

SPECTRUM OF LRRK2 VARIANTS IN EARLY-ONSET PARKINSON'S DISEASE IDENTIFIED FROM EXOME SEQUENCING DATA

Ma Thi Huyen Thuong¹, Hoang Thi Dung², Vu Phuong Nhung¹, Tran Thi Bich Ngoc¹, Le Thanh Nam¹, Le Ngoc Minh¹, Le Vu Bao Trang³, Tran Ngoc Tai⁴, Nguyen Duc Thuan², Nguyen Dang Ton^{1*}

¹Institute of Biology - Vietnam Academy of Science and Technology

²103 Military Hospital - Vietnam Military Medical University

³University of Science and Technology of Hanoi

⁴University Medical Center HCMC - University of Medicine and Pharmacy at HCMC

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 02/7/2025	The <i>LRRK2</i> gene (leucine-rich repeat kinase 2) is one of the most common and most intensively studied genes in genetic research related to Parkinson's disease. Variants in <i>LRRK2</i> have been implicated not only as causative mutations in monogenic forms of PD but also as risk-modifying factors influencing disease susceptibility. In this study, <i>LRRK2</i> variants were screened and evaluated from available exome data of 97 Vietnamese patients with early-onset Parkinson's disease. Results indicated that none of <i>LRRK2</i> pathogenic variants were identified in this cohort. Instead, several risk-associated or protective variants reported in Asian populations were observed, including G2385R, R1628P, S1647T, A419V, R1398H, and N551K. Notably, one individual was found to carry both the risk variant R1628P and a potentially protective haplotype of N551K-R1398H-K1423K. In conclusion, this study provides a comprehensive overview of the <i>LRRK2</i> variant spectrum in Vietnamese patients with early-onset Parkinson's disease, contributing to the variant database and forming a general picture of possible molecular contributors to disease susceptibility.
Revised: 30/10/2025	
Published: 31/10/2025	
KEYWORDS	
<i>LRRK2</i>	
Parkinson	
Early-onset Parkinson's disease	
Rick variant	
Protective variant	

PHỔ BIẾN THỂ GEN LRRK2 TRÊN BỆNH NHÂN PARKINSON KHỞI PHÁT SỚM TRÍCH XUẤT TỪ DỮ LIỆU GIẢI TRÌNH TỰ HỆ GEN MÃ HÓA

Ma Thị Huyền Thương¹, Hoàng Thị Dung², Vũ Phương Nhung¹, Trần Thị Bích Ngọc¹, Lê Thành Nam¹, Lê Ngọc Minh¹, Lê Vũ Bảo Trang³, Trần Ngọc Tài⁴, Nguyễn Đức Thuận², Nguyễn Đăng Tôn^{1*}

¹Viện Sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, ²Bệnh viện Quân Y 103 - Học viện Quân Y,

³Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, ⁴Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 02/7/2025	Gen <i>LRRK2</i> (leucin-rich repeat kinase 2) là một trong những gen phổ biến nhất và được quan tâm hàng đầu trong các nghiên cứu di truyền liên quan đến Parkinson. Các biến thể gen <i>LRRK2</i> không chỉ đóng vai trò là nguyên nhân gây bệnh mà còn tham gia như một yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến Parkinson đã được chứng minh. Trong nghiên cứu này, các biến thể gen <i>LRRK2</i> được sàng lọc và đánh giá dựa trên dữ liệu hệ gen mã hóa sẵn có của 97 bệnh nhân khởi phát sớm người Việt Nam. Kết quả chỉ ra không có biến thể <i>LRRK2</i> nào được xem là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến bệnh ở những bệnh nhân này. Thay vào đó, các biến thể liên quan làm tăng hoặc giảm nguy cơ mắc Parkinson đã được báo cáo trước đây ở quần thể người châu Á được tìm thấy, bao gồm G2385R, R1628P, S1647T, A419V, R1398H và N551K. Đặc biệt, một trường hợp mang cả biến thể nguy cơ R1628P và kiểu gen bảo vệ N551K-R1398H-K1423K đã được xác định. Tổng kết lại, đây là một nghiên cứu tương đối đầy đủ về phổ biến thể gen <i>LRRK2</i> ở nhóm Parkinson khởi phát sớm người Việt Nam, giúp bổ sung thêm vào cơ sở dữ liệu biến thể liên quan cũng như hình thành bức tranh khái quát về các cảnh báo có thể có ở cấp độ phân tử trong nhóm bệnh này.
Ngày hoàn thiện: 30/10/2025	
Ngày đăng: 31/10/2025	
TỪ KHÓA	
<i>LRRK2</i>	
Parkinson	
Parkinson khởi phát sớm	
Biến thể nguy cơ	
Biến thể bảo vệ	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.13162>

* Corresponding author. Email: dtnguyen@ib.ac.vn

1. Giới thiệu

Bệnh Parkinson (PD) là rối loạn thoái hóa thần kinh trung ương tiến triển, phổ biến thứ hai sau bệnh Alzheimer. Bệnh xảy ra do sự thoái hóa của các tế bào thần kinh dẫn đến sự suy giảm dopamine trong vùng liềm đen của não [1]. Trong lâm sàng, PD được đặc trưng bởi các triệu chứng rối loạn vận động như run khi nghỉ, giảm vận động, cứng cơ và mất ổn định tư thế. Ngoài ra, nhiều triệu chứng ngoài vận động cũng được xác định như đau, trầm cảm, suy giảm nhận thức, rối loạn khứu giác, v.v. gây suy giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh [2], [3]. Phần lớn bệnh nhân là khởi phát muộn (LOPD) và có xu hướng tăng khi về già [4]. Tuy vậy, có khoảng 5-10% người bệnh khởi phát trước tuổi 50, hay còn gọi là Parkinson khởi phát sớm (EOPD).

