

# PHARMACOGENETICS

PGS. TS. BS. ĐỖ ĐỨC MINH  
TRUNG TÂM Y SINH HỌC PHÂN TỬ  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM

# MỤC TIÊU

- Y HỌC CÁ THỂ HOÁ: HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC
- BỘ GEN NGƯỜI VÀ VAI TRÒ CỦA YẾU TỐ DI TRUYỀN ĐỐI VỚI ĐÁP ỨNG THUỐC
- SNP: ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN
- PHARMACOGENETICS VÀ PHARMACOGENOMICS
- LỰA CHỌN THUỐC NHẪM TỐI ƯU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ
- TÓM TẮT

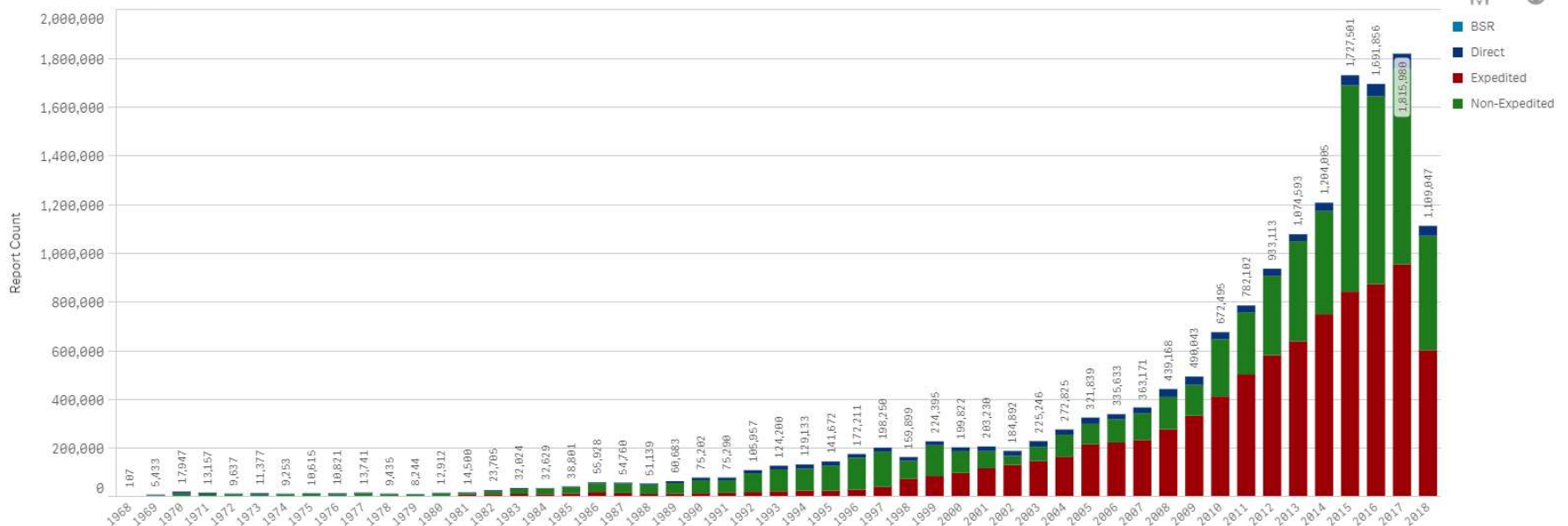
# HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- Mỗi năm ở Mỹ có khoảng hơn 1 triệu người bị các phản ứng phụ của thuốc (ADR: adverse drug reaction)
- Hiệu suất của thuốc chỉ tối ưu trên khoảng 40-60% dân số

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard



Reports received by Report Type



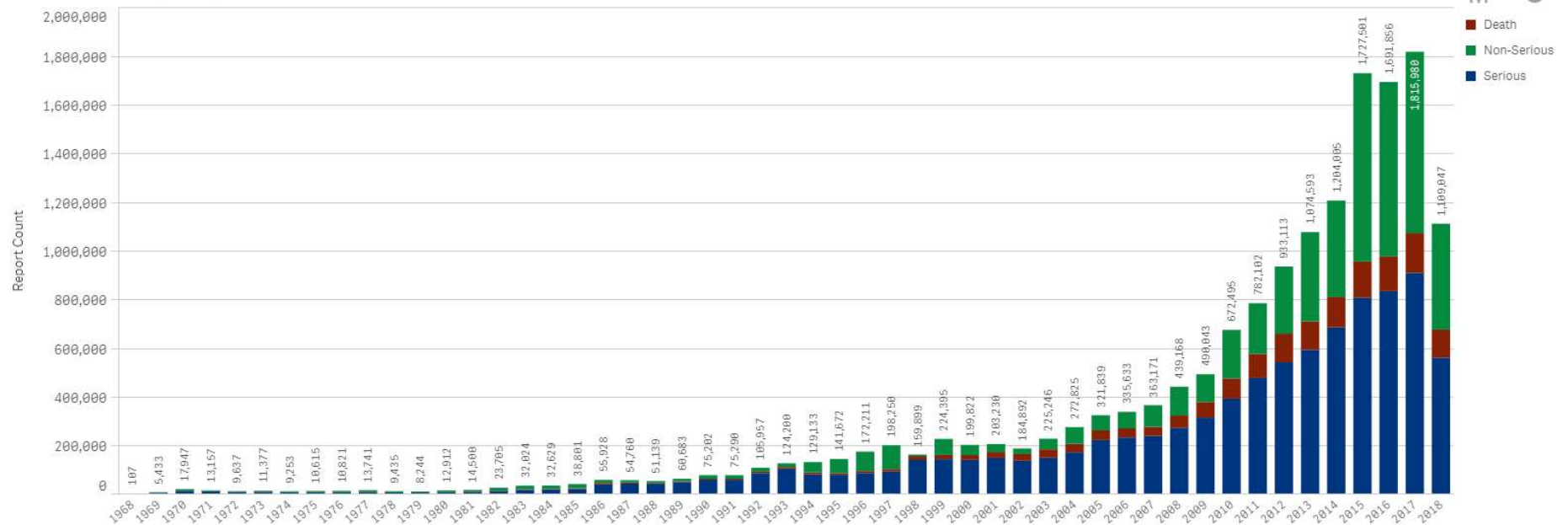
# HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- Số lượng bệnh nhân bị tác dụng phụ nặng do thuốc chiếm khoảng hơn 40%
- Tử vong chiếm khoảng 10% số ca báo cáo tác dụng phụ của thuốc

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard



Reports received by Report Seriousness



# HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

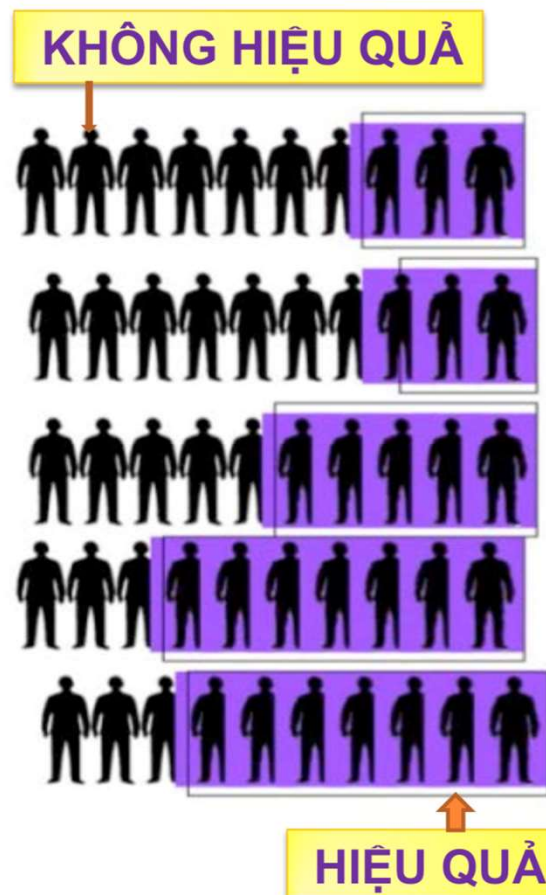
**Hypertension Drugs 10-30%**  
ACE Inhibitors

**Heart Failure Drugs 15-25%**  
Beta Blockers

**Anti Depressants 20-50%**

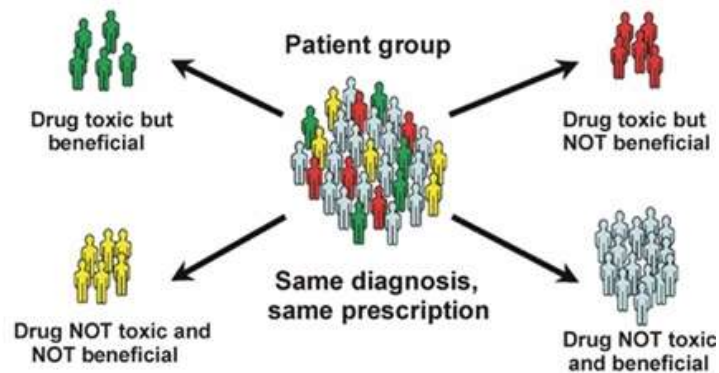
**Cholesterol Drugs 30-70%**  
Statins

**Asthma Drugs 40-70%**  
Beta-2-agonists



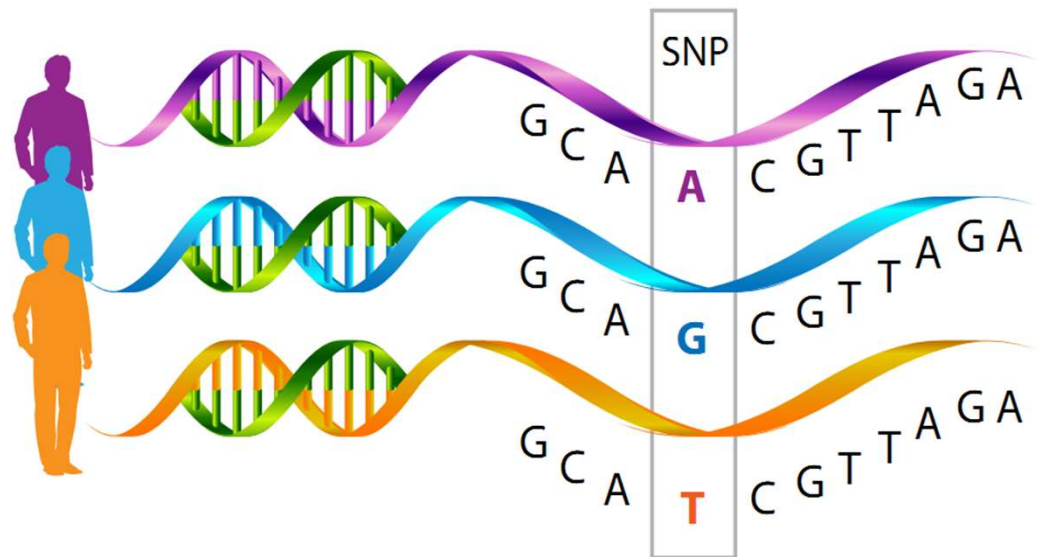
# HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- Lịch sử:
  - Điều trị thuốc
  - Điều trị người bệnh chứ không điều trị bệnh
  - Cơ địa người dùng thuốc
- Mô hình one size/one drug fit all không còn phù hợp
- Đánh giá một loại thuốc: hiệu lực và tính an toàn

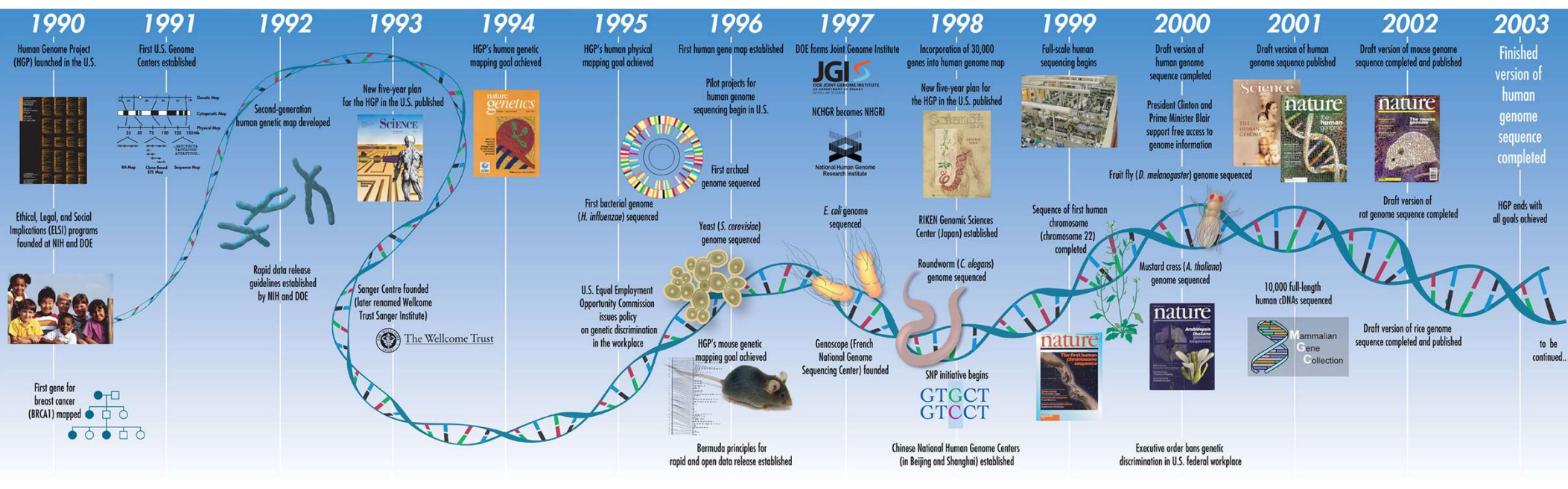


# HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc
  - Chủng tộc
  - Tuổi
  - Giới
  - **Di truyền**
  - Tương tác thuốc
- Chuyên ngành mới ra đời:
  - Pharmacogenetics
  - Pharmacogenomics



