

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN ĐIỂM TRÊN GEN PARK2 Ở BỆNH NHÂN PARKINSON BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN

Phạm Lê Anh Tuấn¹, Nguyễn Thanh Bình^{1,2}

Trần Văn Khánh¹ và Trần Huy Thịnh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Lão khoa Trung ương

Gen PARK2 mã hóa ra Parkin, một enzyme E3 ubiquitin ligase. Đột biến trên gen PARK2 được ghi nhận phổ biến ở những bệnh nhân Parkinson dạng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Đột biến điểm gen PARK2 chiếm tỷ lệ khoảng 9 - 12% bệnh nhân khởi phát sớm (trước 40 tuổi). Nhóm nghiên cứu nhận thấy sự cần thiết của một nghiên cứu tìm hiểu về các đột biến điểm trên gen PARK2 ở những bệnh nhân Parkinson tại Việt Nam. Nghiên cứu này được thực hiện trên 30 bệnh nhân Parkinson với độ tuổi trung bình $52,6 \pm 7,4$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ = 1,3 sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Nghiên cứu đã phát hiện được các đột biến điểm trên gen PARK2 với tỷ lệ 10%, tương ứng với 3/30 bệnh nhân mang 3 dạng đột biến khác nhau. Các bệnh nhân mang đột biến đều ở trong giai đoạn khởi đầu (I và II) của bệnh. Nghiên cứu này có ý nghĩa thực tiễn đối với bệnh nhân và gia đình, cũng như đóng góp vào cơ sở dữ liệu bệnh Parkinson tại Việt Nam.

Từ khóa: Parkinson, đột biến gen, giải trình tự, PARK2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là một rối loạn gây ra bởi nhiều yếu tố, gồm cả di truyền và môi trường, đồng thời quyết định thời gian phát bệnh cũng như sự tiến triển của nó. PD ảnh hưởng chủ yếu tới hệ thần kinh vận động, do sự thoái hóa dài hạn của hệ thần kinh trung ương. Cơ chế bệnh học điển hình của bệnh là sự mất chức năng hệ ubiquitin-proteasome, sự tăng vượt mức của các quá trình oxi hóa, sự rối loạn điều tiết vận chuyển protein và các thương tổn trong ty thể.¹ Sự kết hợp của nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau cuối cùng dẫn tới sự sụp đổ của các hoạt động tế bào quan trọng. Tuy nhiên, chính bởi nhiều yếu tố ảnh hưởng cũng như cơ chế khác nhau như vậy, Shulman (2011) ước tính chỉ khoảng 5 - 10% bệnh nhân

PD mang các kiểu hình bệnh điển hình được ghi chép cụ thể trong y văn.²

Trong số rất nhiều gen liên quan tới PD, có một số gen được gọi là PARK loci, bởi chúng được phát hiện có mối tương quan mật thiết tới các cơ chế gây bệnh. Đột biến trên những gen PARK này có thể gây thể bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể (NST) thường (như gen PARK1, PARK8) hay thể di truyền lặn trên NST thường (PARK2, PARK7, PARK6). Trong nghiên cứu này, chúng tôi đi sâu tìm hiểu các đột biến trên gen PARK2, một gen xuất hiện phổ biến trên bản đồ đột biến PD trên thế giới. PARK2 mã hóa ra Parkin, một enzyme E3 ubiquitin ligase. Các đột biến gây bệnh trên gen PARK2 bao gồm các đột biến thay đổi đơn nucleotid, các đột biến xóa đoạn nhỏ và lớn, và các đột biến tại vị trí cắt nối. Các đột biến này, dù theo cơ chế này hay cơ chế khác, đều dẫn tới sự bất hoạt chức năng của Parkin. Nghiên cứu của Dawson và cs (2010) cho thấy các đột biến sai nghĩa làm mất một phần chức năng của Parkin

Tác giả liên hệ: Trần Huy Thịnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/05/2022

Ngày được chấp nhận: 26/05/2022

thông qua việc gây suy giảm hoạt độ xúc tác hoặc ngăn chặn quá trình ubiquitin hóa. Các đột biến điểm này còn có thể làm lỏng lẻo cấu trúc của protein, dẫn tới việc kém hấp phụ hoặc thoái hóa nhanh của enzyme này. Gen PARK2 gồm 12 exon, trải dài 50kb. Nhiều nghiên cứu đã tìm ra các đột biến điểm trên gen PARK2 có liên hệ tới các ca PD khởi phát sớm (trước 40 tuổi). Các đột biến điểm trên gen PARK2 không tập trung mà trải dài trên khắp gen nên không có dữ liệu về vùng đột biến tập trung cụ thể. 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%.

