

BÀI TỔNG QUAN

BỆNH PARKINSON: MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ, DI TRUYỀN VÀ CƠ CHẾ SINH BỆNH

Đỗ Mạnh Hưng, Nguyễn Hải Hà, Nguyễn Đăng Tôn✉

Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: dtnguyen@igr.ac.vn

Ngày nhận bài: 31.8.2020

Ngày nhận đăng: 20.12.2020

TÓM TẮT

Parkinson (PD) là một trong hai bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh phổ biến và phức tạp nhất ở người đặc trưng bởi các triệu chứng rối loạn vận động như run, đơ cứng, di chuyển chậm chạp và cả không vận động như mất ngủ, táo bón, lo lắng, trầm cảm và mệt mỏi. Cho đến nay, việc chẩn đoán PD vẫn chủ yếu dựa trên các triệu chứng lâm sàng với các đặc điểm vận động là chính và điều này hạn chế khả năng phát hiện sớm bệnh. PD thường xảy ra ở người trên 60 tuổi, tuy nhiên có khoảng 5–10% số bệnh nhân phát bệnh khi chưa đến 50 tuổi gọi là PD khởi phát sớm. Sự phát triển nhanh chóng của các nghiên cứu di truyền và định hướng ứng dụng trong xét nghiệm có thể giúp chẩn đoán sớm PD trong tương lai, đặc biệt với dạng Parkinson khởi phát sớm. Các nghiên cứu đã chỉ ra một số cơ chế có liên quan đến quá trình bệnh sinh của PD, trong đó sự kết tụ α -synuclein được cho là cơ chế trung tâm của sự phát sinh bệnh. Ngoài ra, nhiều quá trình khác như sự thanh thải protein bất thường, rối loạn chức năng ty thể và viêm thần kinh cũng đóng vai trò quan trọng trong sự khởi phát và tiến triển của PD. Ở Việt Nam, tuy có nhiều bệnh nhân Parkinson nhưng các nghiên cứu cho đến nay chủ yếu là về các khía cạnh bệnh học lâm sàng. Cùng với sự già hóa của dân số, tỷ lệ mắc PD cũng sẽ tăng lên đáng kể, điều này làm gia tăng tính cấp bách đối với việc tìm kiếm các phương pháp giúp chẩn đoán sớm cũng như cải thiện khả năng điều trị căn bệnh này.

Từ khóa: Bệnh Parkinson, đặc điểm bệnh lý, đặc điểm di truyền, cơ chế sinh bệnh

GIỚI THIỆU CHUNG VỀ BỆNH PARKINSON

Bệnh Parkinson (Parkinson's disease - PD) là rối loạn thoái hóa thần kinh phổ biến thứ 2 sau Alzheimer (Katila *et al.*, 2020). PD ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng thực hiện các vận động hàng ngày, việc tự chăm sóc bản thân, làm giảm dần chất lượng cuộc sống và gây tử vong đối với người bệnh. Đã hơn 200 năm kể từ khi được mô tả lần đầu bởi bác sĩ người Anh, James Parkinson (Parkinson 1817), đến nay chúng ta vẫn chưa có một phương thuốc hay liệu pháp hiệu quả để điều trị căn bệnh này. Theo ước

tính, hiện có khoảng 1 triệu người Mỹ và hơn 10 triệu người trên toàn thế giới đang phải sống chung với PD (David *et al.*, 2019).

Đặc điểm của bệnh Parkinson

PD được biết đến như một bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển mạn tính với tỷ lệ mắc khoảng 1% ở những người độ tuổi 65 và tăng lên gần 5% với những người trên 85 tuổi (Van Den Eeden *et al.*, 2003; de Lau *et al.*, 2006). Độ tuổi trung bình được chẩn đoán của bệnh nhân Parkinson là khoảng từ 60–70 tuổi, nhưng do bản chất phát triển chậm và che dấu triệu chứng, PD thực tế có thể đã bắt đầu từ nhiều năm trước

khi được chính thức được phát hiện (Hawkes, 2008). PD có thể được phát hiện ở bất kỳ tuổi nào, ước tính có khoảng 5–10% số trường hợp được phát hiện ở những người dưới 50 tuổi (Van Den Eeden *et al.*, 2003). Bên cạnh tuổi tác, một số nghiên cứu đã tìm thấy bằng chứng về ảnh hưởng của giới đến tỷ lệ mắc PD. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn ở nữ giới đến 3 lần, có thể là do ảnh hưởng của estrogen đối với các tế bào thần kinh truyền dẫn và các con đường tín hiệu trong não (Schrag *et al.*, 2000).

Trước đây, PD được phát hiện dựa vào sự biểu hiện suy giảm chức năng vận động, ban đầu là bất đối xứng (một bên), sau đó các biểu hiện lan tỏa ra cả hai bên (Jankovic, 2008). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã xác nhận PD là một rối loạn phức tạp gồm hàng loạt các đặc điểm liên quan đến vận động (Motor Symptom-MS) và không vận động (Non-Motor Symptom-NMS) với mức độ biểu hiện của từng đặc điểm thường khác nhau giữa các bệnh nhân. Các MS chính bao gồm: run khi nghỉ, đơ cứng, vận động chậm, mất thăng bằng, rối loạn biểu cảm, rối loạn cử động mắt, trong khi các NMS chính bao

gồm: suy giảm khứu giác, rối loạn cảm giác, trầm cảm, táo bón, sa sút trí tuệ, rối loạn giấc ngủ (Balestrino *et al.*, 2020) (bảng 1). Các biểu hiện của MS trong PD được cho là do sự mất các tế bào truyền dẫn thần kinh dopamine (DA) trong chất tối (substantia nigra - SN) và sự rối loạn chức năng của hạch nền với một nhóm các nhân tố tham gia vào việc khởi động cũng như thực hiện các vận động của cơ thể (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009). Điều này đã được chứng minh trên thực tế khi các bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp thay thế dopamine có sự đáp ứng tốt cũng như thuyên giảm các triệu chứng vận động. Từ khi được giới thiệu vào cuối những năm 1960 (Fahn 2003), phương pháp này đã trở thành liệu pháp trụ cột trong điều trị PD. Với những trường hợp bệnh nặng, việc tác động trực tiếp vào hoạt động của hạch nền thông qua việc cấy ghép tác nhân kích hoạt sâu trong não cũng có thể có hiệu quả. Tuy các phương pháp trị liệu PD sẵn có cho hiệu quả cả trong trì hoãn khuyết tật và kéo dài tuổi thọ, nhưng chưa có phương thức nào được chứng minh là làm thay đổi đáng kể quá trình thoái hóa thần kinh của bệnh.

Bảng 1. Các đặc điểm vận động và không vận động của PD.

Triệu chứng vận động	Triệu chứng không vận động
Run	Suy giảm khứu giác
Đơ cứng	Rối loạn cảm giác
Vận động chậm/liệt cơ tạm thời/giảm chức năng vận động	Các triệu chứng tâm thần: trầm cảm, lo lắng, ảo giác, lãnh đạm, rối loạn tâm thần
Mất thăng bằng	Sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức
Bất thường về tư thế	Rối loạn đường sinh dục, tiết niệu
Rối loạn dáng đi	Táo bón
Rối loạn vận động mắt	Rối loạn hoạt động dạ dày, khó tiêu
Rối loạn biểu cảm mặt	Rối loạn giấc ngủ
Rối loạn chữ viết	Bất thường về huyết áp và tim mạch

Chẩn đoán bệnh Parkinson

Cho đến nay, PD thường được chẩn đoán dựa trên các triệu chứng lâm sàng, các bác sĩ sẽ tìm hiểu xem liệu bệnh nhân có biểu hiện các

đặc điểm của bệnh hay không dựa trên việc quan sát, lấy thông tin từ người bệnh và tiến hành một số kiểm tra thần kinh. Trong những trường hợp cụ thể, các bác sĩ có thể sử dụng thêm một số chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm di

truyền hay làm các xét nghiệm máu và dịch não tủy (David *et al.*, 2019). Theo tiêu chí lâm sàng, một người bị mắc PD khi họ có biểu hiện của sự vận động chậm chạp (bradykinesia) kết hợp với ít nhất một trong các triệu chứng vận động chính khác của PD (như đơ cứng hoặc run khi nghỉ) có tác dụng bổ sung cũng như giảm sai sót trong việc chẩn đoán (Gibb *et al.*, 1988; Kalia *et al.*, 2015). Ngoài ra, việc xem xét biểu hiện của các triệu chứng không vận động cũng có thể giúp các bác sĩ khẳng định chắc chắn hơn cho các kết quả chẩn đoán PD. Theo kết quả của một nghiên cứu theo dõi bệnh nhân trong thời gian dài cho thấy, có sự xuất hiện của chứng mất trí nhớ 83%, ảo giác 74%, hạ huyết áp 48%, táo bón 40% và không tự chủ tiết niệu 74% ở các bệnh nhân PD sống sót trên 20 năm kể từ khi được chẩn đoán (Hely *et al.*, 2008).

Chẩn đoán hình ảnh: Việc hiển thị hóa sự suy giảm dopamine ở bệnh nhân PD giai đoạn đầu bằng cách đánh dấu ¹⁸F L-DOPA và PET (Positron emission tomography) là một bước đột phá trong kỹ thuật hiển thị hình ảnh thần kinh phân tử vào đầu những năm 1980 (Garnett *et al.*, 1983). Kể từ đó, lĩnh vực hình ảnh hóa thần kinh đã chứng kiến những tiến bộ mạnh mẽ và ngày càng phù hợp hơn với PD (Stoessl *et al.*, 2014). Ví dụ, kỹ thuật phát xạ photon đơn lẻ ¹²³I-ioflupane CT (Single-Photon emission CT - SPECT) (hay DaTscan (GE Healthcare)) đã

được chấp thuận để áp dụng trên lâm sàng và có thể dùng để phân biệt giữa PD và các bệnh biểu hiện lâm sàng gần giống nhưng không có sự rối loạn chức năng chất tối (Stoessl *et al.*, 2014). MRI (Magnetic resonance imaging) cấu trúc giúp nhận diện các đặc điểm của hội chứng Parkinson và nhiều kỹ thuật MRI khác có thể xác định những thay đổi cấu trúc cụ thể trong hạch cơ bản và các cấu trúc khác nhau liên quan đến những hội chứng Parkinson không điển hình (Mahlknecht *et al.*, 2010).

Chẩn đoán di truyền: Danh sách các đột biến liên quan đến PD vẫn tiếp tục gia tăng cùng với số lượng các gen liên quan đến các kiểu hình phức tạp bao gồm cả hội chứng Parkinson và các gen đã được xác định trong locus PARK (bảng 2). Một số gen khác (bao gồm *GBA*, *GCHI*, *ADHIC*, *TBP*, *ATXN2*, *MAPT* và *GLUD2*) đã được xác định là nguyên nhân góp phần làm tăng nguy cơ ở những trường hợp bệnh riêng lẻ, trong đó, phổ biến và quan trọng nhất là các đột biến dị hợp tử trên gen *GBA*. Các phân tích tổng thể với các tập hợp dữ liệu lớn từ GWAS (Genome-Wide Association Studies) cũng đã nhận diện và khẳng định nhiều biến thể nhạy cảm có nguy cơ thấp ở các locus khác của PD. Những biến dị di truyền này có khả năng là để bổ sung di truyền, chúng có tác dụng nhỏ nhưng hoạt động như những chất xúc tác cần thiết (Lill, 2016; Marras *et al.*, 2016).

Bảng 2. Một số biến dị di truyền liên quan đến PD.

