

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN TRÊN GEN SNCA, PARK2, PARK7 VÀ LRRK2 Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trần Tín Nghĩa^{1,2}, Trần Huy Thịnh¹

Nguyễn Hoàng Việt¹ và Trần Văn Khánh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Bệnh Parkinson là một bệnh thoái hóa thần kinh trung ương mạn tính tiến triển gây ảnh hưởng đến khả năng cử động, thăng bằng và kiểm soát cơ của bệnh nhân. Với sự phát triển của các kỹ thuật sinh học phân tử đã cho thấy yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh Parkinson. Nghiên cứu này nhằm mục đích xác định đột biến trên gen SNCA, PARK2, PARK7 và LRRK2 ở bệnh nhân Parkinson bằng phương pháp giải trình tự gen. Nghiên cứu được tiến hành trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán Parkinson. Kỹ thuật giải trình tự gen được sử dụng để xác định đột biến trên gen SNCA, PARK2, PARK7 và LRRK2. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến lần lượt là SNCA (4,0%), PARK2 (8,0%), PARK7 (2,0%) và LRRK2 (6,0%), không có đột biến 80,0%. Độ tuổi trung bình $52,86 \pm 10,06$. Tỷ lệ nam/nữ = 1,17.

Từ khóa: Parkinson, đột biến gen, SNCA, PARK2, PARK7, LRRK2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là một bệnh thoái hóa thần kinh trung ương mạn tính tiến triển gây ảnh hưởng đến khả năng cử động, thăng bằng và kiểm soát cơ của bệnh nhân. Đây là một trong những bệnh lý thần kinh-cơ phổ biến nhất với tần suất vào khoảng 1 - 2% trong ở những người trên 60 tuổi, bệnh có ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống và làm giảm tuổi thọ của bệnh nhân.¹ Sự thoái hóa này là kết quả cộng gộp của nhiều yếu tố như sự nhạy cảm mang tính chất di truyền, những tác động xấu gây ra bởi môi trường xung quanh và do đột biến một số gen chủ chốt.^{2,3}

Với quan niệm rằng bệnh phát sinh từ những biến đổi đầu tiên xảy ra trong gen, các nhà khoa học trên thế giới đã đi sâu vào nghiên cứu các đột biến gen trên các bệnh nhân Parkinson.

Cho đến nay, rất nhiều loại đột biến gen khác nhau đã được phát hiện, trong đó đột biến trên 5 gen chủ chốt bao gồm α -Synuclein (SNCA), Leucine-rich repeat kinase2 (LRRK2), parkin (PARK2), PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) và DJ-1 (PARK7) được cho là nguyên nhân gây bệnh Parkinson.⁴

Gen SNCA nằm trên cánh dài của NST số 14, mã hóa cho protein α -synuclein. Phân tử tiền fibril của α -synuclein mang độc tính, ngược lại sự kết hợp các sợi fibril có thể tham gia vào cơ chế bảo vệ tế bào ở bệnh nhân Parkinson. Hàm lượng tiền fibril tạo thành từ α -synuclein tăng trong não của các bệnh nhân Parkinson và mắt trí có chứa thể Lewy, có liên quan đến độc tính thần kinh ở những tế bào biểu hiện quá mức α -synuclein. Cho dù hiếm khi các đột biến xảy ra trên SNCA, việc phát hiện các đột biến trên gen cung cấp những hiểu biết đáng kể về cơ chế bệnh sinh liên quan đến protein SNCA và giải thích cho việc các biến thể đa hình trên SNCA làm tăng nguy cơ ở các trường hợp Parkinson đơn lẻ.⁵

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/11/2022

Ngày được chấp nhận: 20/11/2022

Gen *PARK2* - một trong những gen lớn nhất của hệ gen người, có hoạt tính E3 ubiquitin ligase, tham gia vào quá trình nhận biết và phân hủy các protein bất thường của tế bào. Đột biến gen làm bất hoạt chức năng E3 ubiquitin ligase của protein *PARK2* dẫn tới sự thoái hóa không kiểm soát của ty thể, kéo theo sự kết tụ các protein chức năng trong tế bào. Cho đến nay, các nghiên cứu đã thống kê được có hơn 170 loại đột biến trên gen *PARK2* bao gồm: đột biến xóa đoạn lớn, lặp đoạn, mất đoạn/ thêm đoạn nhỏ, đột biến thay thế nucleotit nằm rải rác trên khắp chiều dài gen.⁶