Từ những luận chứng trên, chúng tôi nhận định việc xác định đột biến điểm trên gen PARK2 ở những bệnh nhân PD là rất cần thiết. Dữ liệu của nghiên cứu này không chỉ là thông tin di truyền quan trọng cho bệnh nhân PD cũng như người nhà mà còn góp phần xây dựng hệ thống dữ liệu đột biến gây bệnh tại Việt Nam. Vì vậy nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Xác định đột biến điểm trên toàn bộ vùng mã hoá gen PARK2 ở bệnh nhân Parkinson.

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.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2021 đến tháng 5/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

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 $\geq 1,8$ được sử dụng để phân tích gen.

+ Kỹ thuật PCR: Sử dụng những cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại một số exon trên gen PARK2. Trình tự mồi được thiết kế sử dụng trình tự primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể tích 10 μ l gồm: 1 μ l DNA, 1 μ l primer (F/R), 5 μ l Gotaq 2x, 3 μ l 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%, 120V trong 30 phút.

+ 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/ μ l), 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_008289 của gen PARK2 trên GeneBank.

- Xử lý số liệu:

+ Kết quả giải trình tự được xử lý trên phần mềm CLC MainWorkbench (Qiagen) và so sánh với trình tự chuẩn từ NCBI Genebank.

+ 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

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu lựa chọn ngẫu nhiên 30 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc PD thông qua các triệu chứng lâm sàng. Các đặc điểm phân bố về nhóm tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Phân bố 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
< 50	15	50%	8	26,67%	23	76,67%
≥ 50	2	6,67%	5	16,67%	7	23,33%
Tổng	17	56,67%	13	43,33%	30	100%

Về tuổi, nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi chiếm đa số (76,67%) trong nghiên cứu. Những bệnh nhân phát bệnh trước tuổi 50 có thể được coi là nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh trung bình/sớm. Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $52,6 \pm 7,4$ tuổi, dao động từ 42 đến 70 tuổi. Về giới tính, tỷ lệ nam/nữ có sự chênh lệch là 1,3.

Ngoài ra, thông tin lâm sàng của bệnh nhân được tổng hợp và sắp xếp giai đoạn bệnh theo như phân loại của Hoehn và Yahr. Thông tin về đặc điểm giai đoạn bệnh ở các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu

Giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr	Có đột biến		Không có đột biến		Tổng số	
	n = 3	%	n = 27	%	n = 30	%
I	2	6,67	9	30	11	36,67
II	1	3,33	12	40	13	43,33
III	0	0	6	20	6	20%
IV	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0

Theo như bảng 2, đặc điểm giai đoạn bệnh của PD được chia làm 05 giai đoạn. Cả 3 bệnh nhân có đột biến trên gen PARK2 đều ở giai đoạn I và II. Ở những bệnh nhân không có đột biến giai đoạn thường gặp nhất là giai đoạn II (40%) và giai đoạn I (30%), ít gặp hơn ở giai đoạn III (20%), và không có bệnh nhân nào ở giai đoạn IV, V.

2. Đặc điểm các đột biến gen PARK2 được xác định trong nghiên cứu

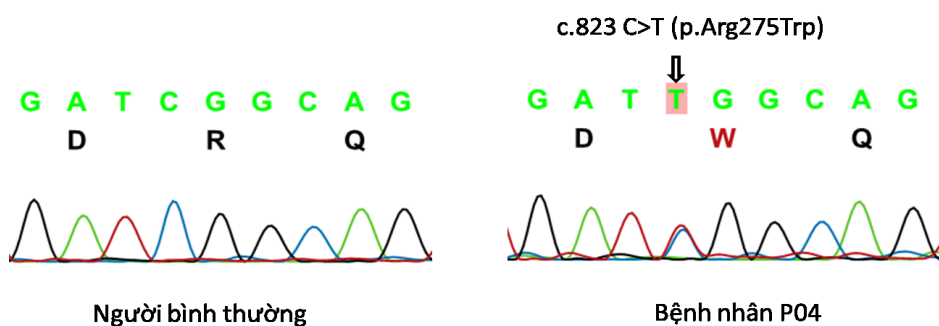
Cả 30 mẫu nghiên cứu được xác định đột biến trên gen PARK2 bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Chúng tôi phát hiện được 3/30 (10%) bệnh nhân mang đột biến trên gen PARK2, tập trung trên exon 7 và 9. Thông tin cụ thể được tổng hợp ở bảng 3.