Locus	Tên	Vị trí	Gene	Dấu hiệu lâm sàng
PD do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường				
<i>PARK1</i> hay <i>PARK4</i>	<i>PARK-SNCA</i>	4q22.1	<i>SNCA</i>	Các đột biến mất (<i>PARK1</i>) gây ra kiểu hình PD cổ điển. Sự sao chép hoặc nhân ba của gen này (<i>PARK4</i>) gây ra bệnh Parkinson khởi phát sớm với chứng mất trí nhớ.
<i>PARK8</i>	<i>PARK-LRRK2</i>	12q12	<i>LRRK2</i>	Dạng PD cổ điển. Các biến thể trong <i>LRRK2</i> bao gồm các biến thể có tính rủi ro cao và các đột biến gây bệnh.
<i>PARK17</i>	<i>PARK-VPS35</i>	16q11.2	<i>VPS35</i>	Dạng PD cổ điển
PD khởi phát sớm (di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường)				
<i>PARK2</i>	<i>PARK-Parkin</i>	6q26	<i>PARK2</i>	Thường xuất hiện dưới dạng trương lực

<i>PARK6</i>	<i>PARK-PINK1</i>	1p36.12	<i>PINK1</i>	Cơ chi dưới
<i>PARK7</i>	<i>PARK-DJ1</i>	1p36.23	<i>PARK7</i>	Thường xuất hiện các đặc điểm tâm thần
<i>PARK19B</i>	<i>PARK-DNAJC6</i>	1p31.3	<i>DNAJC6</i>	Bệnh Parkinson khởi phát sớm
<hr/>				
Các dạng di truyền phức tạp (di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường)				
<i>PARK9</i>	<i>PARK-ATP13A2</i>	1p36.13	<i>ATP13A2</i>	Hội chứng Parkinson khởi phát sớm với kiểu hình phức tạp (ví dụ, loạn trương lực cơ và rối loạn chức năng nhận thức)
<i>PARK14</i>	<i>PARK-PLA2G6</i>	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	PLAN (hoặc NBIA2) được đặc trưng bởi kiểu hình lâm sàng phức tạp, không bao gồm hội chứng Parkinson trong hầu hết các trường hợp
<i>PARK15</i>	<i>PARK-FBX07</i>	22q12.3	<i>FBX07</i>	Hội chứng Parkinson khởi phát sớm với một kiểu hình phức tạp (ví dụ, mất ổn định tự thể, múa giật và loạn trương lực cơ)
<i>PARK19A</i>	<i>PARK-DNAJC6</i>	1p31.3	<i>DNAJC6</i>	Hội chứng Parkinson khởi phát ở tuổi vị thành niên đôi khi có liên quan đến sự chậm phát triển tâm thần và co giật
<i>PARK20</i>	<i>PARK-SYNJ1</i>	21q22.11	<i>SYNJ1</i>	Các bệnh nhân có thể bị co giật, suy giảm nhận thức, vận động mất bất thường và loạn trương lực cơ
<i>PARK23</i>	Chưa định danh	15q22.2	<i>VPS13C</i>	Hội chứng Parkinson khởi phát sớm liên quan đến sự suy giảm nhận thức dẫn đến mất trí nhớ và mất tự chủ.

(Nguồn: Deng *et al.*, 2018)

Các xét nghiệm máu và dịch não tủy: Mặc dù đã có những nghiên cứu đánh giá về các mức độ biểu hiện khác biệt của nhiều protein khác nhau, nổi bật nhất là mức độ biểu hiện của α -synuclein trong dịch não tủy (cerebrospinal fluid-CSF) của bệnh nhân PD so với nhóm đối chứng, tuy nhiên độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của phương pháp này vẫn chưa đạt được mức tối ưu và hiện không có xét nghiệm chẩn đoán nào dựa trên CSF hữu ích về mặt lâm sàng cho PD. Điều này cũng đúng đối với các marker trong máu dù có đã có những mô tả về mối liên hệ của các thông số huyết thanh hoặc huyết tương khác nhau với sự tiến triển của PD (Swanson *et al.*, 2015).

BỆNH PARKINSON KHỞI PHÁT SỚM VÀ CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA PD

Bệnh Parkinson khởi phát sớm

PD khởi phát sớm EOPD (Early-onset

Parkinson disease) là nhóm bệnh PD rất được quan tâm. Khả năng người nhà của bệnh nhân EOPD bị ảnh hưởng bởi PD cao hơn nhiều so với LOPD (Schrag *et al.*, 1998); Các bằng chứng hiện có cho thấy các thành phần di truyền đóng một vai trò rất lớn đối với nguồn gốc phát sinh của EOPD (Tanner *et al.*, 1999). Ngoài ra, EOPD ảnh hưởng trực tiếp đến những người đang trong độ tuổi lao động và thường mang lại gánh nặng kinh tế xã hội lớn hơn khi so sánh với nhóm bệnh khởi phát muộn LOPD (Late-onset Parkinson disease) (Mehanna *et al.*, 2019). Các đặc điểm lâm sàng của EOPD nói chung tương tự như LOPD nhưng có xu hướng tiến triển bệnh chậm hơn (Alves *et al.*, 2005), và không liên quan nhiều đến suy giảm nhận thức lớn như LOPD, ít nhất là khi bệnh nhân còn trẻ (Schrag *et al.*, 1998). Ngược lại, nhiều bệnh nhân EOPD có sự xuất hiện các biến chứng vận động sớm hơn, chẳng hạn như rối loạn vận động, loạn trương lực cơ, và rung cơ; rối loạn

vận động có thể trở nặng dẫn đến các tình trạng khó lường và nghiêm trọng thậm chí tàn phế (Kostic *et al.*, 1991; Schrag *et al.*, 1998). Mặc dù có quá trình tiến triển của các đặc điểm vận động chậm hơn và sự xuất hiện của suy giảm nhận thức muộn hơn, tỷ lệ tử vong ở EOPD ít nhất gấp hai lần trung bình của PD thông thường (Schrag *et al.*, 1998) và tỷ lệ này còn cao hơn khi so sánh với LOPD (Gibb *et al.*, 1988). Thời gian sống thêm trung bình ở bệnh nhân EOPD là khoảng 20 năm với sự thay đổi lớn từ 10 năm đến 40 năm (Schrag *et al.*, 1998).

Cơ sở di truyền của PD

Những nghiên cứu ban đầu về các cặp sinh đôi và việc phát hiện một số gia đình có biểu hiện kiểu di truyền theo Mendel đã đưa ra những bằng chứng về nguyên nhân di truyền của PD, đỉnh điểm là việc tìm ra gen đầu tiên liên quan đến PD, α -synuclein (SNCA) vào năm 1997 (Polymeropoulos *et al.*, 1997). Một năm sau đó, đột biến trên *Parkin* (PRKN hay PARK2), liên kết với dạng lặn trên nhiễm sắc thể thường tiếp tục được xác định. Với sự tiến bộ của các kỹ thuật di truyền và các nghiên cứu quần thể, hơn 20 dạng đơn gen của PD đã được mô tả và hơn 100 locus đã được xác định là yếu tố nguy cơ đối với PD (Nalls *et al.*, 2019; Balestrino *et al.*, 2020). Bên cạnh đó, có một sự gia tăng nhanh chóng danh sách các đột biến liên quan đến bệnh EOPD. Theo ước tính, hơn 50% số trường hợp EOPD và khoảng 2-3% số trường hợp LOPD có liên quan đến di truyền. Việc phát hiện các đột biến gen liên quan đến EOPD có tính chất gia đình đã xác nhận vai trò quan trọng của chúng trong quá trình phát triển PD và giúp chúng ta hiểu cơ chế bệnh sinh phân tử của PD một cách dễ dàng hơn (Zeng *et al.*, 2018). Sau đây, bài viết mô tả một số gen được quan tâm nhất liên quan đến di truyền bệnh sinh của PD.

SNCA

Mặc dù các đột biến trên SNCA không phải là nguyên nhân phổ biến dẫn đến PD, nhưng α -synuclein đã được xác nhận rõ ràng là có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của PD (Singleton *et al.*, 2003; Giguere *et al.*, 2018;

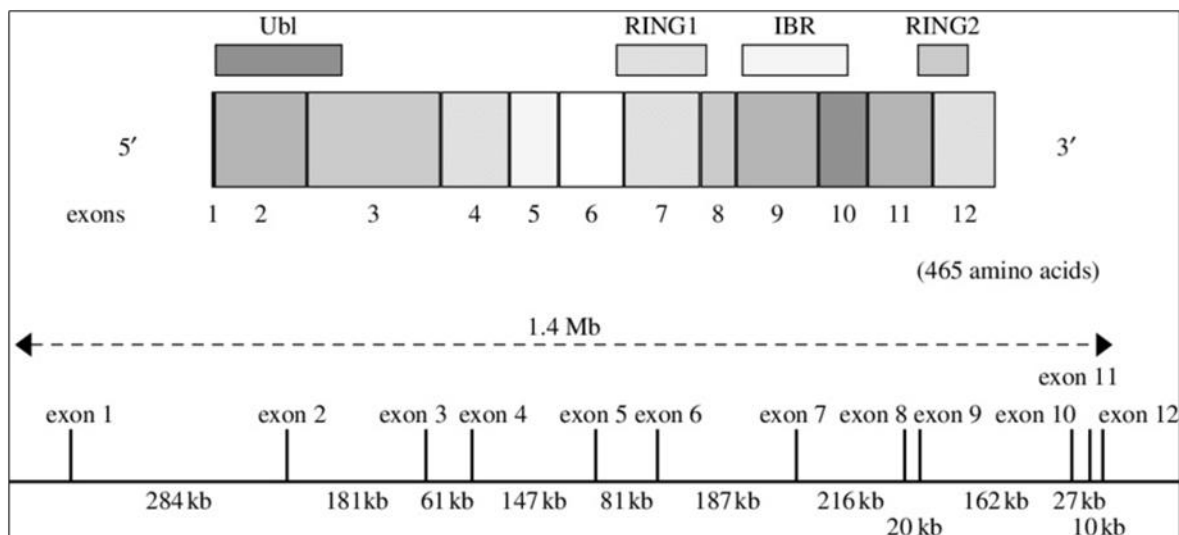
Kalia 2019). Là một protein nhỏ, α -synuclein (140 amino acid) tham gia điều hòa hoạt động của các túi sinh học và có liên quan đến việc giải phóng chất dẫn truyền thần kinh. Sự biểu hiện quá mức của α -synuclein ở chuột chuyển gen có thể gây suy giảm hoạt động đáp ứng với levodopa và thoái hóa chất đen. Ngoài ra, protein này cũng thể hiện độc tính trong các trường hợp dư thừa, bị đột biến hoặc bị biến đổi bởi dopamine. Điều quan trọng là, α -synuclein là thành phần chính của thể Lewy và tế bào thần kinh thể Lewy - dấu hiệu bệnh sinh chính của PD. Cho dù hiếm khi các đột biến xảy ra trên SNCA, việc phát hiện các đột biến trên gen cung cấp những hiểu biết đáng kể về cơ chế bệnh sinh liên quan đến protein SNCA và giải thích cho việc các biến thể đa hình trên SNCA làm tăng nguy cơ ở các trường hợp PD đơn lẻ.

Đột biến (A53T) trong protein α -synuclein mã hóa bởi gen SNCA là trường hợp đầu tiên được xác định là nguyên nhân gây ra dạng PD có tính chất di truyền (Polymeropoulos *et al.*, 1997). Ngay sau đó, một loạt đột biến điểm bao gồm A30P, E46K, H50Q, G51D và A53E, cũng được xác định. PD liên kết với SNCA thường khởi phát sớm và tiến triển nhanh chóng. α -synuclein là thành phần chính trong thể Lewy và hầu hết được phosphoryl hóa ở Ser129 của α -synuclein, tạo điều kiện cho tế bào thần kinh hấp thu sợi α -synuclein và làm trầm trọng thêm sự tiến triển bệnh lý của PD (Karampetsou *et al.*, 2017). Một nghiên cứu gần đây đã khám phá cấu trúc trung tâm gây độc của α -synuclein bằng cách sử dụng nhiễu xạ điện tử vi mô (Rodriguez *et al.*, 2015). Các biến thể α -synuclein tạo thành oligome độc hơn so với biến thể tạo thành sợi, do đó, biến thể gây ra sự mất mát nghiêm trọng hơn ở các tế bào thần kinh dopaminergic trong chất nền (SNc) (Winner *et al.*, 2011). Liều lượng của SNCA cũng là một nguyên nhân dẫn đến PD (Ross *et al.*, 2008). Sự nhân đôi của gen SNCA đã kích hoạt phản ứng giãn xoắn protein trong tế bào gốc đa năng (iPSCs) được tạo ra từ một bệnh nhân PD (Heman-Ackah *et al.*, 2017).

