

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN *EIF4G1* TRÊN BỆNH NHÂN PARKINSON

Vũ Thị Chinh, Phạm Lê Anh Tuấn, Lê Hạ Long Hải
Nguyễn Hoàng Việt, Trần Nguyễn Thanh Hằng
Trần Huy Thịnh và Trần Văn Khánh✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Bệnh Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh trung ương phổ biến thứ hai thế giới sau bệnh Alzheimer, ảnh hưởng đến khả năng kiểm soát cơ, giữ thăng bằng và vận động tự chủ của bệnh nhân. Gen *EIF4G1* là một thành phần của phức hợp *eIF4F*, cần thiết trong việc điều hòa quá trình dịch mã *ATF4* mRNA mã hóa ty thể, sự sống của tế bào, và các gen tăng trưởng để đáp ứng với các căng thẳng khác nhau. Các đột biến trên gen *EIF4G1* gần đây đã được xác định là nguyên nhân gây ra bệnh Parkinson khởi phát muộn chi phối trên nhiễm sắc thể thường (*PARK18*), tuy nhiên vai trò của nó trong quá trình thoái hóa thần kinh liên quan đến Parkinson vẫn chưa rõ ràng. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện với mục đích xác định các đột biến của gen *EIF4G1* ở bệnh nhân Parkinson bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Nghiên cứu tiến hành trên 30 bệnh nhân Parkinson với độ tuổi trung bình $53,97 \pm 7,35$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ = 1,31. Nhóm nghiên cứu đã phát hiện các đột biến điểm trên gen *EIF4G1* với tỷ lệ 16,66% tương ứng 5/30 bệnh nhân mang 5 dạng đột biến khác nhau. Nghiên cứu có ý nghĩa trong hỗ trợ trong tư vấn di truyền, phát triển các phương pháp trị liệu và đóng góp vào cơ sở dữ liệu bệnh Parkinson tại Việt Nam.

Từ khóa: Parkinson, đột biến gen, Sanger, *EIF4G1*, *PARK18*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là một bệnh thoái hóa thần kinh trung ương phổ biến thứ hai thế giới sau bệnh Alzheimer, gây ảnh hưởng đến khả năng kiểm soát cơ, giữ thăng bằng và các vận động tự chủ của bệnh nhân.¹ Đây là một trong những bệnh lý thần kinh - cơ phổ biến với tần suất khoảng 1 - 2% trong những người trên 60 tuổi, bệnh có ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống và tuổi thọ của bệnh nhân.^{2,3} Đặc điểm chính của bệnh Parkinson là sự mất các tế bào thần kinh dopamine và tăng tích lũy của protein α -synuclein ở vùng chất xám vỏ não. Sự tích lũy các thoái hóa của hệ thần kinh do nhiều nguyên nhân tác động bao gồm các yếu

tổ môi trường và các yếu tố di truyền.

Vào năm 1977, yếu tố di truyền đầu tiên của bệnh Parkinson được phát hiện là gen *alpha-synuclein* (*SNCA*). Cho đến nay, các nhà khoa học đã xác định được hơn 20 gen gây bệnh riêng biệt như *SNCA*, *Glucosylceramidase beta* (*GBA*), *Eukaryotic translation initiation factor 4-gamma 1* (*EIF4G1*)...⁴ Trong đó, gen *EIF4G1* đóng vai trò quan trọng trong quá trình dịch mã protein, một quá trình thiết yếu cho sự tồn tại và chức năng của tế bào. Gen *EIF4G1* nằm trên nhiễm sắc thể 3q27.1, có kích thước khoảng 20,8kb với 33 exon mã hóa 1599 acid amin; các đột biến phát hiện trên gen *EIF4G1* được cho rằng đã cản trở khả năng ứng phó của tế bào trước căng thẳng, stress.^{5,6} Gen *EIF4G1* đã được chứng minh là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường liên quan đến bệnh Parkinson khởi phát muộn (*PARK18*).⁵ Tuy nhiên, cũng có ý kiến cho rằng đột biến trên gen *EIF4G1* không