# BỘ GEN NGƯỜI





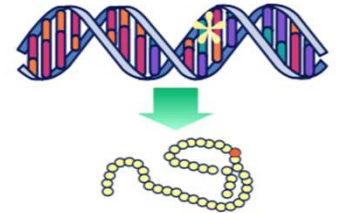
# BỘ GEN NGƯỜI

- Hoàn thành giải mã vào năm 2003
- Chứa  $\sim 3 \times 10^9$  bp (3 tỷ)
- 99.9% hệ gen người là giống nhau giữa các cá thể
- Khác biệt chiếm 0.1%  $\sim$  3 triệu bp, trong đó 85-90% là các điểm đa hình đơn (SNP: single nucleotide polymorphism)
- Sự khác biệt này là yếu tố quyết định đối với các đặc điểm chủng tộc, yếu tố di truyền liên quan đến sức khỏe (trong đó có đáp ứng thuốc)
- Giá thành hiện nay: 1000 USD và còn đang giảm



# SNP: ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN

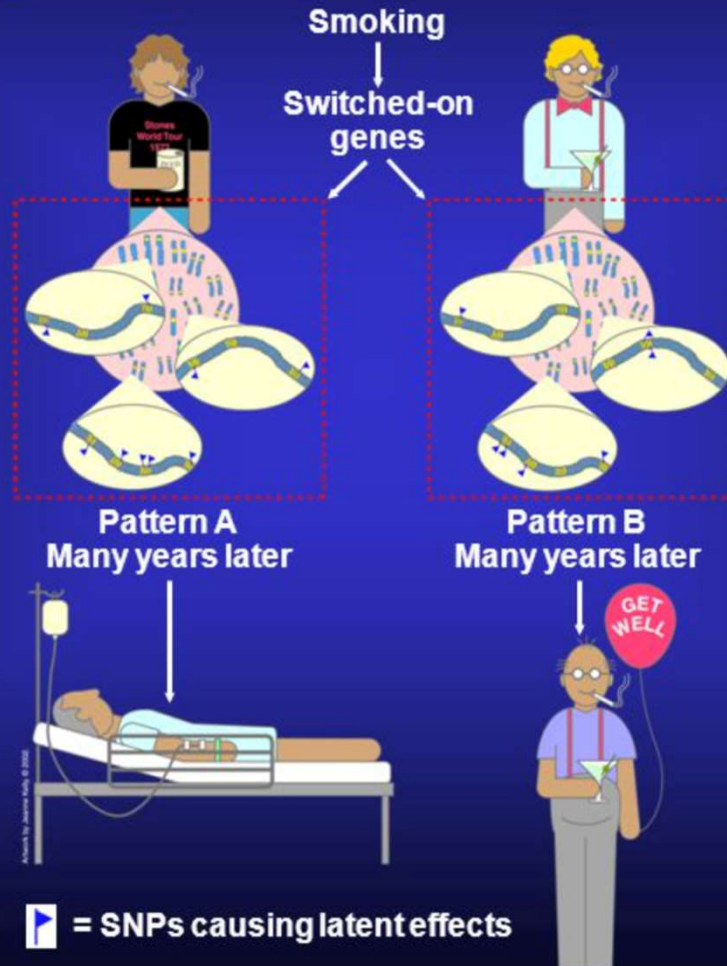
- Sự thay thế 1 base đơn lẻ trong chuỗi trình tự DNA
  - Variant: biến thể (>1% dân số)
  - Mutation: đột biến (rất hiếm)
- Bộ gen người mang khoảng 3 triệu SNP
- SNP nằm gần gen nào thì có thể xem là có liên quan hoặc là marker cho gen đó
- Các SNP nằm trong vùng mã hoá có thể ảnh hưởng đến cấu trúc tạo thành của protein sản phẩm



# SNP: ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN

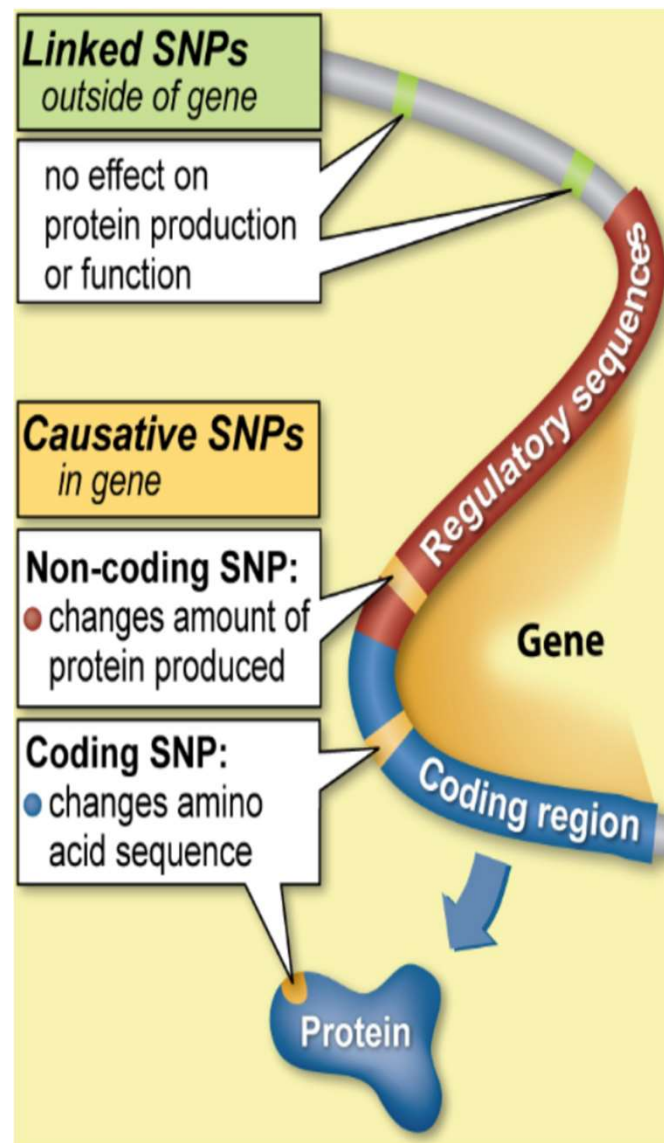
- Phần lớn vai trò của các SNP đối với sức khoẻ con người chưa được hiểu biết rõ
- Phân loại SNP theo vị trí:
  - nằm ở vùng mã hoá (coding site)
  - ngoài vùng mã hoá (non-coding site)
- Phân loại SNP theo ảnh hưởng đến sức khoẻ:
  - Không ảnh hưởng
  - Nguy cơ gây ra bệnh lý (bệnh di truyền, đái tháo đường, tim mạch, ung thư...)
  - Tiềm tàng: một số SNP nằm ở vùng điều khiển hoặc mã hoá, trong một số điều kiện cụ thể có thể gia tăng nguy cơ gây hại, ví dụ như SNP liên quan đến ung thư phổi

# SNPs in Coding Regions – Subtle Changes in Proteins That Only Switch on Under Certain Conditions



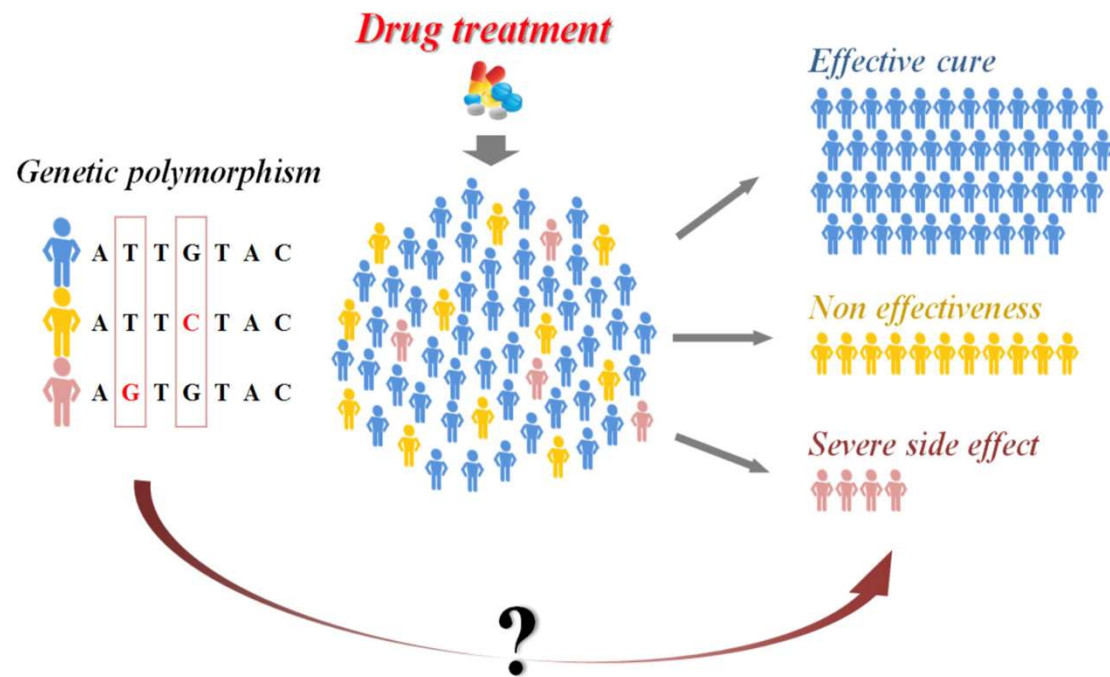
# SNP: điểm đa hình đơn

- Bản đồ SNP: giả trình tự số lượng lớn người, so sánh các trình tự thay đổi tìm ra các SNP, tạo bản đồ toàn bộ các SNPs
- Hồ sơ SNP của từng cá thể: Mỗi cá thể có 1 hồ sơ các SNP chuyên biệt
- Hồ sơ này rất quan trọng cho việc xác định nguy cơ bệnh lý cũng như khả năng đáp ứng với thuốc



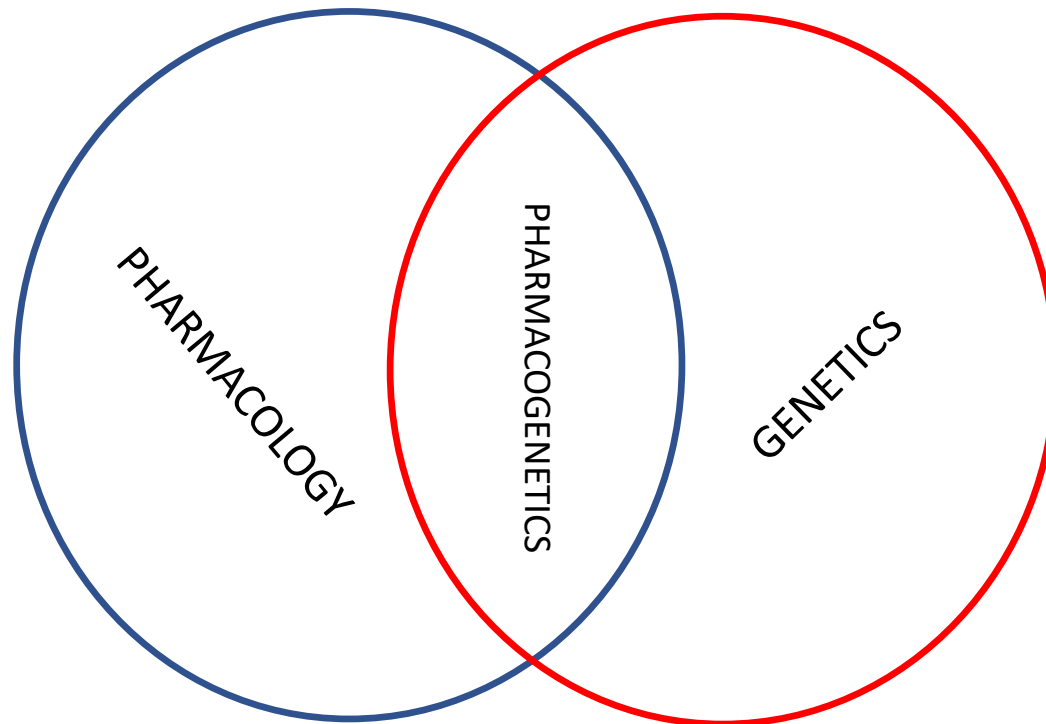
# SNP và sử dụng thuốc

- SNP là một phần của lý do:
  - Tại sao thuốc hiệu quả trên đối tượng này mà không hiệu quả trên đối tượng khác
  - Tại sao thuốc gây ra tác dụng phụ trên đối tượng này mà không phải đối tượng khác

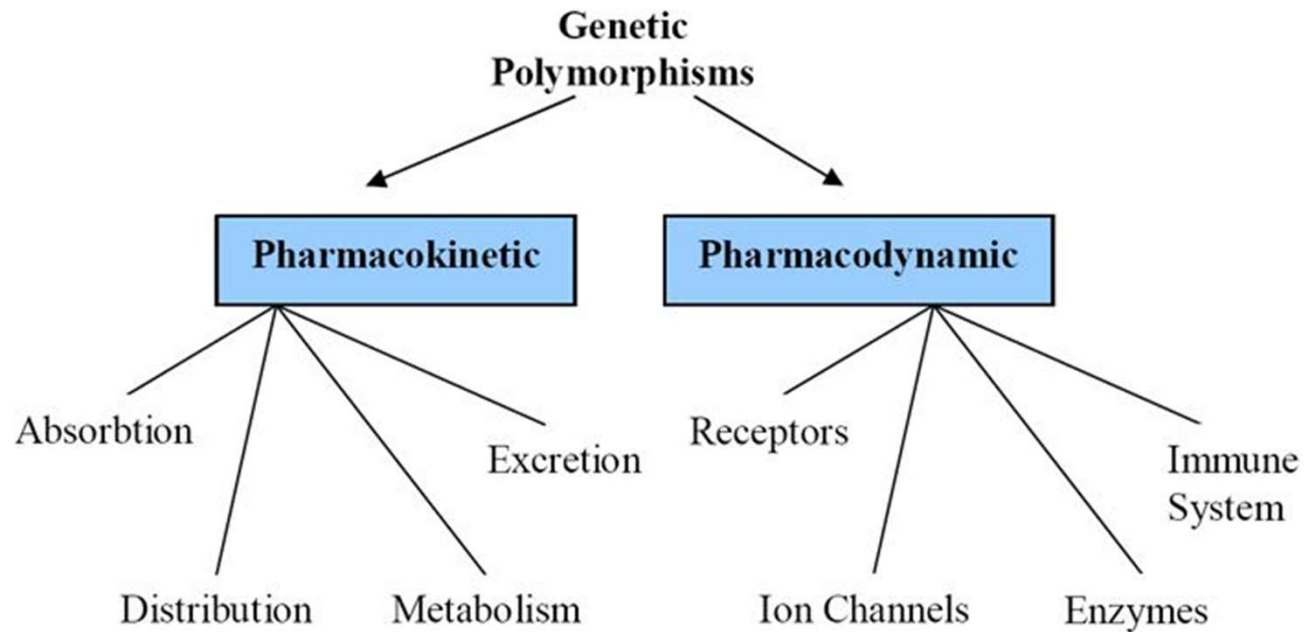


# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

- Cách thức gene ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc của từng cá thể
- Chuyên ngành mới
- Big data science



# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

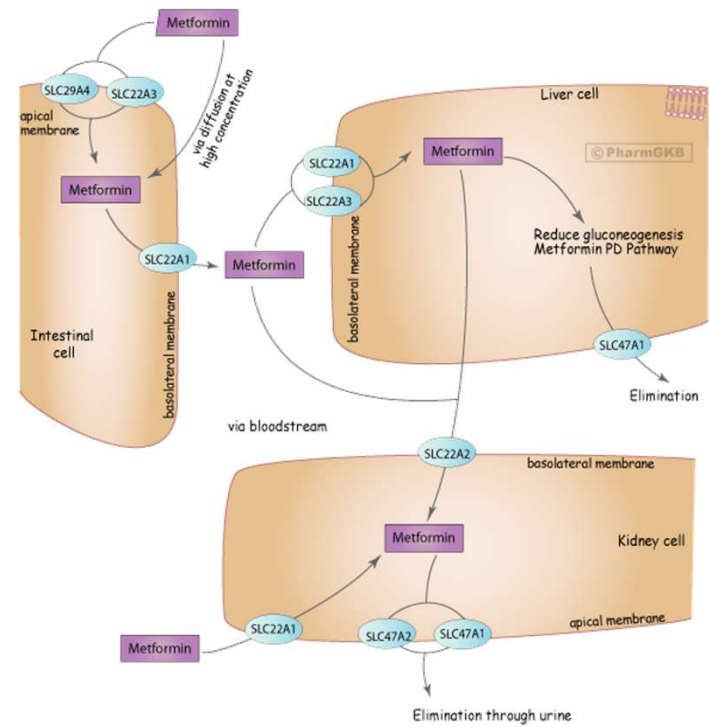
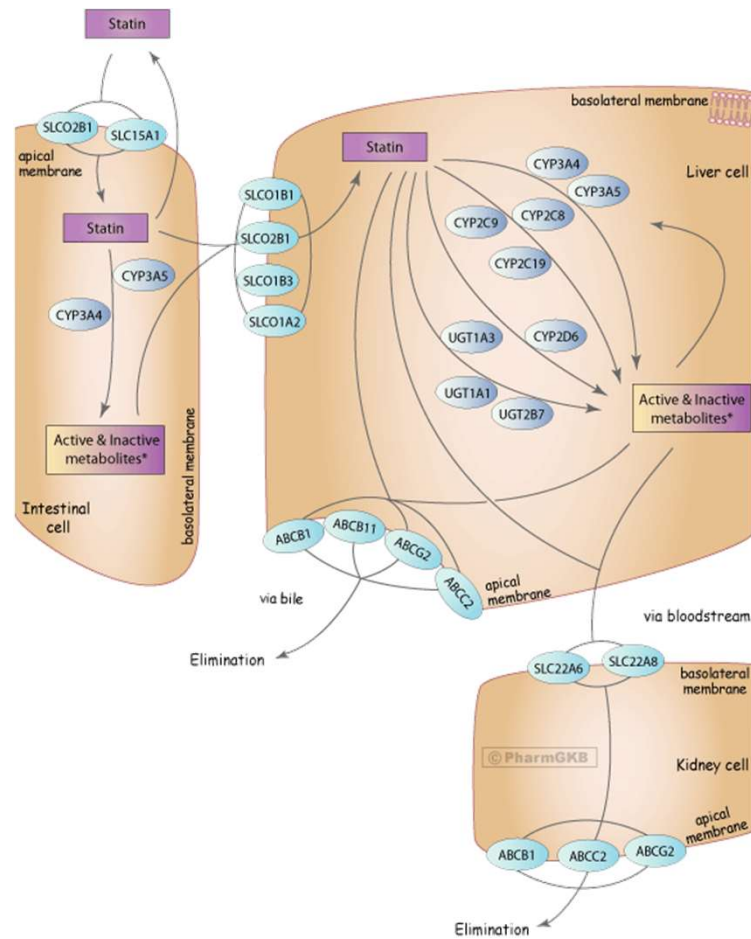




# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

- Pharmacokinetic: ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion)
- Mỗi protein tham gia vào từng quá trình ADME được mã hoá từ các gen nhất định
- Các điểm đa hình trên các gen mã hoá cho các protein tham gia vào quá trình ADME có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của các protein này → khác biệt về tính hiệu lực và an toàn giữa các cá thể khi dùng thuốc → personalized medicine

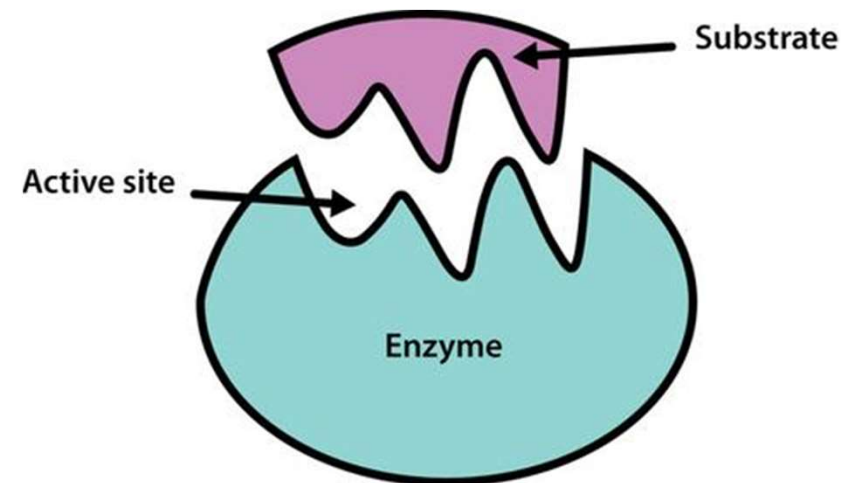
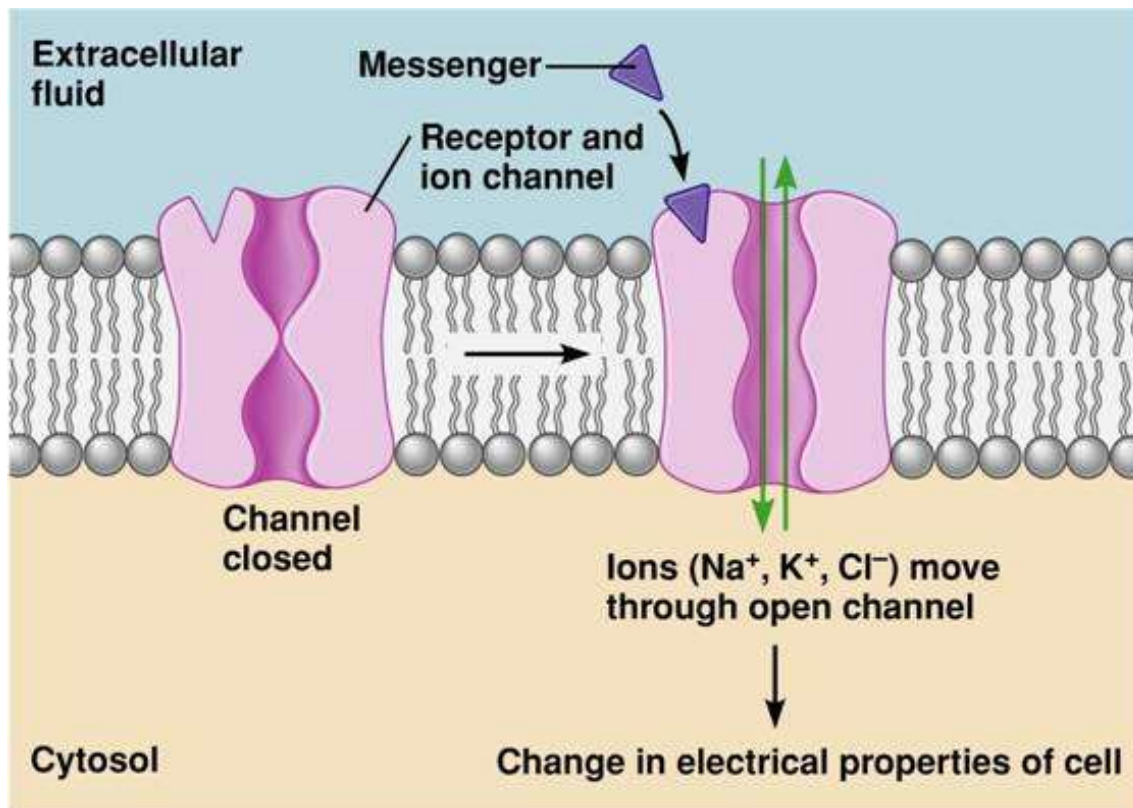
# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS



# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

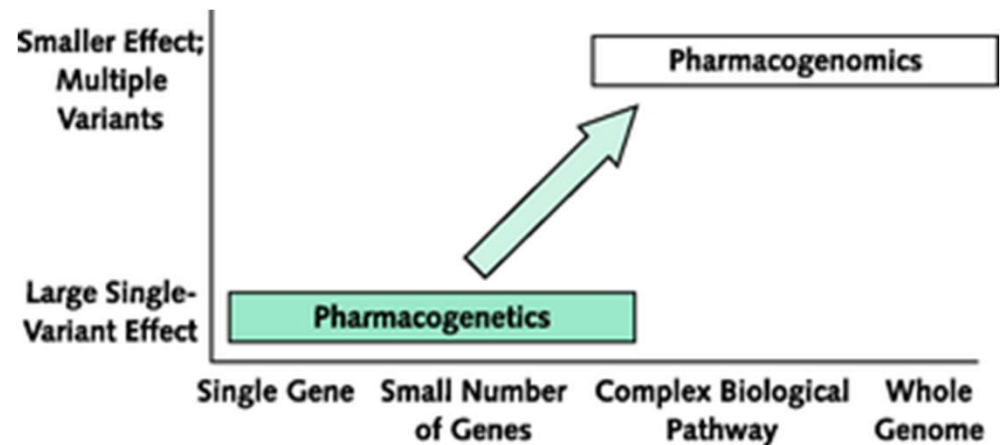
- Pharmacodynamic: các receptor, kênh ion bản chất là các protein xuyên màng, các enzym cũng là các protein
- Các điểm đa hình có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của các protein này

# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

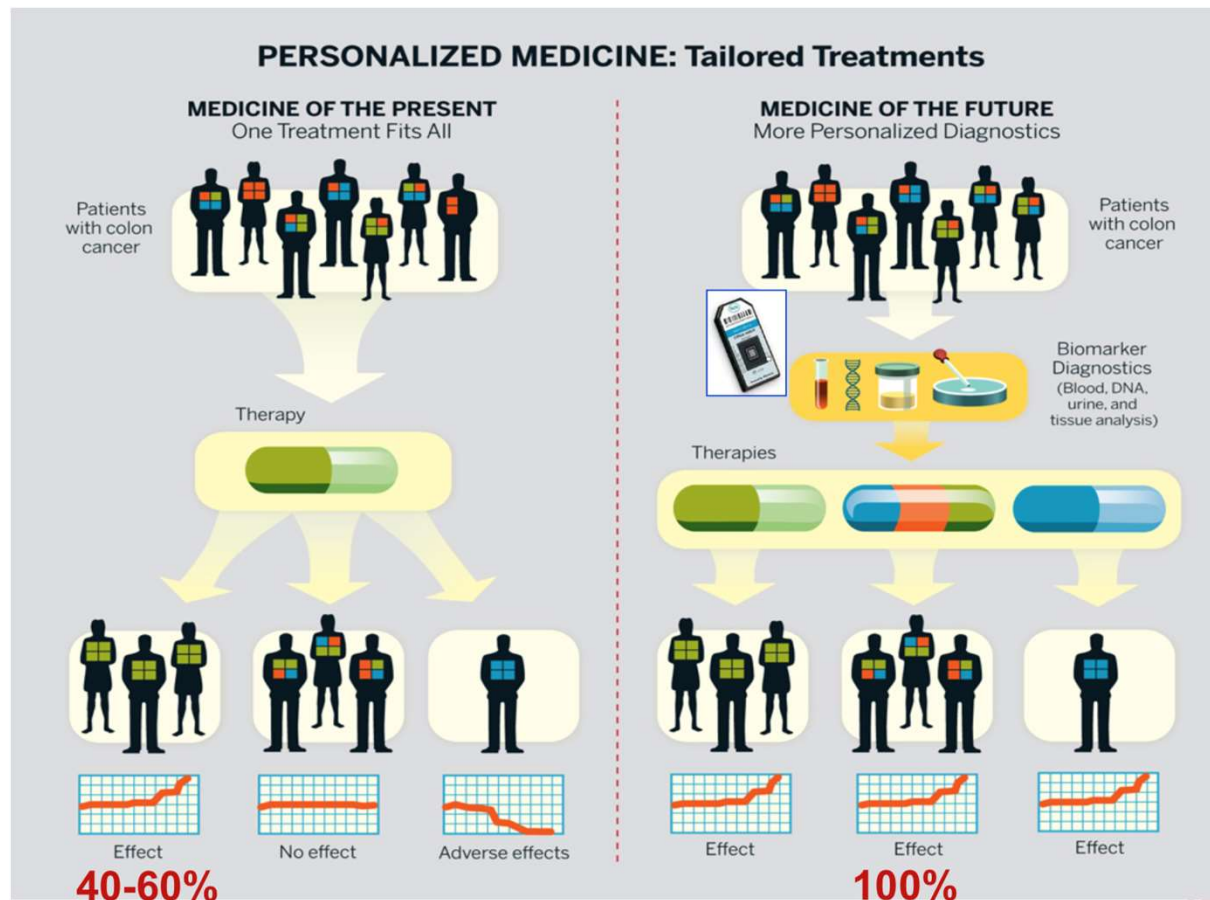


# PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

- Pharmacogenetics (Di truyền-dược học): ảnh hưởng của các biến đổi di truyền lên việc đáp ứng thuốc
- Pharmacogenomics (Bộ gen-dược học): ảnh hưởng của toàn bộ bộ gen lên việc đáp ứng thuốc