Các đột biến của SNCA gây độc cho tế bào thần kinh dopaminergic vì chúng làm thay đổi

một loạt các chương trình tín hiệu nội bào. Đột biến *SNCA* A53T có thể ngăn chặn quá trình autophagy trong não của chuột chuyển gen ở giai đoạn đầu và dẫn đến bệnh rối loạn synuclein (Pupyshev *et al.*, 2018). A53T cũng gây ra rối loạn chức năng ty thể và mạng lưới nội chất theo con đường chết tế bào do stress trong tế bào PC12 (Smith *et al.*, 2005). Sự phân cắt protein của tế bào biểu mô bị suy giảm đáng kể do biểu hiện quá mức của α -synuclein đột biến trong tế bào dopaminergic, chẳng hạn như SH-SY5Y và PC12 (Zondler *et al.*, 2017). Nhóm nghiên cứu của Matsumoto (Matsumoto *et al.*, 2017) đã báo cáo rằng các

túi ngoại bào có nguồn gốc từ hồng cầu chứa α -synuclein có thể truyền qua hàng rào máu não; đây có thể là một cơ chế mới mà não và vùng ngoại vi giao tiếp trong suốt quá trình khởi tạo và phát triển PD. Protein α -synuclein liên kết đặc biệt với các thụ thể TrkB và ức chế con đường tín hiệu BDNF / TrkB, dẫn đến cái chết của các tế bào thần kinh dopaminergic (Kang *et al.*, 2017). Một đột biến khác A30P có thể thúc đẩy sự thoái hóa thần kinh của tế bào thần kinh dopaminergic thông qua việc kích hoạt microglia và điều chỉnh sự biểu hiện của PHOX và Mac-1 (Zhang *et al.*, 2007).



Hình 1. Sơ đồ gen *Parkin*. *Parkin* có chiều dài 1.38 Mb với vùng mã hóa gồm 12 exon mã hóa cho protein 564 axit amin gồm; đoạn đầu tiên trên trình tự axit amin là miền giống ubiquitin được biểu thị là 'Ubl', và ở phía cuối, hai miền liên kết với kẽm RING là 'RING1' và 'RING2' được ngăn cách ở giữa bởi trình tự IBR (In Between RING) (Mizuno *et al.*, 2008).

Parkin (*PARK2*)

Sau khi lập bản đồ liên kết di truyền trên nhiễm sắc thể số 6 (tại vị trí 6q25.2-q27) ở một nhóm gia đình người Nhật, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra sự mất đoạn trong một gen từ vùng này là nguyên nhân gây ra PD, gen này sau đó được xác định và đặt tên là *PARK2* (hay *Parkin*) (Kitada *et al.*, 1998; Singleton *et al.*, 2011). *Parkin* là một gen lớn với chiều dài khoảng 1,38 Mb trên nhiễm sắc thể số 6 gồm có

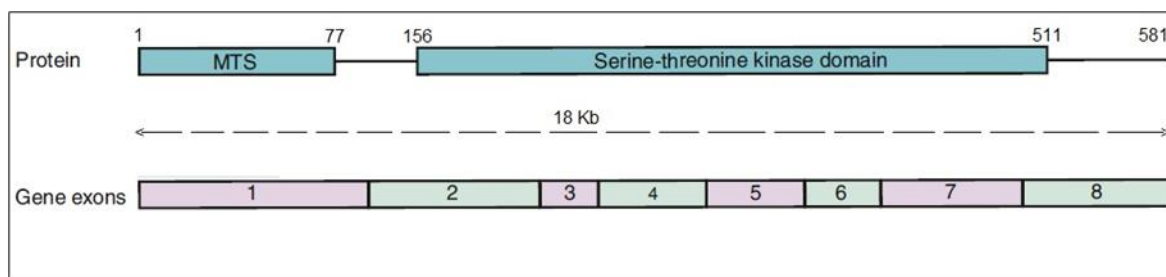
12 exon mã hóa cho một protein có 465 amino acid tên là Parkin (hình 1). Kể từ khám phá ban đầu này, các trường hợp biến thể liên quan đến Parkinson đã lần lượt được phát hiện trên tất cả các exon của *Parkin* (Cruts *et al.*, 2012), cho thấy rõ ràng rằng việc mất chức năng Parkin là nguyên nhân gây ra PD.

Các biến thể trên gen *Parkin* là nguyên nhân hàng đầu gây ra EOPD. Nhóm nghiên cứu của Lucking đã chỉ ra rằng, tần số đột biến trên gen

Parkin càng cao thì thời điểm khởi phát PD càng sớm (Lucking *et al.*, 2000). Đặc biệt, đối với những trường hợp khởi phát trước 20 tuổi, có đến 80% số bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử lặn hoặc dạng dị hợp tử kết hợp (compound heterozygote) trên gen Parkin (Mata *et al.*, 2004). Rõ ràng là đột biến ở Parkin có liên quan đến sự phát triển sớm của các triệu chứng vận động như tăng phản xạ, vận động chậm, loạn trương lực, run, đáp ứng tốt với liều thấp của L-DOPA lúc khởi phát, và sau đó là rối loạn vận động do L-DOPA, cũng như chậm tiến triển của các triệu chứng tâm thần (Lohmann *et al.*, 2003). Về mặt chức năng, Parkin được coi là thành viên của phức hợp E3 ubiquitin multiprotein ligase cần thiết cho sự gắn kết cộng hóa trị của các phân tử ubiquitin hoạt hóa để gắn với cơ chất (Shimura *et al.*, 2000). Quá trình này được thực hiện bởi một chuỗi phản ứng gồm ba nhóm enzyme, bao gồm E1 ubiquitin-activating enzyme (UbA1), E2 ubiquitin-conjugating enzymes (UbCH7) và Parkin E3 ubiquitin ligase (Pao *et al.*, 2016). Sự ubiquitin hóa qua trung gian Parkin có một số chức năng quan trọng, như sự phân hủy các protein bị hỏng hoặc hình thành cấu trúc không đúng (Tanaka *et al.*, 2004). Ngoài ra, Parkin cũng tham gia kiểm soát chất lượng ty thể thông qua quá trình phân hủy phụ thuộc lysosome để loại bỏ các ty thể bị mất chức năng (Ryan *et al.*, 2015). Cho đến nay, nhiều loại đột biến khác nhau đã được xác định trên gen Parkin. Điều thú vị là, phần lớn các bệnh nhân mang đột biến trên gen Parkin đều có dạng sắp xếp lại exon ở dạng dị hợp tử (Stenson *et al.*, 2017). Các đột biến trên gen Parkin có liên quan đáng kể đến sự thoái hóa của các tế bào truyền dẫn thần kinh trong chất đen của não (substantia nigra) (Hristova *et al.*, 2009). Sự có mặt của các thể vùi protein trong thể Lewy ở bệnh nhân Parkinson dẫn đến giả thuyết cho rằng các đột biến trên gen Parkin là nguyên nhân gây ra sự bất hoạt hoạt tính E3 ubiquitin ligase của Parkin, làm giảm quá trình loại bỏ các protein bị hỏng chức năng, các tế bào thần kinh bị chết (Shimura *et al.*, 2000).

Các đột biến trên gen Parkin cũng làm giảm khả năng loại bỏ các ty thể không hoạt động (Pickrell *et al.*, 2015).

Các nghiên cứu kiểm tra tế bào cũng phát hiện ra các biến thể liên quan PD ảnh hưởng đến protein Parkin. Trong các tế bào HeLa, Parkin ngoại sinh chuyển vị trí từ tế bào sang ty thể trong vòng vài giờ sau khi khử cực màng ty thể bằng protonophore CCCP. Nếu thời gian khử cực với CCCP kéo dài đến một ngày, thì ty thể sẽ bị loại bỏ khỏi tế bào theo cách phụ thuộc vào Parkin. Cơ chế này cũng được quan sát thấy trong các tế bào bị biến đổi, và có thể được sử dụng để đo lường tác động của các đột biến sai lệch trong Parkin. Ít nhất hai nhóm đã sử dụng việc thu nạp Parkin hoặc thanh thải ty thể để kiểm tra tác động của một loạt các đột biến Parkin (Narendra *et al.*, 2010). Cả hai nghiên cứu đều phát hiện ra rằng các đột biến của dư lượng cysteine quan trọng đối với liên kết kẽm trong miền RING làm gián đoạn khả năng hòa tan của protein (Hristova *et al.*, 2009) dẫn đến bất hoạt protein trong cả hai thử nghiệm (Narendra *et al.*, 2010). Nhóm nghiên cứu của Geisler phát hiện ra rằng các biến thể P37L, R42P, R256C, G328E và R334C đều được tìm thấy ở những bệnh nhân EOPD (Abbas *et al.*, 1999; Lesage *et al.*, 2012), hoạt động giống như protein kiểu dại trong cả hai thử nghiệm. Ngược lại, nhóm của Narendra nhận thấy đột biến R42P giảm hoạt tính trong cả hai thử nghiệm. Cần lưu ý rằng trong số các biến thể được thử nghiệm, R42P có bằng chứng di truyền khá mạnh về khả năng gây bệnh với các alen đồng hợp tử R42P mắc EOPD nhưng cả bố và mẹ đều không ảnh hưởng bởi các kiểu dị hợp tử. Một trong những phát hiện thú vị nhất từ cả hai nghiên cứu trên là biến thể R275W (Abbas *et al.*, 1999) được đưa vào ty thể sau khi xử lý CCCP ở mức gần kiểu dại nhưng không thể thúc đẩy quá trình tự tiêu hủy của chúng (Geisler *et al.*, 2010). Do đó, sự vận chuyển Parkin vào ty thể và việc loại bỏ ty thể theo cách phụ thuộc Parkin sau đó có thể bị ảnh hưởng bởi các đột biến trong *Parkin*.



Hình 2. Sơ đồ gen *PINK1*. *PINK1* có chiều dài 18 Kb với vùng mã hóa gồm 8 exon mã hóa cho protein 581 axit amin gồm; đoạn đầu trình tự là vùng tín hiệu đích của ty thể (mitochondrial targeting signal-MTS) và đoạn chính ở giữa là vùng mã hóa cho serine-threonine kinase (Ando *et al.*, 2017).

PINK1 (*PARK6*)

Năm 2001, một vị trí giả định mới trên nhiễm sắc thể 1p35-36 liên quan đến PD khởi phát sớm đã được xác định trên đối tượng là một đại gia đình người Ý có bốn thành viên bị ảnh hưởng (Valente *et al.*, 2001). Ba năm sau, *PTEN-induced kinase 1* (tên chính thức: *PINK1*) được xác định là gen gây bệnh cho gia đình này và hai gia đình khác (Valente *et al.*, 2004). *PINK1* có tám exon, kéo dài 18 kb và mã hóa cho một protein 581 amino acid (hình 2). Ba gia đình ban đầu được mô tả có một đột biến sai lệch (G309D) hoặc một đột biến bazơ đơn ở exon 7 dẫn đến việc cắt ngắn 145 amino acid cuối cùng của protein (Valente *et al.*, 2004). Sau đó, một bệnh nhân được xác định có một alen *PINK1* bị xóa hoàn toàn và alen còn lại mang đột biến ở vị trí nối dẫn đến sự tạo thành một số mRNA không ổn định (Marongiu *et al.*, 2007). Một nghiên cứu khác cũng xác định sự loại bỏ đồng hợp tử trên gen *PINK1* từ exon 4 đến exon 8 ở ba anh chị em từ một gia đình cùng huyết thống bị ảnh hưởng bởi PD (Cazeneuve *et al.*, 2009). Một loại đột biến tương đối phổ biến ở Philippin, L347P, đã tăng cường sự luân chuyển protein trong tế bào dẫn đến mất các protein chức năng (Beilina *et al.*, 2005). Do đó, có khả năng là tất cả các biến thể trong *PINK1* gây ra EOPD là những biến thể làm mất chức năng.

