

# XÁC ĐỊNH ĐỘ BIẾN GEN GBA TRÊN BỆNH NHÂN PARKINSON

Nguyễn Thị Kiều Oanh, Phạm Lê Anh Tuấn, Nguyễn Hoàng Việt  
Trần Huy Thịnh và Trần Văn Khánh✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Gen GBA, mã hoá ra một lysosome enzyme Gcase, nằm trên nhiễm sắc thể 1q21, gồm 11 exon và 10 intron. Ở những bệnh nhân suy giảm hoạt độ GCase, hàm lượng  $\alpha$ -synuclein trong tế bào bị giảm mạnh và chức năng của lysosome bị tổn hại, dẫn đến chết tế bào thần kinh dopaminergic và biểu hiện những kiểu hình đặc trưng của bệnh Parkinson. Độ biến gen GBA chiếm khoảng 2 - 30% bệnh nhân Parkinson, dựa trên nhiều nghiên cứu trên các chủng tộc và vùng địa lý khác nhau. Việc xác định độ biến trên gen GBA ở bệnh nhân Parkinson có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định tình trạng bệnh cũng như là cơ sở để các bác sĩ lâm sàng đưa ra tiên lượng bệnh và tư vấn di truyền. Nghiên cứu này được thực hiện trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán Parkinson tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương. Độ tuổi trung bình tham gia nghiên cứu là  $55,6 \pm 8,79$  với tỷ lệ nam gấp 1,3 lần nữ. Sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger, nghiên cứu đã phát hiện được 5/30 bệnh nhân mang độ biến gen GBA (chiếm 16,7%), với 5 dạng độ biến khác nhau. Tất cả 5 độ biến đều là độ biến dị hợp tử, dạng thay thế nucleotid.

**Từ khóa:** Parkinson, độ biến gen, GBA.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là bệnh phổ biến thứ hai về rối loạn thoái hóa thần kinh sau bệnh Alzheimer, triệu chứng điển hình của bệnh là: run (lắc, vẩy) không đối xứng khi nghỉ ngơi, cứng khớp và chậm chạp khi bắt đầu một cử động nào đó.<sup>1</sup> Ngoài suy giảm khả năng vận động, PD có liên quan đến một loạt các triệu chứng không vận động (rối loạn chức năng khứu giác, trầm cảm, lo lắng, suy giảm nhận thức), về cơ bản làm xói mòn chất lượng cuộc sống, giảm tuổi thọ, và thường đáp ứng tối thiểu hoặc không hoàn toàn với các liệu pháp hiện tại.<sup>2</sup>

Kể từ năm 1997, nhiều gen đã được xác định là gây ra PD, với độ biến di truyền đầu tiên được biết đến là gen *Alpha - synuclein*

(*SNCA*). Cho đến nay, đã phát hiện được 27 gen gây ảnh hưởng đến lâm sàng và bệnh lý PD, nằm trên nhiễm sắc thể (NST) thường hoặc liên kết NST giới tính.<sup>3</sup> Gen *Glycosylceramidase beta* (*GBA*) mã hoá cho enzym glucocerebrosidase (Gcase), enzym này tham gia quá trình chuyển hóa glucosylceramide nội mô. Độ biến trên gen *GBA* có thể làm thay đổi cấu trúc protein Gcase, dẫn đến mất chức năng hoặc giảm hoạt động của enzym, gây rối loạn chức năng ty thể, gây stress lưới nội chất (ER) và tạo điều kiện phát sinh nhiều bệnh lý, trong đó có bệnh Parkinson.<sup>4</sup> Độ biến *GBA* là một yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh Parkinson chính, thường liên quan đến chứng sa sút trí tuệ, rối loạn tâm thần kinh và rối loạn chức năng tự chủ.<sup>3</sup> Các nghiên cứu trên thế giới đã phát hiện hơn 300 độ biến của gen *GBA*, với sự phân bố trải dài trên gen. Chúng bao gồm 203 độ biến sai lệch, 18 độ biến vô nghĩa, 36 độ biến chèn hoặc xóa nhỏ dẫn đến dịch chuyển khung hoặc thay đổi trong khung, 14 độ biến điểm nối liên kết và 13 alen