Gen *PARK7*, còn gọi là DJ-1 nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 1, dài 24kb, gồm 8 exon. Protein DJ-1 có vai trò quan trọng trong bảo vệ ty thể của tế bào và giảm ảnh hưởng của các stress oxi hóa gây ra bởi sự xâm nhập của calcium vào các tế bào thần kinh tiết dopamine của vùng đặc chất xám. Nói một cách đơn giản, DJ-1 là một chất cảm ứng stress oxi hóa, chaperon nhạy cảm với sự khử và là 1 protease. Các đột biến gen *PARK7* có thể ức chế khả năng bảo vệ tế bào của protein DJ-1 chống lại các stress oxi hóa, dẫn đến sự phá hủy tế bào thần kinh bởi các chất oxi hóa tự do. Sự phá hủy các tế bào thần kinh tiết dopamine dẫn đến sự liên hệ giữa não bộ và cơ yếu đi, thậm chí mất khả năng điều khiển vận động cơ.⁷

Gen *LRRK2* dài 144 kb, bao gồm 51 exon, mã hóa 2527 acid amin cấu thành phân tử protein *LRRK2* có vai trò quan trọng trong việc khởi động quá trình dịch mã ở tế bào. Đột biến gen *LRRK2* cực kì lớn và phức tạp với nhiều miền tương tác enzym và protein, mỗi miền đều có những đột biến gây bệnh Parkinson hoặc là yếu tố nguy cơ gây bệnh. Cho đến nay, hơn 80 dạng đột biến gen *LRRK2* có khả năng gây bệnh đã được công bố, phần lớn là các đột biến dạng thay thế nucleotid.⁸

Do đó, việc xác định đột biến trên gen

SNCA, *PARK2*, *PARK7* và *LRRK2* có ý nghĩa chẩn đoán sớm và phát triển các phương pháp trị liệu nhắm vào mục tiêu đích để cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân có nguy cơ bị Parkinson. Xuất phát từ thực tế trên nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Xác định đột biến trên gen *SNCA*, *PARK2*, *PARK7* và *LRRK2* ở bệnh nhân Parkinson.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: lựa chọn 50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não Hội Parkinson Vương quốc Anh (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) tại Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, Bệnh viện Bạch Mai, hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có bệnh tâm thần kèm theo, đang điều trị bằng thuốc an thần, suy giáp...

2. Phương pháp

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

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Lão khoa Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai.

Thời gian nghiên cứu: 06/2021 - 06/2022.

Một số quy trình kỹ thuật thực hiện

- **Kỹ thuật tách chiết DNA:** DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu toàn phần của bệnh nhân Parkinson bằng kit QIAamp DNA mini Kit. Các đối tượng nghiên cứu được lấy 2ml máu tĩnh mạch vào trong ống đựng máu vô trùng có chứa chất chống đông EDTA 1,5 mg/mL, mẫu đạt tiêu chuẩn OD280/OD260 ≥ 1,8 được sử dụng để phân tích gen.

- **Kỹ thuật PCR:** Kỹ thuật PCR: sử dụng các mồi đặc hiệu để khuếch đại cho từng exon, bao

phủ chiều dài các gen. Trình tự mỗi do chúng tôi tự thiết kế dựa trên hệ thống primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể tích 10µl gồm: 2µl DNA, 1µl primer (F/R), 5µl Gotaq 2x, 2µl nước cất. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C/30 giây, 58°C/20 giây, 72°C/30 giây] x 35 chu kỳ, 72°C/5 phút, giữ ở 15°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5%, 120V trong 30 phút.

- **Kỹ thuật giải trình tự gen:** Sản phẩm PCR được tinh sạch và được giải trình tự trên máy ABI-3100 tại Trung tâm Nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Xử lý số liệu

Kết quả đột biến được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench và được so sánh với dữ liệu từ Gene bank (Accession number NM_198578). Và phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án và xử lý số liệu.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội, mã số IRB-VN01.001/IRB00003121/FWA 00004148 chấp thuận, số quyết định 665/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được thông báo các thông tin liên quan đến tình trạng sức khỏe của mình. Mọi thông tin của cá nhân được mã hóa và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi gồm 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc Parkinson không phân biệt về giới tính, tuổi tác và các giai đoạn bệnh khác nhau. Thông tin các đặc điểm này được trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 60	22	81,48	16	69,57	38	76,0
≥ 60	5	18,52	7	30,43	12	24,0
Tổng	27	100	23	100	50	100

