếm khuyết

trong vận chuyển nội bào (Liu *et al.*, 2001) và đột biến này được chấp nhận như một đột biến bệnh lý (Shi *et al.*, 2005).

Đột biến thêm một nucleotide G vào vị trí 3250 - 3251 trên cDNA dẫn đến sự lệch khung đọc và đột biến p.V1084fsX1095(exon 24) trên *NPFS1*, đây cũng là một đột biến bệnh lý đã được công bố (Lenkkeri *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2009; Santin *et al.*, 2009). Theo Santin *et al.*, (2009), đột biến lệch khung và đột biến vô nghĩa dẫn đến sự ngừng tổng hợp protein tạo nên những protein không đầy đủ được xếp vào nhóm các đột biến nguy hại. Một bệnh nhân người Trung Quốc mang đồng thời đột biến đồng hợp tử tại vị trí này cùng biến đổi dị hợp tử p.E117K và c.3315G>A có kiểu hình bệnh rất nặng (Yu *et al.*, 2012).

Nghiên cứu của Liu *et al.*, (2001) cũng cho thấy các đột biến dẫn đến sự thay đổi amino acid có thể đã gây ra sự gấp lỗi của phân tử protein bị đột biến và ảnh hưởng đến sự vận chuyển nội màng của phân tử protein. Sự gấp lỗi sai của phân tử protein do đột biến nhầm nghĩa là cơ chế chung trong sự phát sinh bệnh của một số bệnh ở người như bệnh xơ nang hay hội chứng nhịp tim chậm (long QT syndrome) (Cheng *et al.*, 1990; Zhou *et al.*, 1998). Trong nghiên cứu của Liu *et al.*, (2001), hầu hết các bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử trên vùng chức năng Ig ngoại bào của phân tử protein, 10 bệnh nhân mang một đột biến, 4 bệnh nhân mang đồng thời hai đột biến trên vùng chức năng Ig và 1 bệnh nhân mang đồng thời ba đột biến trong đó có một đột biến ở vùng chức năng cơ chất tế bào. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra rằng các đột biến trên vùng chức năng Ig có ảnh hưởng quan trọng đối với vai trò chức năng của protein *NPFS1*. Tuy nhiên, vì chưa có cấu trúc không gian của phân tử protein nephrin nên chưa thể dự đoán được tác động của từng đột biến lên quá trình gấp của protein.

Hiện tượng một bệnh nhân mang đồng thời nhiều đột biến đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây như báo cáo của Lenkkeri *et al.*, (1999) cho thấy có đến 15 trường hợp trên tổng số 28 trường hợp mắc

bệnh mang từ hai đến ba đột biến. Nhiều báo cáo cũng đưa ra các trường hợp bệnh nhân mang đồng thời hai đến ba đột biến trên gen *NPHS1* (Aya *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009; Machuca *et al.*, 2010; Schoeb *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011; Fylaktou *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2012; Fu *et al.*, 2015).

Như vậy, cũng có thể giải thích cho trường hợp bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có kiểu hình bệnh rất nặng trong khi bố và mẹ của bệnh nhân có kiểu hình bình thường mặc dù bố của bệnh nhân mang biến đổi đồng hợp tử tại vị trí p.E117K và mẹ bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử p.V1084fsX1095. Sự biểu hiện bệnh rất nặng ở bệnh nhân có thể là do bệnh nhân mang đồng thời ba đột biến dị hợp tử này dẫn đến sự ảnh hưởng nghiêm trọng đến cấu trúc và chức năng của protein.

KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành phân tích toàn bộ 29 exon và các vùng ranh giới intron/exon của gen *NPHS1* ở bệnh nhân mắc CNS và gia đình. Kết quả chúng tôi đã xác định được bệnh nhân mang đồng thời đột biến p.E117K, p.D310N, p.V1084GfsX12 ở dạng dị hợp tử. Trong đó, đa hình p.E117K và đột biến p.D310N được di truyền từ bố và đột biến p.V1084GfsX12 được di truyền từ mẹ với kiểu hình bình thường.

Lời cảm ơn: Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp cơ sở Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Aya K, Tanaka H, Seino Y (2000) Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 57: 401-404.

Aya K, Shimizu J, Ohtomo Y, Satomura K, Suzuki H, Yan K, Sado Y, Morishima T, Tanaka H (2009) *NPHS1* gene mutation in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2411-2414.

Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA, O'Riordan CR, Smith AE (1990) Defective intracellular transport and processing of CFTR in the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 63: 827-834.

Fu R, Gou MF, Ma WH, He JJ, Luan Y, Liu J (2015) Novel

NPHS1 splice site mutations in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 14(1): 433-439.

Hallman N, Hjelt L (1959) Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 55: 152-162.

Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F (2008) Thirteen novel *NPHS1* mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3527-3533.

Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life: Two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics* 119: e907-e919.

Ismaili K, Pawtowski A, Boyer O, Wissing KM, Janssen F, Hall M (2009) Genetic forms of nephrotic syndrome: a single-center experience in Brussels. *Pediatr Nephrol* 24: 287-294.

Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K (1998) Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1: 575-582.