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/05/2024

Ngày được chấp nhận: 30/05/2024

phải là yếu tố nguy cơ cao, cũng như phổ biến đối với bệnh Parkinson.⁷ Hơn nữa, tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về các đột biến trên gen *EIF4G1* ở những bệnh nhân bị Parkinson. Khi đó, chúng tôi đặt ra câu hỏi về mối liên quan giữa các đột biến xác định trên gen *EIF4G1* và bệnh Parkinson trên những bệnh nhân ở Việt Nam. Ngoài ra, theo một số nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng các đột biến gen *EIF4G1* liên quan đến bệnh Parkinson tập trung chủ yếu ở vùng exon 10.⁸ Ngoài vùng exon 10 thì nhóm nghiên cứu lựa chọn giải trình tự thêm vùng exon 9 và exon 27 của gen *EIF4G1* để tìm kiếm thêm những đột biến khác ngoài những đột biến liên quan đến bệnh Parkinson đã biết trước trên quần thể người Việt Nam.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Xác định đột biến gen *EIF4G1* trên bệnh nhân Parkinson" với mục tiêu: *Xác định đột biến trên một số exon của gen EIF4G1 ở bệnh nhân Parkinson bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

30 bệnh nhân được xác định mắc bệnh Parkinson được thăm khám và lựa chọn bởi bác sĩ chuyên khoa xác định mắc bệnh Parkinson tại Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, Bệnh viện Lão khoa Trung ương. Các bệnh nhân được lựa chọn lấy mẫu của nghiên cứu phải đáp ứng các tiêu chuẩn xác định bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não thuộc Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank/ UKPDSBB).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền thần kinh khác.
- Bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh về

não như: chấn thương sọ não nhiều lần, u não, viêm não, tai biến mạch máu não.

- Bệnh nhân thuộc tiêu chuẩn loại trừ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Ngân hàng não Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank/ UKPDSBB).

2. Phương pháp

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

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5/2023 đến tháng 8/2024.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội và Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, Bệnh viện Lão khoa Trung ương.

Quy trình thực hiện

Thu thập mẫu: Khoảng 3ml máu tĩnh mạch chống đông EDTA.

Tách chiết và đo độ tinh sạch DNA: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu toàn phần bằng kit The Wizard® Genomic DNA Purification Kit của hãng Promega (USA) và độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Nanodrop.

PCR: Thiết kế các cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại từng exon trên gen *EIF4G1*. Số lượng và trình tự các cặp mồi được thể hiện ở Bảng 1.

Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C /30 giây, 56°C /30 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 15 phút.

Giải trình tự Sanger: Sản phẩm PCR được thực hiện PCR giải trình tự gen. Thành phần phản PCR giải trình tự gen: Buffer Big Dye 5X 2µl, Big Dye 1µl, primer 5 pMol (F hoặc R) 0,7µl, sản phẩm PCR 0,31µl, nước cất 61µl. Hóa chất và quy trình thực hiện theo hướng dẫn của bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Mỹ). Sản phẩm PCR giải trình

Bảng 1. Trình tự các cặp mồi được sử dụng trong phản ứng

STT	Tên gen/exon	Tên mồi	Trình tự (5'>3')	Kích thước mồi (nucleotide)	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
1	EIF4G1-E9 (*)	(*)-F	TTCGAGTGATACCCTGGCTG	20	391
		(*)-R	ACCCTCAAATCCCACAACCT	21	
2	EIF4G1-E10.1 (**)	(**)-F	TGGAGGATGGGGAGGAACAAC	21	479
		(**)-R	TTCAGATGGGACCATGCCATT	21	
3	EIF4G1-E10.2 (***)	(***)-F	CACCCCTTTGGCATCTCACA	20	494
		(***)-R	CGTCCAACCACACCTTACCTT	21	
4	EIF4G1-E27 (****)	(****)-F	ATCTAAGGACACAGAGGTGGC	21	300
		(****)-R	CCAGGGGGACTTACCTGAAC	21	

Chú thích: E: Exon; A: Adenine; T: Thymin; G: Guanine; C: Cytosine; bp: base pair

tự được tinh sạch bằng EtOH và EDTA. Sau khi được tinh sạch, sản phẩm được đưa vào máy ABI-3100 để giải trình tự gen Sanger và sử dụng phần mềm CLC Main Workbench đọc và phân tích kết quả.