Tỷ lệ nam/nữ = 1,17

Phân bố nhóm tuổi ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt là: Tỷ lệ bệnh nhân Parkinson cao nhất ở nhóm tuổi < 60 tuổi (76,0%), còn nhóm tuổi ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ (24,0%). Tuổi trung bình mắc bệnh là 52,86 ± 10,06 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 28 tuổi, tuổi cao nhất mắc bệnh là 73 tuổi. Nam dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ 81,48%, ≥ 60 tuổi 18,52%, Nữ dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ 69,57%, ≥ 60 tuổi 30,43%, Tỷ lệ nam/nữ = 1,17.

2. Đặc điểm đột biến trên gen SNCA, PARK2,

PARK7 và LRRK2 ở bệnh nhân Parkinson

Cả 50 bệnh nhân nghiên cứu được xác định đột biến trên gen SNCA, PARK2, PARK7 và LRRK2 bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. Cụ thể ghi nhận 10 đột biến (bao gồm 7 dạng đột biến khác nhau) trên 04 gen LRRK2, PARK2, SNCA, PARK7 ở 10 bệnh nhân Parkinson. Thông tin các bệnh nhân mang đột biến và các loại đột biến được trình bày trong bảng 2.

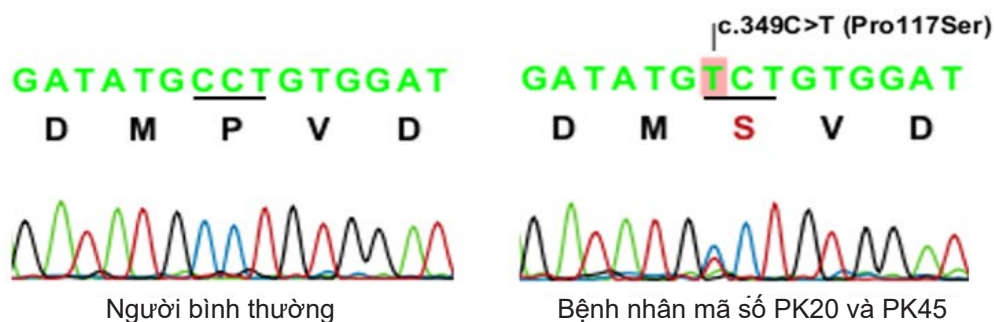
Bảng 2. Đặc điểm thông tin bệnh nhân có đột biến và các đột biến được tìm thấy

STT	Mã số	Giới	Tuổi	Gen	Đột biến thay thế	Thay đổi acid amin	Mô tả đột biến
1	PK20	Nữ	56	SNCA	c.349C>T	Pro117Ser	Dị hợp tử
2	PK45	Nam	36	SNCA	c.349C>T	Pro117Ser	Dị hợp tử
3	PK28	Nam	59	PARK2	c.823C>T	Arg275Trp	Dị hợp tử
4	PK50	Nam	45	PARK2	c.1076G>A	Gly359Asp	Dị hợp tử
5	PK11	Nam	55	PARK2	c.1010G>A	Cys337Tyr	Dị hợp tử
6	PK16	Nam	65	PARK2	c.1010G>A	Cys337Tyr	Dị hợp tử
7	PK31	Nam	61	PARK7	c.103G>A	Val35Ile	Dị hợp tử
8	PK17	Nam	57	LRRK2	c.158A>G	Lys53Arg	Dị hợp tử
9	PK44	Nam	45	LRRK2	c.158A>G	Lys53Arg	Dị hợp tử
10	PK39	Nam	53	LRRK2	c.1929A>C	Glu643Asp	Dị hợp tử

10 bệnh nhân đã được phát hiện có đột biến gen, trong đó có 02 bệnh nhân có đột biến trên gen *SNCA*, 04 bệnh nhân có đột biến trên gen *PARK2*, 1 bệnh nhân có đột biến trên gen *PARK7* và 03 bệnh nhân có đột biến trên gen

LRRK2. Tất cả các đột biến đều là đột biến dị hợp tử và dạng đột biến thay thế nucleotid.