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/05/2022

Ngày được chấp nhận: 17/05/2022

phức tạp mang hai hoặc nhiều đột biến ở cis. Tuy nhiên, hai loại đột biến phổ biến nhất là N370S (c.1226 A>G) và L444P (c.1448T>C), đột biến điểm lần lượt ở exon 9 và 10. Tổng tần số đột biến và tỷ lệ phổ biến của các đột biến là khác nhau giữa các chủng tộc và vùng lãnh thổ.<sup>5</sup>

Hiểu được mối quan hệ giữa *GBA* bị thay đổi và sự phát triển của các biểu hiện Parkinson sẽ cung cấp những bằng chứng về di truyền, làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh và hỗ trợ điều trị bệnh Parkinson.<sup>6</sup> Nghiên cứu này góp phần tạo tiền đề cho những nghiên cứu quan trọng sau đó trong việc phát hiện người lành mang gen bệnh, ngăn ngừa và giảm tỷ lệ mắc bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Cho tới nay, các nghiên cứu về bệnh Parkinson tại Việt Nam mới tập trung khai thác về khía cạnh lâm sàng cũng như chăm sóc sau điều trị. Các nghiên cứu xác định nguyên nhân bệnh sinh ở mức độ phân tử còn hạn chế. Từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: "Xác định đột biến gen *GBA* trên bệnh nhân Parkinson Việt Nam".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Lựa chọn 30 bệnh nhân đến khám và điều trị tại Khoa Thần kinh và Bệnh Alzheimer, Bệnh viện Lão khoa Trung ương. Bệnh nhân được lựa chọn tham gia vào 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 (UKPDSBB/United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank).

#### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền 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.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

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

#### **Một số quy trình thực hiện:**

+ Thu thập mẫu: Phương pháp lấy mẫu thuận tiện, 2ml máu tĩnh mạch của bệnh nhân mắc Parkinson được thu thập vào ống chống đông EDTA.

+ Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu toàn phần bằng kit The Wizard® Genomic DNA Purification Kit của hãng Promega (USA).

Tất cả mẫu sau tách chiết được tiến hành đo nồng độ và độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Nanodrop. Mẫu đạt tiêu chuẩn OD260/OD280 ≥ 1,8 được sử dụng để phân tích gen.

+ Kỹ thuật PCR: Sử dụng những cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại toàn bộ gen *GBA*. Trình tự mồi do chúng tôi tự thiết kế trên hệ thống primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể tích 10μl gồm: 1μl DNA, 1μl primer (F/R), 5μl Gotaq 2x, 3μl nước cất. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C /30 giây, 58°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%, 100V trong 35 phút.

**Bảng 1. Trình tự các cặp mồi được thiết kế để xác định đột biến gen *GBA***

STT	Gene	Tên mồi	Sequence (5'>3')	Kích thước (bp)
1	<i>GBA</i> -E5	<i>GBA</i> -E5F	CAGATGCTGCTGCTCTCAAC	210
2		<i>GBA</i> -E5R	CACCACTGCACTCCTGTCTC	

STT	Gene	Tên mồi	Sequence (5'>3')	Kích thước (bp)
3	GBA-E8	GBA-E8F	CACTTTCTTGGCCGGATCAT	325
4		GBA-E8R	GCTGGATTTGAAGGTCCTGG	
5	GBA-E9	GBA-E9F	GACAGACCCAGAAGCAGCTAA	251
6		GBA-E9R	CTTGCAGGAAGGGAGACTG	

+ Kỹ thuật giải trình tự gen Sanger:

Thành phần phản ứng PCR giải trình tự gen gồm: Buffer Big dye 5X, Big dye Terminator v3.1, mồi xuôi hoặc mồi ngược (10 pmol/μl), sản phẩm PCR các exon gen *GBA*. Quy trình được thực hiện theo hướng dẫn sử dụng cho bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI - Mỹ).

Sản phẩm PCR giải trình tự sau khi tinh sạch được giải trình tự gen Sanger bằng máy ABI-3500 và được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench.

Kết quả giải trình tự được so sánh với trình tự chuẩn: NG\_009783 của gen *GBA* trên GeneBank.

#### Xử lý số liệu

+ Phần mềm đọc kết quả sequencing: CLC MainWorkbench (Qiagen).

+ So sánh trình tự NCBI GenBank.

+ Phần mềm excel được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án và xử lý số liệu.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang 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 đã thực hiện trên 30 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 2.