Kết quả giải trình tự được so sánh với trình tự tham chiếu: NG_016850.2 của gen EIF4G1 trên cơ sở dữ liệu NCBI. Phương pháp phân tích đột biến, phân loại đột biến theo tiêu chuẩn của ACMG, gồm các loại: gây bệnh, có thể gây bệnh, lành tính/trung tính, chưa xác định.⁹

Xử lý số liệu

Kết quả giải trình tự được xử lý trên phần mềm CLC Main Workbench (Qiagen) và so sánh với trình tự chuẩn từ NCBI. Phần mềm excel được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh nhân và xử lý số liệu. Sau đó phân tích dự đoán đột biến in silico trên hai phần mềm Polyphen-2 và mutation taster.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang mọi

thông tin của bệnh nhân được mã hóa và đảm bảo an toàn. Số liệu được thu thập trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu lựa chọn ngẫu nhiên 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson thông qua các triệu chứng lâm sàng. Các đặc điểm phân bố về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.

Về tuổi, nhóm bệnh nhân ≥ 50 tuổi chiếm đa số với tỷ lệ 70%, nhóm các bệnh nhân < 50 tuổi chiếm 30%. Những bệnh nhân phát bệnh trước tuổi 50 được coi là nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh sớm theo Hiệp hội Bệnh Parkinson Hoa Kỳ (APDA - American Parkinson Disease Association). Các bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình $53,97 \pm 7,35$ tuổi, dao động từ 36 đến 73 tuổi. Phân bố giới tính nam/nữ có chênh lệch 1,31.

Bảng 2. Phân bố về tuổi và giới tính của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
< 50	6	16,67%	4	13,33%	10	30%
≥ 50	11	36,67%	9	33,33%	20	70%
Tổng	17	53,33%	13	46,67%	30	100%

2. Đặc điểm các đột biến *EIF4G1* được xác định trong nghiên cứu:

Tất cả các mẫu nghiên cứu được xác định đột biến trên gen *EIF4G1* bằng kỹ thuật giải

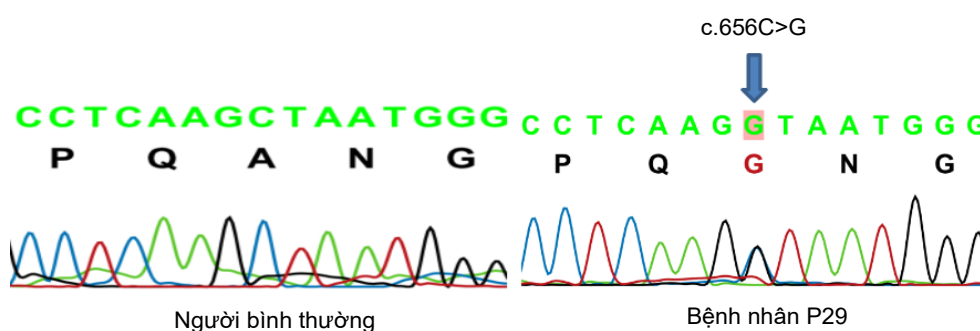
trình tự gen Sanger. Nhóm nghiên cứu phát hiện được 5/30 (16,66%) bệnh nhân mang đột biến trên gen *EIF4G1*, tập trung trên exon 9; 10 và 27. Thông tin cụ thể được tổng hợp ở bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm thông tin bệnh nhân có đột biến và các đột biến được tìm thấy

STT	Mã số	Giới	Tuổi	Vị trí exon	Đột biến	Thay đổi acid amin	Mô tả
1	P29	Nữ	58	Exon 9	c.656C>G	p.Ala219Gly	Dị hợp
2	P13	Nữ	70	Exon 10	c.731G>A	p.Arg244Gln	Dị hợp
3	P26	Nữ	58	Exon 10	c.1223C>G	p.Pro408Arg	Dị hợp
4	P04	Nữ	70	Exon 10	c.1331C>T	p.Thr444Met	Dị hợp
5	P11	Nam	65	Exon 27	c.3985A>G	p.Met1329Val	Dị hợp

Chú thích: Ala: Alanine; Gly: Glycine; Arg: Arginine; Gln: Glutamine; Pro: Proline; Thr: Threonine; Met: Methionine.