Hình ảnh kết quả giải trình tự gen của các bệnh nhân Parkinson có đột biến

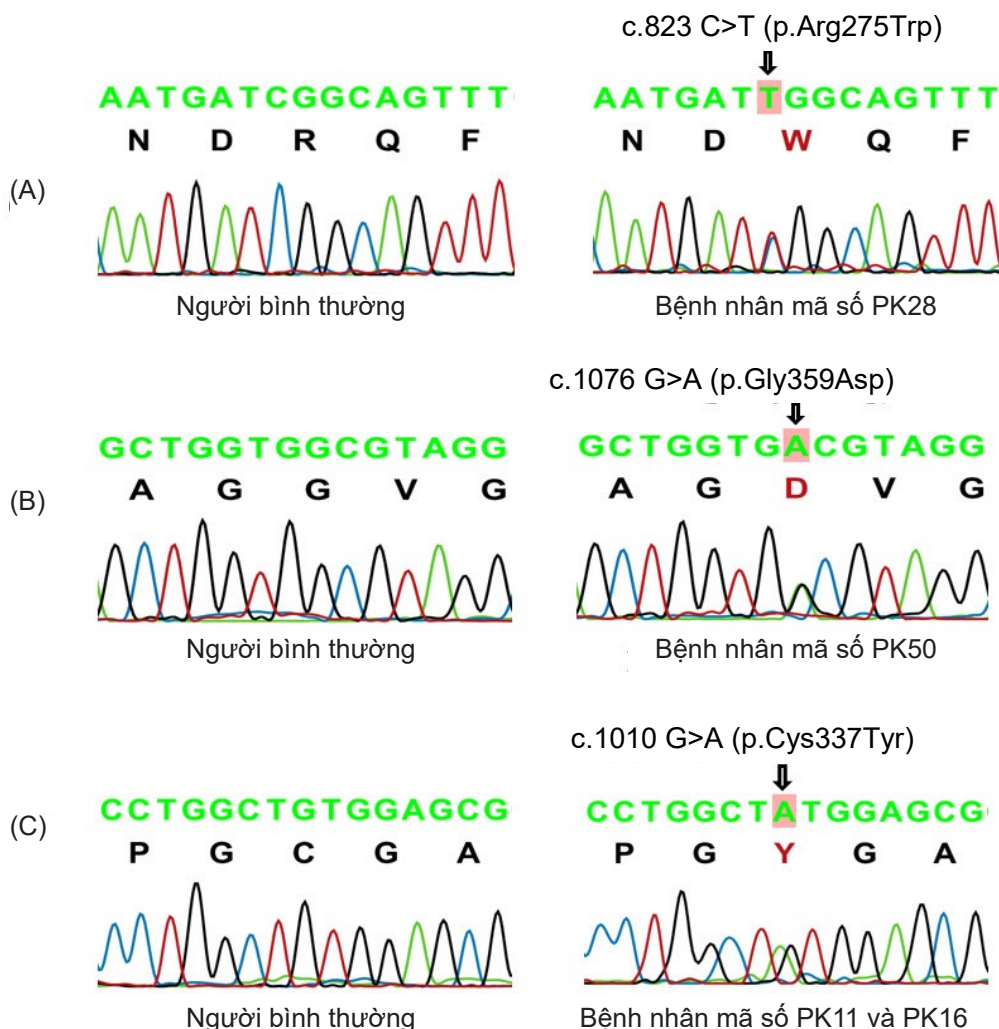


Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân có đột biến c.349C>T (p.Pro117Ser) trên gen *SNCA*

2/50 (4,0%) bệnh nhân mang đột biến trên gen *SNCA*. Kết quả giải trình tự cho thấy bệnh nhân PK 20 và PK 45 mang đột biến sai nghĩa C>T tại vị trí 349 trên trình tự c.DNA của gen *SNCA*. Tương ứng với nucleotid C ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid T dẫn đến bộ ba thứ 117 mã hóa acid amin

Proline thành Serine.

4/50 (8,0%) bệnh nhân mang đột biến trên gen *PARK2*, tập trung trên exon 7 và 9. Cả 3 đột biến trên gen *PARK2* đã được xác định trong nghiên cứu này đều được chứng minh đóng góp vào khả năng gây bệnh PD (theo cơ sở dữ liệu Clinvar).