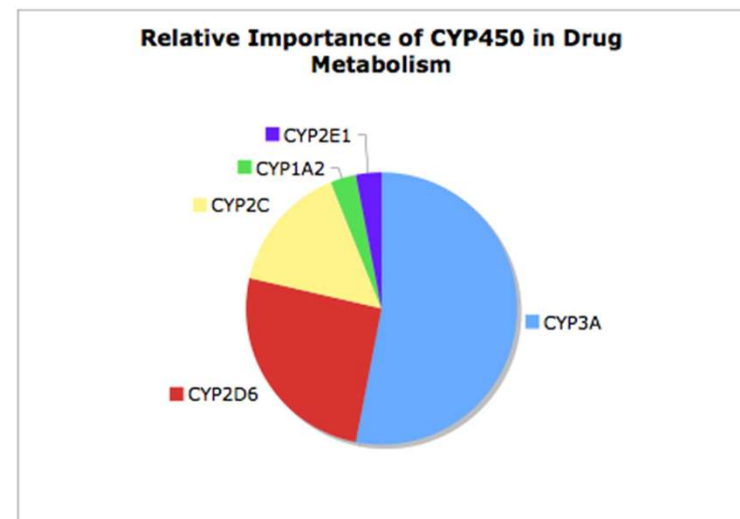


# Y HỌC CÁ THỂ HÓA: TỐI ĐA HIỆU LỰC GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ

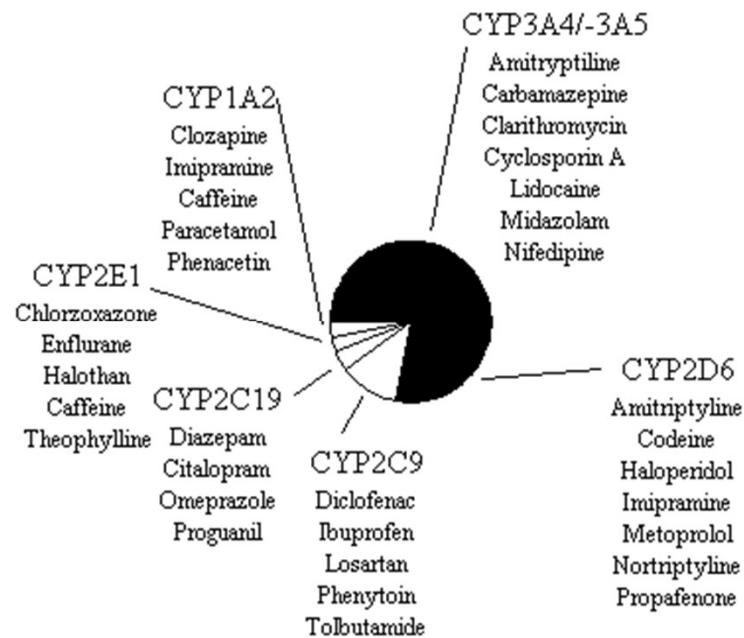


# TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC

- Cytochrome CYP450 là một trong những siêu họ enzym có vai trò quan trọng trong chuyển hoá thuốc, được tìm thấy chủ yếu ở gan
- Được mã hoá bởi các gen CYP450, có ~ 57 gen hoạt động ở người thuộc 17 họ khác nhau, trong đó CYP1, CYP2, CYP3 tham gia mã hoá cho các enzym chuyển hoá 70-80% thuốc được dùng trên lâm sàng



# TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC

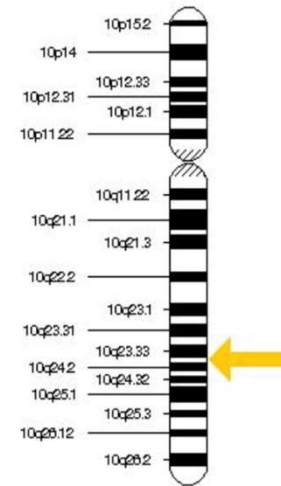




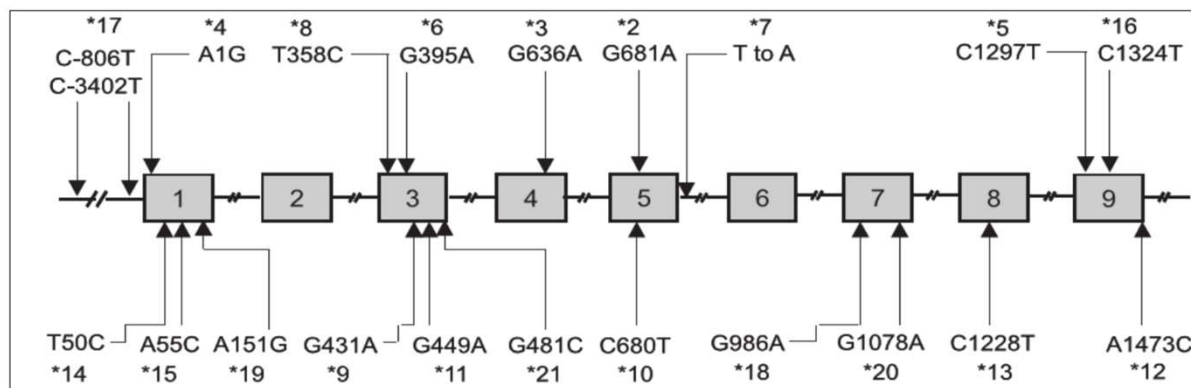
# TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC

## A. *CYP2C19*

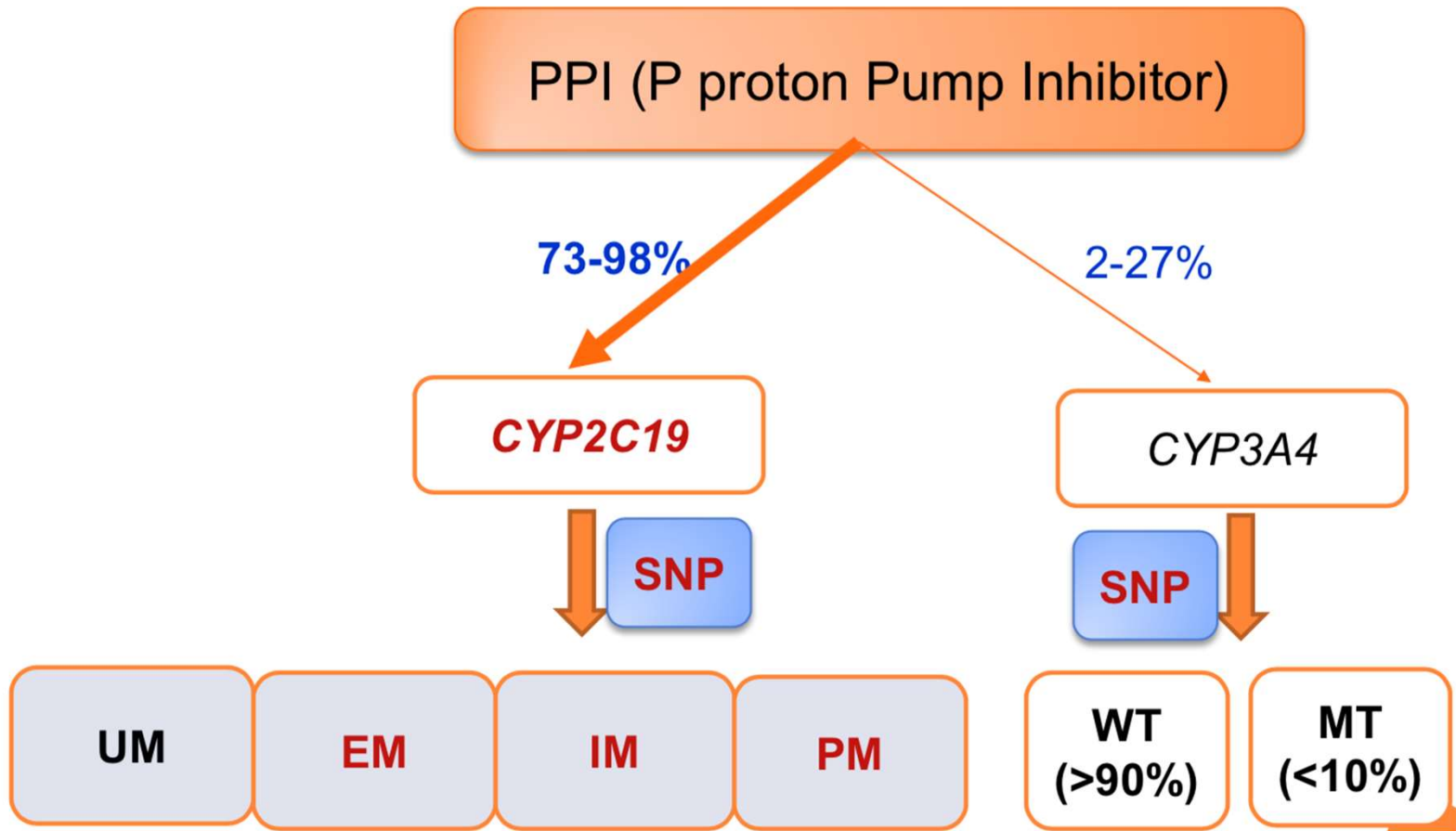
- ❖ Vị trí: 10q24
- ❖ Chức năng: sinh tổng hợp cholesterol, steroids và các lipid khác, và **chuyển hóa thuốc**



### Các biến thể của *CYP2C19*

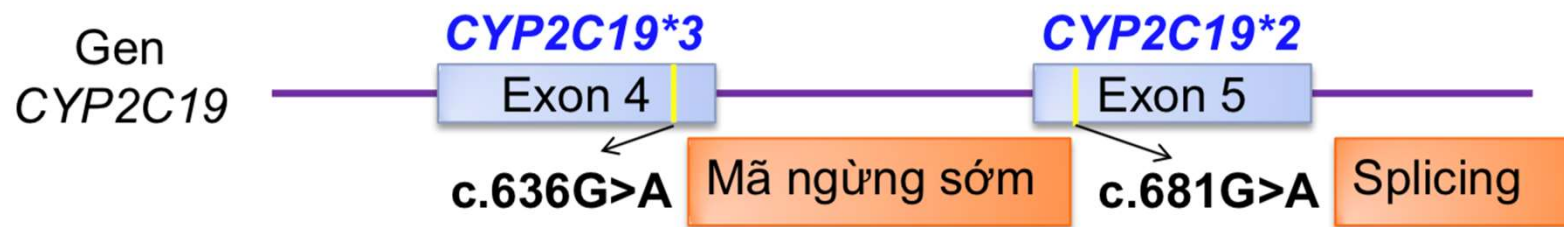


# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19



# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19

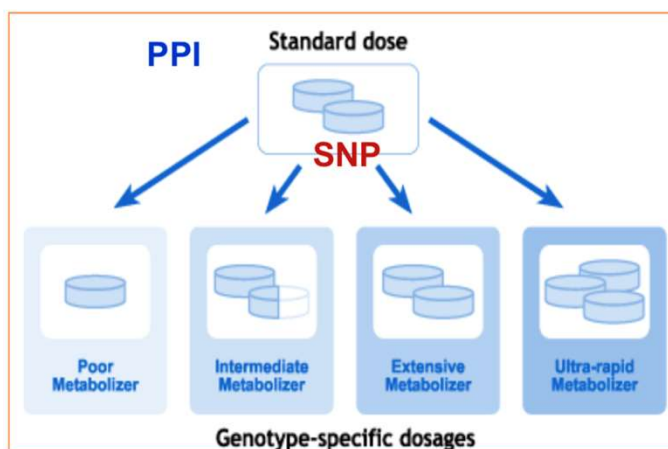
❖ Hai **SNP** ảnh hưởng quan trọng đến sử dụng thuốc PPI



Genotype	Phenotype	Hiệu quả dùng thuốc
CYP2C19*1	Homozygous EM (Extensive metabolizer)	Giảm
CYP2C19*2 (thay đổi tại exon 5)	Heterozygous IM (Immediate metabolizer)	Bình thường
CYP2C19*3 (thay đổi tại exon 4)	PM (Poor metabolizer)	Tăng

# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19

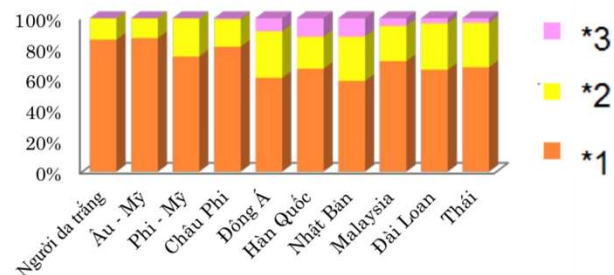
## ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.PYLORI*



**PM:** điều trị thành công **cao nhất**.  
**EM:** điều trị thành công **thấp nhất**,  
đòi hỏi liều cao gần gấp đôi để loại  
trừ được HP

Clin Pharma Ther.  
2001 Mar;69(3):158-68  
Hepatogastroenterology.  
2003; 50(54):2274-8

### Sự phân bố các biến thể *CYP2C19*



❖ Tần suất EM được ghi nhận ở Ý là 81,1%, Đức là 73,3% và Nhật bản là 32,6%.

❖ Tần suất PM ở người da trắng là ~ 2,8%, châu Phi là 3,9%, Trung quốc 14%, Hàn quốc 14% và Nhật là 22,3%.