**Bảng 2. Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm đối tượng nghiên cứu**

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
< 60	12	40,0%	7	23,3%	19	63,3%
≥ 60	5	16,7%	6	20,0%	11	36,7%
Tổng	17	56,7%	13	43,3%	30	100%

Tỷ lệ nam/nữ = 1,3

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 (63,3%), còn nhóm tuổi ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ (36,7%). Tuổi trung bình mắc bệnh là 55,6 ± 8,79 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 43 tuổi, tuổi cao nhất mắc bệnh là 72 tuổi. Nam dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ 40%, ≥ 60 tuổi 16,7%. Nữ dưới 60 tuổi và trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ gần ngang nhau (23,3% và 20%). Tỷ lệ nam/nữ = 1,3.

## 2. Kết quả giải trình tự phát hiện đột biến gen GBA ở bệnh nhân Parkinson

Cả 30 bệnh nhân nghiên cứu được xác định đột biến trên gen *GBA* bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. Cụ thể có 5/30 bệnh nhân mang đột biến trên gen *GBA*, cả 5 đột biến này đều thuộc dạng thay thế nucleotid. Thông tin các bệnh nhân mang đột biến và các loại đột biến được trình bày trong bảng 3.

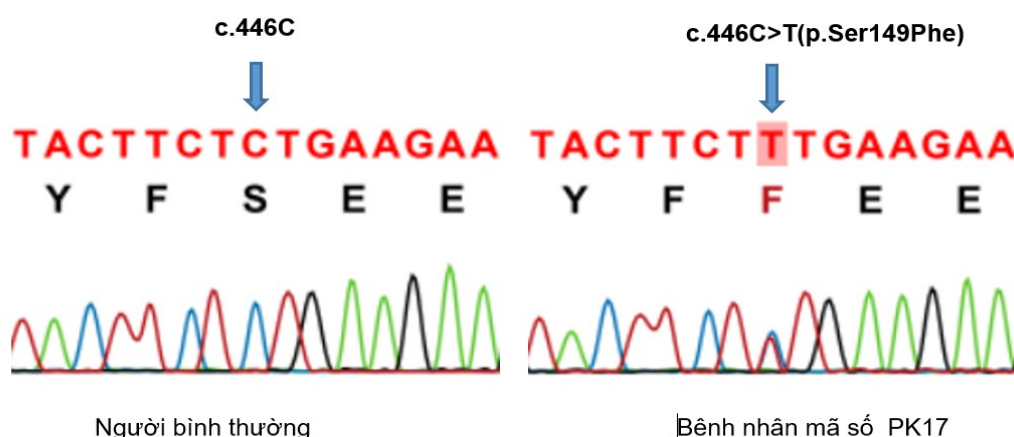
**Bảng 3. Đặc điểm thông tin bệnh nhân có đột biến và các đột biến được tìm thấy**

STT	Mã số	Giới	Tuổi	Vị trí exon	Đột biến thay thế	Thay đổi acid amin	Mô tả đột biến
1	PK17	Nữ	49	Exon 5	c.446C>T	p.Ser149Phe	Dị hợp tử
2	PK6	Nam	47	Exon 9	c.1159T>G	p.Trp387Gly	Dị hợp tử
3	PK9	Nam	57	Exon 8	c.907C>A	p.Leu303Ile	Dị hợp tử
4	PK4	Nữ	47	Exon 8	c.814G>T	p.Glu272*	Dị hợp tử
5	PK27	Nam	43	Exon 8	c.946C>T	p.Arg316Cys	Dị hợp tử

Nghiên cứu đã chỉ ra trong tổng số 5 bệnh nhân mang đột biến GBA có 3 bệnh nhân xuất hiện đột biến vùng exon 8, trên exon 5 và 9 mỗi vùng phát hiện 1 bệnh nhân mang đột biến. Tất cả các đột biến đều là đột biến dị hợp tử, trong đó đột biến c.946C>T là đột biến gây bệnh đã được báo cáo trên trang Clinvar.<sup>7</sup>