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

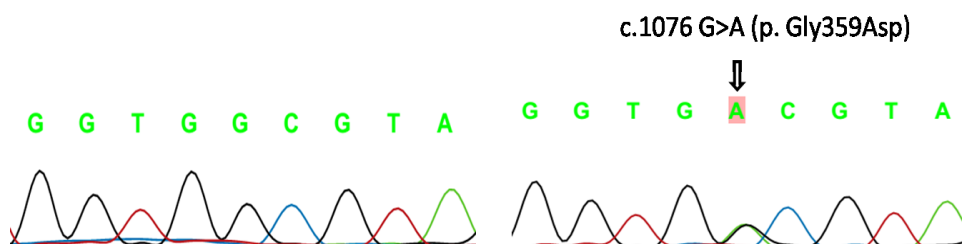
STT	Mã số	Giới	Tuổi	Vị trí exon	Đột biến thay thế	Thay đổi acid amin	Mô tả đột biến
1	P4	Nữ	42	Exon 7	c.823C>T	p.Arg275Trp	Dị hợp tử
2	P15	Nữ	44	Exon 9	c.1076G>A	p. Gly359Asp	Dị hợp tử
3	P26	Nam	45	Exon 9	c.1010G>A	p.Cys337Tyr	Dị hợp tử

3. Các đột biến gen PARK2 được xác định

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 ảnh kết quả giải trình tự của 3 đột biến được trình bày dưới đây.



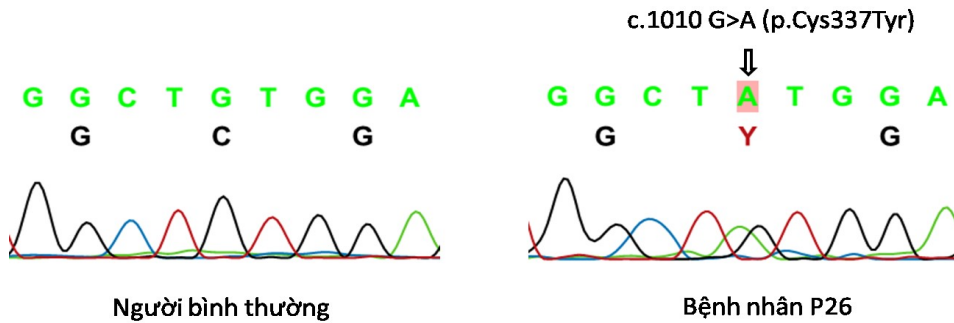
Hình 1. Kết quả đột biến c.823C>T (p.Arg275Trp) của bệnh nhân P4



Hình 2. Kết quả đột biến c.1076G>A (p.Gly359Asp) của bệnh nhân P15

Bệnh nhân P4 mang đột biến thay đổi nucleotid tại vị trí 823, khiến nucleotid C biến thành T ở dạng dị hợp tử. Thay đổi này đã khiến acid amin thứ 275, Arginine, của PARK2 mRNA biến đổi thành Tryptophan.

Ở bệnh nhân P15, đột biến dạng dị hợp tử này làm thay đổi nucleotid tại vị trí 1076 trên exon 9, khiến nucleotid G biến đổi thành A. Thay đổi này trên DNA đã mã hóa ra mRNA PARK2 có acid amin thứ 359, Glycine, biến đổi thành Aspartate.



Hình 3. Kết quả đột biến c.1010G>A (p.Cys337Tyr) của bệnh nhân P26

Một đột biến khác trên exon 9 của bệnh nhân P26 làm thay đổi nucleotid tại vị trí 1010, khiến nucleotid G biến đổi thành A ở dạng dị hợp tử. Thay đổi này đã khiến acid amin thứ 337, Cystein, của PARK2 mRNA biến đổi thành Tyrosin.

