

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ALPHA-SYNUCLEIN, BETA AMYLOID 1-42, PROTEIN TAU TOÀN PHẦN, PROTEIN TAU PHOSPHORYL HÓA TẠI THR181 TRONG DỊCH NÃO TỦY VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trần Thị Ngọc Trường¹, Phan Việt Nga¹
Nguyễn Giang Nam¹, Hồ Anh Sơn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Định lượng nồng độ alpha-synuclein (α -syn), beta amyloid 1-42 (A β 42), protein tau toàn phần (t-tau) và protein tau phosphoryl hóa tại Thr181 (p-tau) và đánh giá mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học này với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân (BN) Parkinson. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng 152 BN gồm 108 BN Parkinson và 44 BN nhóm chứng tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 9/2017 - 5/2019. **Kết quả:** Không có sự khác biệt về α -syn, t-tau và p-tau dịch não tủy (DNT) giữa 2 nhóm. Nồng độ A β 42 giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN Parkinson. A β 42 và α -syn giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN Parkinson có sa sút trí tuệ so với nhóm BN còn lại. Sau khi hiệu chỉnh tuổi, α -syn có tương quan thuận với các dấu ấn sinh học còn lại; A β 42 và α -syn có mối tương quan thuận với điểm MOCA. **Kết luận:** Sự tương tác và lắng đọng của α -syn với A β 42, t-tau và p-tau đóng vai trò trung tâm trong bệnh sinh bệnh Parkinson. Chức năng nhận thức giảm khi sự lắng đọng A β 42 tiến triển.

* Từ khóa: Bệnh Parkinson; Dấu ấn sinh học dịch não tủy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là bệnh lý thoái hóa thần kinh thường gặp, đứng thứ hai sau bệnh Alzheimer, với tỷ lệ hiện mắc từ 0,25 - 4% ở độ tuổi 65 - 80 [1]. Bản chất giải phẫu bệnh não bộ trong bệnh Parkinson là các thể Lewy và tơ Lewy nội bào chứa các α -syn lắng đọng ở các tế bào thần kinh liềm đen và thể vân ở não

giữa. Cơ chế bệnh sinh của thoái hóa thần kinh trong bệnh Parkinson vẫn chưa được thể hiện rõ và chưa có phương pháp điều trị làm chậm quá trình thoái hóa này. Chẩn đoán sớm bệnh Parkinson bằng việc sử dụng dấu ấn sinh học là quan trọng vì cho phép can thiệp điều trị bệnh sớm cũng như cung cấp kiến thức về nền tảng sinh lý bệnh của bệnh đó.

1. Bệnh viện Quân y 103

2. Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thị Ngọc Trường
(drngoctruong103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/02/2020; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 20/02/2020

Ngày bài báo được đăng: 15/03/2020

Các dấu ấn sinh học tiềm năng bao gồm chẩn đoán hình ảnh, cấu trúc hoặc chức năng, dấu ấn về gen, máu hoặc DNT. Các thay đổi về hình ảnh thường không được nhận thấy cho đến giai đoạn muộn của quá trình bệnh; do đó, DNT có thể là một lựa chọn thay thế phù hợp hơn. Hệ thần kinh trung ương được nuôi dưỡng, đệm đỡ bởi môi trường DNT. Vì vậy, DNT có thể phản ánh giải phẫu bệnh của não và các hệ thống chuyển hóa não chính xác hơn huyết thanh hoặc huyết tương, mặc dù các protein trong DNT được tạo ra từ máu và mô não [2].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đi sâu phân tích các dấu ấn sinh học có liên quan đến sinh lý bệnh của bệnh Parkinson: α -syn, beta amyloid, tau protein. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này được công bố. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm: *Định lượng nồng độ α -syn, A β 42, t-tau, p-tau và đánh giá mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học này với một số đặc điểm lâm sàng ở BN Parkinson.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm hai nhóm:

+ Nhóm bệnh: 108 BN được chẩn đoán xác định bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng Não thuộc Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh.

+ Nhóm chứng: 44 BN không mắc các bệnh thoái hóa thần kinh (bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ, teo đa hệ thống, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa hạch nền, sa sút trí tuệ thể Lewy), cũng

như không mắc các hội chứng Parkinson khác (hội chứng Parkinson do dùng thuốc hướng thần, hội chứng Parkinson căn nguyên mạch máu). Đây là những BN mắc các bệnh lý thần kinh ngoại vi, không có triệu chứng suy giảm nhận thức, đặc điểm về tuổi, giới cũng như trình độ văn hóa tương tự nhóm bệnh. Những BN này được làm thủ thuật chọc ống sống thắt lưng, xét nghiệm DNT để chẩn đoán bệnh.