Các đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép trên gen *PINK1* được cho là nguyên nhân thứ hai gây ra EOPD (Valente *et al.*, 2004). Trên lâm sàng, bệnh nhân có đột biến ở *PINK1* có

khuyết hướng xuất hiện các triệu chứng trước tuổi 40, đồng nghĩa với thời gian mang bệnh sẽ lâu hơn. Tần số đột biến của gen này ở các quần thể khác nhau dao động từ 1–15% (Nuytemans *et al.*, 2010). Ngoài ra, biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân bị đột biến gen *PINK1* và *Parkin* là giống nhau, giả thiết rằng hai gen này cùng tham gia vào một con đường liên quan đến sinh học bệnh của Parkinson. Một số đột biến trên gen *PINK1* có thể làm giảm sự ổn định của protein, trong khi đó một số khác có thể làm giảm hoạt tính phosphoryl hóa hoặc hoạt tính kinase, củng cố cho giả thuyết về rối loạn chức năng ty thể và oxidative stress có thể liên quan đến PD (Deas *et al.*, 2009)

Protein *PINK1* là một kinase serine/threonine với trình tự nhắm mục tiêu ty thể ở đầu N, theo sau là miền xuyên màng. Các cấu trúc tổng hợp có chứa miền kinase của *PINK1* ở người đã chứng minh rằng protein này có khả năng tự phosphoryl hóa trong *in vitro*, và biến thể G309D đã làm giảm hoạt tính của *PINK1* trong thử nghiệm này (Hertz *et al.*, 2013). Tuy nhiên, hoạt động kinase của *PINK1* ở người thấp hơn nhiều so với một số protein tương đồng với *PINK1* ở côn trùng, trong đó chất tương đồng *tribolium castaneum* (tc*PINK1*) có hoạt tính cao nhất (Woodroof *et al.*, 2011). Khi tc*PINK1* chứa các đột biến miền kinase liên quan đến PD khởi phát sớm như A217D, E240K, H271Q, L347P, L369P, G386A, C388R, G409V (Ibanez *et al.*, 2006), P416R (Myhre *et al.*, 2008), E417G, G440E (Ishihara-

Paul *et al.*, 2008), và L489P (Rogaeva *et al.*, 2004), hoạt tính kinase *in vitro* trên chất nền peptit bị loại bỏ hoàn toàn (Woodroof *et al.*, 2011). Không rõ liệu hầu hết trong số mười hai biến thể này có thực sự gây bệnh hay không, nhưng ảnh hưởng của chúng đối với hoạt động kinase trong *in vitro* cho thấy rằng chúng thực sự gây bệnh. Biến thể C125G (Ibanez *et al.*, 2006), nằm bên ngoài miền kinase, và biến thể G309D trong miền kinase có một số hoạt tính còn lại. Gần đây, tcPINK1 đã được chứng minh là có khả năng phosphoryl hóa ubiquitin trong *in vitro* (Kane *et al.*, 2014), mặc dù ảnh hưởng của các biến thể liên quan đến bệnh trong thử nghiệm này vẫn chưa được báo cáo.

Các biến thể trong PINK1 cũng đã được kiểm tra bằng các xét nghiệm tế bào. Như đã mô tả ở trên, việc vận chuyển Parkin vào ty thể trong tế bào HeLa phụ thuộc vào PINK1 (Narendra *et al.*, 2010). Áp dụng thử nghiệm này, nhóm nghiên cứu của Narendra phát hiện ra rằng Parkin không được chuyển vào để khử cực ti thể trong các tế bào MEF loại bỏ PINK1 biểu hiện các biến thể A168P hoặc H271Q (Narendra *et al.*, 2010). Nhóm nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng đột biến L347P không ổn định trong tế bào, phù hợp với các báo cáo trước đó (Narendra *et al.*, 2010). Điều thú vị là việc thu nhận Parkin không bị loại bỏ hoàn toàn trong các tế bào biểu hiện biến thể G409D (Narendra *et al.*, 2010), điều này phù hợp với việc biến thể này liên quan đến một số hoạt động kinase trong *in vitro* (Woodroof *et al.*, 2011). Trái ngược với các biến thể khác được phân tích, biến thể G411S thu nhận Parkin ở cùng cấp độ với kiểu dại của PINK1 (Narendra *et al.*, 2010). Khả năng biến thể G411S gây bệnh là không cao vì nó chỉ được tìm thấy ở trạng thái dị hợp tử trên bệnh nhân PD (Zadikoff *et al.*, 2006).

DJ-1

Các đột biến trên DJ-1 có liên quan đến sự khởi phát sớm của PD tính trạng lặn, lần đầu tiên được xác định trong 2 gia đình châu Âu có độ tuổi khởi phát từ 20 đến 40 (Bonifati *et al.*, 2003). Một số đột biến DJ-1 liên quan đến PD đã được xác định, bao gồm L166P, M26I, L10P

và P158Δ. Gần đây, phân tích di truyền từ một trường hợp đơn lẻ cho thấy một đột biến mới của L172Q trong gen DJ-1, đây là báo cáo đầu tiên về bệnh lý thần kinh từ một trường hợp PD liên kết DJ-1 (Taipa *et al.*, 2016). DJ-1 có thể tương tác và điều hòa sự ổn định của PINK1 trong các tế bào biểu hiện quá mức PINK1 (Tang *et al.*, 2006). DJ-1 đã được báo cáo là cũng tương tác với SNCA, điều chỉnh sự kết hợp của nó bằng tương tác kỵ nước yếu và khôi phục độc tính tế bào do α -synuclein gây ra (Zondler *et al.*, 2014).

Các vai trò bảo vệ thần kinh qua trung gian của DJ-1 được tóm tắt là đặc tính chống oxy hóa, tác dụng chống apoptotic, ảnh hưởng đến chức năng hô hấp của ty thể, hình thái, chu chuyển và sinh học. Hiện tại, vai trò được thừa nhận nhiều nhất của DJ-1 trong sinh lý bệnh PD là chức năng bảo vệ thần kinh chống lại stress oxy hóa (Biosa *et al.*, 2017). Đột biến DJ-1 chủ yếu ảnh hưởng đến một protein liên quan đến quá trình oxy hóa-khử nội bào. Đột biến DJ-1 (L166P và M26I) làm tăng độ nhạy của tế bào SHSY5Y đối với stress oxy hóa, vì nó loại bỏ bảo vệ thần kinh chống lại H₂O₂ và cảm ứng thioredoxin-1 thông qua việc ức chế con đường tín hiệu liên quan đến yếu tố erythroid-2 (Im *et al.*, 2012). Ba đột biến, L172Q, L10P và P158Δ, liên quan đến việc giảm tính ổn định của protein (Ramsey *et al.*, 2010; Taipa *et al.*, 2016). Sự thiếu hụt DJ-1 trong tế bào thần kinh cho thấy sự giảm dòng glutamine và sinh tổng hợp serine, làm giảm phản ứng chống oxy hóa tế bào và dẫn đến sự thoái hóa của tế bào thần kinh dopaminergic. Sự thiếu hụt DJ-1 trong tế bào thần kinh dopaminergic có nguồn gốc từ tế bào gốc phôi cũng làm tăng độ nhạy đối với stress oxy hóa do độc tố gây ra. Drosophila mang gen DJ-1 β đột biến (gen tương đồng của DJ-1 ở người) cho thấy khả năng leo trèo bị giảm phản ánh các khiếm khuyết về vận động cơ địa (Sanz *et al.*, 2017). Tăng cường sự biểu hiện của DJ-1 cải thiện chức năng ty thể, giúp tăng cường số lượng ty thể và hoạt động của phức hợp chuỗi hô hấp I, bằng cách phosphoryl hóa Akt tại vị trí Thr308 trong cả tế bào SH-SY5Y và PC-12. DJ-1 tái tổ hợp cũng có thể đảo

ngược sự suy giảm dopamine trong α -synuclein hoặc 6-hydroxydopamine (6-OHDA) kích hoạt thoái hóa dopaminergic *in vivo*. Một số hợp chất tự nhiên bảo vệ chống lại bệnh Parkinson do chất độc thần kinh được tạo ra bằng cơ chế điều chỉnh sự biểu hiện của *DJ-1*. Ví dụ, một hợp chất biến thông qua việc điều chỉnh biểu hiện *DJ-1* và kích hoạt con đường nhắm mục tiêu DJ-1 cho thấy có tác dụng bảo vệ thần kinh trên các mô hình chuột và cá ngựa vằn PD (Feng *et al.*, 2016) hay chiết xuất flavonoid từ cây rum làm phục hồi sự biểu hiện của DJ-1, cũng như sự biểu hiện của tyrosine hydroxylase và chất vận chuyển dopamine ở chuột Parkinson do rotenone gây ra (Ablat *et al.*, 2016).

LRRK2

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) là một protein đa miền, đột biến trên *LRRK2* có liên quan đến LOPD và chiếm khoảng 4% PD dạng di truyền (Ferreira *et al.*, 2017). Các đột biến trên gen *LRRK2* mang lại nguy cơ cao mắc dạng PD di truyền với tính trạng trội trên nhiễm sắc thể thường. Tỷ lệ mắc bệnh của PD đang tăng lên đáng kể trong số những người cao tuổi mang đột biến LRRK2 G2019S. Đột biến LRRK2 G2019S làm tăng khả năng di chuyển của α -synuclein và tăng cường tích tụ α -synuclein trong các tế bào thần kinh sơ cấp được nuôi cấy cũng như trong các tế bào thần kinh dopaminergic của não bệnh nhân PD. Đột biến cũng thúc đẩy quá trình truyền Tau trong tế bào thần kinh não chuột, giúp hiểu được sự phát triển của bệnh lý thần kinh protein tau trong PD liên kết LRRK2 (Nguyen *et al.*, 2018). Các đột biến gây bệnh trong LRRK2 làm tăng hoạt động kinase trong tế bào và mô, vì vậy các chất ức chế phân tử nhỏ của LRRK2 kinase có thể được sử dụng để ngăn chặn hoạt động của protein này nhằm cung cấp sự bảo vệ thần kinh trong một số mô hình PD. Tiêm vào não tủy các oligonucleotide antisense LRRK2 cũng làm giảm mức protein nội sinh của LRRK2 bình thường và ức chế sự hình thành các thể vùi α -synuclein do fibril gây ra (Zhao *et al.*, 2017).

LRRK2 đóng vai trò quan trọng trong việc làm chết các tế bào thần kinh thông qua việc

phosphoryl hóa trực tiếp tín hiệu điều hòa apoptosis kinase 1 tại vị trí Thr832 và kích hoạt hoạt động kinase. Ở các sinh vật mô hình, LRRK2 có nhiều vai trò trong con đường bài tiết và có thể góp phần tạo ra tín hiệu dopaminergic. LRRK2 cũng có thể thúc đẩy quá trình chết tế bào thần kinh thông qua việc ức chế hoạt động của yếu tố enhancer 2D đặc hiệu và cần thiết đối với sự sống còn của tế bào thần kinh. Đột biến LRRK2 G2019S làm suy yếu quá trình nội hóa thụ thể dopamine D1, dẫn đến sự thay đổi trong quá trình truyền tín hiệu. Ngoài ra, đột biến LRRK2 G2019S tăng cường hoạt động của kinase và dẫn đến suy giảm khả năng vận chuyển các túi sinh học một cách chọn lọc ở các tế bào thần kinh não giữa, bao gồm tế bào thần kinh dopaminergic (Rassu *et al.*, 2017).