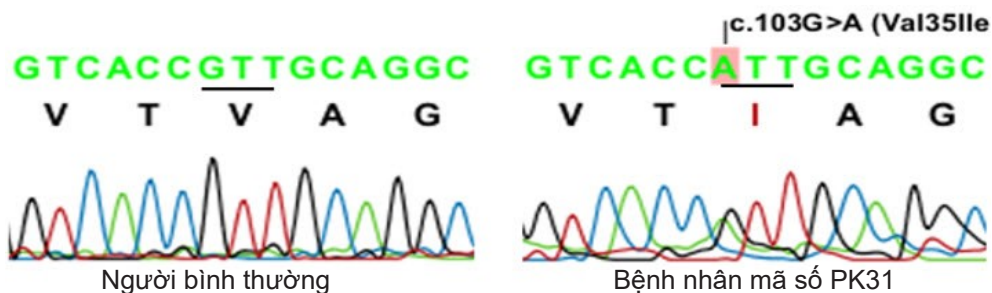
Hình 2. Hình ảnh bệnh nhân có đột biến gen *PARK2*.

A) Bệnh nhân có đột biến c.832C>T (p.Arg275Trp); B) Bệnh nhân có đột biến c.1076G>A (p.Gly359Asp); C) Bệnh nhân có đột biến c.1010G>A (p. Cys337Tyr)

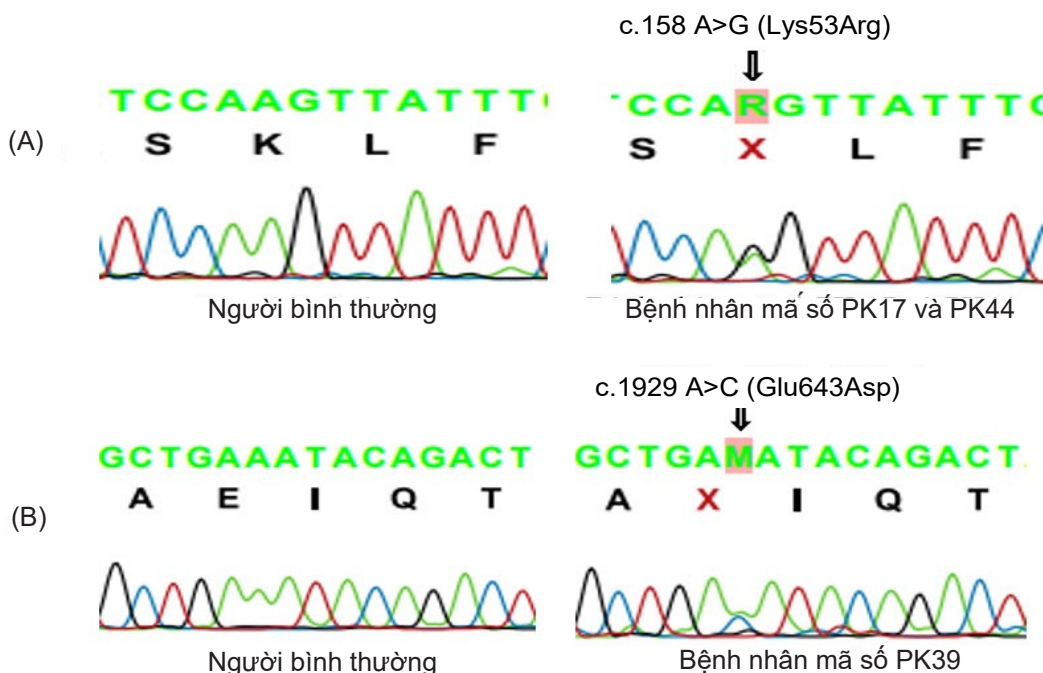
1/50 (2,0%) bệnh nhân mang đột biến trên gen *PARK7*. Kết quả giải trình tự cho thấy bệnh nhân PK 31 mang đột biến sai nghĩa G>A tại vị trí 103 trên trình tự c.DNA của gen *PARK7*. Tương ứng với nucleotid G ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid A dẫn đến bộ ba thứ 35 mã hóa acid amin Valine

thành Isoleucine.

3/50 (6,0%) bệnh nhân mang đột biến trên gen *LRRK2*, tất cả đều là đột biến thay thế nucleotid, dạng dị hợp tử ở vùng exon (cụ thể 2 bệnh nhân PK17 và PK44 mang cùng 1 đột biến tại exon 2 và 1 bệnh nhân PK39 mang đột biến tại exon 16).