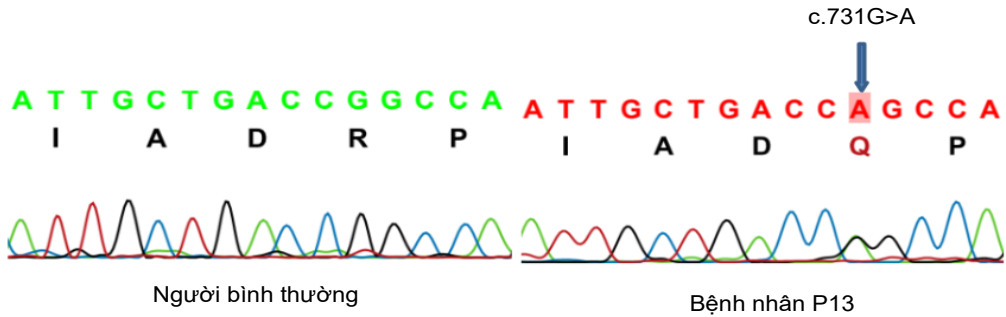
Hình ảnh kết quả giải trình tự của 5 đột biến được tìm thấy:



Hình 1. Kết quả đột biến c.656C>G (p.Ala219Gly) của bệnh nhân P29

Bệnh nhân P29 mang đột biến thay đổi nucleotide tại vị trí 656, làm nucleotide C bị thay thế bằng G ở dạng dị hợp tử. Thay đổi đã khiến

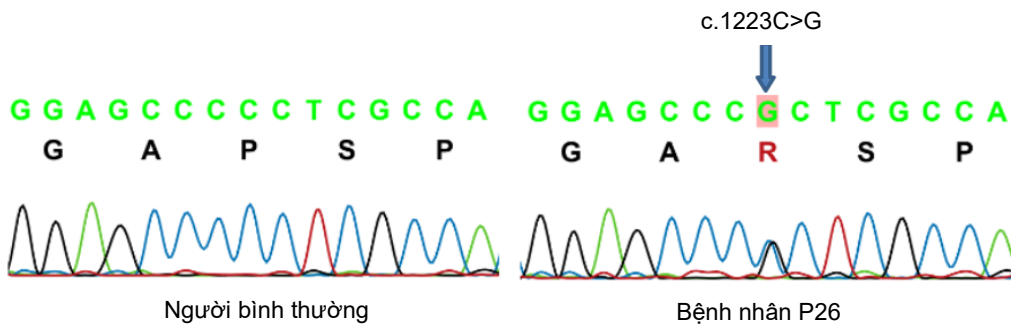
acid amin thứ 219 - Alanin của mARN *EIF4G1* biến đổi thành Glycine.



Hình 2. Kết quả đột biến c.731G>A (p.Arg244Gln) của bệnh nhân P13

Ở bệnh nhân P33, đột biến dạng dị hợp tử làm thay đổi nucleotide G biến đổi thành A. Đột

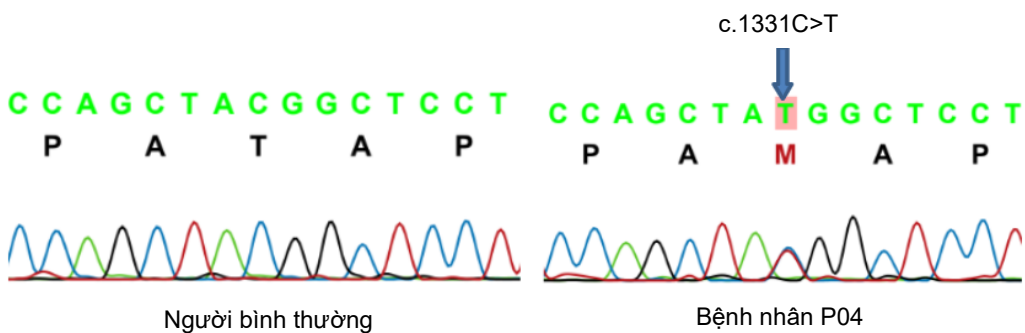
biến này trên DNA đã làm thay đổi acid amin thứ 244 - Arginine thành Glutamine.



