

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RSA5480019

ชื่อโครงการ: การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคพาร์กินสัน

ผู้วิจัย: รศ ดร.นพ. ธีรธร พูลเกษ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: teeratorn.pul@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 15 มิ.ย. 54 ถึงวันที่ 14 มิ.ย. 57

วัตถุประสงค์ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นโรคสมองเสื่อมที่มีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคพาร์กินสัน มีการค้นพบว่าตัวแปรทางพันธุกรรมต่างๆ ในยีนจำนวนมากเป็นสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรคพาร์กินสัน คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพาร์กินสันในผู้ป่วยไทย

วิธีทดลอง ทำ genotyping ด้วยวิธีที่เหมาะสมในยีน leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*), glucocerebrosidase (*GBA1*) และ *parkin* หาความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพาร์กินสันและลักษณะทางคลินิกของโรคพาร์กินสัน

ผลการทดลอง การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันขนาดใหญ่จำนวน 485 รายและกลุ่มควบคุมจำนวน 480 ราย การศึกษา *LRRK2* พบว่า p.R1628P เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุด (11% ในกลุ่มผู้ป่วยและ 6% ในกลุ่มควบคุม; OR=1.81, 95%CI=1.10-2.97) การศึกษา *GBA1* พบว่ามีการกลายยีน (mutation) ในยีน *GBA1* จำนวน 6 ตำแหน่ง (4 ตำแหน่งเป็นการกลายยีนที่ค้นพบใหม่) ในผู้ป่วยจำนวน 24 ราย การศึกษาครอบครัวของผู้ป่วย 2 ราย ผู้ป่วยมีโอกาสแสดงอาการก่อนอายุ 50 ปีได้สูงและสุดท้าย การศึกษา *parkin* พบว่ามี exon rearrangements ของยีน *parkin* ในผู้ป่วย 9 รายที่มีการขาดหาย (deletion) ของ exon และพบ point mutations 5 ตำแหน่ง (3 ตำแหน่งเป็นการกลายยีนที่ค้นพบใหม่) ในผู้ป่วยจำนวน 11 ราย ผู้ป่วยมักแสดงอาการก่อนอายุ 50 ปีเหมือนผู้ป่วยที่มี *GBA1* mutation

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง มากกว่า 18% ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชาวไทยมีปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมอย่างมีนัยสำคัญ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีการกลายยีนต่างๆ มีความเฉพาะที่แสดงความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อยาต่างจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอื่นๆ

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต การศึกษาต่อไปในยีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพาร์กินสันจะช่วยให้เราได้ข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับตัวแปรที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคพาร์กินสันซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาสร้าง biomarker ของโรคพาร์กินสันที่มีประสิทธิภาพต่อไปในอนาคต

Keywords: Parkinson's disease; glucocerebrosidase (*GBA1*, *GBA*); leucine rich kinase 2 (*LRRK2*); parkin (*PARK2*)

Abstract

Project Code: RSA5480019

Project Title: Study of genetic factors as risk of developing Parkinson's disease

Investigator: Associate Professor Teeratorn Pulkes

Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

E-mail Address: teeratorn.pul@mahidol.ac.th

Project Period: 15 Jun 2011 to 14 Jun 2014

Objectives Parkinson's disease (PD) is heterogeneous neurodegenerative disorders associated with various genetic and environmental factors. Several susceptible genes relate to risk of developing PD have been established. The study aims to investigate the genetic factors of PD in Thai patients in order to develop a genetic biomarker panel specifically for Thai PD in the future. This genetic data is essential for providing early neuroprotective therapy, when it is available.

Methods PD patients and control subjects were comprehensively reviewed. Leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*), glucocerebrosidase (*GBA1*) and *parkin* were genotyped using appropriated methods. Phenotype-genotype correlations were determined.

Results The study enrolled 485 PD patients and 480 control subjects. Regarding *LRRK2* study, p.R1628P was the most common risk variants in Thai patients (OR=1.81, 95%CI=1.10-2.97). Regarding *GBA1* study, we identified 4 novel point mutations and 2 reported mutations in 24 patients. Regarding *parkin* study, both exon deletions and point mutations were observed in a total of 20 patients. PD patients carrying mutations in those 3 genes had earlier age at onset and more rapidly progressive course than non-carriers. *GBA1* and *parkin* mutations appeared to exhibit slightly earlier age at onset compared to *LRRK2*.

Discussion Over 18% of the Thai PD patients studied had mutations or variants in these 3 susceptible genes. Most mutations were unique to Thais or Asians. Clinical characteristics associated with each studied genes were observed.

Suggestions Further study on other known susceptible genes related to PD will be benefit for helping us setting up a reliable predictive test as a biomarker for Thai PD patients. This tool is likely to be essential for effective neuroprotective therapy of PD in the future.

Keywords: Parkinson's disease; glucocerebrosidase (*GBA1*, *GBA*); leucine rich kinase 2 (*LRRK2*); parkin (*PARK2*)