Hình 3. Hình ảnh bệnh nhân có đột biến gen *PARK7*



Hình 4. Hình ảnh bệnh nhân có đột biến gen *LRRK2*

A) Bệnh nhân có đột biến c.158A>G (p. Lys53Arg); B) Bệnh nhân có đột biến c.1929A>C (p.Glu5Asp)

IV. BÀN LUẬN

Bệnh Parkinson còn được gọi là bệnh của người già, tuổi càng cao thì nguy cơ mắc bệnh càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thì độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $52,86 \pm 10,06$ tuổi, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nhĩ Đình Sơn (2012) với độ tuổi trung bình là $56,69 \pm 10,54$.⁹ Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân Parkinson cao nhất ở nhóm tuổi < 60 tuổi (76,0%), tuy nhiên đa số bệnh nhân

khởi phát bệnh trên 50 tuổi, có 01 bệnh nhân khởi phát sớm khi ở tuổi 28.

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân Parkinson có ở cả 2 giới nam và nữ; nam chiếm tỷ lệ 27/50 (54,0%), nữ có tỷ lệ 23/50 (46,0%). Với tỷ lệ nam, nữ gần tương đương nhau nam/nữ = 1,17/1. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Bình, khi nghiên cứu trên 173 bệnh nhân mắc Parkinson với tỷ lệ nam chiếm

56%, nữ chiếm tỉ lệ 44% và tỉ lệ nam/nữ là 1,27/1.¹⁰ Như vậy, có thể thấy rằng tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là tương đương nhau. Không có sự khác biệt giữa nam và nữ.

Trong nghiên cứu này, đã xác định được 2 bệnh nhân có đột biến dị hợp tử trên gen *SNCA* trong tổng số 50 bệnh nhân Parkinson (4,0%). Ở cả 2 bệnh nhân này chúng tôi ghi nhận tại vị trí 349 trên phân tử mRNA của gen *SNCA* tương ứng với nucleotid C ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid T dẫn đến bộ ba thứ 117 mã hóa acid amin Proline thành Serine. Điều này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới ghi nhận các đột biến thay thế nucleotide có vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh Parkinson ở những bệnh nhân Parkinson. Trong nghiên cứu của Kruger. R và cộng sự (1998) cho thấy, đột biến thay thế nucleotide số 88 từ G thành C làm biến đổi amino acid từ Alanine thành Prolin có vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh Parkinson ở những bệnh nhân Parkinson có tiền sử gia đình.⁵ Trong nghiên cứu của Karampetsou và cộng sự (2017) ghi nhận, các đột biến điểm bao gồm A30P, E46K, H50Q, G51D và A53E cũng được xác định liên quan đến bệnh Parkinson, bệnh thường khởi phát sớm và tiến triển nhanh chóng. α -synuclein là thành phần chính trong thể Lewy và hầu hết được phosphoryl hóa ở Ser129 của α -synuclein, tạo điều kiện cho tế bào thần kinh hấp thu sợi α -synuclein và làm trầm trọng thêm sự tiến triển bệnh lý của PD.¹¹ Và đột biến c.349C>T (p.P117S) được tìm thấy trên gen *SNCA* trong nghiên cứu của chúng tôi cũng được ghi nhận ở nghiên cứu trên 438 người Trung Quốc tác giả Yi Guo và cộng sự (2021), tương tự đột biến cũng được ghi nhận ở nghiên cứu của tác giả Yuwen Zhao và cộng sự (2020) khi nghiên cứu trên 1676 người Trung Quốc.¹²

Trên tổng số 50 bệnh nhân nghiên cứu,

chúng tôi đã xác định được 4 bệnh nhân mang đột biến trên gen *PARK2* (chiếm 8,00%). Tất cả các đột biến chúng tôi ghi nhận được đều là đột biến dị hợp tử. Các đột biến xác định trong nghiên cứu được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng hoặc in vivo và được công nhận trên ngân hàng dữ liệu Clinvar. Tỷ lệ phát hiện đột biến điểm trên gen *PARK2* ở bệnh nhân PD cũng thay đổi đáng kể, dựa trên các dân tộc, các vùng địa lý và tiêu chuẩn lựa chọn mẫu khác nhau. Cụ thể, nghiên cứu của Kann và cộng sự (2001) tại Đức trên 111 bệnh nhân PD cho tỷ lệ đột biến gen *PARK2* là 9%, trong khi đó nghiên cứu của Sun và cộng sự (2006) cho tỷ lệ lên tới 12,6%.⁶ Bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger chúng tôi ghi nhận được 3 dạng đột biến trên 4 bệnh nhân đó là: đột biến c.823C>T (p.Arg275Trp), đột biến c.1076G>A (p.Gly359Asp), đột biến c.1010G>A (p.Cys337Tyr), các đột biến này tập trung trên exon 7 và 9 của gen *PARK2*.