Nguyên nhân chính xác dẫn đến PD hiện vẫn chưa được làm rõ, tuy nhiên ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy PD là kết quả của quá trình tương tác phức tạp giữa yếu tố di truyền, môi trường, rối loạn chức năng ty thể và các chu trình tế bào khác [5]. Đặc biệt ở nhóm EOPD, yếu tố di truyền được xem là một tác nhân quan trọng, liên quan đến khoảng hơn 50% các trường hợp EOPD đã được xác định, trong khi tỷ lệ này ở LOPD là 2-3% [6]. Cho đến nay, 24 gen đã được chỉ ra là nguyên nhân dẫn đến PD và hơn 100 locus gen được biết đến là yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến PD [7], [8]. Trong số đó, các đột biến trong Leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*, còn được gọi là *PARK8*) là một trong những tác nhân phổ biến nhất dẫn đến PD, được xác định ở cả thể gia đình cũng như một số trường hợp thể lẻ tẻ (sporadic PD) [9].

Protein *LRRK2* (2527 axit amin) là một phân tử lớn trong siêu họ ROCO, gồm nhiều vùng chức năng, trong đó có hai vùng enzym chính là kinase (đầu C-terminal) và ROC (Ras of complex proteins – hoạt động như GTPase) được điều hòa bởi COR (C-terminal of ROC). Ngoài ra, *LRRK2* còn chứa các motif liên kết protein như ankyrin, vùng lặp giàu leucine và vùng WD40 [10] - [12]. Các vùng này giúp protein tham gia vào nhiều quá trình tế bào, bao gồm quá trình vận chuyển túi, điều hòa bộ xương tế bào, chức năng ty thể và tự thực bào. Cho đến nay, gần 100 biến thể *LRRK2* đã được báo cáo, tuy nhiên, chỉ một phần nhỏ trong số đó được xác định là nguyên nhân gây bệnh, điển hình như R1441G, R1441C, R1441H, Y1699C, G2019S và I2020T. Các biến thể này đều là các biến thể thay thế dị hợp tử nằm ở các vùng chức năng khác nhau của *LRRK2*, tuân theo cơ chế di truyền trội nhiễm sắc thể thường [5], [13], [14]. Bên cạnh đó, các biến thể gen *LRRK2* liên quan đến tăng hoặc giảm nguy cơ PD cũng đã được báo cáo, bao gồm G2385, R1628P, S1647T, A419V, R1398H và N551K [15]. Các thử nghiệm lâm sàng hướng đến mục tiêu cá thể hóa trong điều trị PD hiện nay tập trung vào nhóm ức chế kinase *LRRK2*, nhóm các cá nhân bị ảnh hưởng bởi đột biến gen *LRRK2* sẽ là nhóm được quan tâm đầu tiên trong mục tiêu điều trị đích trong tương lai [13]. Do đó, việc nghiên cứu, xác định các biến thể gen *LRRK2* ở các bệnh nhân PD đặc biệt có ý nghĩa quan trọng và cần thiết.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu xác định các biến thể gen *LRRK2* ở các bệnh nhân Parkinson cũng đã được thực hiện gần đây. Năm 2022, Nguyễn Thị Nữ và cộng sự thuộc Đại học Y Hà Nội [16] đã báo cáo 5 biến thể gen *LRRK2* ở 5/30 bệnh nhân Parkinson thông qua giải trình tự trực tiếp, tuy nhiên không có biến thể nào được báo cáo là gây bệnh trên cơ sở dữ liệu ClinVar cũng như thuộc nhóm nguy cơ đã biết. Năm 2023, nhóm nghiên cứu thuộc Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh [17] đã báo cáo kết quả giải trình tự thể mới trên tập 20 gen liên quan đến PD của 83 bệnh nhân EOPD. Trong đó có 4 biến thể hiếm *LRRK2* được xác định ở 11/83 bệnh nhân, bao gồm biến thể nguy cơ R1628P chiếm đa số và 3 biến thể lành tính (L53R, L616R và biến thể mất exon 49). Các biến thể phổ biến khác chưa được báo cáo trong công bố này. Nhằm mục đích xây dựng dữ liệu đầy đủ liên quan đến các biến thể gen *LRRK2*, thông qua phân tích dữ liệu giải trình tự hệ gen mã hóa sẵn có của 97 bệnh nhân EOPD, chúng tôi báo cáo toàn bộ phổ biến thể gen *LRRK2* bao gồm cả các biến thể hiếm và phổ biến. Đồng thời, bài báo cũng phân tích, đánh giá và xác định mối liên quan có thể có ở tất cả các biến thể dẫn đến sự biến đổi trong chuỗi polypeptide.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu

Nghiên cứu khai thác các thông tin lâm sàng và bộ dữ liệu hệ gen mã hóa của 97 bệnh nhân Parkinson khởi phát sớm (khởi phát bệnh trước tuổi 50) người Việt Nam thuộc đề tài “Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới trong sàng lọc bệnh Parkinson có yếu tố di truyền”, mã số KC.10.40/16-20, lưu trữ tại Trung tâm Y Sinh Dược học, Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các bệnh nhân được lựa chọn đều được thăm khám và chẩn đoán mắc PD theo tiêu chuẩn của Hội Bệnh Parkinson và Rối loạn vận động thế giới năm 2015 (International Parkinson-Movement Disorder Society - MDS) [18] tại Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng. Giai đoạn bệnh được xác định theo phân độ Hoehn và Yahr [19]. Mức độ nặng của bệnh được đánh giá dựa trên thang điểm UPDRS phần III [20]. Tất cả bệnh nhân đều được giải thích về mục đích nghiên cứu và đồng ý tham gia. Nghiên cứu được chấp thuận và thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học, Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (số 3-2019/NCHG-HĐĐĐ, ngày 13 tháng 10 năm 2019).