### Các hình ảnh kết quả giải trình tự gen của các bệnh nhân Parkinson có đột biến

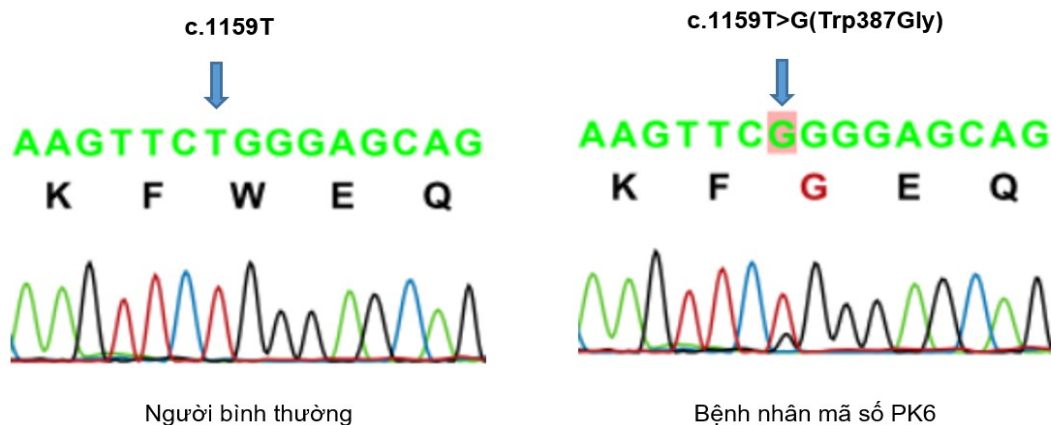
Kết quả giải trình tự cho thấy có một số kiểu gen khác nhau được phát hiện trên bệnh nhân Parkinson bao gồm: 4 đột biến sai nghĩa, 1 đột biến vô nghĩa. Hình ảnh giải trình tự gen của các bệnh nhân mang đột biến được trình bày ở hình 1, hình 2 và hình 3.



**Hình 1. Kết quả giải trình tự gen GBA của bệnh nhân mã số PK17 trên exon 5**

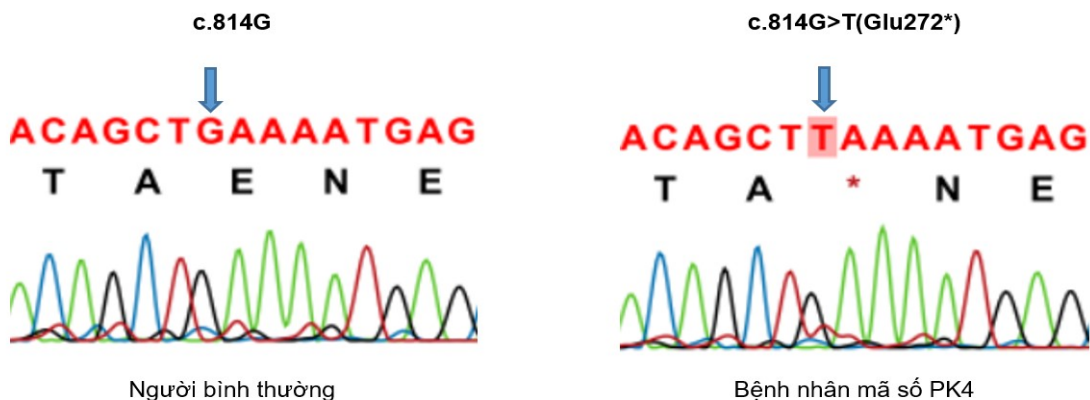
Mũi tên thẳng đứng chỉ vị trí đột biến, các chữ số trên mũi tên chỉ vị trí nucleotid thay đổi

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen, nghiên cứu đã phát hiện bệnh nhân mã số PK17 có đột biến dị hợp tử do thay đổi nucleotid C thành T tại vị trí c.446 trên exon 5. Đột biến này gây biến đổi acid amin tại vị trí 149 từ Serine thành Phenylalanine, đột biến này trên exon 5 của gen *GBA*.



**Hình 2. Kết quả giải trình tự gen *GBA* của bệnh nhân mã số PK6 trên exon 9**

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.1159 ở người bình thường có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotid T. Ở bệnh nhân PK6 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotid T và G chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến T>G tại vị trí c.1159 dạng dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba TGG mã hóa acid amin Tryptophan ở vị trí codon 387 thành bộ ba GGG mã hóa acid amin Glycine.



**Hình 3. Kết quả giải trình tự gen *GBA* của bệnh nhân mã số PK4 trên exon 8**

Kết quả giải trình tự exon 8 trên gen *GBA* cho bệnh nhân mã PK4 cho thấy có đột biến thay thế 1 nucleotid G tại vị trí 814 thành nucleotid T trên trình cDNA. Hệ quả của đột biến thay thế 1 nucleotid này làm thay đổi khung dịch mã, chuyển mã bộ ba GAA mã hóa cho Glutamic acid thành mã bộ ba kết thúc sớm TAA (stop codon).