Hình 3. Kết quả đột biến c.1223C>T (p.Pro408Arg) của bệnh nhân P26

Bệnh nhân P26 xuất hiện một đột biến thay thế nucleotide ở vị trí 1223 từ C thành G ở dạng

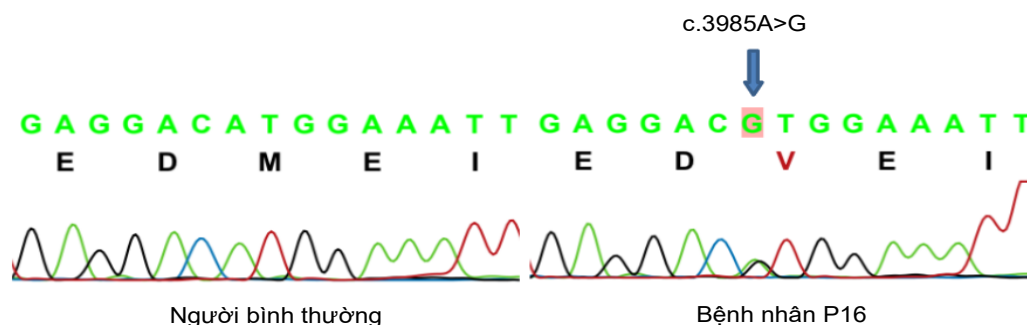
dị hợp tử. Đột biến đã làm thay đổi acid amin Proline ở vị trí 408 sang acid amin Arginine.



Hình 4. Kết quả đột biến c.1331C>T (p.Thr444Met) của bệnh nhân P04

Trên exon 10 còn xuất hiện một đột biến dạng dị hợp tử khác ở vị trí nucleotide 1331 từ C thành T trên bệnh nhân P04. Thay đổi này trên DNA đã mã hóa mRNA *EIF4G1* có acid amin thứ 444 - Threonine biến đổi thành Methionine.

Trên bệnh nhân P16 tại exon 27, phát hiện một đột biến dạng dị hợp tử thay đổi nucleotide tại vị trí 3985 từ A thành G. Đột biến này làm thay đổi acid amin thứ 329, Methionine biến đổi thành Valine.



Hình 5. Kết quả đột biến c.3985A>G (p.Met1329Val) của bệnh nhân P16

Bảng 4. Kết quả kiểm tra đột biến bằng hai phần mềm Polyphen-2 và mutation taster

STT	Tên đột biến	Vị trí Exon	Polyphen-2	Mutation taster
1	c.656C>G (p.Ala219Gly)	Exon 9	Lành tính (HumDiv: 0,321, HumVar: 0,123)	Lành tính (60 điểm)
2	c.731G>A (p.Arg244Gln)	Exon 10	Gây bệnh (HumDiv: 0,994, HumVar: 0,921)	Lành tính (43 điểm)
3	c.1223C>G (p.Pro408>Arg)	Exon 10	Gây bệnh (HumDiv: 0,998, HumVar: 0,991)	Lành tính (103 điểm)
4	c.1331C>T (p.Thr444Met)	Exon 10	Lành tính (HumDiv: 0, HumVar:0)	Lành tính (81 điểm)
5	c.3985C>T (p.Met1329Val)	Exon 27	Có khả năng gây bệnh (HumDiv: 0,66, HumVar: 0,216)	Lành tính (29 điểm)

Sử dụng phần mềm Polyphen-2 dự đoán khả năng gây bệnh phát hiện 2 đột biến c.731G>A và đột biến c.1223C>G là đột biến gây bệnh và đột biến c.3985C>T là đột biến có khả năng gây bệnh. Các đột biến còn lại là đột biến lành tính. Sử dụng phần mềm Mutation taster nhận thấy 5 đột biến phát hiện trong nghiên cứu đều là đột biến lành tính. (Bảng 4)

IV. BÀN LUẬN

Parkinson là một trong những bệnh lý thần kinh cơ nhận được sự quan tâm lớn từ xã hội bởi những hệ quả nó đem lại cho bệnh nhân, gia đình cũng như cộng đồng. Bệnh do nhiều cơ chế bệnh sinh, nhiều biến đổi gen khác nhau gây ra nên mỗi nghiên cứu về một nguyên nhân

cấu thành bệnh hay trên những vùng địa lý cụ thể cũng có ý nghĩa đóng góp không nhỏ tới cơ sở dữ liệu về Parkinson ở Việt Nam nói riêng và trên thế giới nói chung.

Trong nghiên cứu, 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson bởi các bác sĩ lâm sàng được tuyển chọn hoàn toàn ngẫu nhiên. Trên tổng số 30 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được 5 bệnh nhân mang đột biến trên gen *EIF4G1* (chiếm 16,66%). Về độ tuổi, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu thu nhận được là $53,97 \pm 7,35$ tuổi, dao động từ 36 đến 73 tuổi. Các đột biến trên gen *EIF4G1* được cho là có liên quan tới bệnh Parkinson khởi phát muộn. Trong đó 5 bệnh nhân phát hiện đột biến gen trong nghiên

cứu của chúng tôi đều có độ tuổi lần lượt là: 58; 65 và 70 tuổi, lớn hơn so với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu.