2.2. Phân tích các biến thể gen *LRRK2*

Quá trình phân tích và chú giải dữ liệu hệ gen mã hóa được thực hiện thông qua các công cụ phân tích gồm BWA.v0.7.12, Picard, GATK và ANNOVAR. Các biến thể có độ bao phủ dưới $20\times$ và các vùng trình tự đầu mút (10 bp) các đoạn đọc (read) sẽ bị loại bỏ trong quá trình phân tích. Toàn bộ các biến thể gen *LRRK2* sẽ được lọc và đánh giá. Trong đó đặc biệt quan tâm đến các biến thể dẫn đến thay đổi axit amin (missense), các biến thể tạo mã kết thúc/ gây dịch khung (nonsense), các biến thể splicing hoặc nằm trong vùng không mã hóa (intron) nhưng được dự đoán có thể ảnh hưởng đến vị trí ghép nối. Các phân tích *in silico* thông qua SIFT, Polyphen2, CADD, HSF được sử dụng để dự đoán mức độ ảnh hưởng của biến thể đến chức năng của protein. Các biến thể sau đó được phân loại dựa theo cơ sở dữ liệu ClinVar/ACMG 2015 [21].

2.3. Thống kê

Kiểm định Chi bình phương (X^2) và kiểm định chính xác Fisher được sử dụng để so sánh sự khác biệt về tần số của các biến thể được tìm thấy ở các bệnh nhân EOPD với dữ liệu quần thể người Kinh, Hồ Chí Minh, Việt Nam (KHV) trích xuất từ cơ sở dữ liệu Ensembl.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả

3.1.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân EOPD

Tuổi trung bình tại thời điểm nghiên cứu của các bệnh nhân EOPD là $44 \pm 7,51$ tuổi, trong đó độ tuổi 40-49 chiếm đa số (51,55%), tiếp đó là các nhóm tuổi 30-39 (27,84%) và 50-59 (17,53%); chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân dưới 30 tuổi (chiếm 1,03%) và 2 bệnh nhân trên 60 tuổi (chiếm 2,06%). Tuổi khởi phát trung bình của các bệnh nhân là $36,5 \pm 5,82$ tuổi, phần lớn người bệnh trong độ tuổi 30-39 (62,89%), tỷ lệ khởi phát bệnh ở độ tuổi dưới 30 và 40-50 tuổi lần lượt là 10,31% và 16,49%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là gần như tương đương, lần lượt tương ứng với 50,52% và 49,48%. Trên 80% bệnh nhân không có tiền sử mắc bệnh trong gia đình. Theo phân độ Hoehn và Yahr, giai đoạn bệnh được phân thành 5 mức độ chính dựa trên các triệu chứng vận động. Trong nghiên cứu này, người bệnh chủ yếu đang ở giai đoạn sớm của bệnh (giai đoạn 1 và 2, chiếm 62,99%), giai đoạn 3 chiếm 34,02%, và chỉ 3,09% đang ở giai đoạn 4, không có bệnh nhân nào được đánh giá ở giai đoạn 5. Ba mức độ bệnh được đánh giá dựa trên thang điểm MDS-UPDRS III, mức độ nhẹ chiếm trên 70% các bệnh nhân, chỉ có khoảng 5% ở mức độ nặng, còn lại là mức độ trung bình (Bảng 1).

Bảng 1. Phân bố người bệnh EOPD dựa trên một vài đặc điểm lâm sàng

	Số lượng (N = 97)	Tỷ lệ (%)
Tuổi tham gia nghiên cứu		
< 30	1	1,03
30-39	27	27,84
40-49	50	51,55
50-59	17	17,53
≥ 60	2	2,06
Tuổi trung bình	44 ± 7,51	
Tuổi khởi phát		
< 30	10	10,31
30-39	61	62,89
41-50	16	16,49
Tuổi khởi phát trung bình	36,5 ± 5,82	
Giới tính		
Nam	49	50,52
Nữ	48	49,48
Tiền sử gia đình		
Có	18	18,56
Không	79	81,44
Giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr		
Giai đoạn 1 (sớm)	6	6,29
Giai đoạn 2 (sớm)	55	56,70
Giai đoạn 3 (muộn)	33	34,02
Giai đoạn 4 (muộn)	3	3,09
Mức độ bệnh (MDS- UPDRS III)		
Nhẹ	68	70,10
Trung bình	24	24,74
Nặng	5	5,15

3.1.2. Các biến thể gen *LRRK2*

Tổng số 14 biến thể *LRRK2* được xác định ở 97 bệnh nhân EOPD Việt Nam sau khi loại bỏ các biến thể không dẫn đến thay đổi axit amin sau dịch mã (synonymous) và các biến thể nằm sâu trong intron, bao gồm 11 biến thể thay thế và 3 biến thể có thể ảnh hưởng đến vị trí cắt nối (regsnp_splicing_site: +) (Bảng 2). Thông qua phân tích *in silico* sử dụng SIFT, Polyphen2 và CADD với các biến thể thay thế, 3 biến thể (A419V, N551K và R1628P) được dự đoán có thể gây ảnh hưởng đến chức năng của protein trên cả 3 công cụ. Hai biến thể (P755L và R1398H) được dự đoán gây hại bởi 2/3 công cụ. Sáu biến thể còn lại (R50H, K53R, C1618R, S1647T, G2385R và M2397T) đều được dự đoán là lành tính. Ba biến thể nằm trong intron đều được dự đoán là không ảnh hưởng đến vị trí ghép nối bởi HSF. Không có biến thể nào được báo cáo là gây bệnh/ có thể gây bệnh trên cơ sở dữ liệu ClinVar hoặc theo ACMG (Bảng 2).