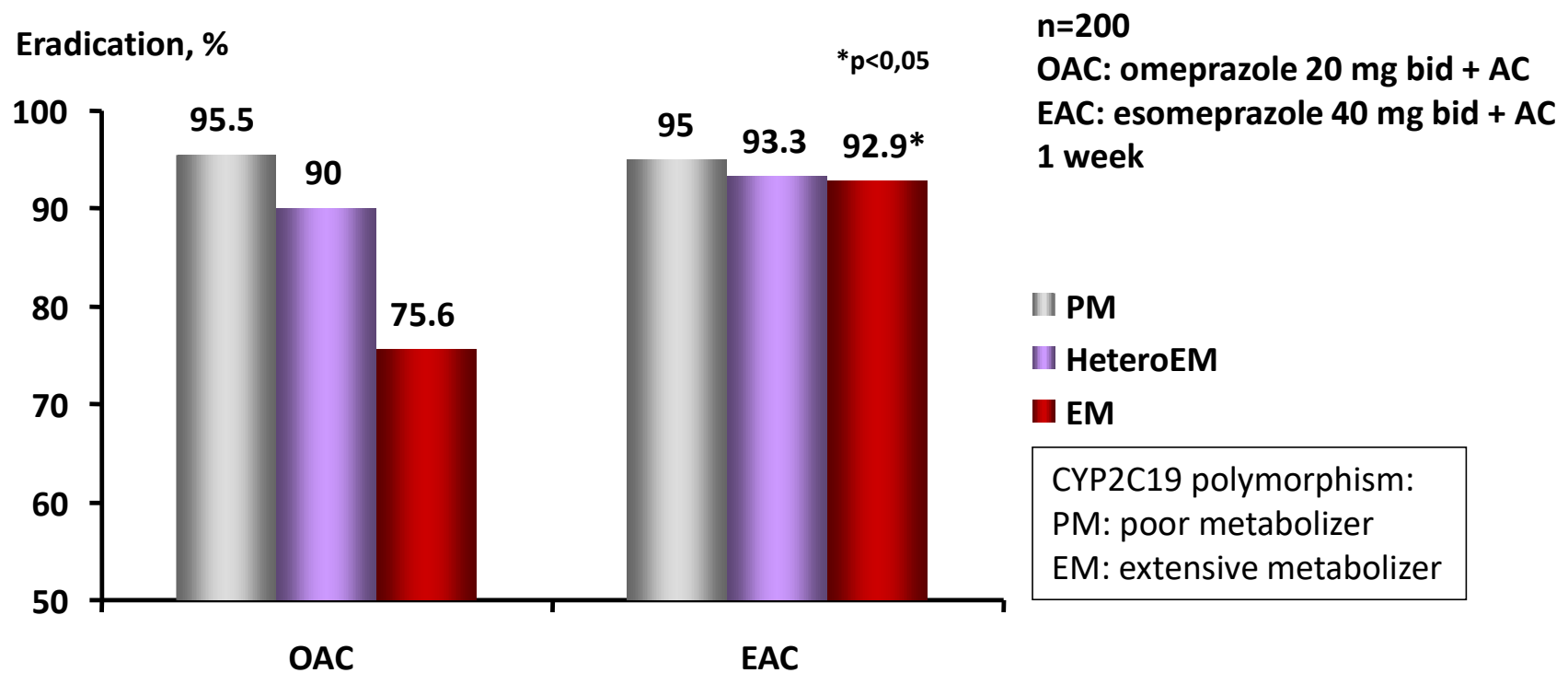
# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19

## KIỂU HÌNH VÀ KIỂU GEN CYP2C19

Dân tộc	Kiểu hình và kiểu gen (%)			
	EM	IM	PM	
	*1/*1	*1/*2, *1/*3	*2/*2, *2/*3, *3/*3	
<b>NC Việt nam</b> (247 mẫu)	<b>51,2%</b>	<b>43,1%</b>	<b>5,7%</b>	
Người da trắng	74,5	23,5	2	<b>K</b>
Châu Phi	66,1	30,8	3,1	<b>K</b>
Malaysia	50	44,4	5,6	<b>T</b>
Đài Loan	42	48,7	9,3	<b>T</b>
Thái Lan	44,5	46,3	9,2	<b>T</b>

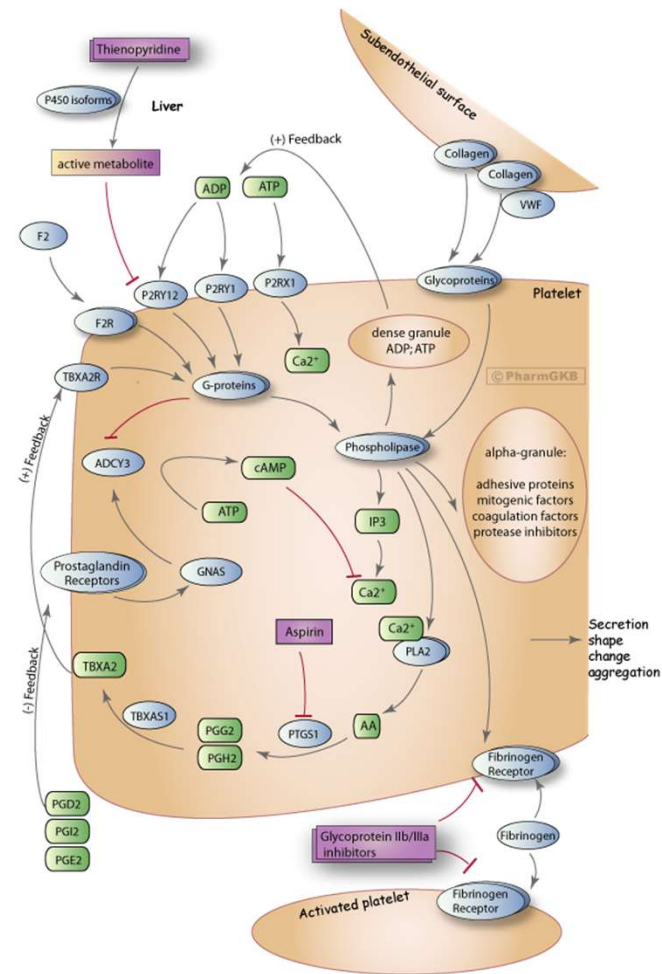
*Adithan et al., 2013; Kubota et al., 1996; Pang et al., 2004; He et al., 2002*

# Hiệu quả tiệt trừ *Helicobacter pylori*



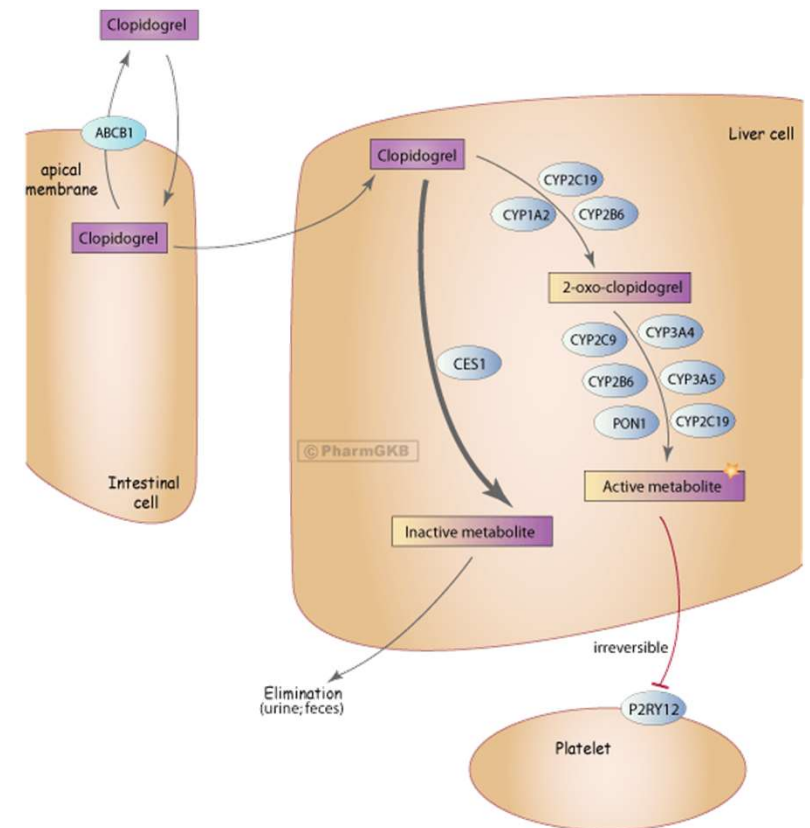
# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ CLOPIDOGREL CỦA CYP2C19

- Clopidogrel là dạng tiền chất, cần phải được CYP450 chuyển hoá tại gan để tạo thành hoạt chất ức chế thụ thể P2Y12 của tiểu cầu
- Mức độ chuyển hoá của clopidogrel quyết định nồng độ hoạt chất trong huyết tương → hiệu quả chống kết tập tiểu cầu



# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ CLOPIDOGREL CỦA CYP2C19

- Clopidogrel là dạng tiền chất, cần phải được CYP450 chuyển hoá tại gan để tạo thành hoạt chất ức chế thụ thể P2Y12 của tiểu cầu
- Mức độ chuyển hoá của clopidogrel quyết định nồng độ hoạt chất trong huyết tương → hiệu quả chống kết tập tiểu cầu





# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ CLOPIDOGREL CỦA CYP2C19

## KIỂU HÌNH VÀ KIỂU GEN CYP2C19

Dân tộc	Kiểu hình và kiểu gen (%)			
	EM	IM	PM	
	*1/*1	*1/*2, *1/*3	*2/*2, *2/*3, *3/*3	
<b>NC Việt nam</b> (247 mẫu)	<b>51,2%</b>	<b>43,1%</b>	<b>5,7%</b>	
Người da trắng	74,5	23,5	2	<b>K</b>
Châu Phi	66,1	30,8	3,1	<b>K</b>
Malaysia	50	44,4	5,6	<b>T</b>
Đài Loan	42	48,7	9,3	<b>T</b>
Thái Lan	44,5	46,3	9,2	<b>T</b>

*Adithan et al., 2013; Kubota et al., 1996; Pang et al., 2004; He et al., 2002*

# VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ CLOPIDOGREL CỦA CYP2C19 VÀ KẾT CỤC LÂM SÀNG

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Circulation: Genomic and Precision Medicine

Effect

ORIGIN

Original Article

Guillaume  
Soni  
Katy Si

Clinical  
of Use  
Antip  
Coron

CY  
O1

JOURNAL OF COMMUNITY HOSPITAL INTERNAL MEDICINE PERSPECTIVES, 2017  
VOL. 7, NO. 3, 151-156  
<https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1347475>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

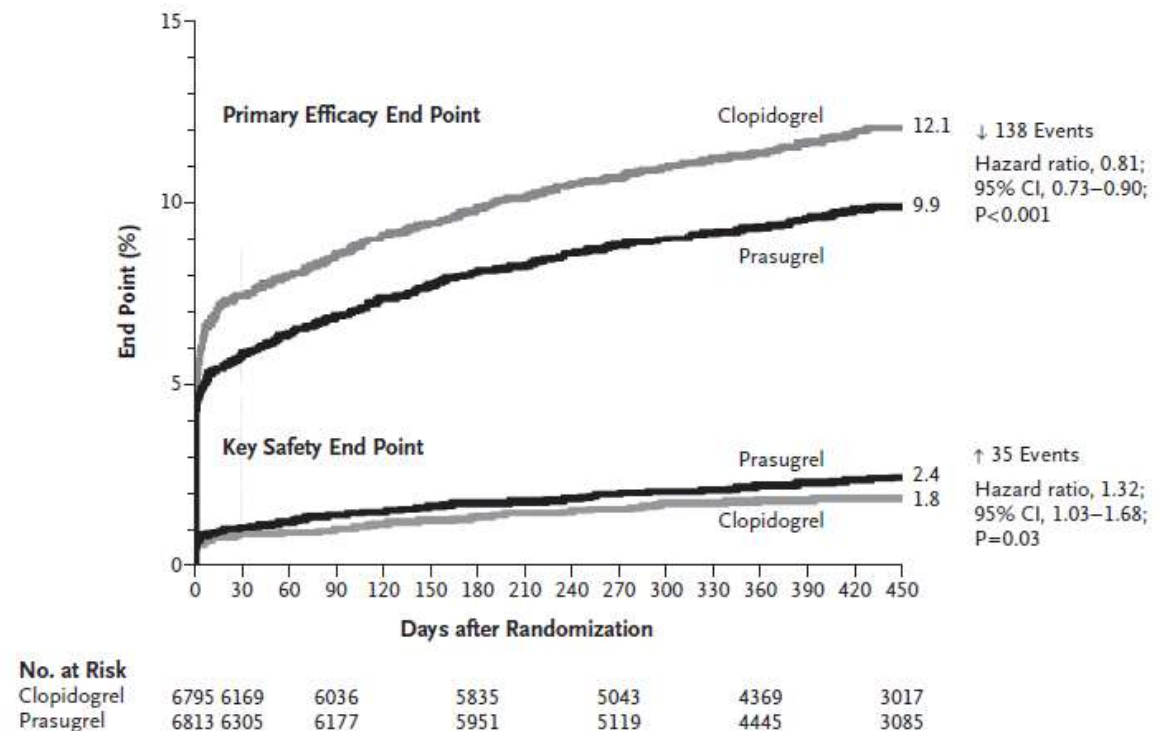
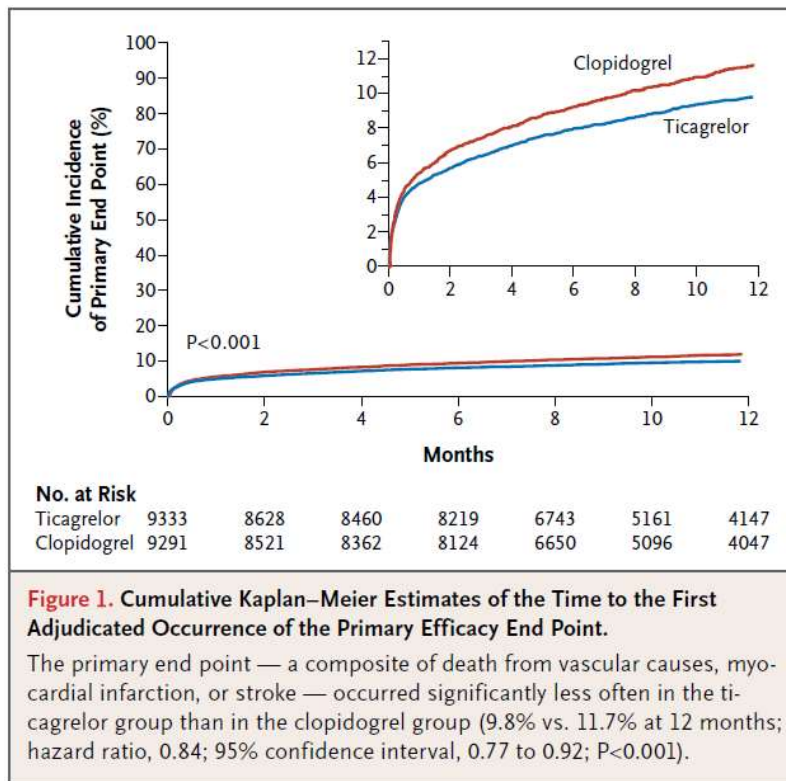
Ho-S

