



PHARMACOGENETICS

PGS. TS ĐỖ ĐỨC MINH
TRUNG TÂM Y SINH HỌC PHÂN TỬ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



MỤC TIÊU



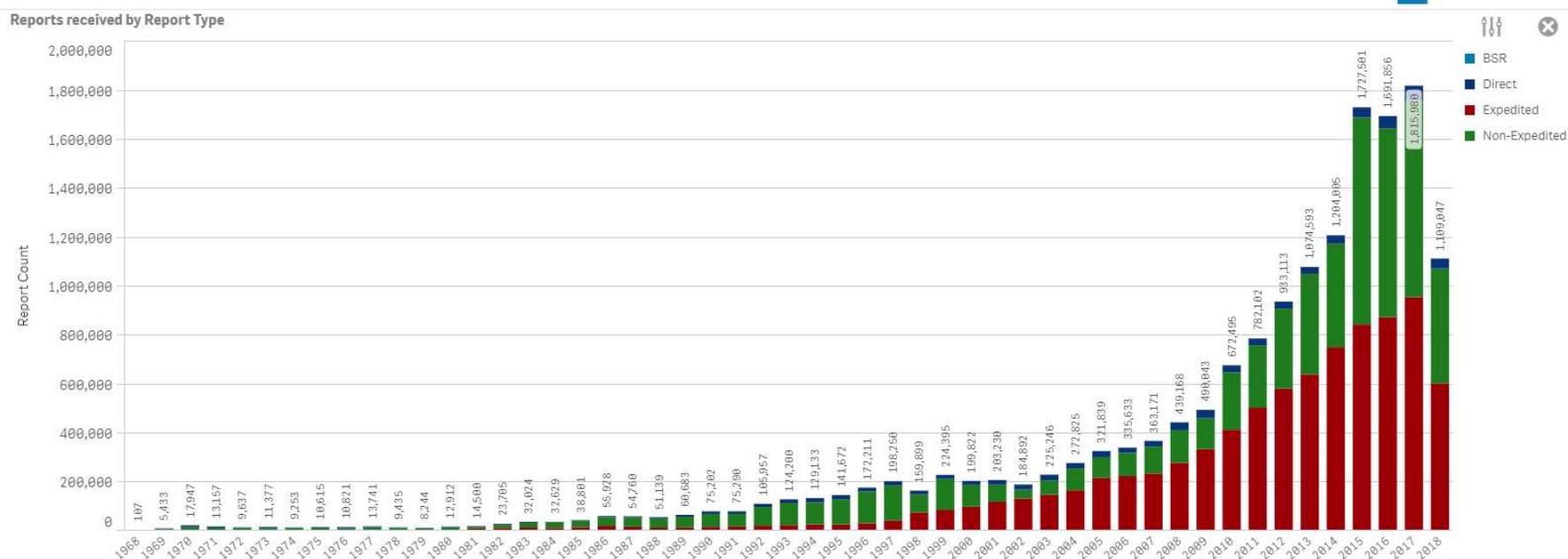
- **Y HỌC CÁ THỂ HOÁ: HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC**
- **BỘ GEN NGƯỜI VÀ VAI TRÒ CỦA YẾU TỐ DI TRUYỀN ĐỐI VỚI ĐÁP ỨNG THUỐC**
- **SNP: ĐIỂM ĐA HÌNH ĐƠN**
- **PHARMACOGENETICS VÀ PHARMACOGENOMICS**
- **LỰA CHỌN THUỐC NHẪM TỐI ƯU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ**
- **TÓM TẮT**



HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- Mỗi năm ở Mỹ có khoảng gần 2 triệu người bị các phản ứng phụ của thuốc (ADR: adverse drug reaction) (2018)
- Hiệu suất của thuốc chỉ tối ưu trên khoảng 40-60% dân số