Đột biến LRRK2 G2019S cho thấy mối quan hệ chặt chẽ của PD với rối loạn chức năng ty thể. Nhóm nghiên cứu của Howlett đã báo cáo rằng đột biến này gây ra tổn thương DNA ty thể trong các tế bào thần kinh sơ cấp được nuôi cấy từ não giữa của chuột, phụ thuộc vào hoạt động kinase của LRRK2 và sự ức chế được lý phục hồi tính toàn vẹn của DNA ty thể. Các đột biến LRRK2 liên quan đến PD điều hòa tăng sự biểu hiện của đơn vị liên kết canxi ty thể và thúc đẩy sự hấp thu canxi của các tế bào dendritic, các tế bào thần kinh vỏ não và nguyên bào sợi của bệnh nhân PD di truyền (Howlett *et al.*, 2017). LRRK2 G2019S liên kết và tăng cường sự tương tác của LRRK2 với protein DLP1, làm tăng mức DLP1 trong ty thể và gây ra độc tính tế bào thần kinh, phá vỡ ty thể và rối loạn chức năng ty thể. Đột biến LRRK2 G2019S cũng làm suy giảm chức năng của ty thể bằng cách làm giảm hoạt động của phức hợp chuỗi hô hấp IV, trong khi đó, việc bất hoạt LRRK2 bằng siRNA phục hồi hình thái của ty thể. Acid ursocholanic và acid ursodeoxycholic cải thiện chức năng ty thể bị giảm do LRRK2 G2019 trong *in vitro* và *in vivo*, cho thấy rằng axit ursocholanic và acid ursodeoxycholic có thể là những loại thuốc đầy hứa hẹn cho các thử nghiệm bảo vệ thần kinh trong tương lai (Mortiboys *et al.*, 2015).

GBA

Đột biến gen *glucocerebrosidase* (GBA), mã hóa gluco-cerebrosidase (GCase), phân cắt glycolipid glucocerebroside thành ceramide và glucose trong lysosome đồng thời chịu trách nhiệm cho bệnh Gaucher, là yếu tố nguy cơ di truyền phổ biến nhất đối với PD (Taguchi *et al.*, 2017). Báo cáo gần đây cho thấy rằng cả đột biến dị hợp tử và đồng hợp tử của gen *GBA* đều có liên quan đến PD, với hơn 10% cá nhân mang đột biến *GBA* phát triển PD ở tuổi 80. Có sự giảm đáng kể về nồng độ cũng như khả năng hoạt động của protein GCase trong não và dịch não tủy của bệnh nhân PD (Parnetti *et al.*, 2017). Việc kích hoạt GCase bằng cách sử dụng bộ điều biến phân tử nhỏ đã khôi phục chức năng của lysosome và sau đó loại bỏ sự tích tụ của α -synuclein bệnh lý trong tế bào thần kinh não giữa của bệnh nhân PD. Điều này cho thấy tầm quan trọng tiềm ẩn của GCase trong sự phát triển của PD vô căn. Người ta ước tính rằng khoảng 10–25% trường hợp PD mang đột biến *GBA*, trong đó N370S và L444P là những đột biến phổ biến nhất. Bất hoạt *GBA* ức chế macroautophagy và autophagy qua trung gian chaperone trong MEF và khi điều chỉnh giảm GCase làm tăng nồng độ protein α -synuclein trong tế bào SH-SY5Y (Magalhaes *et al.*, 2016). Sự thiếu hụt *GBA* cũng dẫn đến việc tích tụ glycosphingolipid (GSL), sau đó giảm các tetrame α -synuclein chống lại sự kết hợp các multimers liên quan và tăng các monome α -synuclein trong các tế bào SH-SY5Y bất hoạt bằng CRISPR-*GBA*. Hơn nữa, các tetrame α -synuclein và các multimer liên quan cũng bị giảm trong tế bào gốc đa năng cảm ứng PD (iPSC), tế bào gốc dopaminergic của người mang đột biến N370S *GBA*. Ngược lại, khi làm tăng biểu hiện của *GBA* để tăng cường hoạt động của GCase sẽ đảo ngược sự mất ổn định của các tetrame α -synuclein và bảo vệ chống lại độc tính do fibril tạo thành từ α -synuclein trong tế bào thần kinh dopaminergic ở người. Đột biến N370S tạo ra sự lưu giữ GCase trong lưới nội chất, làm gián đoạn lưu thông của nó đến lysosome, dẫn đến kích hoạt stress lưới nội chất và kích hoạt phản ứng giãn xoắn protein và

phân mảnh bộ máy Golgi (Garcia-Sanz *et al.*, 2018). Sự suy giảm của các tetrame α -synuclein và các multimer liên quan cũng được quan sát thấy ở các tế bào thần kinh của chuột mang đột biến dị hợp tử L444P *GBA* và đột biến L444P *GBA* làm trầm trọng thêm sự mất tế bào thần kinh dopaminergic do α -synuclein gây ra ở SNc trên chuột (Migdalska-Richards *et al.*, 2017).

CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA PD

Các nghiên cứu đã chỉ ra một số cơ chế có liên quan đến quá trình bệnh sinh của PD, trong đó sự kết tụ α -synuclein được cho là cơ chế trung tâm của sự phát sinh bệnh. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng chỉ ra nhiều quá trình khác như sự thanh thải protein bất thường, rối loạn chức năng ty thể và viêm thần kinh cũng đóng vai trò quan trọng trong việc khởi phát và tiến triển của PD.

Sự cuộn gập sai và kết tụ α -synuclein: α -synuclein tự nhiên trong não hầu hết ở trạng thái đơn giản chứ không phải dạng đã hình thành cấu trúc bậc ba xác định (Burre *et al.*, 2013); là cấu trúc ở dạng dịch nhớt nhưng có thể tồn tại ở trạng thái tetrame bền vững chống lại sự kết tụ. Khi tương tác với các lipid tích điện âm, chẳng hạn như các phospholipid tạo nên màng tế bào, α -synuclein sẽ gấp lại thành các cấu trúc xoắn α thông qua đầu cuối của nó. Trong PD, α -synuclein chuyển hóa thành một cấu trúc giống β -sheet-rich amyloid dễ kết tụ. Thật vậy, α -synuclein gấp sai được tìm thấy trong các thể Lewy (Lewy bodies-LB) dưới dạng sợi dài 5 đến 10 nm. Một số cơ chế đã được đưa ra để giải thích cho những thay đổi cấu trúc dẫn đến sự kết tụ bất thường α -synuclein, bao gồm sự phosphoryl hóa serine 129, sự ubiquitin hóa, và loại bỏ đầu C (Barrett *et al.*, 2015). Do đó, các loại α -synuclein khác nhau được tìm thấy trong não bệnh nhân PD, bao gồm các monome chưa cuộn gập, các oligome hòa tan, các protofibril và các fibrin không hòa tan có trọng lượng phân tử cao (Baba *et al.*, 1998).

Các nghiên cứu gần đây trên loài gặm nhấm chỉ ra rằng các loại α -synuclein gây độc thần kinh nhất là dạng tiền thân oligome, chứ không

phải dạng sợi không hòa tan đã hoàn thiện. Sự gia tăng độc tính của các oligome này trái ngược với α -synuclein dạng sợi, đã được xác nhận trong các thử nghiệm tế bào (Winner *et al.*, 2011). Các oligomeric của α -synuclein có khả năng “gieo hạt” và gia tăng sự kết tụ protein bất thường gợi ý rằng đây có thể là cơ chế gây ra sự lây lan của quá trình bệnh lý α -synuclein trong não (Danzer *et al.*, 2009).

Rối loạn chức năng ty thể: Rối loạn chức năng ty thể được coi là một yếu tố chính trong cơ chế bệnh sinh của cả PD tự phát và PD có tính chất gia đình (Moon *et al.*, 2015). Các nghiên cứu trên tử thi người bệnh cho thấy vùng chất đen (substantia nigra pars compacta - SNpc) của não bệnh nhân PD có một sự thiếu hụt phức hợp I của ty thể, một thành phần quan trọng của chuỗi vận chuyển điện tử. Những dữ liệu này cung cấp một trong những mối liên hệ trực tiếp đầu tiên giữa rối loạn chức năng ty thể và PD. Sự thiếu hụt phức hợp I cũng xảy ra trong cơ xương và tiểu cầu của bệnh nhân PD so với những người khỏe mạnh (Krieger *et al.*, 1992).

Hướng thứ hai chỉ ra vai trò của ty thể trong quá trình sinh bệnh PD đó là nhiều gen gây ra PD di truyền có vai trò trong cân bằng nội môi của ty thể. Một ví dụ là sự tham gia của *Parkin* và *PINK1* (tương ứng là *PARK2* và *PARK6*), cả hai đều là những thành phần quan trọng của con đường điều hòa việc loại bỏ các ty thể bị lỗi, một quá trình được gọi là mitophagy. Đột biến mất chức năng ở một trong hai gen dẫn đến việc suy giảm kiểm soát chất lượng ti thể và gây ra PD lặn trên nhiễm sắc thể thường (Kitada *et al.*, 1998).

Cuối cùng, bản thân α -synuclein được biết là cũng can thiệp vào chức năng của ty thể. Ví dụ, α -synuclein có thể tương tác với màng ty thể và tích tụ bên trong bào quan này. Điều này gây hại cho hoạt động của phức hợp I, cuối cùng dẫn đến rối loạn chức năng ty thể và tăng stress oxy hóa. Một nghiên cứu gần đây đã báo cáo sự tương tác giữa α -synuclein oligomeric và thụ thể TOM20 của ty thể (Di Maio *et al.*, 2016).

Sự tương tác này làm suy yếu hoạt động lấy protein từ bên ngoài của ty thể, giảm hô hấp và dẫn đến sản xuất quá nhiều các gốc oxy hóa tự do (ROS).

Các hệ thống thải loại protein bị rối loạn chức năng: Có hai hệ thống thải loại protein trong tế bào chịu trách nhiệm loại bỏ các protein bị rối loạn chức năng: hệ thống ubiquitin-proteasome (UPS) và con đường autophagy-lysosome. UPS chịu trách nhiệm chính trong việc phá vỡ các protein bất thường, và nó thực hiện bằng cách “gắn thẻ” các protein này bằng ubiquitin và vận chuyển chúng đến proteasome để phân hủy. Con đường autophagy-lysosome được chia thành ba thành phần: macroautophagy, microautophagy và CMA (chaperone-mediated autophagy). Tóm lại, trong macroautophagy, các thành phần nội bào, bao gồm cả các protein trong bào tương, bị nuốt bởi autophagosome, sau đó phân giải bởi lysosome, dẫn đến sự phân hủy các thành phần. Mặt khác, trong microautophagy, riêng lysosome sẽ nuốt và phá hủy các thành phần. CMA là một quá trình chọn lọc hơn, theo đó các phân tử chaperones nhắm mục tiêu các protein cụ thể và vận chuyển chúng đến lysosome để phân hủy (Pan *et al.*, 2008). Monomeric α -synuclein thường bị phá hủy bởi cả UPS và con đường autophagy-lysosome (Xilouri *et al.*, 2013), do đó những sai hỏng ở một trong hai bộ con đường đó có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh của PD bởi làm tích tụ các protein bị lỗi, đặc biệt là các α -synuclein hòa tan cuộn gập sai.