### 3. Một số đặc điểm về các triệu chứng vận động ở bệnh nhân Parkinson

Các đặc điểm về lâm sàng ở bệnh nhân Parkinson có đột biến và không có đột biến được trình bày ở bảng 4.

**Bảng 4. Đặc điểm về các triệu chứng vận động**

Triệu chứng vận động	Số bệnh nhân có đột biến (n = 5)		Số bệnh nhân không có đột biến (n = 25)		Tổng (n = 30)		Tỉ lệ (%)	
	n	%	n	%	n	%		
Run	4	80%	21	84%	25	83,3%		
Giảm vận động tay	5	100%	23	92%	28	93,3%		
Cứng	3	60%	19	76%	22	73,3%		
Tư thế	2	40%	14	56%	16	53,3%		

Bệnh nhân hầu hết có đầy đủ các triệu chứng rối loạn vận động ở cả 2 nhóm có đột biến và không có đột biến, trong đó tổng tỷ lệ của giảm vận động tay chiếm tỉ lệ cao nhất (93,3%), run (83,3%), cứng (73,3%) và tư thế (53,3%).

### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu lựa chọn 30 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Parkinson. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $55,6 \pm 8,79$  tuổi, tuổi dao động từ 43 đến 72 tuổi, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nhĩ Đình Sơn (2012) với độ tuổi trung bình là  $56,69 \pm 10,54$ .<sup>8</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của người mang biến thể GBA là  $48,4 \pm 5,45$ , thấp hơn đáng kể so với tuổi trung bình của người không mang biến thể  $57,04 \pm 8,69$ . Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Jung Mi Choi (2012) nghiên cứu đột biến gen glucocerebrosidase với bệnh Parkinson ở người dân Hàn Quốc cho rằng tuổi khởi phát trung bình của người mang biến thể GBA dị hợp tử trẻ hơn so với người không mang gen ( $48,6 \pm 11,9$  so với  $57,9 \pm 13,5$ ,  $p < 0,05$ , thử nghiệm Mann - Whitney).<sup>9</sup>

Với tỉ lệ giới tính, nam cao gấp 1,3 lần so với

nữ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Tamara Pringsheim (2014) là 1,56 : 1 ở Nam Mỹ và 1,21 : 1 ở châu Âu, Bắc Mỹ, Úc và châu Á.<sup>10</sup> Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Roohani và cộng sự (2011) báo cáo tỷ lệ 2 : 1 trong số 1656 bệnh nhân Iran.<sup>11</sup> Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do cỡ mẫu của từng nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu khác nhau nhưng nhiều nghiên cứu của các tác giả Việt nam và trên thế giới cho rằng tỷ lệ bệnh Parkinson ở nam cao hơn nữ.

Trong nghiên cứu này đã xác định được 5 bệnh nhân có đột biến trong tổng số 30 bệnh nhân Parkinson (chiếm 16,7%). Theo nghiên cứu của Ziegler (2007) trên người Trung Quốc và Mitsui (2009) trên người Nhật Bản có tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến GBA lần lượt là 4,3% và 9,4%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.<sup>12,13</sup> Nghiên cứu trên người Do Thái cho kết quả 13,7% trường hợp PD (38/278) mang đột biến GBA, kết quả gần tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.<sup>14</sup> Sự sai khác tỷ lệ này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn. Điều này cũng được khẳng định trong nghiên cứu của Sidransky và cộng sự (2009) phân tích 16 trung tâm về đột biến glucocerebrosidase trong bệnh Parkinson cho rằng tỉ lệ đột biến là

khác nhau giữa các dân tộc.<sup>15</sup>

Tất cả các đột biến tìm thấy đều là đột biến dị hợp tử. Điều này tương đồng với nghiên cứu của Zampieri (2017) và nhiều tác giả trên thế giới đều cho rằng đột biến gen *GBA* trên bệnh nhân PD phần lớn đều là đột biến dị hợp tử.<sup>16</sup> Trong 5 loại đột biến, nghiên cứu xác định được 1/5 loại đột biến có liên quan đến bệnh Parkinson trong các nghiên cứu đã được công bố trên ngân hàng dữ liệu Clinvar (c.946C>T) (p.Arg316Cys), gây biến đổi acid amin tại vị trí 316 từ Arginine (cấu tạo basic) thành Cysteine (chứa gốc sunfur).<sup>7</sup> Tính chất của Arginine là tích điện (bazo) khi chuyển sang Cysteine có tính phân cực, ưa nước dẫn đến quá trình tổng hợp protein bị thay đổi.