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard

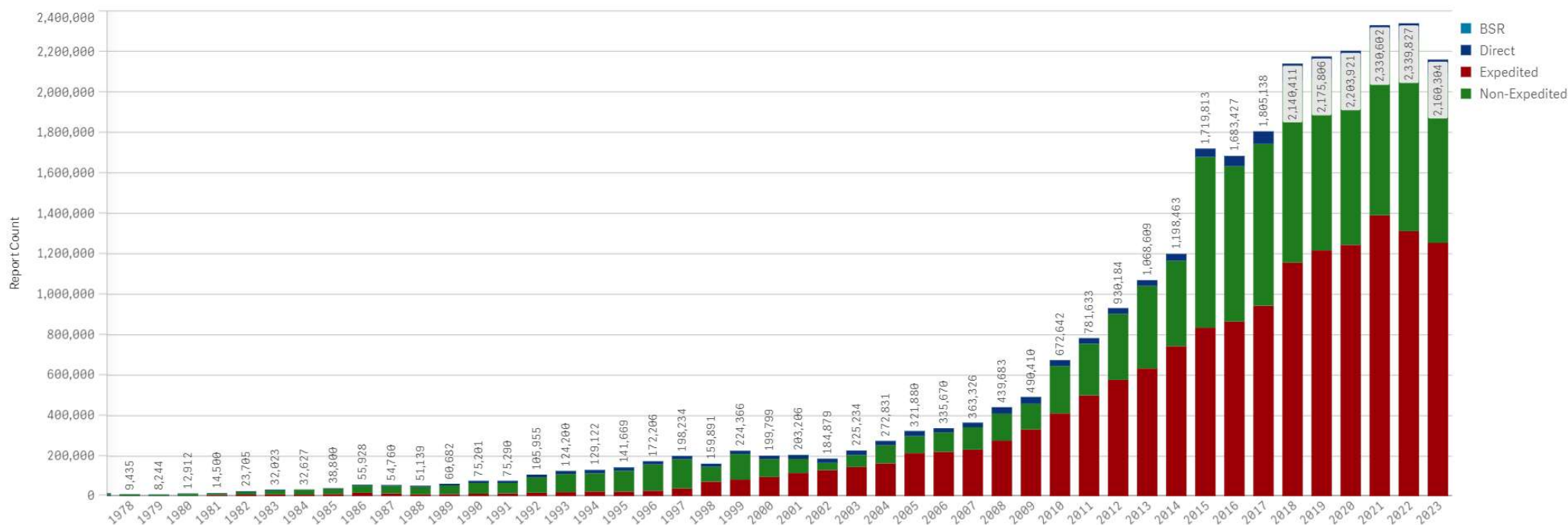




HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard

Reports received by Report Type

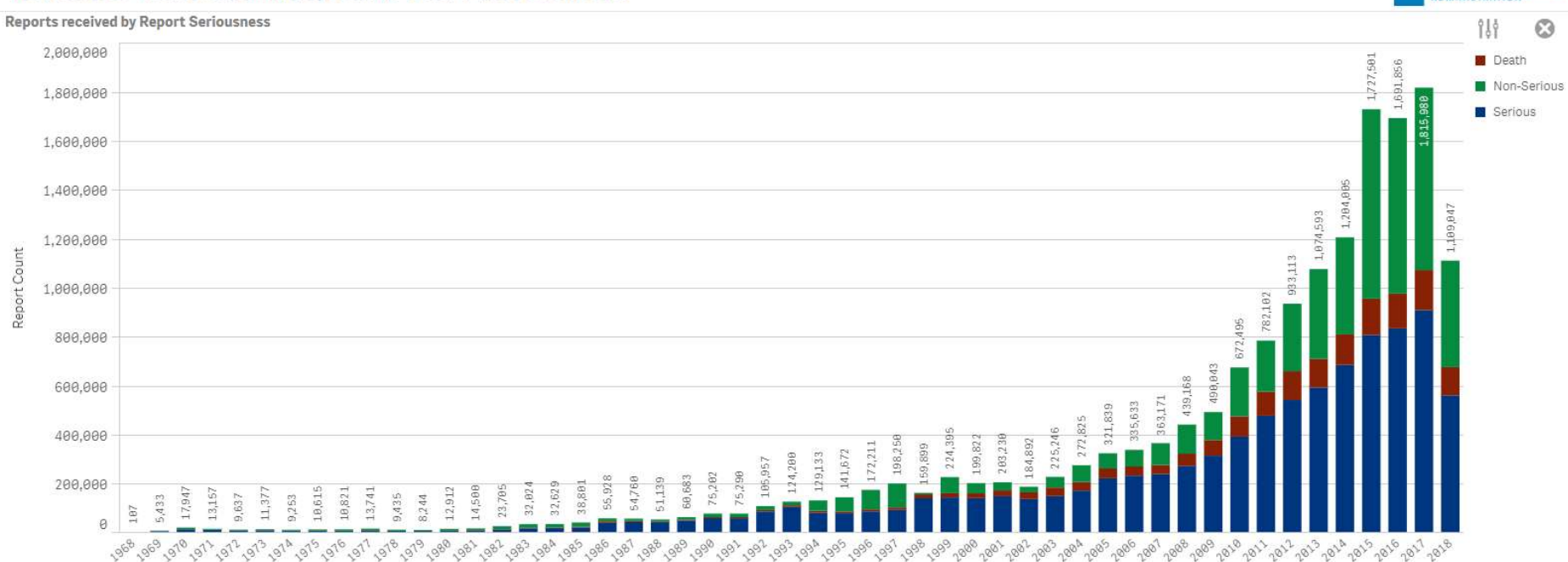




HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

- 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



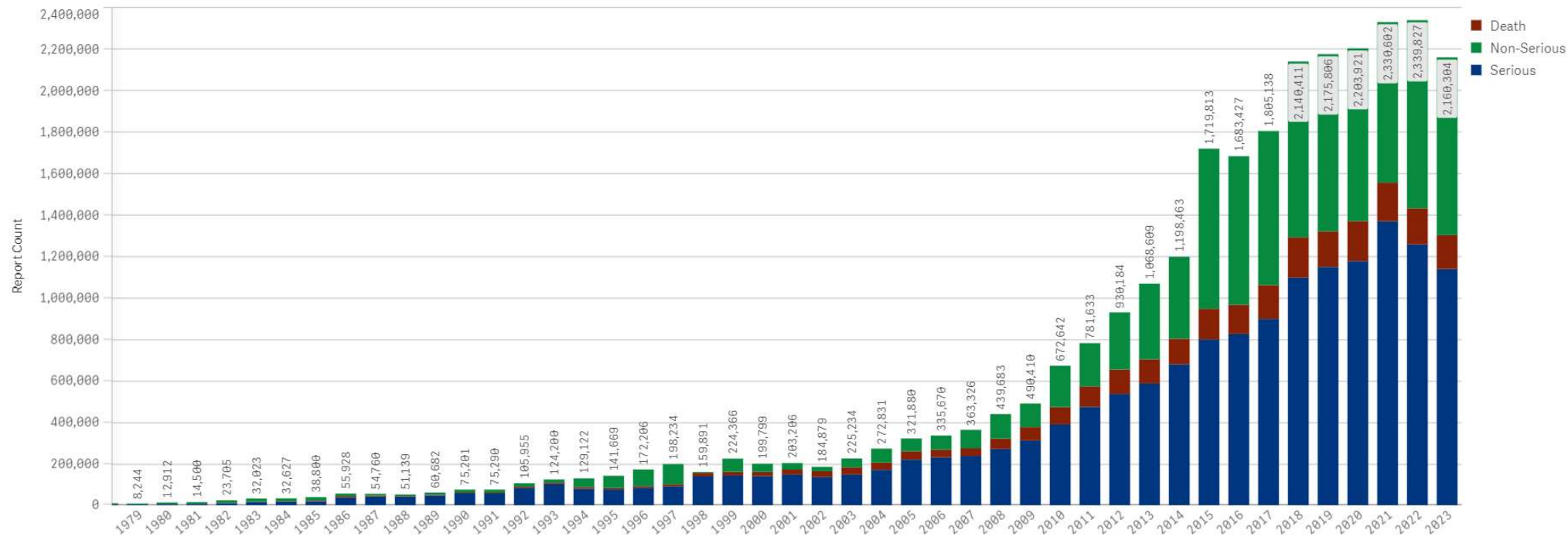


HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

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

KHÔNG HIỆU QUẢ

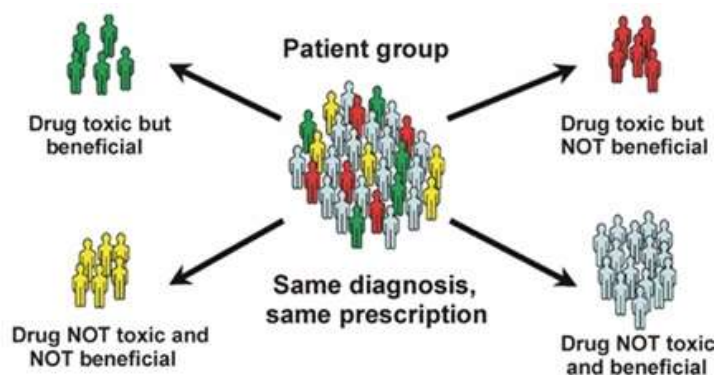


HIỆU QUẢ



HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

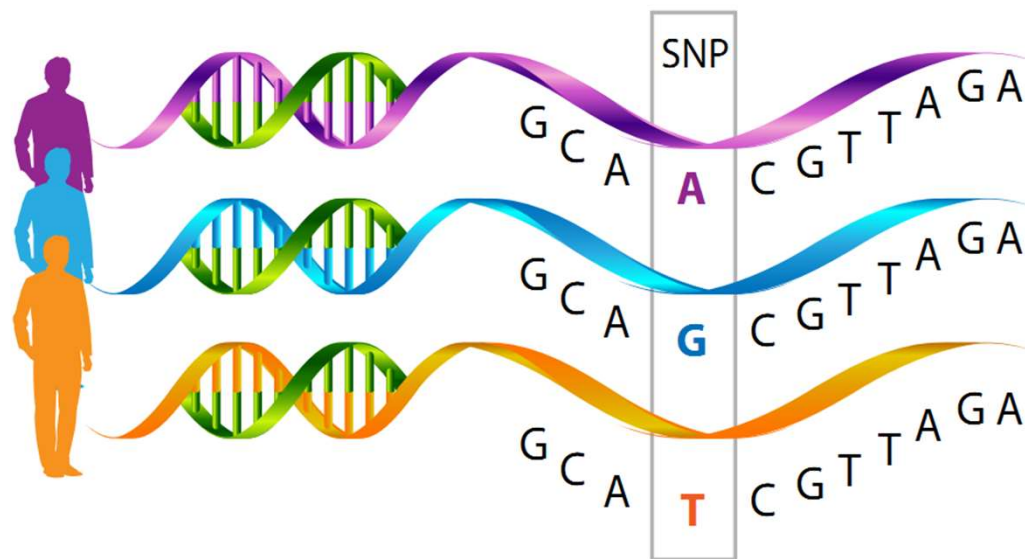
- Lịch sử:
 - Điều trị thuốc
 - Điều trị người bệnh chứ không điều trị bệnh
 - Cơ địa người dùng thuốc
- Mô hình one size/one drug fit all không còn phù hợp
- Đánh giá một loại thuốc: hiệu lực và tính an toàn