Bảng 2. Các biến thể gen *LRRK2* nguy cơ ứng viên được xác định ở các bệnh nhân EOPD

STT	Biến thể	Số lượng bệnh nhân mang biến thể	Exon/ intron	Tần số		Dự đoán chức năng <i>in silico</i>					rsID	ClinVar/ ACMG*
				1000g	ExAC	SIFT	Polyphen2	CADD	regsnp_splicing_site	HSF		
1	c.149G>A p.R50H	65/97 (homo)	exon 1	0,969249	0,9911	T	B	13,86	.	.	rs2256408	B
2	c.158A>G p.K53R ^{a,b}	2/97 (hete)	exon 2	0,000599	4,13E-05	T	B	14,69	.	.	rs202157354	B
3	c.1102-10C>A	34/97 (25 hete; 9 homo)	intron 9	0,319489	0,3622	.	.	14,15	(+)	(-)	rs7955902	B
4	c.1256C>T p.A419V	1/97 (hete)	exon 11	0,001398	0,0005	D	PD	24,3	.	.	rs34594498	B
5	c.1653C>G p.N551K	9/97 (hete)	exon 14	0,099441	0,0861	D	PD	27,3	.	.	rs7308720	B
6	c.2264C>T p.P755L	1/97 (hete)	exon 19	0,001597	0,0007	T	PD	25,1	.	.	rs34410987	LB
7	c.4193G>A p.R1398H	11/97 (hete)	exon 30	0,100439	0,0841	T	D	23,1	.	.	rs7133914	LB
8	c.4852T>C p.C1618R	1/97 (hete)	exon 34	.	8,30E-06	T	B	14,36	.	.	rs772429087	U/B*
9	c.4883G>C p.R1628P ^b	11/97 (hete)		0,00639	0,0017	D	D	27,8	.	.	rs33949390	LB
10	c.4939T>A p.S1647T	27/97 (hete)		0,285942	0,2983	T	B	3,16	.	.	rs11564148	LB
11	c.5171-10C>A	1/97 (hete)	intron 35			.	.	5,03	(+)	(-)	rs1207120333	B*
12	c.5317+68del	8/97 (hete)	intron 36			.	.	.	(+)	(-)	rs66762941	B*
13	c.7153G>A p.G2385R	2/97 (hete)	exon 48	0,004792	0,0016	T	B	16,81	.	.	rs34778348	LB
14	c.7190T>C p.M2397T	45/97 (29 hete; 16 homo)	exon 49	0,551717	0,624	T	B	0,005	.	.	rs3761863	B

^aBiến thể cũng được tìm thấy trước đó ở các bệnh nhân PD người Việt Nam trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Nữ và cộng sự [16].

^bBiến thể cũng được tìm thấy trước đó ở các bệnh nhân PD người Việt Nam trong nghiên cứu của Minh Duc Do và cộng sự [17].

*Phân loại biến thể theo hướng dẫn của ACMG [21].

Chú giải: homo, đồng hợp tử; hete, dị hợp tử; LB, có thể lành tính; T/B, lành tính; PD, có thể gây bệnh; D/P, gây bệnh; U, chưa rõ tác động; “.”, không tìm thấy trên cơ sở dữ liệu/ không dự đoán được. Điểm CADD ≥ 20 được dự đoán có hại/có thể gây bệnh. HFS, human splicing finder; (+)/(-), có/không ảnh hưởng đến vị trí ghép nối.

3.1.3. Khảo sát tần số alen của các biến thể gen *LRRK2* ở nhóm EOPD so với dữ liệu quần thể người Kinh, Hồ Chí Minh, Việt Nam (KHV) đã công bố trên cơ sở dữ liệu Ensembl

Dữ liệu quần thể KHV sử dụng trong nghiên cứu này là dữ liệu của 99 mẫu, có tỷ lệ giới tính là 46 nam (chiếm 46,46%) và 53 nữ (chiếm 53,54%), thuộc dự án 1000 genome giai đoạn 3. Tần số của 10/14 biến thể gen *LRRK2* ở các bệnh nhân EOPD cũng được báo cáo trong cơ sở dữ liệu quần thể người Việt Nam (KHV). Bốn biến thể hiếm gồm rs34594498 (c.1256C>T, p.A419V), rs772429087 (c.2264C>T, p.P755L), rs1207120333 (c.5171-10C>A) và rs66762941 (c.5317+68del) không được tìm thấy trong dữ liệu quần thể KHV. Phân tích thống kê cho thấy tần số của 4 biến thể phổ biến gồm rs2256408, rs7955902, rs11564148 và rs3761863 ở các bệnh nhân EOPD thấp hơn đáng kể so với quần thể KHV ($p < 0,01$). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa ở 6 biến thể còn lại (rs202157354, rs7955902, rs7308720, rs34410987, rs7133914, rs33949390 và rs34778348) giữa 2 nhóm nghiên cứu (Bảng 3).