**CYP2C19 genetic variation and individualized clopidogrel prescription in a cardiology clinic**

Seyed abbas Mirabbasi<sup>a,b</sup>, Koroush Khalighi<sup>a,b</sup>, Yin Wu<sup>a,b</sup>, Stanley Walker<sup>a</sup>, Bahar Khalighi<sup>c,b</sup>, Wuqiang Fan<sup>a,b</sup>, Archana Kodali<sup>a,b</sup> and Gang Cheng<sup>b</sup>

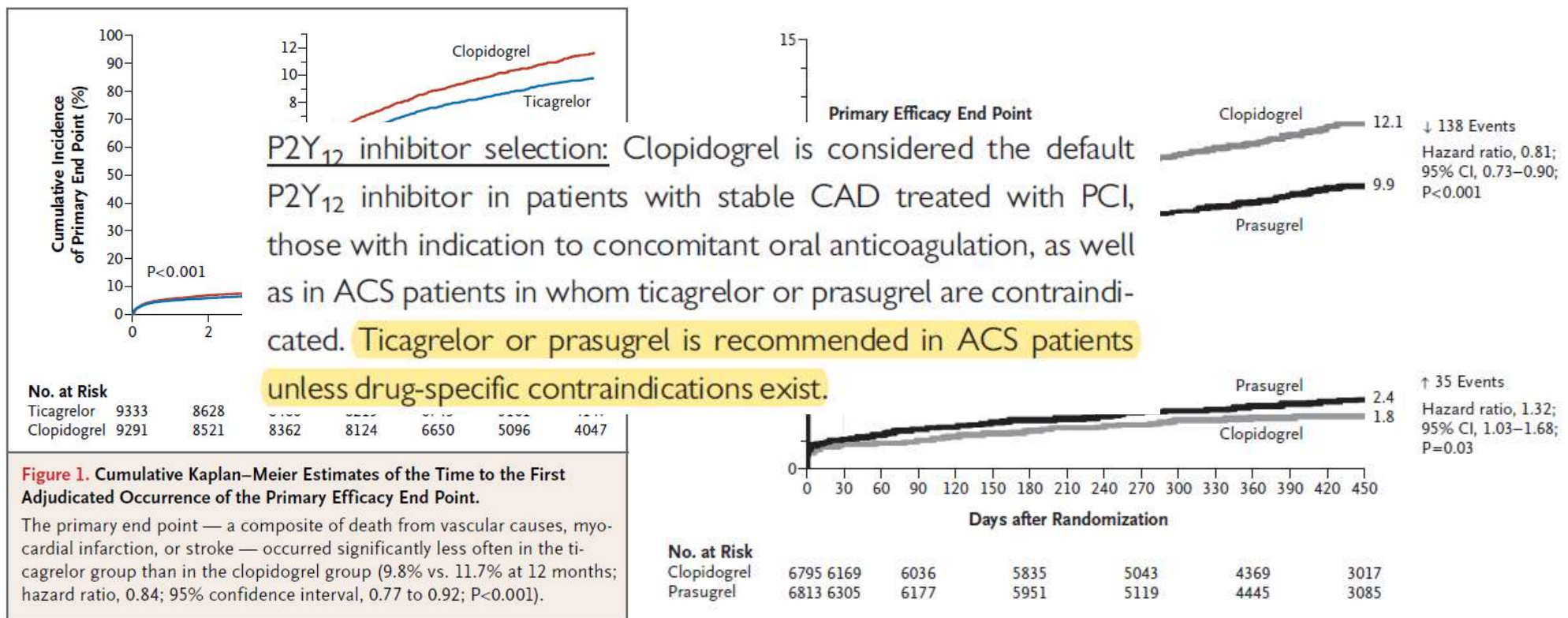
<sup>a</sup>Department of Medicine, Easton Hospital, Drexel University College of Medicine, Easton, PA, USA; <sup>b</sup>Easton Cardiovascular Associates, Cardiovascular Institute, Easton, PA, USA; <sup>c</sup>School of Pharmacy, Temple University, Philadelphia, PA, USA

# ỨNG DỤNG Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG BỆNH TIM MẠCH: chọn lựa thuốc kháng kết tập TC



Wiviott et al, 2017. Wallentin et al, 2009  
ESC guidelines for P2Y12 selection. 2018

# ỨNG DỤNG Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG BỆNH TIM MẠCH: chọn lựa thuốc kháng kết tập TC



Wiviott et al, 2017. Wallentin et al, 2009  
ESC guidelines for P2Y12 selection. 2018

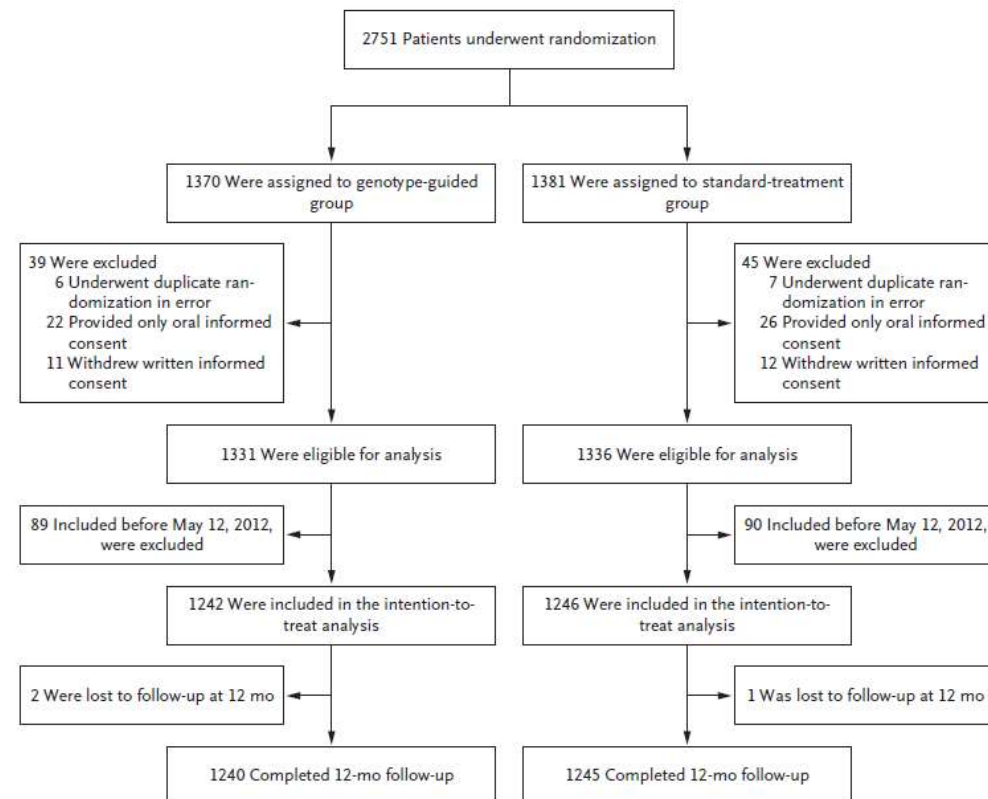
# KẾT QUẢ ESC 2019

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

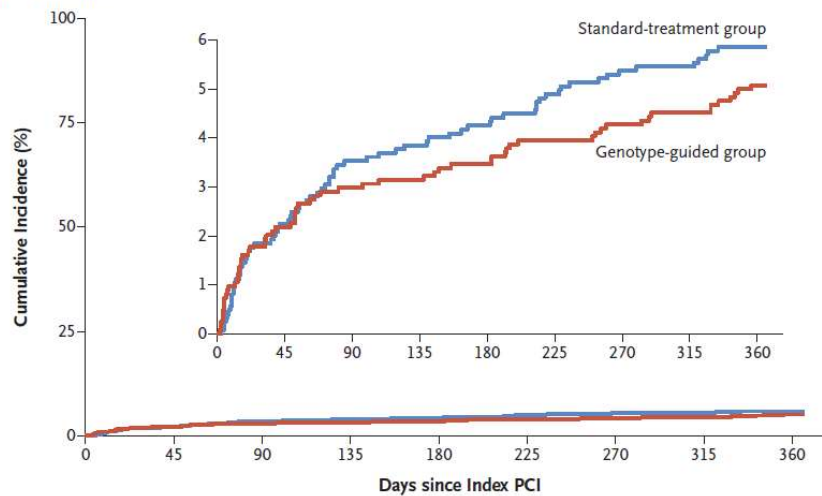
## A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Primary PCI

Daniel M.F. Claassens, M.D., Gerrit J.A. Vos, M.D., Thomas O. Bergmeijer, M.D., Renicus S. Hermanides, M.D., Ph.D., Arnoud W.J. van 't Hof, M.D., Ph.D., Pim van der Harst, M.D., Ph.D., Emanuele Barbato, M.D., Ph.D., Carmine Morisco, M.D., Ph.D., Richard M. Tjon Joe Gin, M.D., Folkert W. Asselbergs, M.D., Ph.D., Arend Mosterd, M.D., Ph.D., Jean-Paul R. Herrman, M.D., Ph.D., Willem J.M. Dewilde, M.D., Ph.D., Paul W.A. Janssen, M.D., Ph.D., Johannes C. Kelder, M.D., Ph.D., Maarten J. Postma, Ph.D., Anthonius de Boer, M.D., Ph.D., Cornelis Boersma, Pharm.D., Ph.D., Vera H.M. Deneer, Pharm.D., Ph.D., and Jurriën M. ten Berg, M.D., Ph.D.



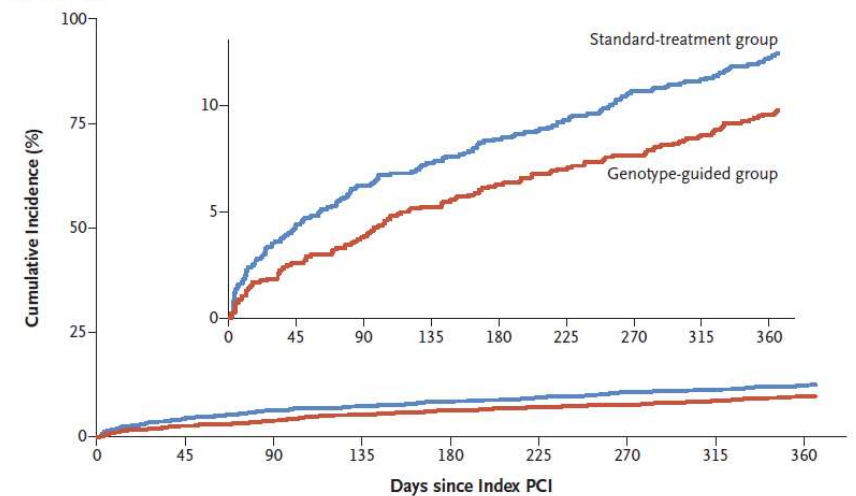
# KẾT QUẢ ESC 2019

A Primary Combined Outcome



No. at Risk		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Standard-treatment group	1246	1218	1202	1198	1193	1185	1179	1178	1173	
Genotype-guided group	1242	1213	1203	1201	1197	1191	1187	1184	1177	

B Primary Bleeding Outcome



No. at Risk		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Standard-treatment group	1246	1193	1168	1155	1141	1130	1113	1106	1094	
Genotype-guided group	1242	1208	1193	1175	1162	1153	1145	1134	1121	

Chọn lựa thuốc chống kết tập TC: định kiểu gen cho thấy lợi ích điều trị về cả hiệu quả và chi phí

# TỐI ĐA HIỆU LỰC DÙNG THUỐC

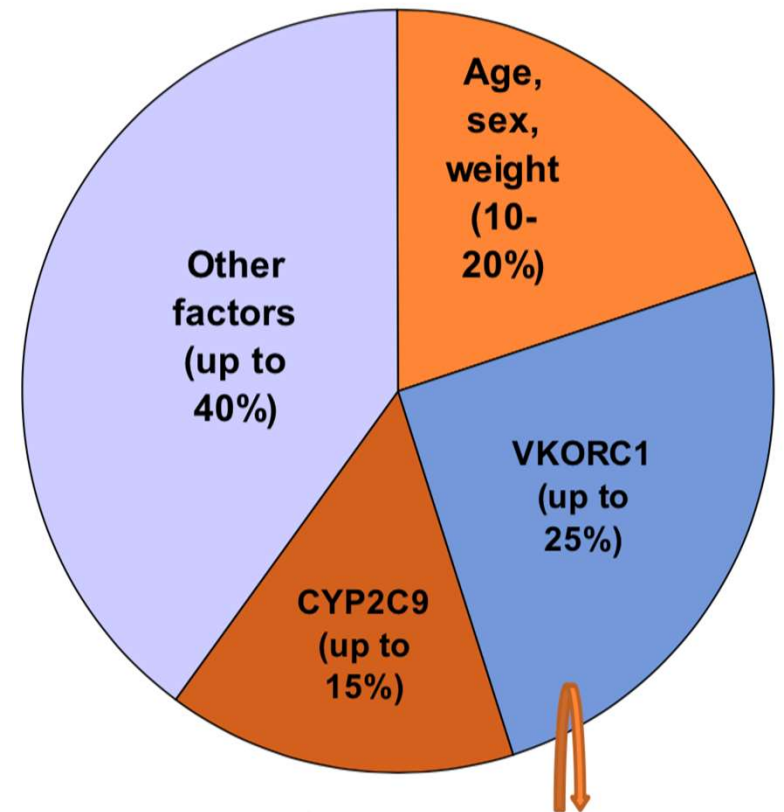
## B. CÁC P450 KHÁC

### ❖ **Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9):**

- *CYP2C9* thuộc NST 10q24 chứa 9 exon.
- Liên quan đến chuyển hóa của nhiều thuốc khác, như glipizide (Glucotrol), phenytoin (Dilantin), and warfarin (Coumadin)...
- Kiểu gen ***CYP2C9\*2*** và ***CYP2C9\*3*** phổ biến và liên quan đến kiểu hình giảm hoạt tính của enzym.