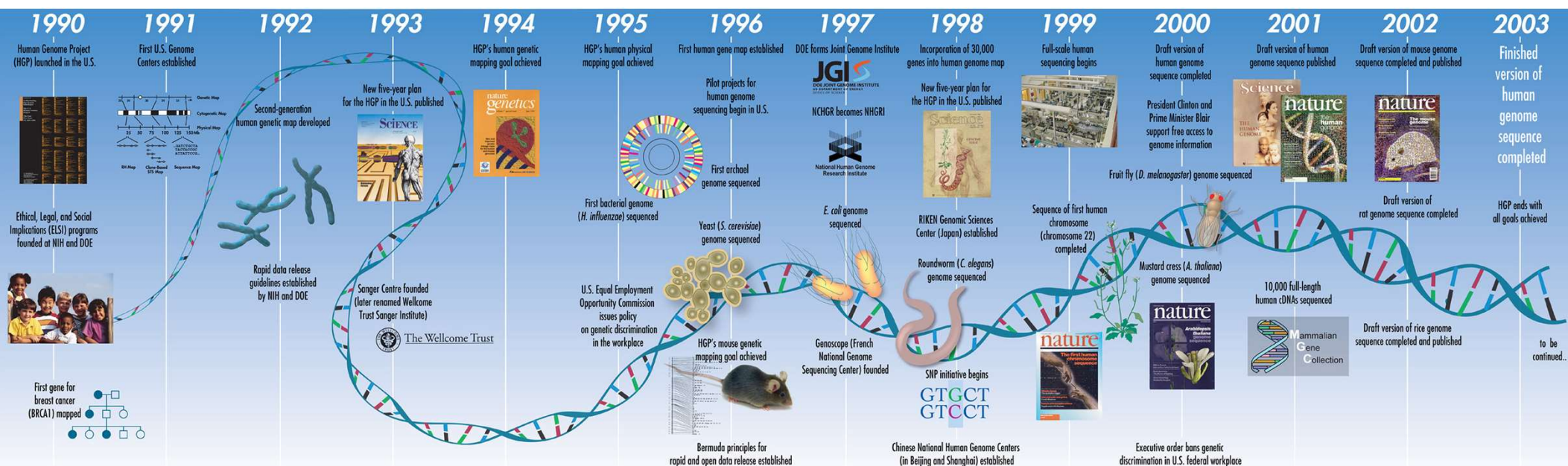
HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

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





BỘ GEN NGƯỜI





BỘ GEN NGƯỜI

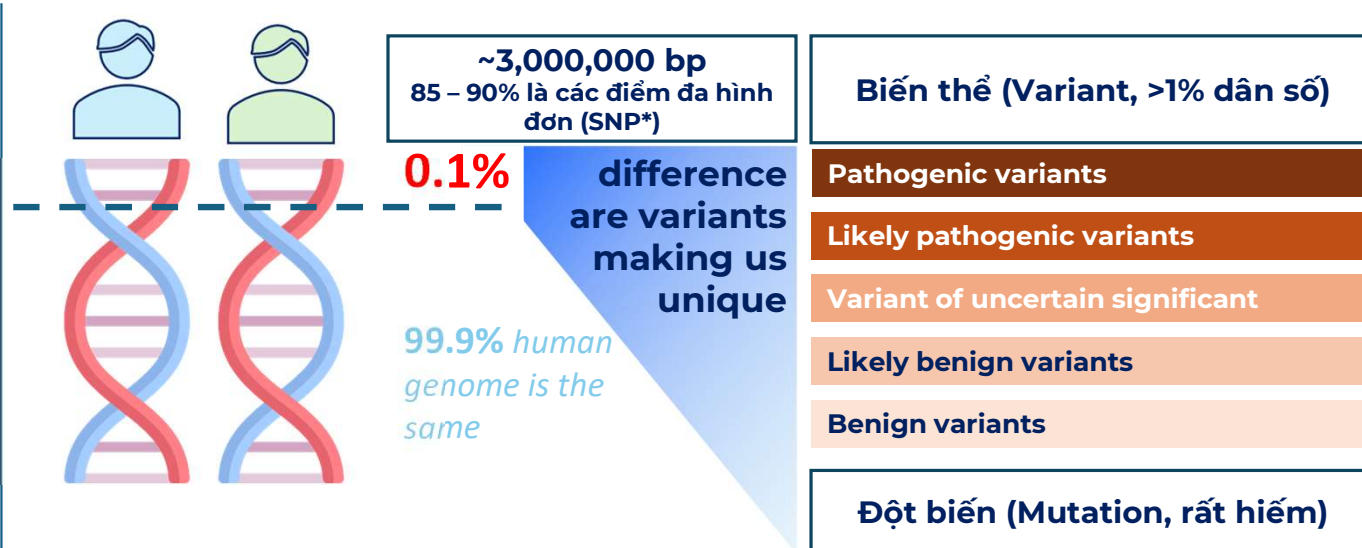
- Hoàn thành giải mã vào năm 2003
- Chứa $\sim 3 \times 10^9$ bp (3 tỷ)
- 99.9% hệ gen người là giống nhau giữa các cá thể
- Khác biệt chiếm 0.1% $\sim$ 3 triệu bp, trong đó 85-90% là các điểm đa hình đơn (SNP: single nucleotide polymorphism)
- Sự khác biệt này là yếu tố quyết định đối với các đặc điểm 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



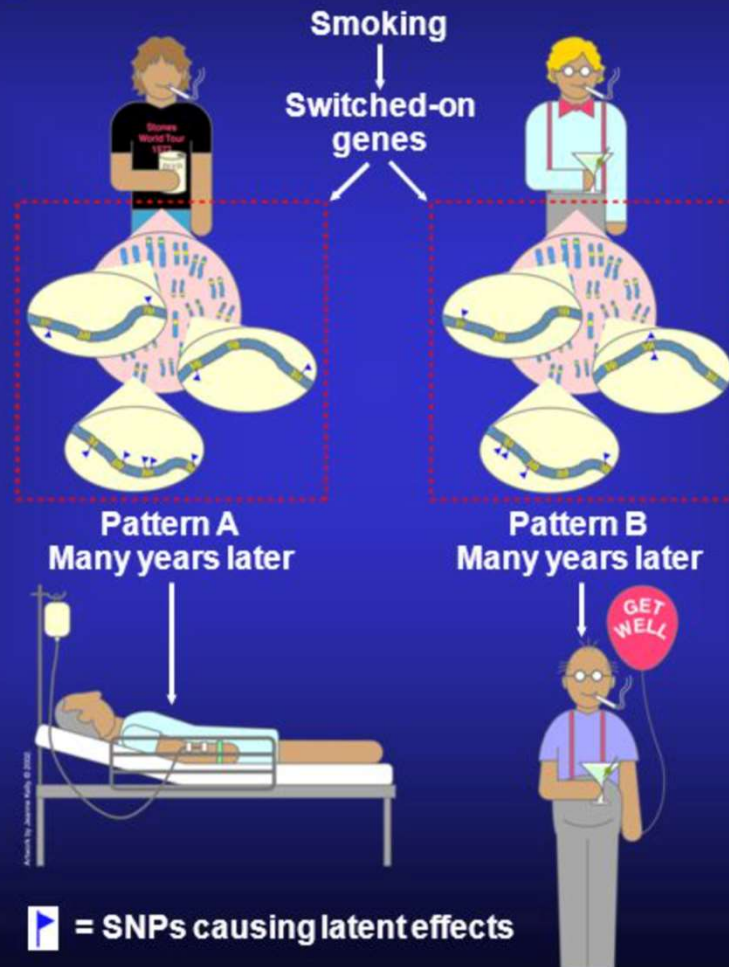


Tại sao chúng ta lại khác nhau?