Bảng 3. So sánh tần số của các biến thể gen *LRRK* ở các bệnh nhân EOPD và quần thể KHV

SNP (rsID)	Tần số alen		<i>p</i>
	EOPD (N=97)	KHV [#] (N=99)	
rs2256408	0,6701	1,0	< 0,00001*
rs202157354	0,0103	0,015	1*
rs7955902	0,2216	0,354	0,0039
rs34594498	0,0052	-	-
rs7308720	0,0464	0,066	0,4073
rs34410987	0,0052	0,01	1*
rs7133914	0,0567	0,066	0,7115
rs772429087	0,0052	-	-
rs33949390	0,0567	0,051	0,7853
rs11564148	0,1392	0,359	< 0,00001*
rs1207120333	0,0052	-	-
rs66762941	0,0412	-	-
rs34778348	0,0103	0,01	1*
rs3761863	0,3144	0,444	0,0080

[#]Dữ liệu trích xuất từ cơ sở dữ liệu Ensembl

* Kiểm định chính xác Fisher

“-” không có dữ liệu

3.2. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, các biến thể gen *LRRK2* nằm trong vùng mã hóa và một phần intron lân cận đã được xác định ở 97 bệnh nhân EOPD, ngoại trừ các biến thể liên quan đến số lượng bản sao do hạn chế của phương pháp. Kết quả phân tích dữ liệu hệ gen mã hóa cho thấy không bệnh nhân nào mang biến thể gây bệnh đã biết, tất cả đều được phân loại là lành tính trên cơ sở dữ liệu ClinVar hoặc theo ACMG (Bảng 2). Tuy vậy, các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra cả biến thể hiếm và biến thể phổ biến gen *LRRK2* đều có thể ảnh hưởng đến PD [15]. Một số biến thể liên quan PD đã được báo cáo ở một số quần thể khác [15] cũng được tìm thấy trên các bệnh nhân EOPD trong nghiên cứu của chúng tôi, bao gồm G2385R, R1628P, S1647T, A419V, R1398H, N551K.

Ba biến thể A419V (rs34594498), R1628P (rs33949390), G2385R (rs34778348) là những biến thể làm tăng nguy cơ dẫn đến PD được báo cáo nhiều nhất, đặc biệt trong quần thể người châu Á [22], [23]. Dữ liệu quần thể cho thấy các biến thể này hầu như chỉ xuất hiện ở người Đông Á và rất hiếm ở các quần thể người châu Âu, châu Mỹ, châu Phi và Nam Á (ensemble: rs34594498, rs33949390, rs34778348). Trong nghiên cứu của chúng tôi, R1628P là biến thể được tìm thấy nhiều nhất trong ba biến thể trên, xuất hiện ở 11/97 bệnh nhân EOPD, chiếm 11,3%, đều ở thể dị hợp tử (Bảng 1). Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu gần đây trên 83 bệnh nhân EOPD người Việt Nam (10,84%) do Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thực hiện ($p = 0,9158$) [17]. Phân tích thống kê không cho thấy sự khác biệt giữa nhóm EOPD trong nghiên cứu của chúng tôi với quần

thể người Kinh, Việt Nam ($p = 0,7853$) (Bảng 3). Tuy vậy, cần khảo sát biến thể này ở quy mô lớn hơn trên cả bệnh nhân và các mẫu đối chứng khỏe mạnh (đã loại trừ các bệnh lý thần kinh) để đánh giá chính xác mối tương quan đến PD trong quần thể người Việt Nam. Trong các nghiên cứu trước, mối liên hệ giữa biến thể R1628P đến nguy cơ PD được giải thích do sự thay thế arginine có tính phân cực bằng một proline trung tính, không phân cực tại vị trí bảo thủ 1628 có thể ảnh hưởng đến vùng COR (từ axit amin 1511 đến 1878), làm thay đổi cấu trúc thứ cấp và khả năng tương tác giữa các vùng ROC, COR và MAPK (protein kinase hoạt hóa bởi mitogen) của LRRK2 từ đó có thể dẫn đến tăng hoạt tính kinase của LRRK2 hoặc thúc đẩy stress oxy hóa và phản ứng viêm [22].

Trái với tỷ lệ phổ biến của biến thể R1628P, hai biến thể A419V và G2385R hiếm gặp hơn ở các bệnh nhân EOPD người Việt Nam. Trong nghiên cứu này, chỉ một bệnh nhân mang biến thể A419V và 2 bệnh nhân có biến thể G2385R. Nghiên cứu trước đây tại Việt Nam chưa từng ghi nhận cả hai biến thể này [16], [17]. Quần thể người gốc Hoa là quần thể được báo cáo với tỷ lệ biến thể A419V cao hơn cả, đặc biệt là ở Đài Loan [22], [24]. Một số nghiên cứu cho thấy A419V xuất hiện với tần suất cao hơn ở bệnh nhân Parkinson so với nhóm chứng, đặc biệt trong nhóm khởi phát sớm (EOPD) [22], [24], [25]. Tuy vậy, trong một nghiên cứu trên quần thể người gốc Hoa gồm Singapore và Trung Quốc lại chỉ ra biến thể A419V khá hiếm và không liên quan đến nguy cơ PD [26]. Bệnh nhân PKS28 trong nghiên cứu của chúng tôi là trường hợp người Việt Nam duy nhất được báo cáo mang biến thể A419V cho đến nay. Như vậy, mối liên hệ giữa biến thể A419V và nguy cơ PD có thể chỉ đặc hiệu đối với một số quần thể châu Á, và các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để củng cố những phát hiện này.

Biến thể G2385R đã được xác nhận là một yếu tố nguy cơ độc lập trong các trường hợp mắc PD trong các nghiên cứu trên quần thể người Đông Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc và Malaysia [22], [23], [27]-[29]. Biến thể này nằm trong vùng WD40 đầu C, có thể ảnh hưởng đến khả năng tương tác protein-protein và làm tăng sự hợp nhất của các túi synap, từ đó ảnh hưởng đến các con đường tín hiệu thần kinh [30]. Carrion và cộng sự [31] đã chỉ ra rằng biến thể G2385R hoạt động giống như một đột biến mất chức năng, khả năng tạo khung bị suy yếu dẫn đến quá trình vận chuyển túi bị nhiễu loạn. Ngoài ra, biến thể G2385R cũng được báo cáo liên quan đến sự hình thành stress oxy hóa trong tế bào thần kinh sản xuất dopamin, làm tăng khả năng tổn thương và gây chết tế bào [32]. Hai bệnh nhân được tìm thấy mang biến thể này trong nghiên cứu của chúng tôi là PKS70 và PKS77 đều đang ở giai đoạn bệnh nhẹ và trung bình. Tuy nhiên, bệnh nhân PKS70 còn biểu hiện thêm một số triệu chứng ngoài vận động như tăng tiết mồ hôi, táo bón, hạ huyết áp thể đứng và rối loạn chức năng sinh dục. Sự khác biệt về triệu chứng ngoài vận động giữa hai bệnh nhân có thể được giải thích một phần bởi quá trình diễn tiến của bệnh do thời gian mắc bệnh lâu hơn ở bệnh nhân PKS70 (17 năm so với 5 năm).