Viêm thần kinh: Các nghiên cứu về não tử thi đã mô tả có sự hoạt hóa đại thực bào và bổ thể, sự thâm nhập của tế bào lympho T, sự tăng nồng độ các cytokine tiền viêm trong SNpc và thể vân ở bệnh nhân PD so với người khỏe mạnh (Hirsch *et al.*, 2009). Hơn nữa, tiến hành PET với [¹¹C]-PK11195 đã chứng minh sự tăng hoạt hóa đại thực bào ngay từ sớm trong PD ở thân não, hạch nền và cortices não trước, với sự tham gia bổ sung của cortex vùng đỉnh và chẩm ở bệnh nhân PD mất trí, so với những người khỏe mạnh (Gerhard *et al.*, 2006; Edison *et al.*, 2013).

Dù ban đầu được cho là một hiện tượng thứ cấp, hiện nay đã có bằng chứng cho thấy các phản ứng viêm có thể góp phần vào cơ chế sinh bệnh PD. Điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên mô hình động vật gặm nhấm PD; theo đó, có sự ức chế hoạt hóa đại thực bào với chất độc thần kinh của minocycline dẫn đến sự suy giảm đáng kể tế bào dopamine chết trong chất đen, điều này cho thấy rằng đại thực bào cảm ứng với các quá trình viêm có thể góp phần vào sự thoái hóa của các tế bào này (He *et al.*, 2001). Cũng có rất nhiều bằng chứng cho thấy α -synuclein có thể trực tiếp kích hoạt quá trình hoạt hóa đại thực bào và khởi động các quá trình viêm.

HIỆN TRẠNG VÀ TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU Ở VIỆT NAM

Ở Việt Nam, tuy có nhiều bệnh nhân Parkinson nhưng các nghiên cứu cho đến nay chủ yếu là về các khía cạnh bệnh học lâm sàng như: tiền sử gia đình, đánh giá trí nhớ, đánh giá chức năng trí tuệ, kiểm tra tình trạng tâm thần rút gọn, chụp cắt lớp sọ não, khám thần kinh để đánh giá chi tiết các hoạt động vận động cùng với khả năng đáp ứng với L-DOPA.

Về triệu chứng, các tác giả trong nước mô tả các triệu chứng của bệnh Parkinson thành nhóm các triệu chứng cơ bản (run, tăng trương lực, giảm động) và nhóm các triệu chứng khác: rối loạn cảm giác (thường có loạn cảm đau, đứng ngồi không yên, nóng bức), rối loạn phản xạ (tăng phản xạ gân xương, phản xạ mũi mí, không có phản xạ bệnh lý bó tháp), rối loạn thần kinh thực vật (tăng tiết, phù, tím tái ngọn chi, hạ huyết áp tư thế), rối loạn tâm thần (trí tuệ còn tốt, có thể có triệu chứng trầm cảm) (Churong *et al.*, 1999) (Hạnh 1994; Sơn. 2004; Du *et al.*, 2010) thấy 59,22% số bệnh nhân có rối loạn thần kinh thực vật; 8,74% số bệnh nhân có hạ huyết áp tư thế; 31,07% có các triệu chứng về vận mạch như: đỏ da, bong vảy, da bóng, hôi hạp; 40,78% có rối loạn bài tiết mà chủ yếu là chứng táo bón, các trường hợp nặng có tăng tiết đờm rãi. Trong một nghiên cứu khác, nhóm của Nhữ Đình Sơn nghiên cứu các triệu chứng rối

loạn tâm thần ở 87 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson có tuổi mắc bệnh trung bình là $58,63 \pm 5,87$ thấy: 72,41% số bệnh nhân có các triệu chứng RLTT. Các triệu chứng hay gặp là suy giảm nhận thức (48,28%), trầm cảm (34,48%) và lo âu (16,09%). Các triệu chứng rối loạn tâm thần có liên quan tới giai đoạn bệnh, mức độ nặng và thời gian mắc bệnh. Nguyễn Bá Nam (2016) nghiên cứu 40 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson có tuổi trung bình là 62,6 tác giả thấy rằng: tỷ lệ bệnh nhân bị trầm cảm là 60,0%, suy giảm nhận thức là 35%; rối loạn trí nhớ là 72,5%; hoang tưởng, ảo giác là 22,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn tâm thần tăng dần theo thời gian mắc bệnh và giai đoạn bệnh. Thời gian mắc bệnh trên 5 năm và ở giai đoạn IV của bệnh, 100% bệnh nhân đều có ít nhất một triệu chứng rối loạn tâm thần. Nguyễn Văn Quảng (2014) nghiên cứu 60 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson có tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $71,77 \pm 7,57$. Tác giả thấy: Triệu chứng rối loạn tâm thần trong đó trầm cảm 43,33%, hoang tưởng 6,67%, suy giảm nhận thức 53,33%, giảm trí nhớ 40,00%, ảo giác 6,67%, lo âu 13,33%. Triệu chứng trầm cảm chủ yếu mức độ nhẹ và mức độ vừa. Triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật gặp ở 76,67% số bệnh nhân trong đó táo bón 46,67%, hạ huyết áp tư thế 16,67%, tăng tiết mồ hôi 63,33%, rối loạn chức năng bàng quang là 30%. Các triệu chứng ngoài rối loạn vận động gặp ở mọi thời gian mắc bệnh và giai đoạn bệnh. Tuy nhiên bệnh nặng và mắc bệnh kéo dài tỷ lệ cao hơn.

Theo hướng cận lâm sàng, Hoàng Thị Dung nghiên cứu nồng độ dopamin huyết tương ở 30 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson tác giả thấy rằng: Nồng độ dopamin trung bình của nhóm bệnh B1(0 pg/ml), nhóm B2 ($4,51 \pm 2,93$ pg/ml) đều nhỏ hơn so với nhóm chứng ($9,68 \pm 4,18$ pg/ml). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trong khi đó, Vương Văn Tịnh (2010) chỉ ra sự thiếu hụt nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân trầm cảm nặng có liên quan rõ ràng với mức độ lâm sàng của trầm cảm nặng. Khi so sánh nồng độ serotonin huyết tương ở giai đoạn triệu chứng lâm sàng cấp tính và giai đoạn lâm sàng sau khi điều

trị ổn định có sự khác biệt rõ ràng.

Năm 2018, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hà đã tiến hành phân lập, nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc ngoại bì thần kinh não giữa, tạo neuron tiết dopamin điều trị chuột bị Parkinson. Sau 4 – 8 ngày nuôi cấy hỗn hợp tế bào chứa nhiều neuron tiết dopamin được ghép vào thể vân của chuột đã được gây Parkinson. Kết quả cho thấy chuột sau ghép cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm số vòng xoay, các tế bào ghép sống và tăng sinh ở thể vân (Hoàn *et al.*, 2018).

Từ năm 2008, nhóm nghiên cứu của Học Viện Quân y đã thực hiện đề tài “Nghiên cứu cơ chế phân tử và hoạt động nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer và Parkinson”. Tuy nhiên, đề tài chưa có các bệnh nhân mang yếu tố gia đình, chưa có nghiên cứu tổng thể về hệ gen, nhất là exome mà chỉ mới dừng lại ở bước đầu xác định một số điểm đa hình/đột biến sử dụng phương pháp giải trình tự Sanger.

Từ tháng 6 năm 2019 đến nay, Nguyễn Đăng Tôn và nhóm nghiên cứu tại Viện Nghiên cứu hệ gen đã tiến hành thực hiện đề tài: Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới trong sàng lọc bệnh nhân Parkinson có yếu tố di truyền. Đề tài tiến hành nhận dạng các biến thể liên quan đến PD khởi phát sớm tập trung trên 2 vùng mã hóa của gen *Parkin* và gen *PINK1* ở 112 bệnh nhân và 112 người khỏe mạnh. Nghiên cứu đã công bố có 3 đột biến hiếm và 3 đột biến mới trong tổng số 14 biến thể của hai gen *Parkin* và *PINK1* trong nhóm mẫu PD khởi phát sớm. Các đột biến trên *Parkin* và *PINK1* được tìm thấy trong 5 bệnh nhân (4.4%), trong đó 4 bệnh nhân có các biến thể dị hợp tử kết hợp trên *Parkin* và một trường hợp có đột biến đồng hợp tử trên gen *PINK1*. Tần số của kiểu gen đột biến đồng hợp tử p.A340T của *PINK1* trong nhóm mẫu bệnh cũng cao hơn nhóm đối chứng ($p=0.0001$, $OR=5.704$), cho thấy biến thể này có thể là một yếu tố nguy cơ đối với PD khởi phát sớm (Ton *et al.*, 2020).

KẾT LUẬN VÀ KỶ VỌNG TRONG NGHIÊN CỨU PD

Tóm lại, PD là một bệnh thoái hóa thần kinh

phức tạp với cơ chế bệnh lý có tính chất tổng hợp và chịu sự tác động kết hợp giữa các yếu tố di truyền và môi trường. Các biến thể di truyền có thể là tác nhân làm trầm trọng thêm ảnh hưởng của chất độc thần kinh trong môi trường lên tình trạng bệnh. Cơ chế bệnh sinh của các đột biến liên quan đến PD có liên quan đến rối loạn chức năng của ty thể và mạng lưới nội chất, suy giảm khả năng tự thực bào và các hoạt động miễn dịch của cơ thể người bệnh. Ngược lại, độc tố môi trường cũng có thể là nguyên nhân làm rối loạn biểu hiện của các gen liên kết với PD.

Mặc dù PD đã và đang được nghiên cứu một cách rộng rãi với những liệu pháp tích cực liên tục được đưa ra, tuy nhiên cho đến nay bệnh vẫn không thể chữa khỏi và là nỗi đau của hàng chục triệu người bệnh trên toàn thế giới. Nhiều nhà khoa học đang không ngừng tìm kiếm các phương pháp điều trị tiềm năng. Cho đến nay, hơn 20 dạng đơn gen và hàng trăm vị trí đã được xác định là yếu tố nguy cơ đối với PD. Với việc ứng dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới, các biến thể mới và các cơ chế di truyền bệnh sinh của PD mang lại nhiều hi vọng giúp chẩn đoán sớm và điều trị PD.

Ngoài ra, nhiều hướng nghiên cứu đang được tiến hành đem lại những hi vọng mới trong điều trị PD. Năm 2016, nhóm nghiên cứu của Mao đã chứng minh rằng gen kích hoạt tế bào lympho 3 tương tác với các sợi α -synuclein bị cuộn gấp sai, bắt đầu quá trình truyền từ neuron của nó và sau đó gây ra mất các tế bào thần kinh dopaminergic (Mao *et al.*, 2016). Sử dụng một sự sàng lọc không thiên vị nhằm mục tiêu biểu hiện gen nội sinh, nhóm nghiên cứu của Mittal đã phát hiện ra rằng β_2 -adrenoreceptor (β_2AR) là cơ quan điều hòa của gen *SNCA*. Salbutamol, một chất chủ vận β_2AR , làm giảm nguy cơ phát triển PD. Mặt khác, chất đối kháng β_2AR có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển PD. Hơn nữa, việc kích hoạt β_2AR bảo vệ các tế bào có nguồn gốc từ bệnh nhân PD cũng như các tế bào mô hình từ chuột (Mittal *et al.*, 2017). Vi khuẩn đường ruột cần thiết cho các chứng suy giảm vận động, kích hoạt microglia và bệnh lý α -synuclein, cho thấy

rằng những thay đổi trong hệ vi sinh vật ở người có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh PD (Sampson *et al.*, 2016). Việc tập trung vào các khía cạnh này có thể cung cấp các phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn để ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển của PD.