BỘ GEN NGƯỜI CHỨA $\sim 3 \times 10^9$ BP

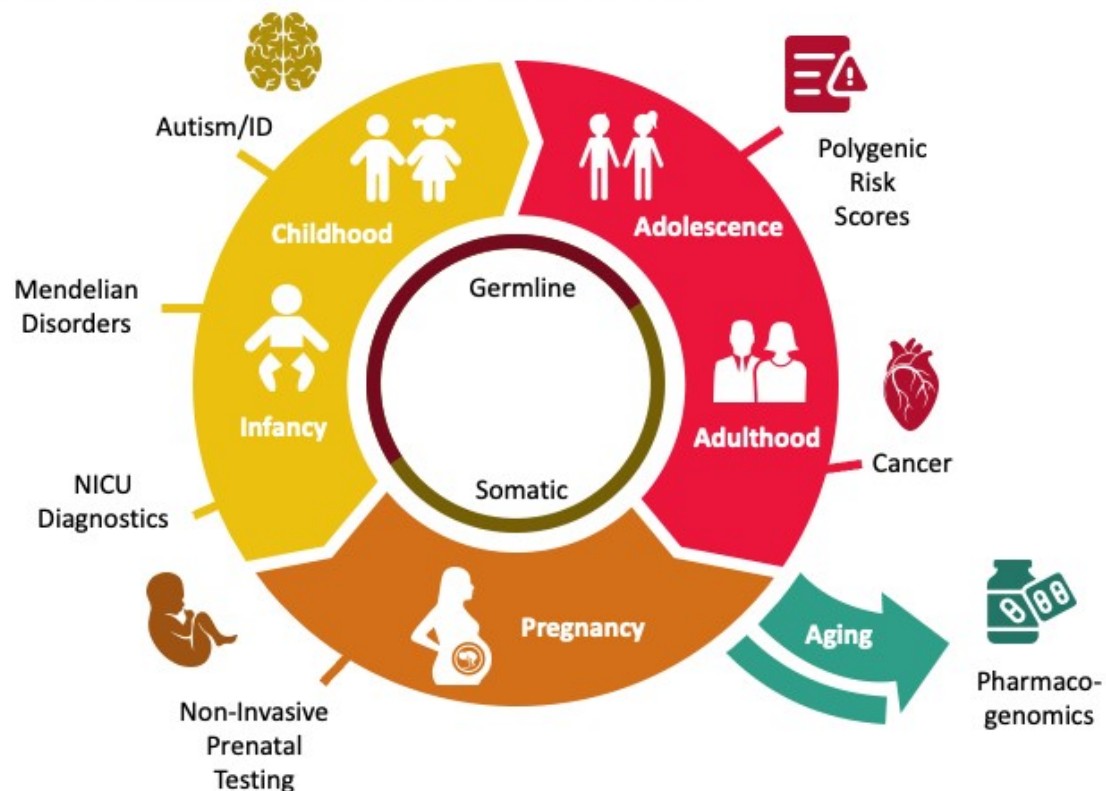


SNPs in Coding Regions – Subtle Changes in Proteins That Only Switch on Under Certain Conditions



GENOMIC MEDICINE

Genomic Medicine throughout the Human Life Cycle

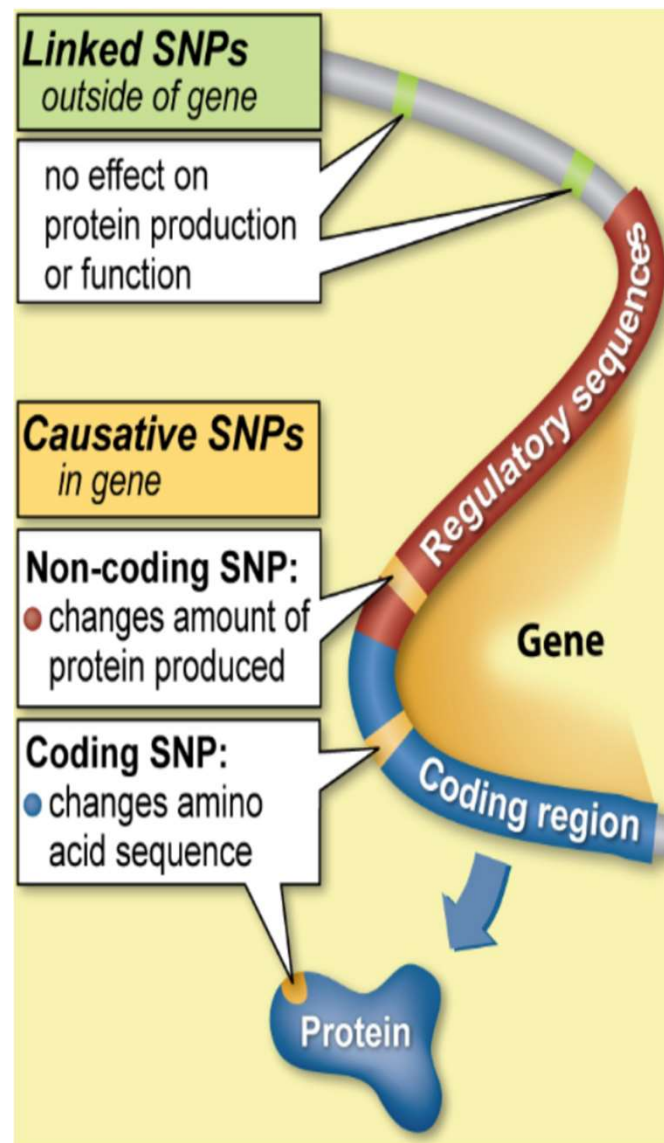


HỆ GEN NGƯỜI VIỆT NAM NHƯ THẾ NÀO?