Ngoài những biến thể có thể làm tăng nguy cơ dẫn đến PD, chúng tôi cũng ghi nhận một haplotype bảo vệ (N551K-R1398H-K1423K) từng được mô tả là có khả năng giảm nguy cơ PD ở các quần thể người da trắng, người châu Á và Arab-Berber [33]. Nghiên cứu của Ross và cộng sự [22] đã chỉ ra biến thể N551K và R1398H giúp giảm 20% nguy cơ mắc PD [22]. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong các nghiên cứu khác cùng thời điểm hoặc sau đó tại Trung Quốc, Singapore, Đài Loan và Malaysia [27], [34], [35]. Sự hiện diện của haplotype này có thể giúp làm giảm hoạt động của enzym kinase trong LRRK2, trong đó R1398H nằm trong vùng ROC được dự đoán là biến thể có tác động rõ rệt nhất trong haplotype. Trong nghiên cứu này, 9 bệnh nhân EOPD người Việt Nam (PKS23, PKS28, PKS46, PKS59, PKS60, PKS62, PKS85, PKS100 và PKS103) được xác định mang kiểu gen bảo vệ N551K-R1398H-K1423K. Trong đó, 8 người khởi phát bệnh trước tuổi 40 (trừ bệnh nhân PKS85) và hầu hết không có triệu chứng ngoài vận động. Cho đến nay, đây là những trường hợp đầu tiên tại Việt Nam được báo cáo mang haplotype bảo vệ N551K-R1398H-K1423K. Bệnh nhân PKS28 là trường hợp duy nhất mang cả biến thể nguy cơ A419V và haplotype bảo vệ N551K-R1398H-K1423K. Do đó có thể cần xem xét lại tác động thực sự của biến thể A419V đến nguy cơ PD ở quần thể người Việt Nam. Bên cạnh các biến thể liên quan phổ biến đã được báo cáo trước đó ở quần thể người châu Á, nghiên cứu của chúng tôi đã xác định bốn

biến thể phổ biến khác có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm EOPD và KHV, bao gồm rs2256408, rs7955902, rs11564148 và rs3761863 với tần số thấp hơn trong nhóm EOPD khi so với quần thể KHV (Bảng 3).

Biến thể rs2256408 (R50H) là biến thể rất phổ biến, tần số alen biến đổi ở quần thể KHV là 100%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm EOPD là 67,01%. Điều này gợi ý đến vai trò bảo vệ tiềm năng hoặc cũng có thể chỉ là một đặc điểm di truyền đặc thù hơn là nguy cơ bệnh do sự phổ biến trong quần thể và hiện chưa có nghiên cứu nào mô tả chi tiết cũng như xác nhận vai trò bệnh học của rs2256408. Do đó, cần nghiên cứu thêm để xác định liệu đây là một yếu tố di truyền trung tính hay có liên quan đến nguy cơ bệnh sinh âm thầm. Biến thể rs7955902 (c.1102-10C>A) là biến thể nằm ở gần vị trí cắt nối trong intron 8, tuy nhiên không làm ảnh hưởng đến quá trình nối mRNA của *LRRK2*. Trong nghiên cứu này, tần số của rs7955902 ở nhóm bệnh thấp hơn đáng kể so với KHV (22,16% và 34,5%, $p = 0,0039$), cho thấy biến thể này không liên quan tăng nguy cơ PD, gợi ý khả năng có thể là một yếu tố điều biến nhẹ hoặc là một biến thể trung tính.

Biến thể rs11564148 (S1647T) và rs3761863 (M2397T) là hai biến thể được tìm thấy luôn đi kèm cùng với một trong hai biến thể R1628P hoặc G2385R trong nghiên cứu của chúng tôi. Phát hiện này tương đồng với nghiên cứu của Lin và cộng sự trên các bệnh nhân người Đài Loan [36], cho thấy sự hình thành các haplotype đặc trưng trong khu vực. Biến thể S1647T là một biến thể vẫn còn nhiều tranh cãi liên quan đến nguy cơ PD. Một số nghiên cứu tại Đài Loan, Singapore và vùng Nam Trung Quốc đã ghi nhận tần số biến thể S1647T được tìm thấy ở nhóm bệnh nhân cao hơn so với nhóm chứng [36], [37], trong khi, một vài nghiên cứu khác ở Trung Quốc và Nhật Bản lại không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa [22], [34], [38]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần số của biến thể S1647T trong nhóm EOPD (13,92%) thấp hơn một cách đáng kể so với quần thể KHV (35,9%) ($p < 0,00001$). Điều này gợi ý đây có thể là một biến thể bảo vệ tiềm năng trong quần thể Việt Nam và cần tập trung nghiên cứu thêm. Kết quả này góp phần bổ sung vào bằng chứng cho thấy tác động của S1647T có thể khác nhau tùy vào nền di truyền quần thể, và cần thêm các nghiên cứu chức năng để xác nhận vai trò cụ thể của biến thể này.