Lee BH, Ahn YH, Choi HJ, Kang HK, Kim SD, Cho BS, Moon KC, Ha IS, Cheong HI, Choi Y (2009) Two Korean infants with genetically confirmed congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *J Korean Med Sci* 24 (Suppl 1): S210-S214.

Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet PM, Antignac CK, Kashtan CE, Homberg C, Olsen A, Kestila M, Tryggvason K (1999) Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (*NPHS1*) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 64: 51-61.

Liu L, Done SC, Khoshnoodi J, Bertorello A, Wartiovaara J, Berggren PO, Tryggvason K (2001) Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the *NPHS1* gene: Insight into the mechanisms of congenital nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 10: 2637-2644.

Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tete MJ, Gribouval O, Pawtowski A, Brandstrom P, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Antignac C (2010) Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21: 1209-1217.

McCarthy HJ, Saleem MA (2011) Genetics in clinical practice: nephrotic and proteinuric syndromes. *Nephron Exp Nephrol* 118: e1-e8.

Norio R (1966) Heredity in the congenital: A genetic study of 57 Finnish families with a review of reported cases. *Ann Pediatr Fenn* 12: 1-94.

Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P,

- Lenkkeri U, Mannikko M, Visapaa I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H (2000) Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58: 972-980.
- Patrakka J, Tryggvason K (2007) Nephrin - a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends Mol Med* 13: 396-403.
- Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P, Gimenez I, Zamora I, Pena A, Madrid A, Camacho JA, Fraga G, Sanchez-Moreno A, Cobo MA, Bernis C, Ortiz A, de Pablos AL, Pintos G, Justa ML, Hidalgo-Barquero E, Fernandez-Llama P, Ballarin J, Ars E, Torra R (2009) Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 76: 1268-1276.
- Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, Matejas V, Held S, Vega-Warner V, Bockenhauer D, Vlangos CN, Moorani KN, Neuhaus TJ, Kari JA, MacDonald J, Saisawat P, Ashraf S, Ovunc B, Zenker M, Hildebrandt F (2010) Nineteen novel *NPHS1* mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol Dial Transplant* 25: 2970-2976.
- Shi Y, Ding J, Liu JC, Wang H, Bu DF (2005) *NPHS1* mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome [in Chinese]. *Zhonghua ErKe Za Zhi* 43: 805-809.
- Sonmez F, Mir S, Berdeli A, Aydogdu SA, Altincik A (2008) Podocin mutations in a patient with congenital nephrotic syndrome and cardiac malformation. *Pediatr Int* 50: 828-830.
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J (2006) Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 354: 1387-1401.
- Wu LQ, Hu JJ, Xue JJ, Liang DS (2011) Two novel *NPHS1* mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 10: 2517-2522.
- Yu ZH, Wang DJ, Meng DC, Huang J, Nie XJ (2012) Mutations in *NPHS1* in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 11(2): 1460-1464.
- Zhou Z, Gong Q, Epstein ML, January CT (1998) HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects. *J Biol Chem* 273: 21061-21066.

IDENTIFICATION OF THE MUTATION IN *NPHS1* GENE IN A PATIENT WITH CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME

Nguyen Thi Kim Lien¹, Pham Van Dem², Nguyen Thu Huong³, Nguyen Thi Quynh Huong⁴, Pham Thuy Duong⁵, Nguyen Huy Hoang¹

¹*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Vietnam National University, Hanoi*

³*Vietnam National Hospital of Pediatrics*

⁴*Hanoi Medical University*

⁵*University of Science, Vietnam National University, Hanoi*

SUMMARY

Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a rare and severe disease, is inherited as an autosomally recessive trait. CNS occurs predominantly in families of Finnish origin and manifests shortly after birth but now it has been observed in all countries and races with an estimated incidence of 1.2 cases per 10,000 live births. CNS patients have gradually impaired renal function, renal failure occurred ascending, and rapidly progressed to end-stage renal disease. Until now, the disease has had without specific treatment, medical mostly corticosteroid therapy to anti-inflammatory and immuno suppressive and await a kidney transplant. Mutations in *NPHS1* gene, which encodes nephrin protein, are known to be the main causes of congenital nephrotic syndrome in the patients. The *NPHS1* protein plays an important role in ensuring glomerular filtration activities and mutation analysis in *NPHS1* gene becomes the gold standard for diagnosis for CNS. In this study, for the first time in Vietnam, we performed mutational analysis of *NPHS1* in a patient. The patient was admitted in the Department of Pediatrics, Vietnam National Hospital of Pediatrics and was diagnosed with congenital nephrotic syndrome. All 29 exons and exon/intron boundaries of *NPHS1* gene of patient and his parents were analyzed using PCR and DNA sequencing. Genetic analysis of the *NPHS1* gene revealed compound of one heterozygous variant p.E117K (exon 3), one heterozygous missense mutation p.D310N (exon 8) and one heterozygous frame-shifting mutation (c.3250_3251insG causing p.V1084GfsX12 in exon 24) in patient. Mutation analysis in *NPHS1* gene in parents showed that polymorphism p.E117K and mutation p.D310N were found in healthy father and mutation p.V1084GfsX12 was found in healthy mother.

Keywords: Vietnamese patients, genetic disease, mutations in *NPHS1*, congenital nephrotic syndrome (CNS), nephrin protein