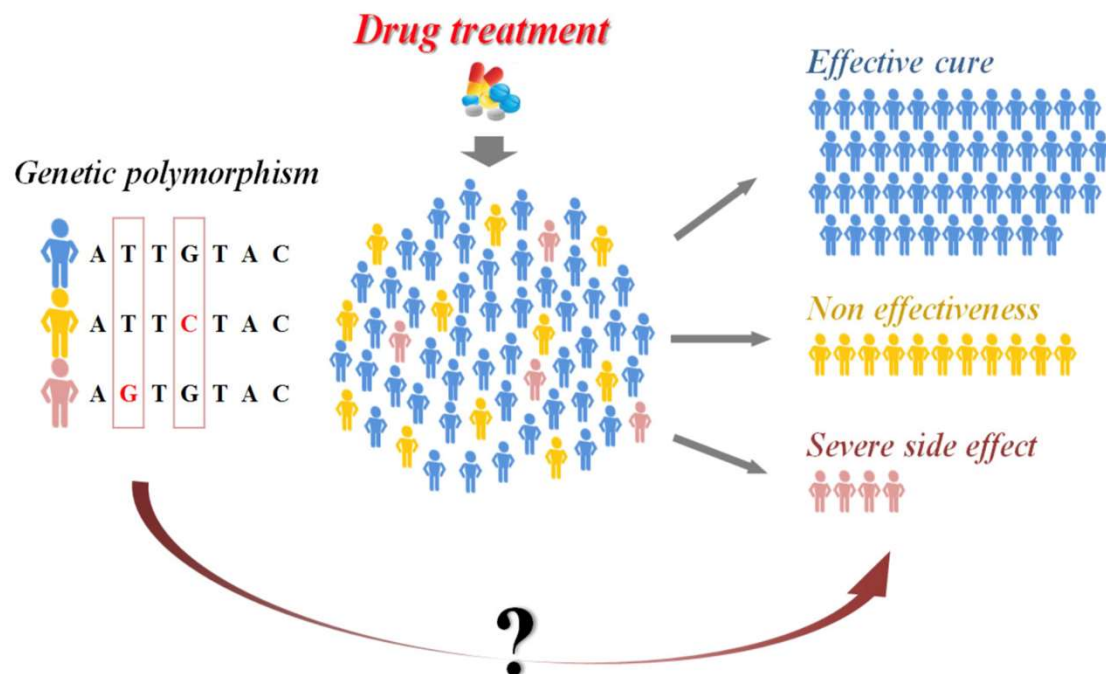
SNP: điểm đa hình đơn

- 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

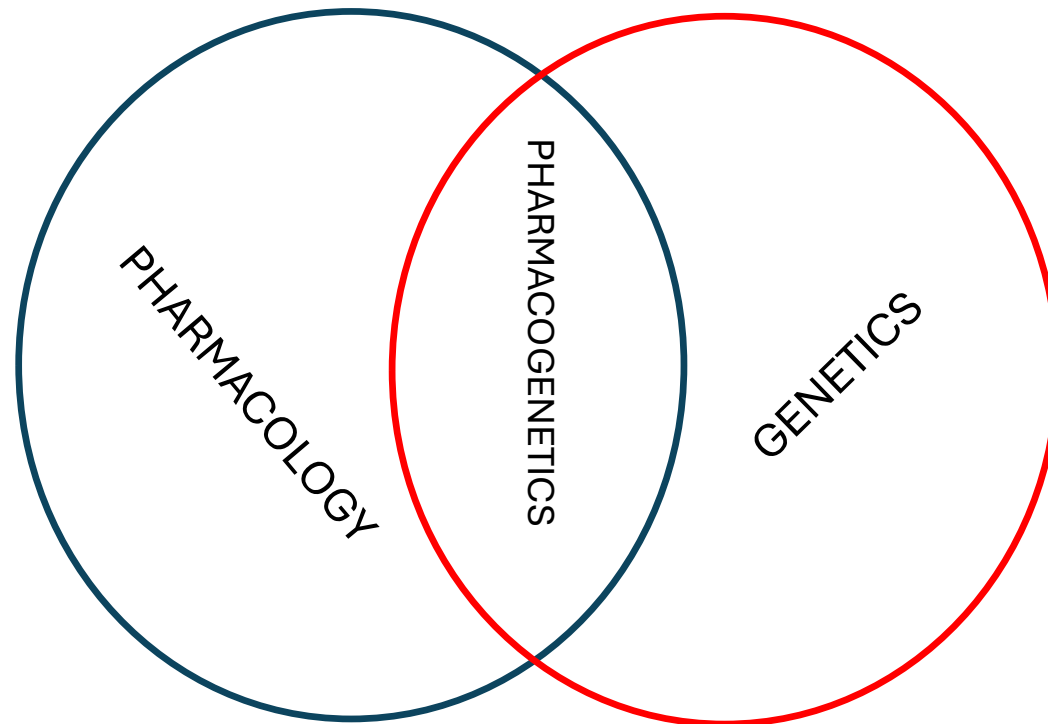
- SNP là một phần của lý do:
 - Tại sao thuốc hiệu quả trên đối tượng này mà không hiệu quả trên đối tượng khác
 - Tại sao thuốc gây ra tác dụng phụ trên đối tượng này mà không phải đối tượng khác