Biến thể M2397T nằm tại vùng WD40, đã được mô tả là không ảnh hưởng đến hoạt tính kinase, nhưng có thể làm giảm độ ổn định của protein, từ đó làm giảm hàm lượng *LRRK2* và gây tăng phản ứng viêm trong một số bệnh lý thần kinh [39], [40]. Một nghiên cứu ở Đài Loan đã chỉ ra đây là một yếu tố bảo vệ trong nguy cơ PD [35], tuy nhiên một số phân tích tổng hợp trên người Mỹ và châu Âu lại không tìm thấy mối liên hệ có ý nghĩa giữa biến thể này và PD [15], [41]. Trong nghiên cứu này, tần số của biến thể M2397T ở nhóm EOPD thấp hơn đáng kể so với KHV (31,44% và 44,4%, $p = 0,008$). Kết quả này cho thấy giả thuyết về tác động bảo vệ của biến thể này có thể đặc trưng tại Việt Nam và khu vực châu Á. Tuy nhiên, giả thuyết này cần tiếp tục được làm rõ hơn thông qua các phân tích di truyền và chức năng chuyên sâu, đặc biệt là tác động qua lại giữa kiểu di truyền liên kết của S1647T-M2397T tới R1628P hoặc G2385R.

4. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi có thể được xem là báo cáo đầy đủ nhất về các biến thể gen *LRRK2* ở các bệnh nhân PD Việt Nam nói chung và các bệnh nhân EOPD nói riêng. Không có biến thể nào là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến PD ở các bệnh nhân được khảo sát, thay vào đó, các biến thể làm tăng hoặc giảm nguy cơ PD phổ biến trong quần thể châu Á đã được xác định gồm G2385R, R1628P, S1647T, A419V, R1398H, N551K, M2397T. Các phát hiện từ nghiên cứu cung cấp thêm dữ liệu mới cho cơ sở dữ liệu biến thể di truyền của người Việt Nam và của bệnh Parkinson. Đặc biệt, đây là báo cáo đầu tiên ghi nhận sự hiện diện của biến thể A419V và kiểu gen bảo vệ N551K-R1398H-K1423K ở các bệnh nhân PD người Việt Nam. Tuy vậy, nghiên cứu vẫn cần được mở rộng thêm trên nhóm Parkinson khởi phát muộn cũng như nhóm chứng phù hợp để đánh giá cụ thể về tác động thực sự của các biến thể này trong quần thể người Việt Nam cũng như đưa ra yếu tố cảnh báo sớm ở nhóm bệnh này.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí của đề tài “Nghiên cứu đặc điểm di truyền của một số biến thể gen phổ biến ở các bệnh nhân Parkinson Việt Nam”, mã số NVCC40.03/25-25 và một phần thuộc đề tài “Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới trong sàng lọc bệnh Parkinson có yếu tố di truyền”, mã số KC.10.40/16-20.

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn sự tham gia của các bệnh nhân và hỗ trợ của các y bác sĩ thuộc khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân Y 103, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] L. V. Kalia and A. E. Lang, "Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 386, no. 9996, pp. 896-912, Aug. 29, 2015.
- [2] J. Jankovic and E. K. Tan, "Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment," *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 91, no. 8, pp. 795-808, Aug. 2020.
- [3] E. Tolosa, A. Garrido, S. W. Scholz, and W. Poewe, "Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease," *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 5, pp. 385-397, May 2021.
- [4] S. Y. Pang *et al.*, "The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease," *Transl Neurodegener*, vol. 8, 2019, Art. no. 23.
- [5] C. Blauwendraat, M. A. Nalls, and A. B. Singleton, "The genetic architecture of Parkinson's disease," *Lancet Neurol*, vol. 19, no. 2, pp. 170-178, Feb. 2020.
- [6] X. S. Zeng, W. S. Geng, J. J. Jia, L. Chen, and P. P. Zhang, "Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease," *Front Aging Neurosci*, vol. 10, 2018, Art. no. 109.
- [7] J. O. Day and S. Mullin, "The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice," *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 7, Jun. 30, 2021, Art. no. 1006.
- [8] A. Karimi-Moghadam, S. Charsouei, B. Bell, and M. R. Jabalameli, "Parkinson Disease from Mendelian Forms to Genetic Susceptibility: New Molecular Insights into the Neurodegeneration Process," *Cell Mol. Neurobiol*, vol. 38, no. 6, pp. 1153-1178, Aug. 2018.
- [9] I. F. Mata, W. J. Wedemeyer, M. J. Farrer, J. P. Taylor, and K. A. Gallo, "LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights," *Trends Neurosci*, vol. 29, no. 5, pp. 286-293, May 2006.
- [10] R. E. Drolet, J. M. Sanders, and J. T. Kern, "Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) cellular biology: a review of recent advances in identifying physiological substrates and cellular functions," *J. Neurogenet*, vol. 25, no. 4, pp. 140-151, Dec. 2011.
- [11] D. S. Williamson *et al.*, "Design of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Inhibitors Using a Crystallographic Surrogate Derived from Checkpoint Kinase 1 (CHK1)," *J. Med Chem*, vol. 60, no. 21, pp. 8945-8962, Nov. 9, 2017.
- [12] R. D. Mills, T. D. Mulhern, H. C. Cheng, and J. G. Culvenor, "Analysis of LRRK2 accessory repeat domains: prediction of repeat length, number and sites of Parkinson's disease mutations," *Biochem Soc. Trans.*, vol. 40, no. 5, pp. 1086-1089, Oct. 2012.
- [13] R. K. Lesniak, R. J. Nichols, M. Smith, and T. J. Montine, "Targeting LRRK2 mutations in Parkinson's disease," *Future Med Chem*, vol. 14, no. 16, pp. 1167-1170, Aug. 2022.
- [14] Q. Rui, H. Ni, D. Li, R. Gao, and G. Chen, "The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease," *Curr Neuroparmacol*, vol. 16, no. 9, pp. 1348-1357, 2018.
- [15] J. Lake *et al.*, "Coding and Noncoding Variation in LRRK2 and Parkinson's Disease Risk," *Mov. Disord*, vol. 37, no. 1, pp. 95-105, Jan 2022.
- [16] T. N. Nguyen *et al.*, "Identifying mutation in LRRK2 gene in Parkinson's patients," *Journal of Medical Research*, vol. 151, no. 3, pp. 18-25, 2022.
- [17] M. D. Do *et al.*, "Clinical and genetic analysis of Vietnamese patients diagnosed with early-onset Parkinson's disease," *Brain Behav*, vol. 13, no. 4, Apr. 2023, Art. no. e2950.
- [18] R. B. Postuma *et al.*, "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 12, pp. 1591-1601, Oct 2015.
- [19] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality," *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427-442, May 1967.
- [20] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan," *Mov. Disord.*, vol. 22, no. 1, pp. 41-47, Jan. 2007.