# TỐI ĐA HIỆU LỰC DÙNG THUỐC

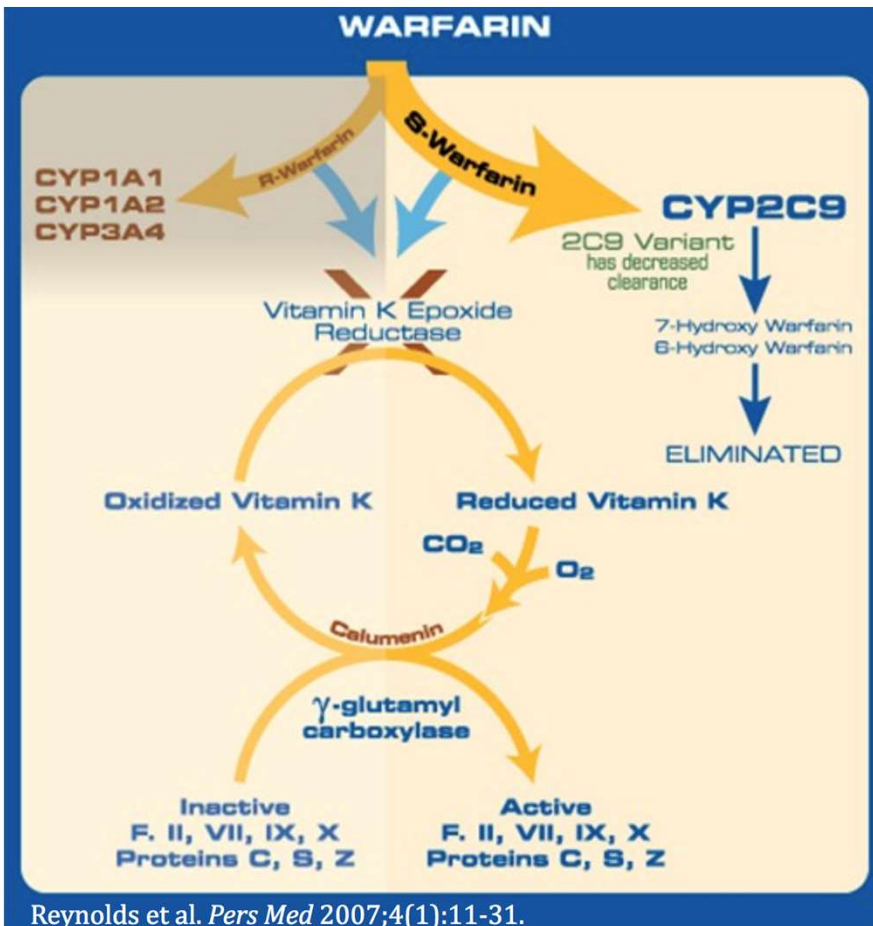
- CYP2C9 là enzym quan trọng chuyển hoá warfarin.
- Người có dạng enzym chuyển hoá kém thì khả năng thải trừ warfarin giảm nên sẽ cần liều thấp hơn để giảm nguy cơ xuất huyết mà vẫn đạt mục tiêu điều trị



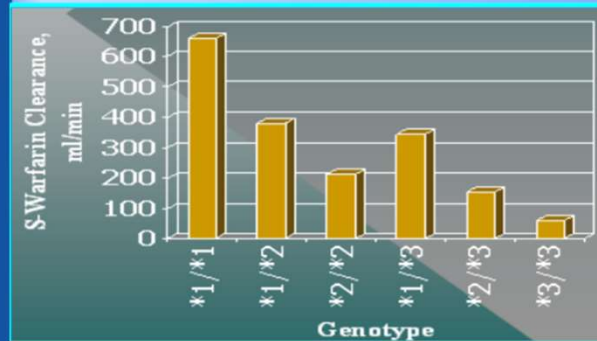
Vitamin K epOxide Reductase Complex (VKORC) subunit 1



# TỐI ĐA HIỆU LỰC DÙNG THUỐC

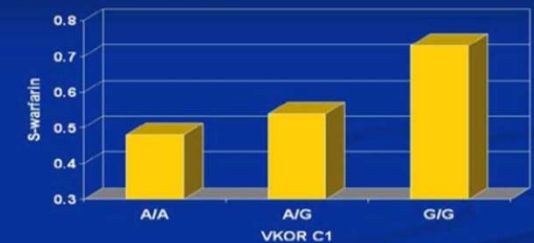


❖ CYP2C9 ảnh hưởng đến tốc độ và thời gian thải trừ



❖ VKORC1 tiên đoán độ nhạy của Warfarin

Differences in effective concentration by VKOR C1 genotype



# GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ

- Tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc thường liên qua đến phản ứng quá mẫn hoặc miễn dịch
- Một số thí dụ:
  - Hội chứng Stevens-Johnson
  - TEN: toxic epidermal necrolysis
  - Tuyệt lạp bạch cầu

<b>A*31:01</b> Carbamazepine	<b>A*33:03</b> Ticlopidine	<b>A*68:01</b> Lamotrigine
<b>B*35:05</b> Nevirapine	<b>B*44:03</b> Cold Medicines	<b>B*56:02</b> Phenytoin
<b>C*08:(01)</b> Nevirapine	<b>DRB1*07:01</b> Ximelagatran Lapatinib Asparaginase	<b>DRB1*11:01</b> Statins
<b>DQA1*02:01</b> Lapatinib	<b>DQB1*02:01</b> Ximelagatran Clometacin	<b>DQB1*05:02</b> Clozapine

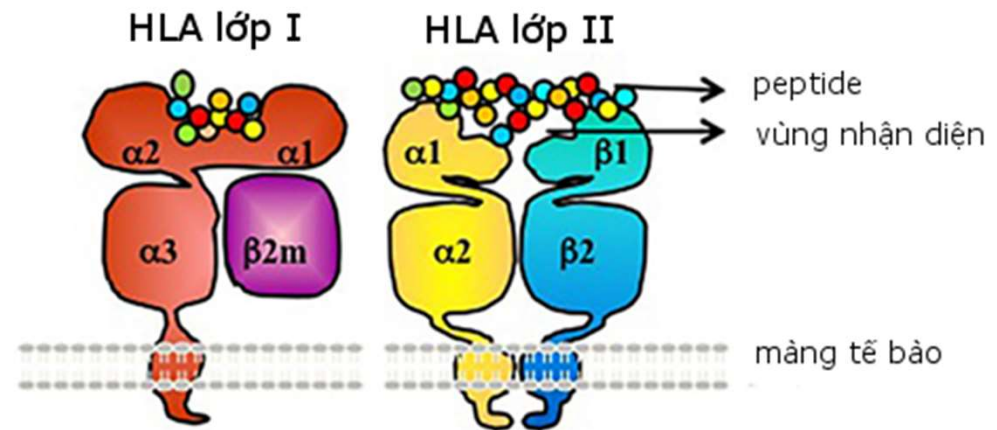
# GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ

- Nhiều nghiên cứu cho thấy HLA-B có liên quan nhiều nhất đến các phản ứng quá mẫn này
- Khi biến chứng xảy ra, nguy cơ tử vong dao động từ 10-30%
- Cơ chế chưa được hiểu biết rõ ràng, nhưng có sự liên quan đến các phức hợp HLA (human leukocyte antigen)

<b>A*02:06</b> Cold medicines	<b>B*13:01</b> Dapsone Trichlorethylene	<b>B*15:02</b> Carbamazepine Phenytoin
<b>B*57:01</b> Abacavir Flucloxacillin	<b>B*58:01</b> Allopurinol	<b>C*04:01</b> Nevirapine
<b>DRB1*13:02</b> Aspirin	<b>DRB1*15:01</b> Lumiracoxib Co-amoxiclav	<b>DQA1*01:02</b> Lumiracoxib
<b>DQB1*06:02</b> Co-amoxiclav Lumiracoxib	<b>DQB1*06:04</b> Ticlopidine	<b>DQB1*06:09</b> Aspirin

# PHỨC HỢP HLA

- Có vai trò quan trọng trong nhận diện miễn dịch
- Lớp I: A, B, C
- Lớp II: DP, DR, DQ
- Liên quan đến các phản ứng dị ứng thuốc
- Tính đa hình rất cao
- Có hơn 14.000 biến thể HLA, trong đó locus B và DR có tính đa hình cao nhất



Cấu trúc phân tử của HLA lớp I và II

# TẦN SUẤT LƯU HÀNH HLA TẠI VIỆT NAM



## High-Resolution HLA Typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 in Kinh Vietnamese by Using Next-Generation Sequencing

Minh Duc Do<sup>1</sup>, Linh Gia Hoang Le<sup>1</sup>, Vinh The Nguyen<sup>1</sup>, Tran Ngoc Dang<sup>2</sup>,  
Nghia Hoai Nguyen<sup>1</sup>, Hoang Anh Vu<sup>1</sup> and Thao Phuong Mai<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Center for Molecular Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam,

<sup>2</sup> Faculty of Public Health, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam,

<sup>3</sup> Department of Physiology, Pathophysiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam

HLA	Tần suất lưu hành
B*15:02	11,9%
B*38:02	7,9%
B*58:01	8,4%

# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol

- Allopurinol là thuốc hàng đầu điều trị gout và tăng acid uric máu
- Thường gây ra tác dụng phụ SJS và TEN trên các dân số Đài Loan, Hàn Quốc, Thái Lan.
- Hội thấp khớp Hoa Kỳ hướng dẫn xét nghiệm trước khi điều trị cho các chủng tộc nguy cơ cao
- Tỷ lệ lưu hành tại Việt Nam của HLA-B\*58:01 là 6.5 -8.4%
- Có nên xét nghiệm cho đối tượng người Việt Nam?

# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol

Do et al. *Arthritis Research & Therapy* (2020) 22:182  
<https://doi.org/10.1186/s13075-020-02273-1>

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Risk factors for cutaneous reactions to allopurinol in Kinh Vietnamese: results from a case-control study



Minh Duc Do<sup>1†</sup>, Thao Phuong Mai<sup>2†</sup>, Anh Duy Do<sup>3†</sup>, Quang Dinh Nguyen<sup>4</sup>, Nghia Hieu Le<sup>4</sup>, Linh Gia Hoang Le<sup>1</sup>, Vu Anh Hoang<sup>1</sup>, Anh Ngoc Le<sup>5</sup>, Hung Quoc Le<sup>6</sup>, Pascal Richette<sup>7,8</sup>, Matthieu Resche-Rigon<sup>9,10</sup> and Thomas Bardin<sup>4,7,8\*</sup> 

# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol

**Table 1** Characteristics of Vietnamese Kinh people with cutaneous adverse reactions (MCARs), rare severe CARs (SCARs), and controls (no reaction to allopurinol)

	SCARs (n = 31)	MCARs (n = 74)	Controls (n = 395)	P value
<b>Demographic features</b>				
Age, years, mean (SD)	60.0 (15.9)	45.7 (11.7)	45.4 (10.3)	< 0.0001
≤ 40	2 (6.9)	29 (39.2)	135 (34.2)	
40–65	16 (55.2)	42 (56.8)	249 (63.0)	
> 65	11 (37.9)	3 (4.0)	11 (2.8)	
Female, n (%)	9 (29.0)	0	0	< 0.0001
<b>History of allopurinol-induced skin reaction, n (%)</b>	2/27 (7.4)	2 (2.7)	0	0.003
<b>Indication for allopurinol, n (%)</b>				
Gout	14 (45.2)	72 (97.3)	395 (100)	< 0.0001
Asymptomatic hyperuricemia	17 (54.8)	2 (2.7)	0	< 0.0001
<b>Allopurinol intake</b>				
Daily dose at reaction onset, mg, mean (SD)	303.4 (97.22)	243.2 (110.2)	369.1 (103.8)	< 0.0001
Daily starting dose, mg/day, mean (SD)	303.2 (84.6)	156.1 (29.8)	152.7 (19.8)	< 0.0001
Daily starting dose > 150 mg, n (%)	27 (87.1)	3 (4.1)	7 (1.8)	
<b>Concomitant diuretics intake, n (%)</b>	7/26 (26.9)	1 (1.4)	0	< 0.0001
<b>Comorbidities, n (%)</b>				
Hypertension	8/15 (53.3)	4 (5.4)	99 (25.1)	< 0.0001
Type 2 diabetes	6/15 (40.0)	3 (4.1)	24 (6.1)	0.0003
Coronary heart disease	1/15 (6.7)	0	9 (2.3)	0.16
Dyslipidemia	6/13 (46.2)	6 (8.1)	69 (17.5)	0.003
eGFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	12/18 (66.7)	6 (8.1)	7 (1.8)	
<b>HLA typing, n (%)</b>				
HLA-B*58:01-positive	29 (93.5)	6 (8.1)	29 (7.3)	
HLA-B*58:01 homozygote	7/27 (25.9)	1 (16.4)	7 (24.1)	

eGFR estimated glomerular filtration rate



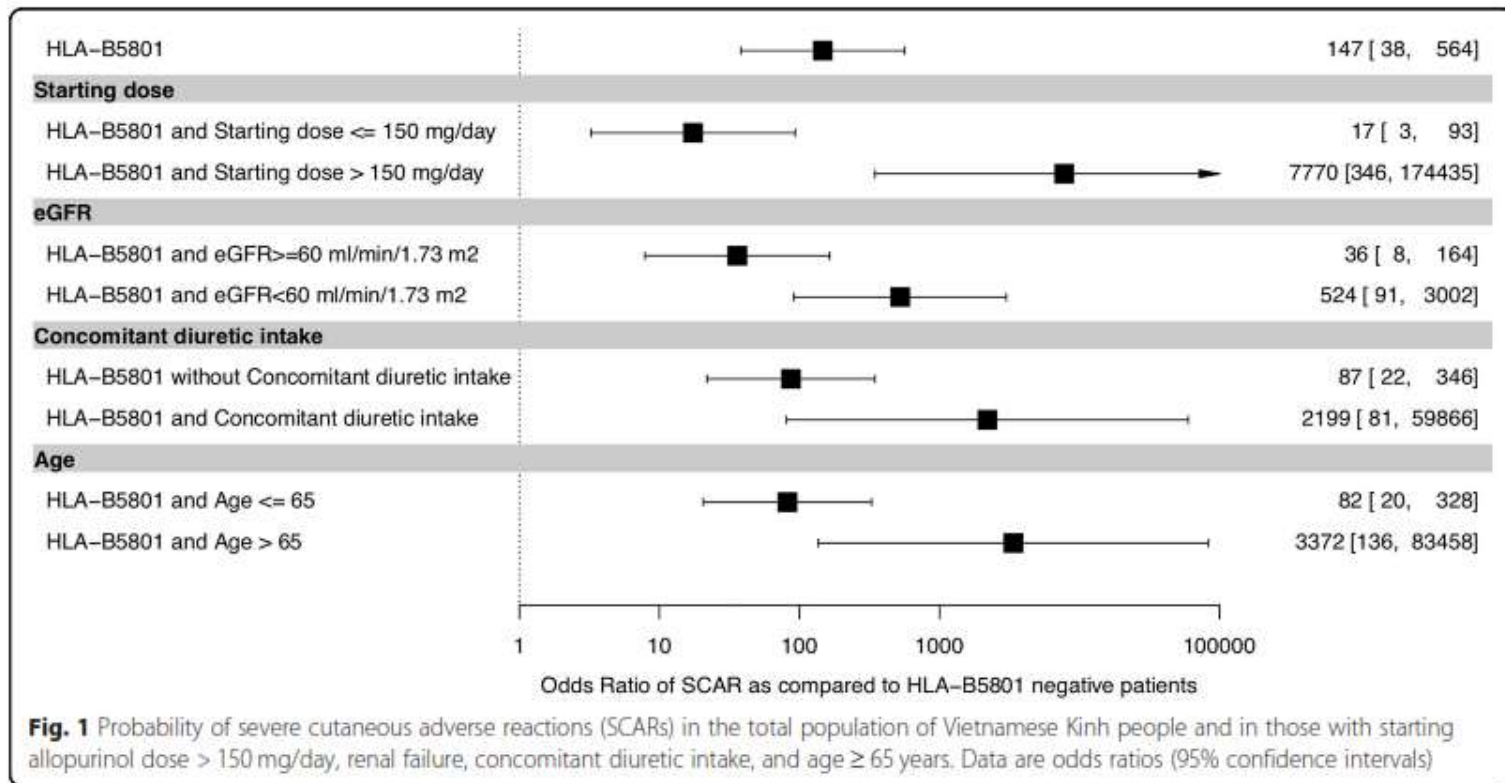
# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol

**Table 3** Identified risk factors for allopurinol-induced SCARs

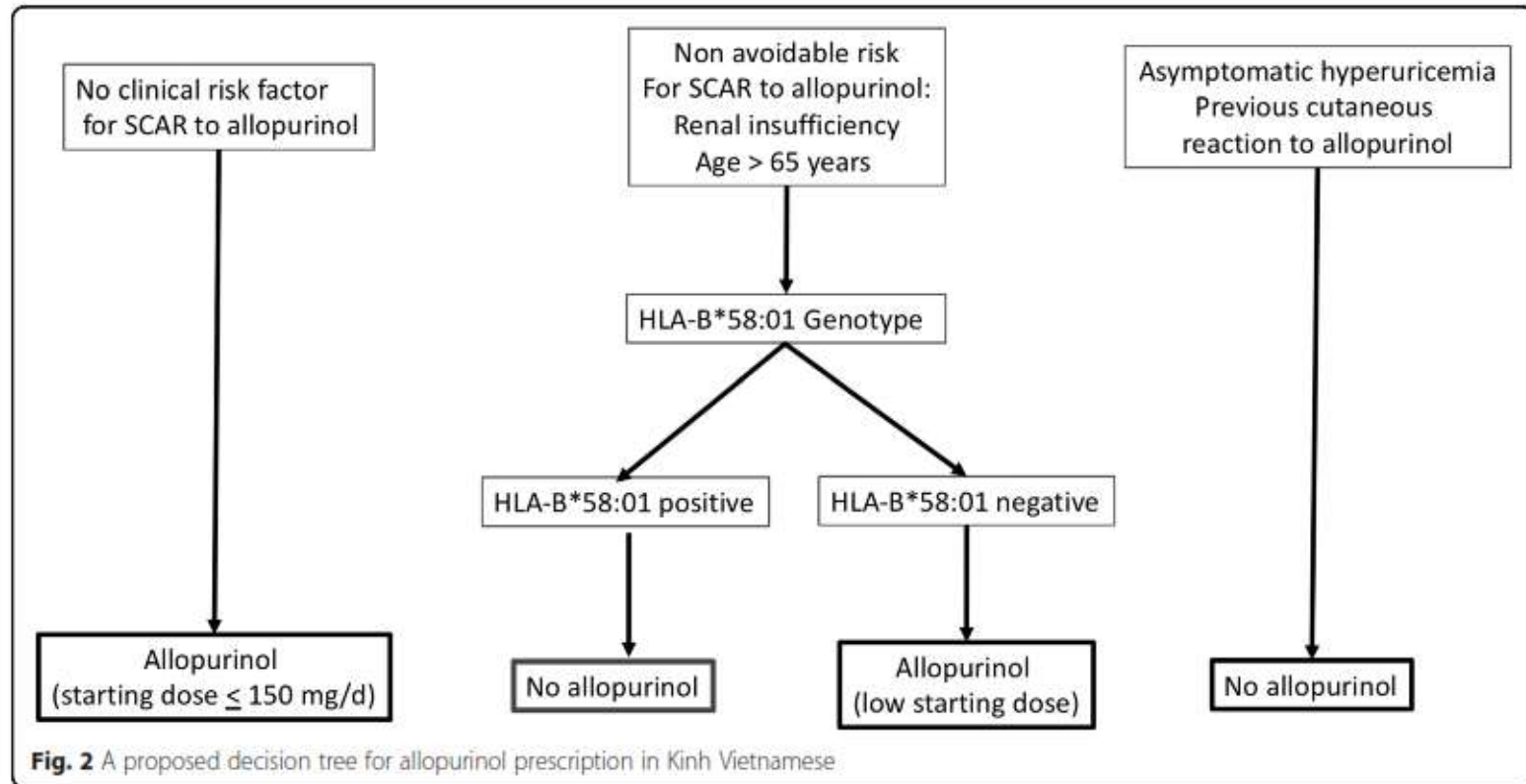
Risk factors	SCARs ( <i>n</i> = 31)	Control ( <i>n</i> = 395)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Age, years, mean (SD)				
≤ 40	2 (6.9)	135 (34.2)	0.28 (0.05–0.91)	0.04
40–65	16 (55.2)	249 (63.0)	1	
> 65	11 (37.9)	11 (2.8)	15.1 (5.8–40.1)	< 0.0001
Female, <i>n</i> (%)	9 (29.0)	0	333 (40–43,453)	< 0.0001
History of allopurinol-induced skin reaction, <i>n</i> (%)	2/27 (7.4)	0	78 (6–10,808)	0.004
Asymptomatic hyperuricemia, <i>n</i> (%)	15/27 (55.6)	0	NA	NA
Allopurinol starting dose > 150 mg/day, <i>n</i> (%)	27 (87.1)	7 (1.8)	316 (101–1224)	< 0.0001
Concomitant diuretics intake, <i>n</i> (%)	7/26 (26.9)	0	304 (35–40,018)	< 0.0001
eGFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , <i>n</i> (%)	12/18 (66.7)	7 (1.8)	100 (32–353)	< 0.0001
HLA-B*58:01-positive, <i>n</i> (%)	29 (93.5)	29 (7.3)	147 (45–746)	< 0.0001

NA not applicable

# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol



# HLA-B\*58:01 và dị ứng Allopurinol



# HLA-B\*38:02 và phản ứng tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp

- Thuốc kháng giáp là nền tảng trong điều trị cường giáp
- Biến chứng nguy hiểm là tuyệt lập bạch cầu hạt, tỉ lệ tử vong là 10-20%
- Có thể do nguy cơ miễn dịch
- Không có yếu tố dự đoán trước
- Cần có yếu tố dự phòng và tiên đoán

# HLA-B\*38:02 và phản ứng tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp

Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa yếu tố di truyền và biến chứng tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp.

Nghiên cứu	Pei Lung Chen và cộng sự <sup>1</sup>	CL Cheung và cộng sự <sup>2</sup>	Yayi He và cộng sự <sup>3</sup>	Par Hallberg và cộng sự <sup>4</sup>
Năm công bố	2015	2015	2018	2016
Quốc gia	Đài Loan	Hongkong	Trung Quốc	Châu Âu
Số ca bệnh	42	24	27	39
Số ca chứng	1208	775	135	5170
Phương pháp	Genome wide	Genome wide	Genetic association	Genome wide
Các điểm đa hình liên quan	HLA-B*38:02 HLA-DRB1*08:03	HLA-B*38:02	HLA-B*38:02 HLA-DRB1*08:03	HLA-B*27:05
OR	21.48	36.4	7.5	7.3

# HLA-B\*38:02 và phản ứng tuyệt lập bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp

- Tỷ lệ lưu hành HLA-B\*38:02 tại Việt Nam: 5.6 - 6.8%
- Có liên quan đến biến chứng tuyệt lập BC hạt do dùng thuốc kháng giáp ở người Việt Nam?

# HLA-B\*38:02 và phản ứng tuyệt lạp bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp

- Tỷ lệ l
- Có liên
- giáp ở

Hindawi  
International Journal of Endocrinology  
Volume 2018, Article ID 7965346, 5 pages  
<https://doi.org/10.1155/2018/7965346>




Hindawi

ráng

*Research Article*

## **Association of HLA-B\*38:02 with Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis in Kinh Vietnamese Patients**

**Mai Phuong Thao,<sup>1</sup> Pham Vo Anh Tuan,<sup>2</sup> Le Gia Hoang Linh,<sup>3</sup> Lam Van Hoang,<sup>2</sup> Phan Huu Hen,<sup>2</sup> Le Tuyet Hoa,<sup>4</sup> Hoang Anh Vu,<sup>3</sup> and Do Duc Minh <sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>3</sup>Center for Molecular Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence should be addressed to Do Duc Minh; [ducminh@ump.edu.vn](mailto:ducminh@ump.edu.vn)

TABLE 2: Baseline characteristics of agranulocytosis and control cases.

Characteristic	Agranulocytosis cases N = 21	Control cases N = 81	P value
Age (yr)			
Mean (SD)	42.3 (10.1)	41 (13.8)	0.30
Female sex, N (%)	20 (95.2)	59 (72.8)	
Antithyroid drug, N (%)			0.66
PTU	2 (9.5)	8 (9.9)	
MMI	19 (90.5)	73 (90.0)	
ATD duration, N (%)			n/a
<3 months	18 (85.7)	0	
3–18 months	2 (9.5)	34 (42.0)	
>18 months	1 (4.8)	47 (58.0)	
Initial ATD dose			
Mean (SD)			
PTU (mg/d)	250 (70.7)	287.5 (115.7)	0.60
MMI (mg/d)	18.9 (5.9)	20.5 (5.7)	0.30
Dose of ATD at the time of recruitment			
Mean (SD)			n/a
PTU (mg/d)	250 (70.7)	75 (37.8)	
MMI (mg/d)	20.5 (5.6)	8.8 (4.8)	
Fever, N (%)	20 (95.2)	n/a	
Sore throat, N (%)	13 (62.0)	n/a	
Mean granulocytes at the time of recruitment (cell/ $\mu$ L)			
Mean (SD)	170 (35.2)	4255.3 (173.7)	n/a
Thyroid hormone at the time of recruitment			
Median (Q1-Q3)			
FT3 (pg/mL)	6.49 (2.7–14.45)	3.6 (2.8–7.1)	0.001
FT4 (pg/mL)	42.65 (15.07–65.83)	12.6 (8.8–25.5)	0.0001
TSH (mIU/L)	0.01 (0.004–0.14)	0.058 (0.004–2.37)	0.156
Recover period (day)			
Median (Q1-Q3)	5 (3–7)	n/a	
Death, N (%)	2 (9.5)	n/a	

ATD: antithyroid drug; PTU: propylthiouracil; MMI: methimazole.



TABLE 3: Association between HLA-B\*38:02 and agranulocytosis events.

HLA-B*38:02	Agranulocytosis cases	Control cases	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Positive	11	3	28.6 (6.8-120.2)	$5.2 \times 10^{-7}$
Negative	10	78		

# HLA-B\*15:02 và Carbamazepin

- Nguy cơ SJS gia tăng đáng kể ở bệnh nhân mang alen HLA-B\*15:02, hầu như chỉ gặp ở người châu Á.
- Đối với người không mang alen này, nguy cơ SJS vẫn có nhưng rất thấp
- Được phát hiện bằng phương pháp GWAS: genome wide association study
- Có sự liên quan mật thiết giữa biến thể HLA-B\*15:02 và SJS khi dùng carbamazepine
- Có tương tác chéo giữa carbamazepine và oxcarbamazepin

# HLA-B\*15:02 và dị ứng Carbamazepin

- Tần suất lưu hành HLA-B\*15:02 tại các nước châu Á cao
- Tại Việt Nam: 12.1 -13.5% tùy nghiên cứu
- FDA khuyến cáo xét nghiệm tầm soát trước khi dùng carbamazepine

## Carbamazepine Induced SJS

### • Carbamazepine

- Epileptic seizures, neuralgia, and other neural diseases
- ADR: SJS/TEN
- HLA-B\*1502

High fever, malaise, blistering lesions, skin detachments, mortality 30~40%



Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

# TÓM TẮT

- Pharmacogenetics/Pharmacogenomics là chuyên ngành mới nghiên cứu về mối liên quan giữa đáp ứng thuốc của cá thể với các yếu tố di truyền
- Đây là bước tiến trong quá trình cá thể hoá điều trị (Personalized medicine) nhằm tối đa hoá hiệu quả và giảm thiểu tác dụng phụ của điều trị thuốc

Yesterday

Today

Tomorrow

Symptom-based

Cohort-based

Algorithm-based

Intuition  
Medicine

Evidenced-based  
Medicine

Precision  
Medicine

# XIN CHÂN THÀNH CÁM ƠN!!!

## What your DNA says about you.

Find out things like if your body metabolizes caffeine quickly, or if you're at a higher risk for diabetes. The more you know about your DNA, the more you know about yourself.



### Carrier status

Find out if your children are at risk for inherited conditions, so you can plan for the health of your family.



### Health risks

Understand your genetic health risks. Change what you can, manage what you can't.



### Drug response

Arm your doctor with information on how you might respond to certain medications.



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

- PGS.TS Đỗ Thị Thanh Thủy – Sử dụng thuốc theo đặc tính di truyền cá thể - 2017
- Hoàng Thị Bích Ngọc – Y học cá thể hóa – 2016
- Kristen K. Reynolds. 2012-2013. “Pharmacogenetics and Personalized Medicine: Reaping the Benefits for Your Patients”. PGXL Laboratories, Kentucky, USA
- C. Lee Ventola (2013). “Role of Pharmacogenomic Biomarkers In Predicting and Improving Drug Response”. Vol. 38 No. 9. p 545-560
- Aneesh T Pa, b, Sonal Sekhar Ma , Asha Josea , Lekshmi Chandrana , Subin Mary Zachariaha. (2009). “Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person”. J Clin Med Res;1(4):191-194
- [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)
- Mai PT et al (2018). Association of HLA-B\*38:02 with Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis in Kinh Vietnamese Patients. Int J Endocrinol. doi: 10.1155/2018/7965346