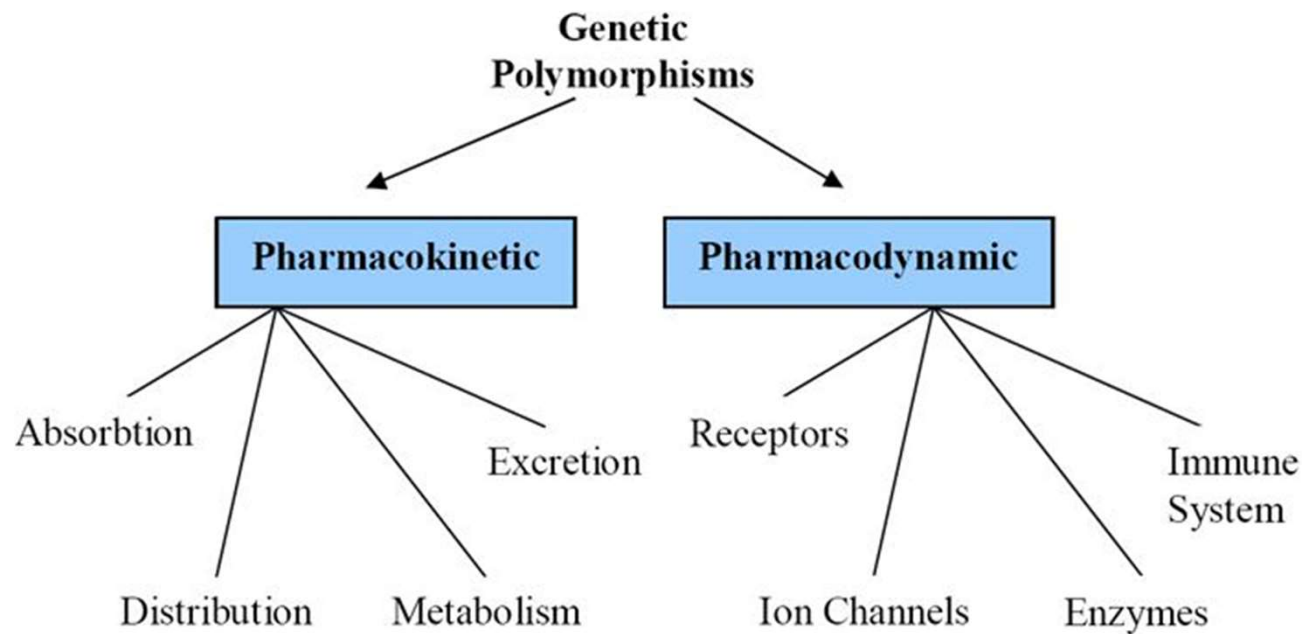


PHARMACOGENOMICS/PHARMACOGENETICS

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



PHARMACOGENOMICS/PHARMACOGENETICS

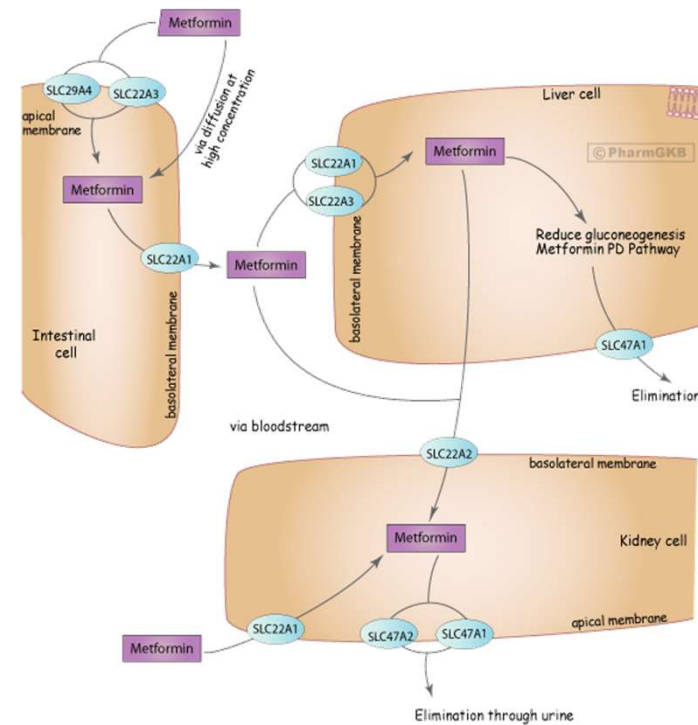
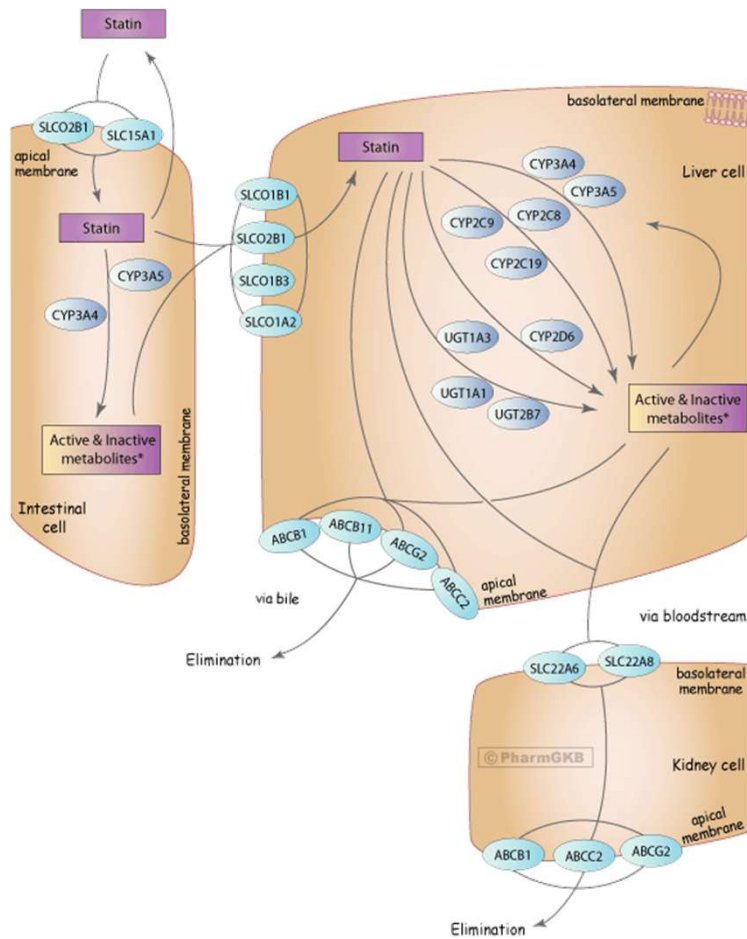




PHARMACOGENOMICS/PHARMACOGENETICS

- 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

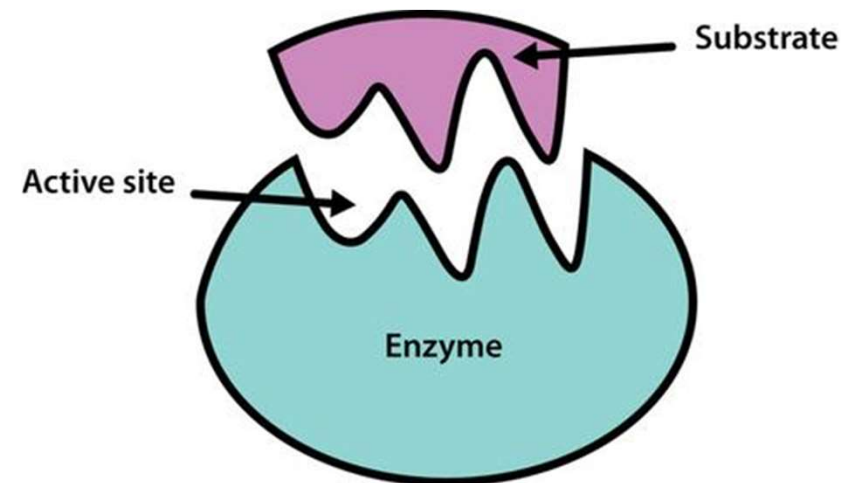
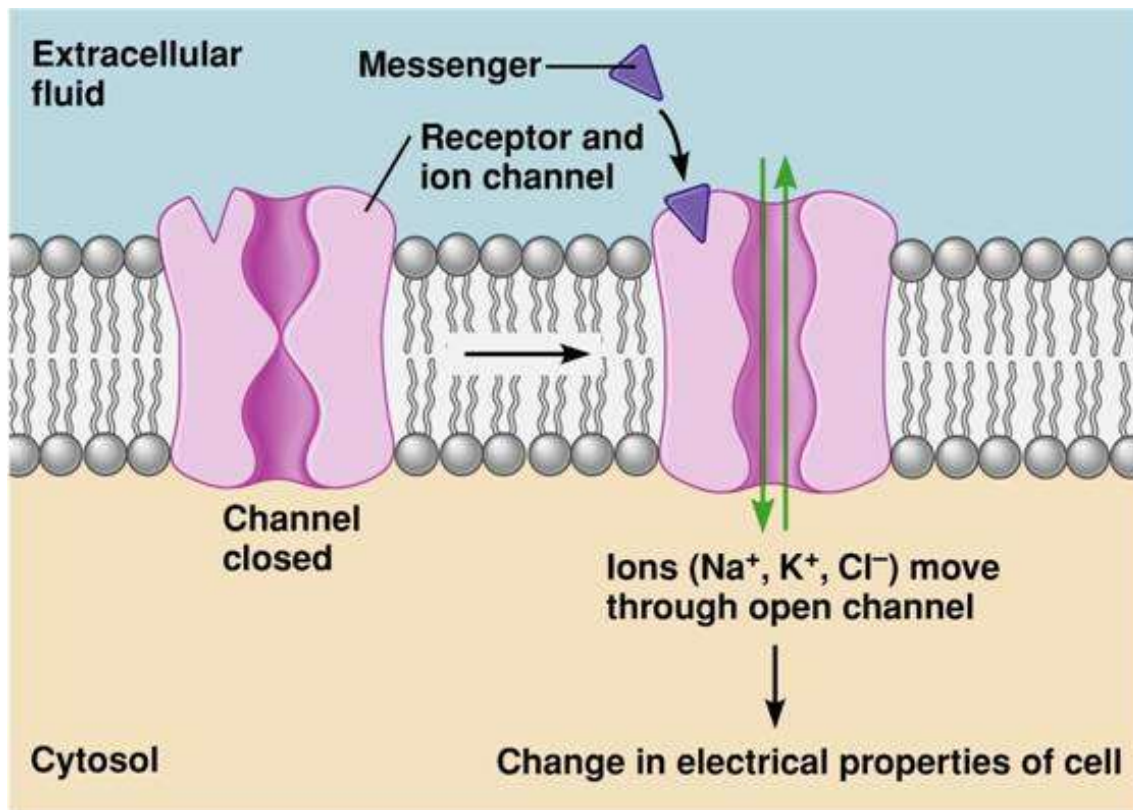