Tất cả các đột biến thu được đều đột biến dị hợp tử. Cả 5 đột biến xác định được đều chưa được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng hoặc in vivo. Tuy nhiên, có báo cáo ghi nhận sự xuất hiện của 2/5 đột biến được xác định trong nghiên cứu này là đột biến thay đổi nucleotide tại vị trí 1223 thay đổi C thành G và vị trí 1331 từ C sang T. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Johanna Huttenlocher năm 2014.⁷ Từ đó cho thấy, có sự thay đổi acid amin do đột biến gen *EIF4G1* ở bệnh nhân Parkinson.

Các đột biến được phát hiện đều kiểm tra bằng 2 phương pháp: in silico (polyphen-2 và mutation taster) và phân tích dựa trên thay đổi các acid amin. Đột biến c.656C>G (p.Ala219Gly) làm biến đổi acid amin Alanine thành Glycine. Cả Alanine và Glycine đều là acid amin mạch thẳng, không phân nhánh, trung tính không phân cực. Do hai acid amin có nhiều mặt tương đồng về cấu trúc nên sự thay đổi nucleotide này có thể không thay đổi nhiều về cấu trúc không gian của protein. Sự thay thế nucleotide ở vị trí 731 từ G thành A làm biến đổi protein Arginine sang Glutamine. Arginine là một acid amin không phân nhánh, tích điện +1 và không có vòng thơm. Glutamine là acid amin mạch thẳng không phân nhánh, tích điện âm, theo lý thuyết thay đổi này có thể gây ảnh hưởng đến cấu trúc không gian của protein.

Đột biến c.1223C>G (p.Pro408>Arg) Arginine là một acid amin không phân nhánh, tích điện +1 và không có vòng thơm. Proline là một acid amin phân nhánh, không mang điện. Việc thay đổi 2 acid amin này với nhau có khả năng gây ảnh hưởng đến cấu trúc không gian của phân tử protein. Trong exon 10, đột biến c.1331C>T (p.Thr444Met), trong đó acid amin

Threonine - acid amin mạch thẳng, phân cực, tích điện âm sang Methionine - acid amin mạch thẳng, không phân cực, có chứa lưu huỳnh. Dù sự thay đổi này về lý thuyết có thể dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc không gian của protein ảnh hưởng đến chức năng, nhưng vẫn cần có các thí nghiệm chứng minh cụ thể. Đột biến cuối cùng c.3985A>G (p.Met1329Val) gây biến đổi acid amin Methionine thành Valine. Ngược lại với Methionine thì Valine là acid amin mạch nhánh, không phân cực, không chứa lưu huỳnh. Về mặt lý thuyết việc thay đổi của hai acid amin khác nhóm có thể gây ra sự biến đổi cấu trúc của protein.

Sử dụng đồng thời phần mềm Mutation taster và phần mềm Polyphen-2 để đánh giá ảnh hưởng của đột biến tới cấu trúc và chức năng của protein. Kết quả kiểm tra đột biến ở hai phần mềm được thể hiện là có sự khác nhau giữa 2 ứng dụng phân tích là do mỗi ứng dụng sử dụng các phương pháp phân tích và thuật toán khác nhau. Mutation taster sử dụng bộ phân loại Bayes để cuối cùng dự đoán khả năng gây bệnh của một sự thay đổi. Bộ phân loại Bayes được cung cấp kết quả của tất cả các thử nghiệm và đặc điểm của các thay đổi và tính toán xác suất để thay đổi đó là đột biến bệnh hoặc đa hình vô hại. PolyPhen-2 một công cụ dự đoán tác động có thể xảy ra của việc thay thế acid amin đối với cấu trúc và chức năng của protein người bằng cách sử dụng các xem xét so sánh vật lý đơn giản. Phần mềm PolyPhen-2 dự đoán khả năng ảnh hưởng của đột biến bằng điểm tin cậy Humvar và HumDiv (điểm số được cho từ 0 - không ảnh hưởng tới 1 - khả năng ảnh hưởng cao). Trong khi đó, điểm số Mutation taster được lấy từ ma trận Grantham để thay thế acid amin và phản ánh sự khác biệt về mặt hóa lý giữa acid amin gốc và acid amin bị đột biến, nằm trong khoảng từ 0,0 đến 215. Tuy nhiên, điểm số chỉ được hiển

thị cho mục đích thông tin và không ảnh hưởng đến dự đoán. Thay vào đó, Mutation taster sử dụng tần suất trao đổi AA tương ứng trong bệnh đã biết gây ra đột biến và đa hình để phân loại.