Lời cảm ơn: Công trình này được tài trợ bởi Chương trình Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Mã số: KC.10.40/16-20. Bộ Khoa học và Công nghệ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abbas N, Lucking CB, Ricard S, Durr A, Bonifati V, De Michele G, Bouley S, Vaughan JR, Gasser T, Marconi R, Broussolle E, Brefel-Courbon C, Harhangi BS, Oostra BA, Fabrizio E, Bohme GA, Pradier L, Wood NW, Filla A, Meco G, Deneffe P, Agid Y, Brice A (1999) A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum Mol Genet* 8(4): 567–574.
- Ablat N, Lv D, Ren R, Xiaokaiti Y, Ma X, Zhao X, Sun Y, Lei H, Xu J, Ma Y, Qi X, Ye M, Xu F, Han H, Pu X (2016) Neuroprotective Effects of a Standardized Flavonoid Extract from Safflower against a Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's Disease. *Molecules* 21(9): 1107.
- Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2005) Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 65(9): 1436–1441.
- Ando M, Fiesel FC, Hudec R, Caulfield TR, Ogaki K, Górka-Skoczylas P, Kozirowski D, Friedman A, Chen L, Dawson VL, Dawson TM, Bu G, Ross OA, Wszolek ZK, Springer W (2017) The PINK1 p.I368N mutation affects protein stability and ubiquitin kinase activity. *Molecular Neurodegeneration* 12(1): 32.
- Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T (1998) Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 152(4): 879-884.
- Balestrino R, Schapira AHV (2020) Parkinson disease. *Eur J Neurol* 27(1): 27–42.
- Barrett PJ, Timothy Greenamyre J (2015) Post-translational modification of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Brain Res* 1628(Pt B): 247-253.
- Beilina A, Van Der Brug M, Ahmad R, Kesavapany S, Miller DW, Petsko GA, Cookson MR (2005) Mutations in PTEN-induced putative kinase 1 associated with recessive parkinsonism have differential effects on protein stability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(16): 5703–5708.
- Biosa A, Sandrelli F, Beltramini M, Greggio E, Bubacco L, Bisaglia M (2017) Recent findings on the physiological function of DJ-1: Beyond Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 108: 65–72.
- Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, van Duijn CM, Oostra B, Meco G, Heutink P (2003) DJ-1 (PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurol Sci* 24(3): 159–160.
- Burre J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Sudhof TC (2013) Properties of native brain alpha-synuclein. *Nature* 498(7453): E4-6; discussion E6–E7.
- Cazeneuve C, San C, Ibrahim SA, Mukhtar MM, Kheir MM, Leguern E, Brice A, Salih MA (2009) A new complex homozygous large rearrangement of the PINK1 gene in a Sudanese family with early onset Parkinson's disease. *Neurogenetics* 10(3): 265–270.
- Chuong NV, Sơn ND (1999) Đặc điểm lâm sàng và điều trị qua 60 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson điều trị nội trú tại khoa Thần kinh - Viện quân y 103. *Công trình Y học Quân sự*: 16.
- Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C (2012) Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 33(9): 1340–1344.
- Danzer KM, Krebs SK, Wolff M, Birk G, Hengerer B (2009) Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology. *J Neurochem* 111(1): 192–203.
- David G, Marie HS, Cathi AT, *Parkinson's Disease Handbook*. 2019, 135 Parkinson Avenue Staten Island, NY 10305 1-800-223-2732

- apdaparkinson.org: American Parkinson Disease Association.
- de Lau LM, Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(6): 525–35.
- Deas E, Plun-Favreau H, Wood NW (2009) PINK1 function in health and disease. *EMBO Mol Med* 1(3): 152–65.
- Deng H, Wang P, Jankovic J (2018) The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews* 42: 72–85.
- Di Maio R, Barrett PJ, Hoffman EK, Barrett CW, Zharikov A, Borah A, Hu X, McCoy J, Chu CT, Burton EA, Hastings TG, Greenamyre JT (2016) alpha-Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 8(342): 342ra78.
- Du N, Cường LQ (2010) Nghiên cứu mối liên quan giữa tiến triển rối loạn vận động và chức năng nhận thức ở bệnh nhân Parkinson cao tuổi. *Tạp chí Y-Dược học Quân Sự*(2): 81–85.
- Edison P, Ahmed I, Fan Z, Hinz R, Gelosa G, Ray Chaudhuri K, Walker Z, Turkheimer FE, Brooks DJ (2013) Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuropsychopharmacology* 38(6): 938–49.
- Fahn S (2003) Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 991: 1–14.
- Feng CW, Hung HC, Huang SY, Chen CH, Chen YR, Chen CY, Yang SN, Wang HD, Sung PJ, Sheu JH, Tsui KH, Chen WF, Wen ZH (2016) Neuroprotective Effect of the Marine-Derived Compound 11-Dehydrosinulariolide through DJ-1-Related Pathway in In Vitro and In Vivo Models of Parkinson's Disease. *Mar Drugs* 14(10).
- Ferreira M, Massano J (2017) An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand* 135(3): 273–284.
- Garcia-Sanz P, Orgaz L, Fuentes JM, Vicario C, Moratalla R (2018) Cholesterol and multilamellar bodies: Lysosomal dysfunction in GBA-Parkinson disease. *Autophagy* 14(4): 717–718.
- Garnett ES, Firnau G, Nahmias C (1983) Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 305(5930): 137–138.
- Geisler S, Holmstrom KM, Skujat D, Fiesel FC, Rothfuss OC, Kahle PJ, Springer W (2010) PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol* 12(2): 119–131.
- Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, Eggert K, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ (2006) In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 21(2): 404–412.
- Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(6): 745–752.
- Giguere N, Burke Nanni S, Trudeau LE (2018) On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 9: 455.
- Hạnh DV (1994) Bệnh Parkinson. *Lâm sàng Thần kinh*.
- Hawkes CH (2008) The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 23(13): 1799–1807.
- He Y, Appel S, Le W (2001) Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Res* 909(1-2): 187–193.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23(6): 837–844.
- Heman-Ackah SM, Manzano R, Hoozemans JJM, Scheper W, Flynn R, Haerty W, Cowley SA, Bassett AR, Wood MJA (2017) Alpha-synuclein induces the unfolded protein response in Parkinson's disease SNCA triplication iPSC-derived neurons. *Hum Mol Genet* 26(22): 4441–4450.
- Hertz NT, Berthet A, Sos ML, Thorn KS, Burlingame AL, Nakamura K, Shokat KM (2013) A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell* 154(4): 737–747.
- Hirsch EC, Hunot S (2009) Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 8(4): 382–397.

- Hoàn NP, Hoàng N, Bình NT, Sơn NK, Hoa NT, Phương ĐTT, Hương ĐT, Hà NM (2018) Phân lập, nuôi cấy tế bào gốc ngoại bì thần kinh phôi chuột cống trắng điều trị bệnh parkinson thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*(1): 1–9.
- Howlett EH, Jensen N, Belmonte F, Zafar F, Hu X, Kluss J, Schule B, Kaufman BA, Greenamyre JT, Sanders LH (2017) LRRK2 G2019S-induced mitochondrial DNA damage is LRRK2 kinase dependent and inhibition restores mtDNA integrity in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 26(22): 4340–4351.
- Hristova VA, Beasley SA, Rylett RJ, Shaw GS (2009) Identification of a novel Zn²⁺-binding domain in the autosomal recessive juvenile Parkinson-related E3 ligase parkin. *J Biol Chem* 284(22): 14978–14986.
- Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, Thobois S, De Michele G, Borg M, Agid Y, Durr A, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study G (2006) Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain* 129(Pt 3): 686–694.
- Im JY, Lee KW, Woo JM, Junn E, Mouradian MM (2012) DJ-1 induces thioredoxin 1 expression through the Nrf2 pathway. *Hum Mol Genet* 21(13): 3013–3024.
- Ishihara-Paul L, Hulihan MM, Kachergus J, Upmanyu R, Warren L, Amouri R, Elango R, Prinjha RK, Soto A, Kefi M, Zouari M, Sassi SB, Yahmed SB, El Euch-Fayeche G, Matthews PM, Middleton LT, Gibson RA, Hentati F, Farrer MJ (2008) PINK1 mutations and parkinsonism. *Neurology* 71(12): 896–902.
- Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(4): 368–376.
- Kalia LV, Lang AE (2015) Parkinson's disease. *Lancet* 386(9996): 896-912.
- Kalia LV (2019) Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease: focus on alpha-synuclein in cerebrospinal fluid. *Parkinsonism Relat Disord* 59: 21–25.
- Kane LA, Lazarou M, Fogel AI, Li Y, Yamano K, Sarraf SA, Banerjee S, Youle RJ (2014) PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity. *J Cell Biol* 205(2): 143–153.
- Kang SS, Zhang Z, Liu X, Manfredsson FP, Benskey MJ, Cao X, Xu J, Sun YE, Ye K (2017) TrkB neurotrophic activities are blocked by alpha-synuclein, triggering dopaminergic cell death in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(40): 10773–10778.
- Karampetsou M, Ardah MT, Semitekolou M, Polissidis A, Samiotaki M, Kalomoiri M, Majbour N, Xanthou G, El-Agnaf OMA, Vekrellis K (2017) Phosphorylated exogenous alpha-synuclein fibrils exacerbate pathology and induce neuronal dysfunction in mice. *Sci Rep* 7(1): 16533.
- Katila N, Bhurtel S, Park P, Hong J, Choi D (2020) Activation of AMPK/aPKC ζ /CREB pathway by metformin is associated with upregulation of GDNF and dopamine. *Biochem Pharmacol* 180:114193.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392(6676): 605–608.
- Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N (1991) Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 41(2 (Pt 1)): 202–205.
- Krige D, Carroll MT, Cooper JM, Marsden CD, Schapira AH (1992) Platelet mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson Disease Research Group. *Ann Neurol* 32(6): 782–788.
- Lesage S, Brice A (2012) Role of mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1: S66–S70.
- Lill CM (2016) Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes* 30(6): 386–396.
- Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destee A, Ruberg M, Gasparini F, Meco G, Agid Y, Durr A, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study G, European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's D (2003) How much phenotypic

- variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 54(2): 176–185.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meo G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study G, European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's D (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 342(21): 1560–1567.
- Magalhaes J, Gegg ME, Migdalska-Richards A, Doherty MK, Whitfield PD, Schapira AH (2016) Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 25(16): 3432–3445.
- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K (2010) Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 7(5): 300–318.
- Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, Kam TI, Yin X, Xiong Y, Ge P, Umanah GE, Brahmachari S, Shin JH, Kang HC, Zhang J, Xu J, Chen R, Park H, Andrabi SA, Kang SU, Goncalves RA, Liang Y, Zhang S, Qi C, Lam S, Keiler JA, Tyson J, Kim D, Panicker N, Yun SP, Workman CJ, Vignali DA, Dawson VL, Ko HS, Dawson TM (2016) Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science* 353(6307).
- Marongiu R, Brancati F, Antonini A, Ialongo T, Ceccarini C, Scarciolla O, Capalbo A, Benti R, Pezzoli G, Dallapiccola B, Goldwurm S, Valente EM (2007) Whole gene deletion and splicing mutations expand the PINK1 genotypic spectrum. *Hum Mutat* 28(1): 98.
- Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V, Klein C (2016) Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 31(4): 436–457.
- Mata IF, Lockhart PJ, Farrer MJ (2004) Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 13 Spec No 1: R127-R133.
- Matsumoto J, Stewart T, Sheng L, Li N, Bullock K, Song N, Shi M, Banks WA, Zhang J (2017) Transmission of alpha-synuclein-containing erythrocyte-derived extracellular vesicles across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease? *Acta Neuropathol Commun* 5(1): 71.
- Mehanna R, Jankovic J (2019) Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 65: 39–48.
- Migdalska-Richards A, Wegrzynowicz M, Rusconi R, Deangeli G, Di Monte DA, Spillantini MG, Schapira AHV (2017) The L444P Gba1 mutation enhances alpha-synuclein induced loss of nigral dopaminergic neurons in mice. *Brain* 140(10): 2706–2721.
- Mittal S, Bjornevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, Abo KM, Long E, Jin M, Xu B, Xiang YK, Rochet JC, Engeland A, Rizzu P, Heutink P, Bartels T, Selkoe DJ, Caldarone BJ, Glicksman MA, Khurana V, Schule B, Park DS, Riise T, Scherzer CR (2017) beta2-Adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 357(6354): 891–898.
- Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y, Mochizuki H (2008) Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363(1500): 2215–27.
- Moon HE, Paek SH (2015) Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol* 24(2): 103–116.
- Mortiboys H, Furnston R, Bronstad G, Aasly J, Elliott C, Bandmann O (2015) UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2(G2019S) carriers and in vivo. *Neurology* 85(10): 846–852.
- Myhre R, Steinkjer S, Stormyr A, Nilsen GL, Abu Zayyad H, Horany K, Nusier MK, Klungland H (2008) Significance of the parkin and PINK1 gene in Jordanian families with incidences of young-onset and juvenile parkinsonism. *BMC Neurol* 8: 47.
- Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, Tan M, Kia DA, Noyce AJ, Xue A, Bras J, Young E, von Coelln R,