Ở gen *PARK7* kết quả giải trình tự của bệnh nhân PK31 ghi nhận đột biến dị hợp tử tại vị trí 103 trên phân tử mRNA tương ứng với nucleotid G ở người bình thường đã được thay thế bằng nucleotid A dẫn đến bộ ba thứ 35 mã hóa acid amin Valine thành Isoleucine. Đột biến này chúng tôi ghi nhận tương đồng với nghiên cứu của tác giả Sadhukhan và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 308 bệnh nhân Parkinson ở miền đông Ấn Độ.¹³ Từ 2012 đến nay, chưa có báo cáo trong nước và trên thế giới nào ghi nhận đột biến tương tự. Các nghiên cứu ghi nhận sự thiếu hụt DJ-1 trong tế bào thần kinh cho thấy sự giảm dòng glutamine và sinh tổng hợp serine, làm giảm phản ứng chống oxy hóa tế bào và dẫn đến sự thoái hóa của tế bào thần kinh dopaminergic. Sự thiếu hụt DJ-1 trong tế bào thần kinh dopaminergic có nguồn gốc từ tế bào gốc phôi cũng làm tăng độ nhạy đối với stress oxy hóa do độc tố gây ra.¹⁴

Kết quả phân tích cho thấy đã phát hiện được 3/50 (6,0%) bệnh nhân được phát hiện có đột biến trên exon 2, exon 16 của gen *LRRK2*. Tuy nhiên, một số vùng theo nhiều nghiên cứu khác chỉ ra có đột biến chắc chắn là nguyên nhân gây bệnh như exon 31, exon 34, exon 35, exon 41, exon 48 thì trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện được những đột biến gây bệnh đó. Tất cả chúng tôi ghi nhận trên gen *LRRK2* đều là đột biến dị hợp tử, điều này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới đều cho rằng đột biến trên gen *LRRK2* phần lớn là đột biến thay thế nucleotid và đều là đột biến dị hợp tử.⁸ Trong nghiên cứu của tác giả Qin Rui và cộng sự (2018) có phân tích đột biến G2019S (thay thế glycine 2019 bằng serine) dẫn đến kích hoạt quá mức kinase là phổ biến nhất và nó góp phần vào ~36% bệnh Parkinson gia đình và lẻ tẻ ở người Ả Rập Bắc Phi, ~30% bệnh Parkinson gia đình trong quần thể Do Thái Ashkenazi, lên đến 6% trường hợp gia đình ở Châu Âu và 3% bệnh Parkinson lẻ tẻ ở Châu Âu và Bắc Mỹ, nhưng nó không có ở người Châu Á. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả những đột biến được tìm thấy đều là đột biến mới chưa có báo cáo nào trong nước và trên thế giới nghiên cứu về gen *LRRK2* công bố. Có thể do sự khác biệt lớn về gen, chủng tộc của người Việt Nam.

Đây là một trong những báo cáo đầu tiên về đột biến được xác định ở bệnh nhân Parkinson Việt Nam. Do đó có một số khả năng như mức độ ổn định của mRNA, cấu trúc hay những thay đổi trong quá trình tổng hợp protein có liên quan đến cơ chế của một số thay đổi này. Hơn nữa, các yếu tố về môi trường sống cũng có thể góp phần vào sự biến đổi kiểu hình giữa những bệnh nhân Parkinson. Vì vậy, chúng tôi cần có những nghiên cứu sâu hơn để có thể chứng minh được hết ý nghĩa của đột biến sai nghĩa này và tìm hiểu thêm những đột biến mới trong