- Các đối tượng đều được điều trị tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 9/2017 - 5/2019.

- BN đều biết đọc, biết viết và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, cắt ngang, có đối chứng.

- BN được hỏi bệnh, thăm khám tử mĩ, thu thập thông tin: tuổi, giới, trình độ văn hóa, nghề nghiệp, tiền sử, bệnh lý khác kèm theo.

- Đánh giá rối loạn vận động theo thang điểm thống nhất đánh giá bệnh Parkinson phần III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS).

- Đánh giá mức độ nặng rối loạn vận động theo Martinez Martin [3], cụ thể: nhẹ: ≤ 32 điểm; trung bình: 33 - 58 điểm; nặng: ≥ 59 điểm.

- Đánh giá giai đoạn bệnh: 5 giai đoạn theo Hoehn và Yahr (1967).

- Đánh giá chức năng nhận thức theo thang điểm Montreal (Montreal Cognitive Assessment - MOCA):

+ BN Parkinson có sa sút trí tuệ (Parkinson's disease dementia - PDD) mức độ I [4]: chẩn đoán xác định bệnh

Parkinson dựa theo tiêu chuẩn của Ngân hàng Não thuộc Hội bệnh Parkinson Vương quốc Anh, bệnh Parkinson xuất hiện trước khi có triệu chứng suy giảm nhận thức ít nhất 1 năm, MOCA < 21, suy giảm nhận thức đủ nặng làm ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày của BN (xã hội, nghề nghiệp hoặc chăm sóc bản thân, được khai thác qua người chăm sóc).

+ BN Parkinson có suy giảm nhận thức nhẹ (Parkinson's disease - Mild cognitive impairment - PDMCI) [4]: $21 \leq \text{MOCA} < 26$.

* *Xét nghiệm định lượng nồng độ A β 42, t-tau, p-tau và α -syn trong DNT ở nhóm bệnh và nhóm chứng:*

- Tiến hành chọc ống sống thắt lưng theo quy trình chuẩn:

+ Lấy 2ml DNT vào ống polypropylene, làm xét nghiệm đếm tế bào và định lượng protein DNT tại Khoa Huyết học - Truyền máu và Khoa Sinh hóa.

+ Lấy 5ml DNT vào các ống polypropylene được làm lạnh từ trước, chuyển ngay các mẫu này bằng đá khô đến Khoa Huyết học - Truyền máu. Các

mẫu DNT này ngay lập tức được ly tâm với tốc độ 2.000 vòng ở nhiệt độ 4°C trong 10 phút để loại bỏ tế bào. Sau khi ly tâm, gạn phần DNT nổi bên trên cho vào các ống polypropylene nhỏ, mỗi ống chứa 0,5ml DNT đã được ly tâm (aliquots). Sau đó bảo quản ngay các aliquots này ở -80°C tại Khoa Huyết học - Truyền máu, chờ phân tích định lượng các dấu ấn sinh học khi đủ số lượng mẫu.

* *Quy trình định lượng các dấu ấn sinh học trong DNT:*

Các dấu ấn sinh học trong DNT được định lượng bằng EMD Millipore's MILLIPLEX® MAP (Hoa Kỳ) tại Khoa Sinh lý bệnh với hai bộ kit: MILLIPLEX® MAP HUMAN NEUROSCIENCE MAGNETIC BEAD PANEL 1 96-Well Plate Assay # HNS1MAG-95K (Hoa Kỳ) để định lượng α -syn và MILLIPLEX® MAP HUMAN AMYLOID BETA AND TAU MAGNETIC BEAD PANEL 96-Well Plate Assay # HNABTMAG-68K (Hoa Kỳ) để định lượng A β 42, t-tau, p-tau DNT.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Phân bố tuổi, giới và trình độ học vấn (số năm học trung bình) của hai nhóm nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu	Tuổi (năm) ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Giới (n, %)		Số năm học ($\bar{x} \pm \text{SD}$)
		Nam	Nữ	
Nhóm bệnh (n = 108)	63,36 \pm 9,27	34 (31,48)	74 (68,52)	8,95 \pm 4,08
Nhóm chứng (n = 44)	61,5 \pm 8,35	18 (40,91)	26 (59,09)	8,57 \pm 3,43
	p = 0,23	$\chi^2 = 1,235$; p = 0,267		p = 0,58

Kết quả cho thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới cũng như số năm học trung bình giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p > 0,05).