4/5 đột biến còn lại đều là đột biến chưa được ghi nhận. Chúng tôi nhận định cả 4 đột biến chưa được ghi nhận này đều là những biến đổi acid amin có ý nghĩa, khả năng cao gây thay đổi cấu trúc không gian bậc 3, bậc 4 của protein Gcase. Cụ thể, đột biến c.446C>T (p.Ser149Phe) gây biến đổi acid amin từ Serine (gốc hydroxilic) thành Phenylalanine (gốc chứa nhân thơm). Phenylalanine có tính chất cồng kềnh, bào mòn và kỵ nước, khác hẳn so với Serine. Điều này làm giảm tính linh hoạt và tăng tính ổn định của cấu trúc cục bộ so với trước khi bị đột biến.<sup>17</sup>

Đột biến c.1159T>G (Trp387Gly) dẫn đến bộ ba thứ 387 mã hóa Tryptophan (vòng thơm) thành Glycine (mạch hở) làm thay đổi cấu trúc protein Gcase.

Với đột biến c.907C>A (p.Leu303Ile) bộ ba mã hóa chuyển từ Leucine thành Isoleucine ở acid amin vị trí 303 trên *GBA*. Leucine và Isoleucine đều là các acid amin mạch hở, có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về cấu trúc. Leucine và Isoleucine được nhập vào não để tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh, hai đồng phân này tương tác khác nhau với các

acid amin khác trong tế bào, do đó những thay đổi về acid amin có thể ảnh hưởng đến chất dẫn truyền thần kinh được tạo ra, từ đó gây ra bệnh Parkinson.<sup>18</sup>

Đặc biệt, một đột biến vô nghĩa được tìm thấy trong nghiên cứu là đột biến c.814G>T (Glu272\*). Hệ quả của đột biến thay thế 1 nucleotid này làm thay đổi khung dịch mã, chuyển mã bộ ba GAA mã hóa cho Glutamic acid thành mã bộ ba kết thúc sớm TAA (stop codon). Bởi vậy đột biến này làm cho *GBA* thay vì có 536 acid amin thì chỉ còn 272 acid amin. Lượng acid amin còn lại không đủ để đảm nhiệm dịch mã ra một protein hoàn chỉnh, bởi vậy Gcase bị mất phần lớn chức năng và gây bệnh.

Đây là báo cáo đầu tiên về đột biến của gen *GBA* được xác định ở bệnh nhân Parkinson Việt Nam. Các yếu tố về môi trường sống cũng có thể góp phần vào sự biến đổi giữa kiểu gen và kiểu hình trên những bệnh nhân Parkinson. Vì vậy, chúng tôi cần có những nghiên cứu sâu hơn, cỡ mẫu lớn 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.

Trong nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra giai đoạn bệnh của bệnh nhân Parkinson tập trung chủ yếu ở giai đoạn I và III. Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân nhận thấy hầu hết các bệnh nhân đều có đầy đủ các triệu chứng rối loạn vận động, run, cứng ở cả hai nhóm đối tượng có đột biến và không có đột biến. Trong đó giảm vận động tay chiếm tỉ lệ cao nhất (93,3%), tiếp đó là tình trạng run (83,3%), sau đó là cứng (73,3%) và tư thế (53,3%). Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Đào Thùy Dương với giảm vận động là triệu chứng khởi phát thường gặp nhất với 93,3%, tiếp theo là triệu chứng tăng trương lực cơ ngoại tháp chiếm 85%, mất ổn định tư thế, dáng đi

chiếm 80%.<sup>19</sup>

## V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giả trình tự gen Sanger, nghiên cứu đã chỉ ra trong tổng số 5 bệnh nhân mang đột biến GBA có 3 bệnh nhân xuất hiện đột biến vùng exon 8, trên exon 5 và 9 mỗi vùng phát hiện 1 bệnh nhân mang đột biến. Tất cả 5 đột biến đều là đột biến dị hợp tử, dạng thay thế nucleotid. Nghiên cứu phát hiện được 04 đột biến chưa được ghi nhận trên ngân hàng dữ liệu Clinvar và đều dự đoán có khả năng gây bệnh.