- [21] S. Richards *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.*, vol. 17, no. 5, pp. 405-424, May 2015.
- [22] O. A. Ross *et al.*, "Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study," *Lancet Neurol*, vol. 10, no. 10, pp. 898-908, Oct. 2011.
- [23] H. Pan *et al.*, "Genome-wide association study using whole-genome sequencing identifies risk loci for Parkinson's disease in Chinese population," *NPJ Parkinsons Dis.*, vol. 9, no. 1, Feb. 9, 2023, Art. no. 22.
- [24] K. Li *et al.*, "LRRK2 A419V variant is a risk factor for Parkinson's disease in Asian population," *Neurobiol Aging*, vol. 36, no. 10, pp. 2908 e11-15, Oct. 2015.
- [25] X. Guo, X. Li, X. Ge, and S. Tong, "Audiovisual congruency and incongruency effects on auditory intensity discrimination," *Neurosci Lett*, vol. 584, pp. 241-246, Jan. 1, 2015.
- [26] Y. R. Wu *et al.*, "LRRK2 A419V is not associated with Parkinson's disease in different Chinese populations," *PLoS One*, vol. 7, no. 7, 2012, Art. no. e36123.
- [27] A. A. Gopalai *et al.*, "LRRK2 N551K and R1398H variants are protective in Malays and Chinese in Malaysia: A case-control association study for Parkinson's disease," *Mol. Genet Genomic Med.*, vol. 7, no. 11, Nov. 2019, Art. no. e604.
- [28] C. P. Zabetian *et al.*, "LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 24, no. 7, pp. 1034-1041, May 15, 2009.
- [29] J. M. Kim *et al.*, "The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 16, no. 2, pp. 85-88, Feb. 2010.
- [30] G. Piccoli *et al.*, "Leucine-rich repeat kinase 2 binds to neuronal vesicles through protein interactions mediated by its C-terminal WD40 domain," *Mol. Cell Biol.*, vol. 34, no. 12, pp. 2147-2161, Jun. 2014.
- [31] M. D. P. Carrion *et al.*, "The LRRK2 G2385R variant is a partial loss-of-function mutation that affects synaptic vesicle trafficking through altered protein interactions," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, Jul. 14, 2017, Art. no. 5377.
- [32] P. Wong, W. Y. Ho, Y. C. Yen, E. Sanford, and S. C. Ling, "The vulnerability of motor and frontal cortex-dependent behaviors in mice expressing ALS-linked mutation in TDP-43," *Neurobiol Aging*, vol. 92, pp. 43-60, Aug. 2020.
- [33] C. Paisan-Ruiz *et al.*, "Testing association between LRRK2 and Parkinson's disease and investigating linkage disequilibrium," *J. Med. Genet.*, vol. 43, no. 2, Feb. 2006, Art. no. e9.
- [34] E. K. Tan *et al.*, "Multiple LRRK2 variants modulate risk of Parkinson disease: a Chinese multicenter study," *Hum Mutat*, vol. 31, no. 5, pp. 561-568, May 2010.
- [35] Y. R. Wu *et al.*, "Genetic variants of LRRK2 in Taiwanese Parkinson's disease," *PLoS One*, vol. 8, no. 12, 2013, Art. no. e82001.
- [36] C. H. Lin, R. M. Wu, C. H. Tai, M. L. Chen, and F. C. Hu, "Lrrk2 S1647T and BDNF V66M interact with environmental factors to increase risk of Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 17, no. 2, pp. 84-88, Feb. 2011.
- [37] Y. Zheng *et al.*, "Confirmation of LRRK2 S1647T variant as a risk factor for Parkinson's disease in southern China," *Eur. J. Neurol*, vol. 18, no. 3, pp. 538-540, Mar. 2011.
- [38] L. Shu, Y. Zhang, Q. Sun, H. Pan, and B. Tang, "A Comprehensive Analysis of Population Differences in LRRK2 Variant Distribution in Parkinson's Disease," *Front Aging Neurosci*, vol. 11, 2019, Art. no. 13.
- [39] T. Ikezu, L. Koro, B. Wolozin, F. A. Farraye, A. J. Strongosky, and Z. K. Wszolek, "Crohn's and Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Mutations Alter Type II Interferon Responses in Human CD14(+) Blood Monocytes Ex Vivo," *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 15, no. 4, pp. 794-800, Dec. 2020.
- [40] V. M. Fava *et al.*, "A Missense LRRK2 Variant Is a Risk Factor for Excessive Inflammatory Responses in Leprosy," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, no. 2, Feb. 2016, Art. no. e0004412.
- [41] M. G. Heckman *et al.*, "LRRK2 exonic variants and risk of multiple system atrophy," *Neurology*, vol. 83, no. 24, pp. 2256-2261, Dec. 9, 2014.