Bảng 2: Nồng độ các dấu ấn sinh học trong DNT của hai nhóm nghiên cứu.

Nồng độ (pg/ml)	Nhóm bệnh n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	p
α -syn	84 (992,94) 1.137,80 \pm 738,02	33 (1.045) 1.021,64 \pm 480,89	0,804*
A β 42	108 (512,10) 534,66 \pm 234,82	44 (643,86) 680,50 \pm 249,07	0,001
t-tau	106 (144,6) 150,95 \pm 72,86	43 (162,10) 172,27 \pm 73,09	0,108
p-tau	107 (38,18) 41,95 \pm 21,35	44 (38,90) 40,55 \pm 11,26	0,41*
p-tau/A β 42	107 (0,073) 0,093 \pm 0,081	44 (0,061) 0,067 \pm 0,038	0,001*

(*: test Mann-Whitney)

Sau khi định lượng các dấu ấn sinh học trong DNT trên hệ thống máy Luminex, với α -syn có 24 mẫu của nhóm bệnh và 11 mẫu của nhóm chứng thấp hơn giá trị ngưỡng phát hiện, vì vậy chúng tôi chỉ phân tích trên 84 mẫu bệnh và 33 mẫu chứng. Với A β 42, tất cả các mẫu đều nằm trong ngưỡng phát hiện, vì vậy chúng tôi phân tích đầy đủ trên 108 mẫu bệnh và 44 mẫu chứng. Với t-tau, có 2 mẫu của nhóm bệnh và 1 mẫu của nhóm chứng thấp hơn giá trị ngưỡng phát hiện, vì vậy chúng tôi phân tích trên 106 mẫu bệnh và 43 mẫu chứng. Với p-tau,

chỉ có 1 mẫu bệnh dưới ngưỡng phát hiện, vì vậy chúng tôi phân tích trên 107 mẫu bệnh và 44 mẫu chứng.

Kết quả cho thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nồng độ α -syn, t-tau và p-tau trong DNT giữa 2 nhóm. Nồng độ A β 42 DNT ở nhóm bệnh giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p = 0,001$). Tỷ số p-tau/A β 42 ở nhóm bệnh tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p = 0,001$), các tỷ số còn lại (t-tau/ α -syn; p-tau/ α -syn; t-tau/A β 42; p-tau/t-tau) khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3: Nồng độ các dấu ấn sinh học trong DNT của BN Parkinson theo mức độ nặng của rối loạn vận động.

Nồng độ (pg/ml)	Mức độ nhẹ n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	Mức độ trung bình, nặng n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	p
α -syn	28 (1277) 1.200,13 \pm 617,34	56 (883,42) 1.106,64 \pm 794,93	0,233*
A β 42	33 (883,42) 585,45 \pm 237,85	75 (477,52) 512,32 \pm 231,54	0,137
t-tau	32 (177,63) 174,45 \pm 86,06	74 (131,23) 140,78 \pm 64,36	0,028
p-tau	33 (41,28) 49,25 \pm 26,75	74 (35,07) 38,69 \pm 17,70	0,012*

(*: test Mann-Whitney)

Nồng độ t-tau và p-tau trong DNT ở BN Parkinson có mức độ rối loạn vận động trung bình và nặng giảm thấp hơn ở BN có mức độ rối loạn vận động nhẹ ($p < 0,05$). Nồng độ các chất còn lại trong DNT cũng như tỷ số tạo ra từ các nồng độ này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 4: Các dấu ấn sinh học ở hai nhóm BN Parkinson theo giai đoạn Hoehn và Yahr.

Nồng độ (pg/ml)	Giai đoạn 1, 2 n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	Giai đoạn 3, 4, 5 n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	p
α -syn	50 (1104) 1.166,15 \pm 722,82	34 (950,32) 1.096,11 \pm 768,87	0,49*
A β 42	60 (539,97) 539,97 \pm 226,26	48 (451,99) 479,91 \pm 236,14	0,03
t-tau	59 (170,76) 162,78 \pm 76,53	47 (123,74) 136,09 \pm 65,87	0,061
p-tau	60 (39,62) 45,78 \pm 24,84	47 (33,94) 37,05 \pm 14,67	0,027*

(*: test Mann-Whitney)

Nồng độ A β 42 và p-tau trong DNT ở giai đoạn 3, 4, 5 đều giảm thấp hơn ở giai đoạn 1, 2 ($p < 0,05$).