Một đột biến khác trên exon 9 của bệnh nhân P26 làm thay đổi nucleotid tại vị trí 1010, khiến nucleotid G biến đổi thành A ở dạng dị hợp tử. Thay đổi này đã khiến acid amin thứ 337, Cystein, của PARK2 mRNA biến đổi thành Tyrosin.

tuổi trung bình là $56,69 \pm 10,54$. Các đột biến trên gen PARK2 được cho là có liên quan tới dạng PD khởi phát sớm (trước 40 tuổi). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 bệnh nhân mang đột biến trên gen PARK2 và độ tuổi hiện tại của những bệnh nhân này lần lượt là 42, 44 và 45 tuổi, trẻ hơn đáng kể so với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Min Kyung Chu (2014) về tuổi khởi phát trung bình của các bệnh nhân PD mang đột biến PARK2 là $40,3 \pm 13,6$ tuổi và tuổi bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu là $44,6 \pm 10,9$ tuổi.³ Độ tuổi hiện tại của nhóm bệnh nhân mang đột biến PARK2 cũng phù hợp với giai đoạn bệnh mà 3 bệnh nhân này đang phải trải qua. Bảng 2 cho thấy hai bệnh nhân đang ở giai đoạn I của bệnh và một bệnh nhân đang ở giai đoạn II. Đây là 2 giai đoạn mới khởi phát của bệnh. Về tỉ lệ giới tính, chênh lệch bệnh nhân nam cao gấp 1,3 lần so với nữ không mang lại nhiều ý nghĩa bởi các nghiên cứu khác trên thế giới không tìm thấy mối liên hệ về giới tính với tỷ lệ mắc PD.

IV. BÀN LUẬN

Parkinson là một 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 mang đóng góp không nhỏ tới cơ sở dữ liệu PD ở Việt Nam nói riêng và trên thế giới nói chung. Nghiên cứu tuyển chọn ngẫu nhiên 30 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc PD bởi các chuyên gia lâm sàng.

Về độ tuổi, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu thu nhận được là $50,6 \pm 7,4$ tuổi, với dao động từ 42 đến 70 tuổi, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nhữ Đình Sơn (2012) với độ

Trên tổng số 30 bệnh nhân nghiên cứu,

chúng tôi đã xác định được 3 bệnh nhân mang đột biến trên gen PARK2 (chiếm 10%). Tỷ lệ này khá phù hợp với tỷ lệ 9% trong nghiên cứu của Karn và cs (2001) trên người Đức, hay tỷ lệ 12,6% trong nghiên cứu của Sun và cs (2006) trên người dân Mỹ, hay tỷ lệ 11,6% như trong nghiên cứu của Chu và cs (2014) trên người Hàn Quốc.³⁻⁵ Tất cả các đột biến chúng tôi thu nhận được đều là đột biến dị hợp tử. Cả 3 đột biến xác định được này đều được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng hoặc *in vivo* và được công nhận trên ngân hàng dữ liệu Clinvar.

Đột biến c.823C>T (p.Arg275Trp) làm biến đổi acid amin Arginine thành Tryptophan. Arginine là một acid amin không phân nhánh, tích điện +1 và không có vòng thơm, trong khi Tryptophan là acid amin không phân cực có 1 vòng Benzopyrrole. Việc chuyển biến từ Arg thành Trp làm thay đổi hoàn toàn cấu trúc không gian của Parkin ở vị trí này. Sriram và cs (2005) qua thử nghiệm *in vivo* cho rằng đột biến làm cấu trúc enzyme Parkin bị “bó” lại, mất khả năng phân giải cơ chất, tích tụ dẫn tới giảm chức năng tổng hợp ATP của ty thể trong tế bào. Đột biến Arg275Trp được ghi nhận thường xuyên trong các nghiên cứu trên khắp thế giới và được đánh giá là đột biến điểm gen PARK2 phổ biến nhất. Ví dụ như nghiên cứu của Klein và cs (2005) trên các bệnh nhân PD khởi phát sớm tại Italia xác định được 2 trường hợp mang đột biến tại vị trí này.⁶ Nghiên cứu của Li và cs (2014) trên các gia đình người Duy Ngô Nhĩ tại Thiên Tân, Trung Quốc khẳng định đột biến Arg275Trp là đột biến chiếm đa số trên gen PARK2.⁷ Hay như nghiên cứu của Mitsuyama và cs (2015) tổng hợp cơ sở dữ liệu từ 366 ca bệnh từ 39 dân tộc khác nhau nhận định rằng đột biến Arg275Trp là đột biến phổ biến nhất trên vùng mã hóa RING1 của Parkin.