- Simon-Sanchez J, Schulte C, Sharma M, Krohn L, Pihlstrom L, Siitonen A, Iwaki H, Leonard H, Faghri F, Gibbs JR, Hernandez DG, Scholz SW, Botia JA, Martinez M, Corvol JC, Lesage S, Jankovic J, Shulman LM, Sutherland M, Tienari P, Majamaa K, Toft M, Andreassen OA, Bangale T, Brice A, Yang J, Gan-Or Z, Gasser T, Heutink P, Shulman JM, Wood NW, Hinds DA, Hardy JA, Morris HR, Gratten J, Visscher PM, Graham RR, Singleton AB, andMe Research T, System Genomics of Parkinson's Disease C, International Parkinson's Disease Genomics C (2019) Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 18(12): 1091-1102.
- Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, Shen J, Cookson MR, Youle RJ (2010) PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 8(1): e1000298.
- Nguyen APT, Daniel G, Valdes P, Islam MS, Schneider BL, Moore DJ (2018) G2019S LRRK2 enhances the neuronal transmission of tau in the mouse brain. *Hum Mol Genet* 27(1): 120–134.
- Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C (2010) Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat* 31(7): 763–780.
- Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J (2008) The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain* 131(Pt 8): 1969–1978.
- Pao KC, Stanley M, Han C, Lai YC, Murphy P, Balk K, Wood NT, Corti O, Corvol JC, Muqit MM, Virdee S (2016) Probes of ubiquitin E3 ligases enable systematic dissection of parkin activation. *Nat Chem Biol* 12(5): 324–331.
- Parkinson J, *An essay on the shaking palsy*. 1817: London: Whittingham & Rowland.
- Parnetti L, Paciotti S, Eusebi P, Dardis A, Zampieri S, Chiasserini D, Tasegian A, Tambasco N, Bembi B, Calabresi P, Beccari T (2017) Cerebrospinal fluid beta-glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients. *Mov Disord* 32(10): 1423–1431.
- Pickrell AM, Youle RJ (2015) The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron* 85(2): 257–73.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276(5321): 2045–2047.
- Pupyshev AB, Korolenko TA, Akopyan AA, Amstislavskaya TG, Tikhonova MA (2018) Suppression of autophagy in the brain of transgenic mice with overexpression of capital A, Cyrillic53capital TE, Cyrillic-mutant alpha-synuclein as an early event at synucleinopathy progression. *Neurosci Lett* 672: 140–144.
- Ramsey CP, Giasson BI (2010) L10p and P158DEL DJ-1 mutations cause protein instability, aggregation, and dimerization impairments. *J Neurosci Res* 88(14): 3111–3124.
- Rassu M, Del Giudice MG, Sanna S, Taymans JM, Morari M, Brugnoli A, Frassinetti M, Masala A, Esposito S, Galioto M, Valle C, Carri MT, Biosa A, Greggio E, Crosio C, Iaccarino C (2017) Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking. *PLoS One* 12(6): e0179082.
- Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA (2009) Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 8(12): 1128–1139.
- Rodriguez JA, Ivanova MI, Sawaya MR, Cascio D, Reyes FE, Shi D, Sangwan S, Guenther EL, Johnson LM, Zhang M, Jiang L, Arbing MA, Nannenga BL, Hattne J, Whitelegge J, Brewster AS, Messerschmidt M, Boutet S, Sauter NK, Gonen T, Eisenberg DS (2015) Structure of the toxic core of alpha-synuclein from invisible crystals. *Nature* 525(7570): 486–490.
- Rogaeva E, Johnson J, Lang AE, Gulick C, Gwinn-Hardy K, Kawarai T, Sato C, Morgan A, Werner J, Nussbaum R, Petit A, Okun MS, McInerney A, Mandel R, Groen JL, Fernandez HH, Postuma R, Foote KD, Salehi-Rad S, Liang Y, Reimsnider S, Tandon A, Hardy J, St George-Hyslop P, Singleton AB (2004) Analysis of the PINK1 gene in a large

- cohort of cases with Parkinson disease. *Arch Neurol* 61(12): 1898—1904.
- Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, Kachergus J, Hulihan MM, Middleton FA, Nishioka K, Fuchs J, Gasser T, Maraganore DM, Adler CH, Larvor L, Chartier-Harlin MC, Nilsson C, Langston JW, Gwinn K, Hattori N, Farrer MJ (2008) Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol* 63(6): 743–750.
- Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R (2015) Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci* 40(4): 200–210.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 167(6): 1469–1480 e12.
- Sanz FJ, Solana-Manrique C, Munoz-Soriano V, Calap-Quintana P, Molto MD, Paricio N (2017) Identification of potential therapeutic compounds for Parkinson's disease using Drosophila and human cell models. *Free Radic Biol Med* 108: 683–691.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (2000) Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 321(7252): 21–22.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N (1998) Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 13(6): 885–894.
- Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25(3): 302–305.
- Singleton A, Hardy J (2011) A generalizable hypothesis for the genetic architecture of disease: pleomorphic risk loci. *Hum Mol Genet* 20(R2): R158–R162.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentner M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K (2003) alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302(5646): 841.
- Smith WW, Jiang H, Pei Z, Tanaka Y, Morita H, Sawa A, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA (2005) Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity. *Hum Mol Genet* 14(24): 3801–3811.
- Son. ND, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của bệnh Parkinson*. 2004, HVQY.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, Hussain M, Phillips AD, Cooper DN (2017) The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 136(6): 665–677.
- Stoessel AJ, Lehericy S, Strafella AP (2014) Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet* 384(9942): 532–544.
- Swanson CR, Berlyand Y, Xie SX, Alcalay RN, Chahine LM, Chen-Plotkin AS (2015) Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 30(12): 1648–1656.
- Taguchi YV, Liu J, Ruan J, Pacheco J, Zhang X, Abbasi J, Keutzer J, Mistry PK, Chandra SS (2017) Glucosylsphingosine Promotes alpha-Synuclein Pathology in Mutant GBA-Associated Parkinson's Disease. *J Neurosci* 37(40): 9617–9631.
- Taipa R, Pereira C, Reis I, Alonso I, Bastos-Lima A, Melo-Pires M, Magalhaes M (2016) DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology. *Brain* 139(Pt 6): 1680–1687.
- Tanaka K, Suzuki T, Hattori N, Mizuno Y (2004) Ubiquitin, proteasome and parkin. *Biochim Biophys Acta* 1695(1-3): 235–247.
- Tang B, Xiong H, Sun P, Zhang Y, Wang D, Hu Z, Zhu Z, Ma H, Pan Q, Xia JH, Xia K, Zhang Z (2006) Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 15(11): 1816–1825.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J,

- Chan P, Mayeux R, Langston JW (1999) Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281(4): 341-346.
- Ton ND, Thuan ND, Thương MTH, Ngọc TTB, Nhung VP, Hoa NTT, Nam NH, Dung HT, Son ND, Ba NV, Bac ND, Tai TN, Dung LTK, Hung NT, Duong NT, Ha NH, Hai NV (2020) Rare and novel variants of PRKN and PINK1 genes in Vietnamese patients with early-onset Parkinson's disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 8(10) e1463.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304(5674): 1158–60.
- Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW (2001) Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 68(4): 895–900.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 157(11): 1015–22.
- Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S, Tzitzilonis C, Soragni A, Jessberger S, Mira H, Consiglio A, Pham E, Masliah E, Gage FH, Riek R (2011) In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(10): 4194–4199.
- Woodroof HI, Pogson JH, Begley M, Cantley LC, Deak M, Campbell DG, van Aalten DM, Whitworth AJ, Alessi DR, Muqit MM (2011) Discovery of catalytically active orthologues of the Parkinson's disease kinase PINK1: analysis of substrate specificity and impact of mutations. *Open Biol* 1(3): 110012.
- Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L (2013) alpha-Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Mol Neurobiol* 47(2): 537–351.
- Zadikoff C, Rogaeva E, Djarmati A, Sato C, Salehi-Rad S, St George-Hyslop P, Klein C, Lang AE (2006) Homozygous and heterozygous PINK1 mutations: considerations for diagnosis and care of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 21(6): 875–879.
- Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, Chen L, Zhang PP (2018) Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front Aging Neurosci* 10: 109.
- Zhang W, Dallas S, Zhang D, Guo JP, Pang H, Wilson B, Miller DS, Chen B, Zhang W, McGeer PL, Hong JS, Zhang J (2007) Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein. *Glia* 55(11): 1178–1188.
- Zhao HT, John N, Delic V, Ikeda-Lee K, Kim A, Weihofen A, Swayze EE, Kordasiewicz HB, West AB, Volpicelli-Daley LA (2017) LRRK2 Antisense Oligonucleotides Ameliorate alpha-Synuclein Inclusion Formation in a Parkinson's Disease Mouse Model. *Mol Ther Nucleic Acids* 8: 508–519.
- Zondler L, Miller-Fleming L, Repici M, Goncalves S, Tenreiro S, Rosado-Ramos R, Betzer C, Straatman KR, Jensen PH, Giorgini F, Outeiro TF (2014) DJ-1 interactions with alpha-synuclein attenuate aggregation and cellular toxicity in models of Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 5: e1350.
- Zondler L, Kostka M, Garidel P, Heinzelmann U, Hengerer B, Mayer B, Weishaupt JH, Gillardon F, Danzer KM (2017) Proteasome impairment by alpha-synuclein. *PLoS One* 12(9): e0184040.

PARKINSON'S DISEASE: CERTAIN FEATURES OF PATHOLOGY, GENETICS, AND PATHOGENESIS

Do Manh Hung, Nguyen Hai Ha, Nguyen Dang Ton

Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

SUMMARY

Parkinson disease (PD) is the second-most common and complex neurodegenerative disorders in humans, characterized by motor symptoms such as tremor, rigidity, bradykinesia, and non-motor symptoms such as insomnia, constipation, anxiety, depression and fatigue. Up to now, the diagnosis of PD has been mainly based on clinical symptoms with motor features being the mainstay and this limits the possibility of early detection. PD is usually diagnosis after the sixth decade of life, however about 5–10% of patients who develop the disease before the age of 50 are early-onset PD. The rapid development of genetic studies and their application may induce the early diagnosis of PD in the near future, especially for the early-onset PD. A few mechanisms have been implicated in PD pathogenesis, with α -synuclein aggregation central to the development of the disease. Multiple other processes are thought to be involved, with several studies suggesting that abnormal protein clearance, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation play a role in the onset and progression of PD. There are many PD patients in Vietnam, however, the studies are mainly based on clinical symptom descriptions. Given the aging of the population, the prevalence of PD is to increase dramatically, which would lead to increased urgency for the need to identify improved methods in diagnosis and treatment this disease.

Keywords: *Parkinson's disease, pathological, genetics, pathogenesis*