Bảng 5: Các dấu ấn sinh học ở BN Parkinson có sa sút trí tuệ và không sa sút trí tuệ.

Nồng độ (pg/ml)	BN không sa sút trí tuệ n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	BN có sa sút trí tuệ n (trung vị) ($\bar{x} \pm SD$)	p
α -syn	55 (1.113) 1.287,30 \pm 828,04	29 (741,1) 854,27 \pm 406,34	0,012*
A β 42	65 (567,12) 595,72 \pm 239,38	43 (388,68) 442,36 \pm 196,65	< 0,0001*
t-tau	64 (165,38) 161,72 \pm 79,91	42 (135,34) 134,53 \pm 57,65	0,045
p-tau	65 (39,56) 44,20 \pm 22,50	42 (33,94) 38,45 \pm 19,10	0,094*
p-tau/A β 42	65 (0,066)	42 (0,082)	0,002*

(*: test Mann-Whitney)

Nồng độ α -syn, A β 42 và t-tau DNT ở BN có sa sút trí tuệ đều giảm thấp hơn so với BN không có sa sút trí tuệ ($p < 0,05$). Tỷ số p-tau/A β 42 ở BN có sa sút trí tuệ cao hơn ở BN không có sa sút trí tuệ ($p = 0,002$).

Bảng 6: Tương quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học trong DNT với điểm UPDRS và điểm MOCA.

	UPDRS		MOCA	
	r	p	r	p
α -syn (n = 84)	0,11	0,92	0,24	0,037
A β 42 (n = 108)	-0,31	0,002	0,33	0,001
t-tau (n = 106)	-0,21	0,035	0,12	0,24
p-tau (n = 107)	-0,19	0,067	0,10	0,351

Nồng độ α -syn và A β 42 trong DNT của BN Parkinson có tương quan thuận với điểm MOCA ($r = 0,24$; $p = 0,037$ và $r = 0,33$; $p = 0,001$). Nồng độ A β 42 và t-tau trong DNT có tương quan nghịch với điểm UPDRS ($r = -0,31$; $p = 0,002$ và $r = -0,21$; $p = 0,035$).

Phân tích mối tương quan của các dấu ấn sinh học có thể thấy, α -syn có tương quan với A β 42, t-tau và p-tau ($r = 0,322$, $p < 0,003$; $r = 0,453$, $p < 0,001$; $r = 0,369$, $p = 0,001$).

BÀN LUẬN

Alpha-synuclein trong DNT có thể định lượng bằng các phương pháp miễn dịch như ELISA, Luminex. Kết quả so sánh định lượng α -syn toàn phần trong DNT ở các labo khác nhau cho thấy có sự đồng thuận và tương quan khá cao với nhau. Các kết quả này hỗ trợ xác định giá trị của phương pháp miễn dịch để định lượng α -syn trong DNT [5]. Một số phân tích khác chỉ ra α -syn toàn phần trong DNT ở BN Parkinson thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh hoặc BN mắc bệnh lý thần kinh khác [5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, nồng độ α -syn toàn phần trong DNT ở BN Parkinson không khác biệt so với nhóm chứng, kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác [6, 7]. α -syn toàn phần trong DNT có giá trị dao động khá lớn giữa các nghiên cứu, có thể do sự đa dạng của BN Parkinson. Thêm vào đó, quy trình xét nghiệm khác nhau và cách dùng các phương pháp miễn dịch khác nhau có thể làm hạn chế sự so sánh giữa các nghiên cứu [5]. Nồng độ α -syn toàn phần trong DNT có thể được xem như một dấu ấn của nhóm bệnh lý synucleinopathy khi nồng độ này giảm, cũng như là một dấu ấn không đặc hiệu của sự hủy hoại synap khi nồng độ này tăng. Nhiều nghiên cứu chỉ ra BN Parkinson có nồng độ α -syn toàn phần trong DNT cao hơn (nghĩa là quá trình thoái hóa thần kinh đang tiến triển) có thể có triệu chứng vận động nhanh hơn BN có nồng độ chất này trong DNT thấp. Sự thay đổi song song theo hai hướng của nồng độ chất này có thể làm tăng sự phức tạp trong việc phiên giải kết quả nồng độ α -syn toàn phần trong DNT. BN Parkinson có

quá trình diễn biến bệnh nhanh có thể có nồng độ α -syn toàn phần trong DNT tương tự với nhóm chứng khỏe mạnh, do hệ quả của sự giảm nồng độ (tạo mảng α -syn do kết tụ) được cân bằng bởi sự tăng giải phóng (do thoái hóa thần kinh).