quần thể người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Trong 50 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson được nghiên cứu, thì tỷ lệ bệnh nhân có đột biến chiếm 20,0%, trong đó tỷ lệ đột biến lần lượt là gen *SNCA* (4,0%), *PARK2* (8,0%), *PARK7* (2,0%) và *LRRK2* (6,0%). Các đột biến đều là ở thể dị hợp tử và dạng đột biến thay thế nucleotid. Có 2 bệnh nhân đột biến c.349C>T (p.Pro117Ser) trên gen *SNCA*; 4 bệnh nhân đột biến c.823C>T (p.Arg275Trp), c.1076G>A (p.Gly359Asp), c.1010G>A (p.Cys337Tyr) trên gen *PARK2*; 1 bệnh nhân đột biến c.103G>A (p.Val35Ile) trên gen *PARK7* và 3 bệnh nhân đột biến thay thế nucleotid c.158A>G (p.Lys53Arg), c.1929A>C (p.Glu643Asp) trên gen *LRRK2*.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế “Nghiên cứu xác định đột biến gen liên quan đến bệnh Parkinson ở Việt Nam” số quyết định phê duyệt 5886/QĐ-BYT, thực hiện từ 6/2020 - 6/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coskuner-Weber O, Uversky VN. Insights into the Molecular Mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's Diseases with Molecular Simulations: Understanding the Roles of Artificial and Pathological Missense Mutations in Intrinsically Disordered Proteins Related to Pathology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):336. doi: 10.3390/ijms19020336.
2. Coskuner-Weber O, Uversky VN. Insights into the Molecular Mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's Diseases with Molecular Simulations: Understanding the Roles of Artificial and Pathological Missense Mutations in Intrinsically Disordered Proteins Related to Pathology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):336. doi:

10.3390/ijms19020336.

3. Fleming SM. Mechanisms of Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(2):192-199. doi: 10.1007/s40572-017-0143-2.

4. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 2018;42:72-85. doi: 10.1016/j.arr.2017.12.007.

5. Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 1998;18(2):106-108. doi: 10.1038/ng0298-106.

6. Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M. The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(38):14503-14508. doi: 10.1073/pnas.0803998105.

7. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 Gene Associated with Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism. *Science.* 2003;299(5604):256-259. doi: 10.1126/science.1077209.

8. Rui Q, Ni H, Li D, Gao R, Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(9):1348-1357. doi: 10.2174/1570159X16666180222165418.

9. Nhữ Đình Sơn. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của bệnh Parkinson. *Tạp chí Y Dược học Quân sự.* 2012.

10. Nguyễn Thanh Bình. Đặc điểm triệu chứng vận động và ngoài vận động của bệnh nhân Parkinson. *Tạp Chí Học Thực Hành.* 2017;1053(8).

11. Karampetsou M, Ardah M, Semitekolou M, et al. Phosphorylated exogenous alpha-synuclein fibrils exacerbate pathology and induce neuronal dysfunction in mice. *Sci Rep.* 2017;7. doi: 10.1038/s41598-017-15813-8.

12. Guo Y, Sun Y, Song Z, et al. Genetic Analysis and Literature Review of SNCA Variants in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. Accessed April 19, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2021.648151>.

13. Sadhukhan T, Biswas A, Das SK, Ray K, Ray J. DJ-1 variants in Indian Parkinson's disease patients. *Dis Markers.* 2012;33(3):127-135. doi: 10.1155/2012/467085.

14. Sanz FJ, Solana-Manrique C, Muñoz-Soriano V, Calap-Quintana P, Moltó MD, Paricio N. Identification of potential therapeutic compounds for Parkinson's disease using *Drosophila* and human cell models. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:683-691. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.364.

Summary

IDENTIFICATION OF SNCA, PARK2, PARK7, LRRK2 MUTATION IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease worldwide, imposing significant physical, mental, social, and financial burden on patients and caregivers. PD is characterized by cardinal features of resting tremor, cogwheel rigidity, bradykinesia, and postural instability. With the rapid growth of recent studies, genetic factors play a crucial role in the progression of Parkinson's disease. The purpose of the research is to identify mutations of the *SNCA*, *PARK2*,

PARK7, and *LRRK2* genes of Parkinson's patients by sequencing method. 50 Parkinson's patients were selected for this study. The direct sequencing method was used to identify *SNCA*, *PARK2*, *PARK7*, and *LRRK2* mutations. Results: 4.0% of cases had *SNCA* mutations, 8.0% of cases had *PARK2* mutations, 2.0% of cases had *PARK7* mutations, 6.0% of cases had *LRRK2* mutations, 80.0% of cases did not have mutations. The average age was 52.86 ± 10.06 . The ratio of male/female was 1.17.

Keywords: Parkinson's disease, mutation, *SNCA*, *PARK2*, *PARK7*, *LRRK2*.