### 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. Heusinkveld LE, Hacker ML, Turchan M, Davis TL, Charles D. Impact of tremor on patients with early stage Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018;9:628. doi: 10.3389/fneur.2018.00628.
2. Sardi SP, Cheng SH, Shihabuddin LS. Gaucher-related synucleinopathies: The examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle. *Progress in Neurobiology*. 2015;125:47-62. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.12.001.
3. Masson E. The genetic landscape of Parkinson's disease. EM-Consulte. Accessed June 23, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1263438/alertePM>.
4. Behl T, Kaur G, Fratila O, et al. Cross-talks among GBA mutations, glucocerebrosidase, and  $\alpha$ -synuclein in GBA-associated Parkinson's disease and their targeted therapeutic approaches: a comprehensive review. *Transl*

*Neurodegener*. 2021;10:4. doi: 10.1186/s40035-020-00226-x.

5. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Human Mutation*. 2008;29(5):567-583. doi: 10.1002/humu.20676.

6. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca M, Nussbaum R, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet*. 2004;41(12):937-940. doi: 10.1136/jmg.2004.024455.

7. VCV000813338.5 - ClinVar - NCBI. Accessed April 26, 2022. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/813338/?new\\_evidence=true](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/813338/?new_evidence=true)

8. 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*. 2004.

9. Jung Mi Choi, Won Chan Kim, Chul Hyoung Lyoo, et al. Association of mutations in the Glucocerebrosidase gene with Parkinson disease in a Korean population. *Neuroscience Letters*. 2012;1:12-5.

10. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90.

11. Roohani M, Ali Shahidi G, Miri S. Demographic study of parkinson's disease in Iran: Data on 1656 cases. *Iran J Neurol*. 2011;10(1-2):19-21.

12. S.G. Ziegler, M.J. Eblan, U. Gutti, et al. Glucocerebrosidase mutations in Chinese subjects from Taiwan with Sporadic Parkinson disease. *Mol Genet Metab*. 2007;91:195-200.

13. J. Mitsui, I. Mizuta, A. Toyoda, et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009;66:571-576.



14. Clark LN, Ross BM, Wang Y, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(12):1270-1277. doi: 10.1212/01.wnl.0000276989.17578.02.
15. E. Sidransky, M.A. Nalls, J.O. Aasly, et al. Multicenter analysis of Glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1651-1661.
16. Zampieri S, Cattarossi S, Bembi B, Dardis A. GBA analysis in next-generation Era: Pitfalls, challenges, and possible solutions. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2017;19(5):733-741. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.005.
17. Phenylalanine - an overview. ScienceDirect Topics. Accessed April 27, 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/phenylalanine>.
18. Importance of differentiating between leucine and isoleucine. News-Medical.net. Published March 27, 2019. Accessed April 27, 2022. <https://www.news-medical.net/life-sciences/Importance-of-Differentiating-Between-Leucine-and-Isoleucine.aspx>.
19. Đào Thùy Dương. Đặc điểm lâm sàng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Parkinson thể cứng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021.

## Summary

### IDENTIFYING MUTATION IN GBA GENE IN PARKINSON'S PATIENTS

GBA gene, which encodes the lysosome enzyme Gcase, is located on chromosome 1q21 including 11 exons and 10 introns. In patients with reduced Gcase activity,  $\alpha$ -synuclein cellular level is significantly decreased and lysosome function is damaged, leading to cell death of dopaminergic neurons and expression of typical phenotypes in Parkinson's disease. GBA gene mutation accounts for 2-30% of Parkinson's disease patients, based on many researches with different ethnicities and geologic regions. GBA gene mutation search on Parkinson's disease patient holds great importance in finding disease condition as well as serves as a basis for clinical doctors to make prognosis and give consultation. This study was performed on a cohort of 30 patients diagnosed with Parkinson's disease at the National Geriatric Hospital. Mean age of participants is  $55.6 \pm 8.79$ , ratio of male to female patients is 1.3. Using Sanger sequencing, this study found that 5/30 patients carry GBA gene mutation (taking up 16.7%) with 5 different types of mutation. All variables 5 are mutant zygotes, nucleotide substitutions.

**Keywords:** Parkinson's disease, mutation, GBA gene.