Protein A β là thành phần chính của các mảng amyloid ngoại bào và amyloid ở mạch máu não tạo nên phần quan trọng của nền tảng giải phẫu bệnh Alzheimer. Cùng với thể Body, các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh có thể cùng tồn tại trong não của BN Parkinson, cả bệnh lý amyloid và tau có thể tương tác rộng rãi với quá trình gấp nếp sai của α -syn. Kết quả cho thấy nồng độ A β 42 ở nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Trong bệnh Parkinson, đa số nghiên cứu cho thấy nồng độ A β 42 giảm hơn ở BN Parkinson có và không có suy giảm nhận thức hoặc sa sút trí tuệ so với nhóm chứng [8]. Nồng độ A β 42 thấp ở BN Parkinson không sa sút trí tuệ được cho là có liên quan đến suy giảm nhận thức trong tương lai và tăng nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ (HR 9,9%) [8]. Kết quả này cho thấy A β 42 ở BN sa sút trí tuệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với ở BN không có sa sút trí tuệ (bảng 5) và A β 42 cũng tương quan thuận với điểm đánh giá nhận thức MOCA (bảng 6). Trong bệnh Alzheimer, sự giảm nồng độ A β 42 trong DNT được cho là do sự lắng đọng trong não. Do đó, kết quả này cho thấy chức năng nhận thức giảm khi sự lắng đọng A β 42 tiến triển. Tuy nhiên, nồng độ A β 42 tương quan thuận với nồng độ α -syn trong DNT. Vì vậy, A β 42 thúc đẩy sự lắng đọng α -syn, từ đó làm hủy hoại các tế bào thần kinh ở BN Parkinson. Một

ngiên cứu thực nghiệm chỉ ra rằng, A β 42 và α -syn có thể tương tác trực tiếp với nhau tạo nên các oligomer giống các lỗ và góp phần làm thoái hóa thần kinh.

Trong DNT, ngoài A β 42, tau, t-tau và p-tau được biết đến là có nhiều liên quan đến bệnh Alzheimer. Nhiều nghiên cứu chỉ ra nồng độ tau và p-tau ở BN Alzheimer đều tăng. Tuy nhiên, trong bệnh Parkinson, nhiều nghiên cứu chỉ ra nồng độ tau và p-tau trong DNT bình thường hoặc giảm nhẹ [8]. Chúng tôi thấy nồng độ t-tau và p-tau DNT ở nhóm bệnh không khác biệt so với nhóm chứng (bảng 2). Nồng độ α -syn, A β 42 và t-tau DNT ở BN có sa sút trí tuệ đều giảm thấp hơn so với ở BN không có sa sút trí tuệ ($p < 0,05$). Tỷ số p-tau/A β 42 ở BN có sa sút trí tuệ cao hơn ở BN không có sa sút trí tuệ ($p = 0,002$). Kết quả này cho thấy sự kết hợp của các dấu ấn sinh học có thể dự đoán được sa sút trí tuệ ở BN Parkinson. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, α -syn tương quan với cả 3 dấu ấn còn lại (bảng 6). Như vậy, khả năng sinh lý bệnh của α -syn có mối quan hệ với các dấu ấn sinh học cổ điển trong bệnh Alzheimer.

Để đánh giá mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học trên trong DNT với rối loạn vận động ở BN Parkinson, chúng tôi chia các nhóm theo giai đoạn Hoehn và Yahr khác nhau và mức độ rối loạn vận động theo UPDRS-III. Ngoài ra, chúng tôi cũng đánh giá tương quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học này trong DNT với điểm vận động UPDRS. Kết quả cho thấy, nồng độ của 4 dấu ấn sinh học trong DNT đều có xu hướng giảm dần theo tiến triển

nặng lên của rối loạn vận động. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu khác.

H. Murakami và CS [9] ghi nhận nồng độ α -syn toàn phần trong DNT có tương quan nghịch với UPDRS-III và giai đoạn Hoehn và Yahr. Do đó, α -syn toàn phần trong DNT giảm dần theo tiến triển của bệnh Parkinson. Điều này có thể do sự kết tập và lắng đọng α -syn nội bào.