Trong khi đó, đột biến c.1076G>A (p.Gly359Asp) lại không được ghi nhận nhiều

trong các nghiên cứu đi trước. Đột biến này được ghi nhận lần đầu trong nghiên cứu của Madegowda và cs (2005) trên các bệnh nhân PD ở Ấn Độ với tần suất allele thấp (0,49). Đột biến này làm thay đổi acid amin Glycine - một acid amin nhẹ, không phân cực - thành Arspatate - một acid amin mang tính chất acid (cung cấp proton). Dù sự thay đổi này, về lý thuyết, mang đến sự thay đổi lớn tới cấu trúc không gian của protein nhưng vẫn cần có nghiên cứu chứng minh cụ thể ảnh hưởng của đột biến này *in vivo* cũng như trên lâm sàng.

Đột biến cuối cùng c.1010G>A (p.Cys337Tyr) gây biến đổi acid amin Cysteine thành Tyrosine. Về mặt lý thuyết, cả Cysteine và Tyrosine đều thuộc nhóm acid amin phân cực, không tích điện, nhưng cấu trúc của cysteine lại là mạch nhánh đơn giản trong khi tyrosine lại tạo một vòng thơm. Thêm vào đó, cysteine được đánh giá là có khả năng phản ứng hóa học mạnh, trong khi tyrosine trơ hơn. Chính vì vậy đột biến Cys337Tyr này gây biến đổi lớn tới cấu trúc Parkin và có khả năng gây bệnh. Nghiên cứu của Yan và cs (2020) đã khẳng định điều này, đồng thời họ cũng khởi tạo một dòng tế bào gốc cảm ứng mang đột biến này từ bệnh nhân mắc PD khởi phát sớm để phục vụ các nghiên cứu sâu hơn.

Đây là báo cáo đầu tiên về đột biến của gen PARK2 được xác định ở bệnh nhân PD Việt Nam. Ngoài các yếu tố về gen, các yếu tố khác về môi trường sống 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, chúng tôi đề nghị 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

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger, nghiên

cứu đã phát hiện được 3/30 bệnh nhân (tỷ lệ 10%) mang đột biến điểm trên gen PARK2. Các đột biến này đều là đột biến sai nghĩa, nằm trên exon 7 và exon 9 của gen.

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. Shi MM, Shi CH, Xu YM. Rab GTPases: The key players in the molecular pathway of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2017;11. doi: 10.3389/FNCEL.2017.00081.
2. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:193-222. doi: 10.1146/ANNUREV-PATHOL-011110-130242.
3. Chu MK, Kim WC, Choi JM, et al. Analysis of dosage mutation in PARK2 among Korean

patients with early-onset or familial Parkinson's disease. *J Clin Neurol.* 2014;10(3):244-248. doi: 10.3988/JCN.2014.10.3.244.

4. Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, et al. Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 2002;51(5):621-625. doi: 10.1002/ANA.10179.

5. Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, et al. Influence of heterozygosity for parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease: the GenePD study. *Arch Neurol.* 2006;63(6):826-832. doi: 10.1001/ARCHNEUR.63.6.826.

6. Klein C, Djarmati A, Hedrich K, et al. PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2005;13(9):1086-1093. doi: 10.1038/SJ.EJHG.5201455.

7. Li H, Yusufjiang A, Naser S, et al. Mutation analysis of PARK2 in a Uyghur family with early-onset Parkinson's disease in Xinjiang, China. *J Neurol Sci.* 2014;342(1):21-24. doi: 10.1016/J.JNS.2014.03.044.

Summary

IDENTIFICATION OF POINT MUTATIONS IN PARK2 GENE WITH PARKINSON'S DISEASE PATIENTS USING SEQUENCING METHOD

PARK2 encodes Parkin, a E3 ubiquitin ligase enzyme. Mutations on PARK2 gene were often recorded in autosomal recessive juvenile form of Parkinson's. Object: Point mutations in PARK2 genes were found in early-onset Parkinson patients (before age of 40) at the rate of 9 - 12%. We suggest that it is necessary to conduct an investigation of PARK2 mutations in Vietnamese cohort. This cohort study was performed in 30 Parkinson patients with average age of 52.6 ± 7.4 years old, male/female ratio is 1.3, using Sanger sequencing. Three different types of point mutations were found in three patients (10%). All these three patients are currently in phase I and phase II of the disease. This study proved to be significant to not only patients and their families but also to the database of Parkinson disease in Vietnam.

Keywords: Parkinson's disease, mutation, Sanger sequencing, PARK2 gene.