Nghiên cứu còn một số hạn chế: Số lượng mẫu nghiên cứu chưa nhiều (30 mẫu), chưa khai thác thêm các biến số về kiểu hình (biến số liên quan tới lâm sàng và cận lâm sàng). Bệnh do nhiều cơ chế bệnh sinh, những biến đổi gen khác nhau gây ra nên mỗi nghiên cứu về một nguyên nhân gây bệnh hoặc những vùng địa lý khác nhau đóng góp không nhỏ tới cơ sở dữ liệu bệnh Parkinson ở Việt Nam nói riêng và thế giới nói chung. Vì vậy, cần có những nghiên cứu sâu hơn, cỡ mẫu lớn hơn để có thể chứng minh được đầy đủ ý nghĩa của những đột biến điểm này và tìm kiếm thêm những đột biến mới trong quần thể người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger, nghiên cứu đã phát hiện được 5/30 bệnh nhân (tỷ lệ 16,66%) mang đột biến trên gen *EIF4G1*. Các đột biến đều là đột biến sai nghĩa, làm thay đổi acid amin, nằm trên exon 9; 10 và 27 của gen. Trong đó có 2 đột biến gây bệnh, 1 đột biến có khả năng gây bệnh và 2 đột biến lành tính.

Đây là nghiên cứu đầu tiên về đột biến gen *EIF4G1* được xác định ở bệnh nhân Parkinson Việt Nam. Ngoài các yếu tố về gen, các yếu tố khác về môi trường cũng như thể trạng tâm lý cũng có thể góp phần vào sự biến đổi về kiểu hình trên những bệnh nhân Parkinson. Vì vậy, cần thay đổi phương pháp nghiên cứu và lựa chọn đối sánh để làm rõ vai trò của đột biến liên quan đến người bệnh Parkinson ở Việt Nam.

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. Rui Q, Ni H, Li D, et al. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(9):1348-1357. doi:10.2174/1570159X16666180222165418
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. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
4. Funayama M, Nishioka K, Li Y, et al. Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. *J Hum Genet*. 2023;68(3):125-130. doi:10.1038/s10038-022-01058-5
5. Deng H, Wu Y, Jankovic J. The *EIF4G1* gene and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(2):73-78. doi:10.1111/ane.12397
6. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S497-508. doi:10.1002/mds.22028
7. Huttenlocher J, Krüger R, Capetian P, et al. *EIF4G1* is neither a strong nor a common risk factor for Parkinson's disease: evidence from large European cohorts: Table1. *J Med Genet*. 2015;52(1):37-41. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102570
8. Nishioka K, Funayama M, Vilarinho-Güell C, et al. *EIF4G1* gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(6):659-661. doi:10.1016/j.

parkreldis.2014.03.004

9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of

the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30

Summary

IDENTIFICATION MUTATIONS IN *EIF4G1* GENE WITH PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Parkinson disease is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, affecting the patient's ability to control muscles, balance, and movement. With the rapid growth of recent studies, genetic factors play a crucial role in the progression of Parkinson's disease. In there, the *EIF4G1* gene was facilitating the recruitment of mRNA to the ribosome, which is the rate-limiting step for protein synthesis under normal conditions, found to be associated with autosomal dominant inheritance late-onset Parkinson's disease. The study aimed to identify mutations in the *EIF4G1* gene in Parkinson's patients by Sanger sequencing was performed in 30 Parkinson's patients with an average age of 53.97 ± 7.35 years old, male/female ratio is 1.31. The research team detected point mutations on the *EIF4G1* gene with the rate of 16.66%, corresponding to 5/30 patients carrying 5 different mutations. The research proved to be significant to not only patients and their families but also the database of Parkinson disease in Vietnam.

Keywords: Parkinson's disease, mutation, Sanger, *EIF4G1*, PARK18.