Trong khi đó, nồng độ oligomeric α -syn DNT không cho thấy có mối tương quan nào với các đánh giá về rối loạn vận động; t-tau và p-tau tương quan nghịch với điểm UPDRS-III ($p < 0,05$) [9]. Như vậy, khi bệnh Parkinson tiến triển, nồng độ t-tau, p-tau và A β 42 DNT cũng đồng thời giảm đi. Mối liên quan của nồng độ t-tau và α -syn DNT với mức độ nặng của rối loạn vận động ở BN Parkinson cũng được ghi nhận ở nghiên cứu của Juhee Kang và CS [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, nồng độ t-tau và p-tau DNT tương quan thuận với nồng độ α -syn DNT. Waxman và CS đã chỉ ra α -syn có thể làm giảm sự kết tụ của tau và sự phosphoryl hóa các kết tụ này sẽ tiến triển ở người bệnh [11].

Guo và CS cũng chỉ ra các kết quả tương tự về α -syn thúc đẩy sự lắng đọng tau ở BN Parkinson [12]. Kết quả này dẫn đến t-tau và p-tau cùng lắng đọng với α -syn và giải thích cho tương quan của chúng trong DNT. Điều này có thể được giải thích do tác động giữa các protein này với nhau xảy ra trước, sau đó các triệu chứng rối loạn vận động, đặc biệt là chậm vận động biểu hiện ra.

KẾT LUẬN

Nồng độ α -syn tương quan thuận với điểm MOCA ($r = 0,24$; $p = 0,037$) và nồng độ A β 42, t-tau và p-tau DNT ở BN Parkinson ($r = 0,322$, $p = 0,003$; $r = 0,453$, $p < 0,001$ và $r = 0,369$, $p = 0,001$). Kết quả này cho thấy vai trò trung tâm của sự tương tác và lắng đọng của α -syn với A β 42, tau và p-tau trong bệnh sinh bệnh Parkinson.

Nồng độ A β 42 giảm thấp ở BN có sa sút trí tuệ so với BN không có sa sút trí tuệ ($p < 0,0001$) và tương quan thuận với điểm MOCA ($r = 0,33$; $p = 0,001$). Điều này phản ánh chức năng nhận thức giảm khi có sự lắng đọng A β 42 tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006, 5 (6), pp.525-535.
2. van Dijk K.D., Teunissen C.E., Drukarch B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: A pathogenetically based approach. Neurobiology of Disease. 2010, 39 (3), pp.229-241.
3. Martínez-Martín P., Rodríguez-Blázquez C., Alvarez M. et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-unified Parkinson's disease rating scale. Parkinsonism & Related Disorders. 2015, 21 (1), pp.50-54.
4. Dalrymple-Alford J., MacAskill M., Nakas C. et al. The MOCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology. 2010, 75 (19), pp.1717-1725.
5. Mollenhauer B., Bowman F.D., Drake D. et al. Antibody-based methods for the measurement of α -syn concentration in human cerebrospinal fluid-method comparison and round robin study. Journal of Neurochemistry. 2019, 149 (1), pp.126-138.
6. Borghi R., Marchese R., Negro A. et al. Full length α -syn is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. Neuroscience Letters. 2000, 287 (1), pp.65-67.
7. Öhrfelt A., Grognet P., Andreasen N. et al. Cerebrospinal fluid α -syn in neurodegenerative disorders - a marker of synapse loss?. Neuroscience Letters. 2009, 450 (3), pp.332-335.
8. Bäckström D.C., Domellöf M.E., Linder J. et al. Cerebrospinal fluid patterns and the risk of future dementia in early, incident Parkinson's disease. JAMA Neurology. 2015, 72 (10), pp.1175-1182.
9. Murakami H., Tokuda T., El-Agnaf O.M. et al. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's disease. BMC Neurology. 2019, 19 (1), p.113.
10. Kang J.H., Irwin D.J., Chen-Plotkin A.S. et al. Association of cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, p-tau, and α -syn levels with clinical features of drug-naïve patients with early Parkinson's disease. JAMA Neurology. 2013, 70 (10), pp.1277-1287.
11. Waxman E.A., Giasson B.I. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by α -syn seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. Journal of Neuroscience. 2011, 31 (21), pp.7604-7618.
12. Guo J.L., Covell D.J., Daniels J.P. et al. Distinct α -syn strains differentially promote tau inclusions in neurons. Cell. 2013, 154 (1), pp.103-117.