PHARMACOGENOMICS/PHARMACOGENETICS

- 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

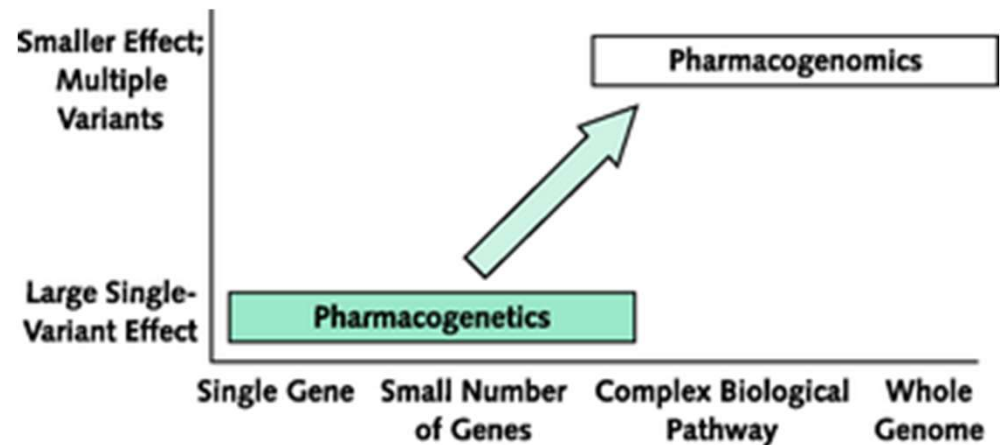
PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS





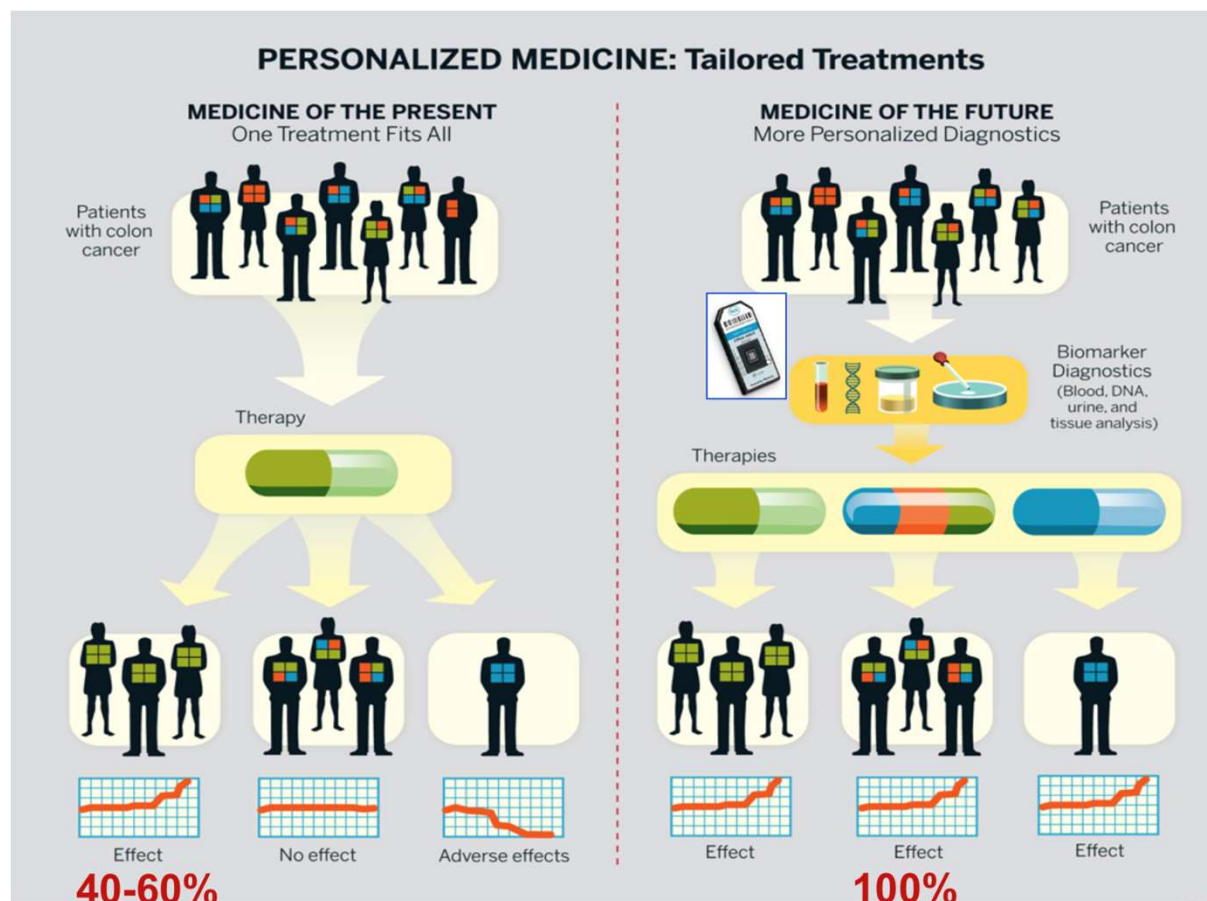
PHARMACOGENOMICS/ PHARMACOGENETICS

- 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





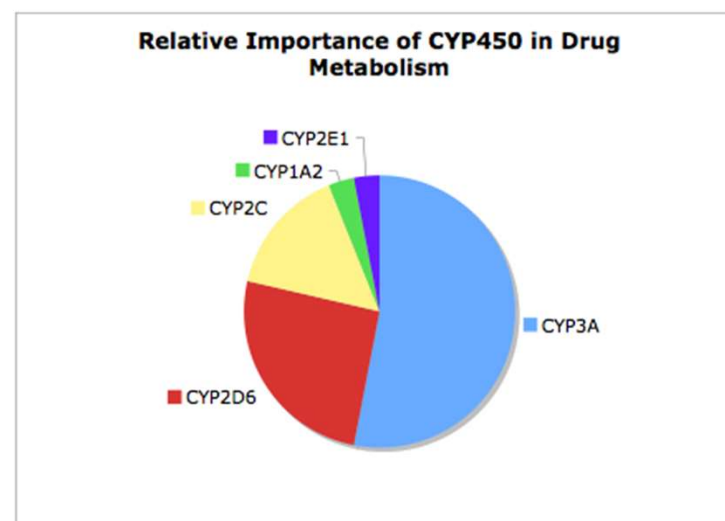
Y HỌC CÁ THỂ HÓA: TỐI ĐA HIỆU LỰC GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ





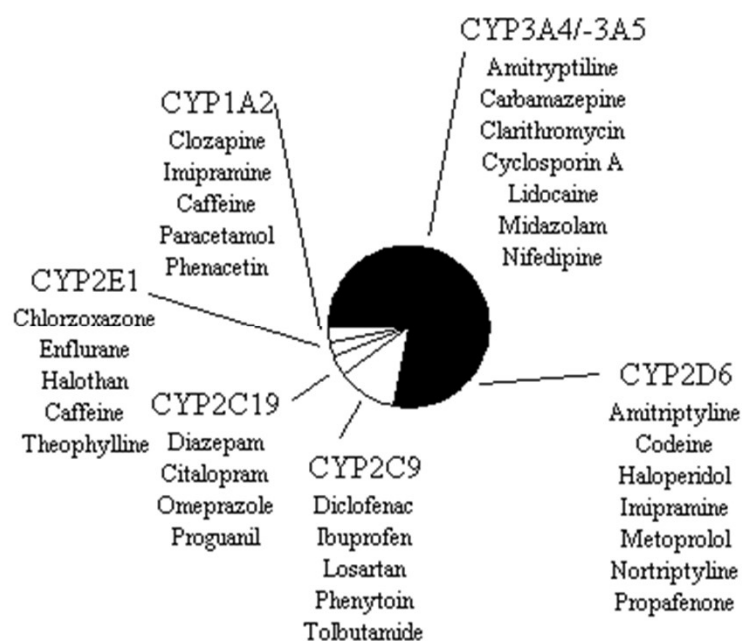
TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC

- 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





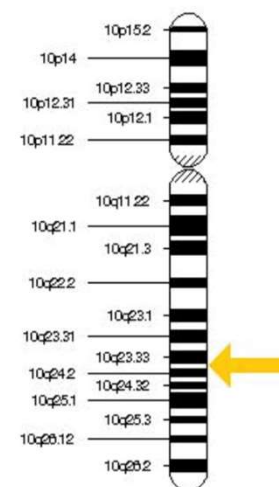
TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC



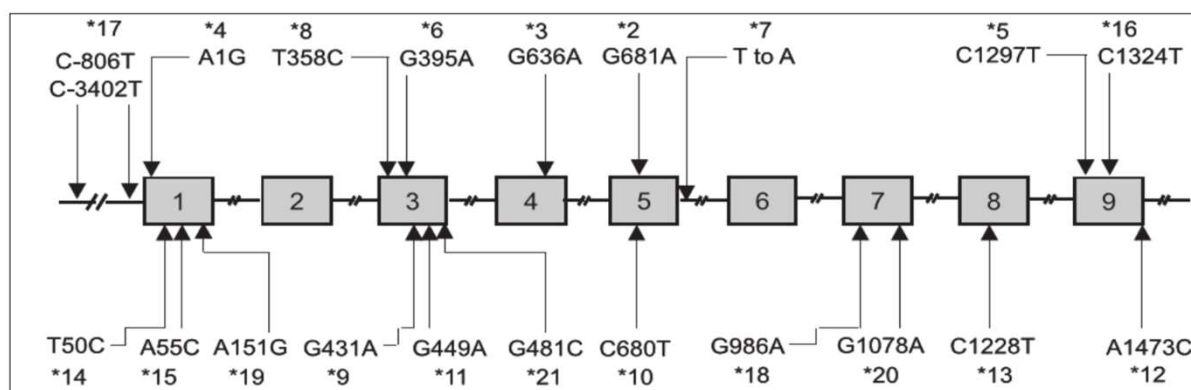
TỐI ĐA HIỆU LỰC TRONG DÙNG THUỐC

A. *CYP2C19*

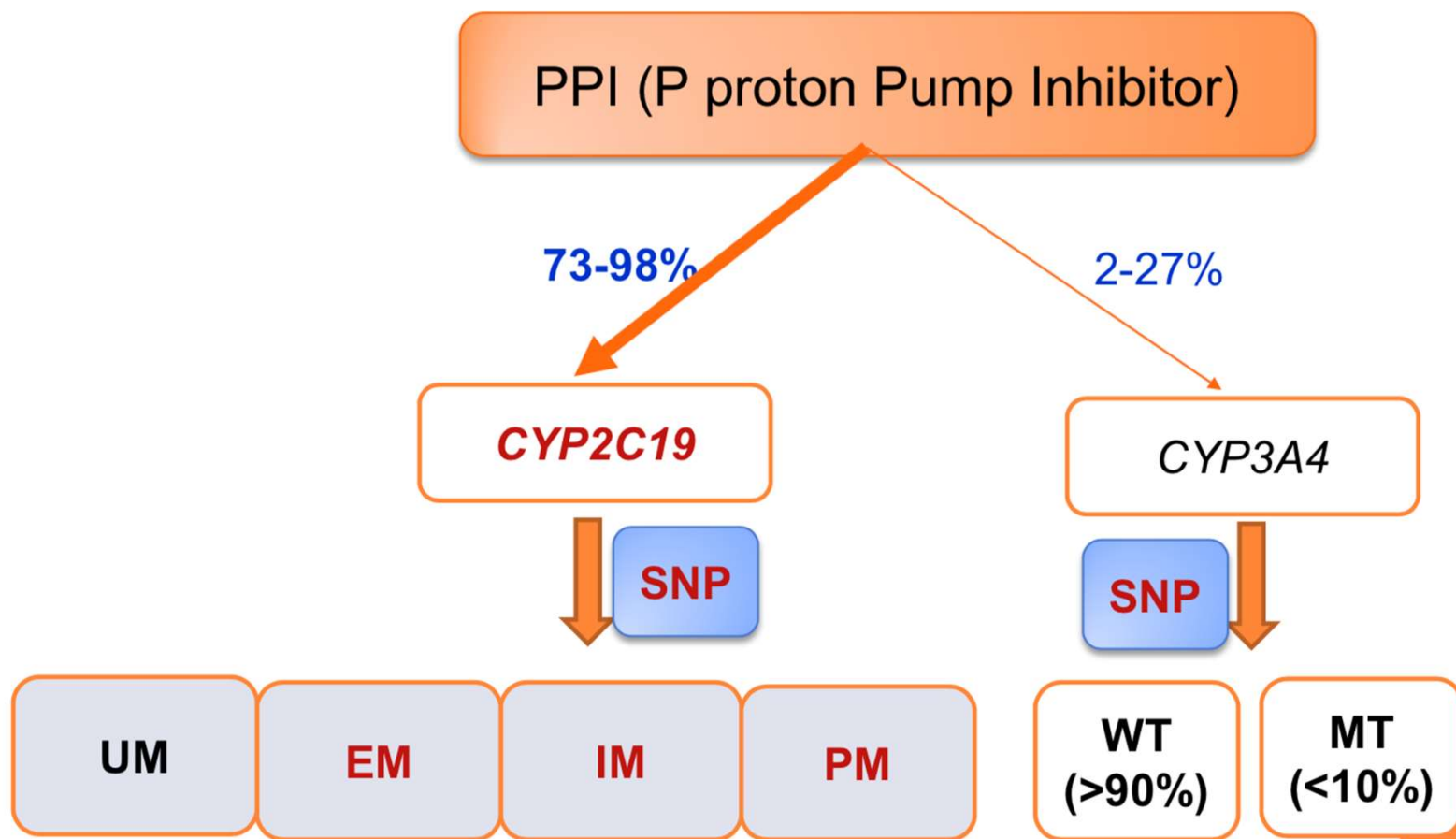
- ❖ Vị trí: 10q24
- ❖ Chức năng: sinh tổng hợp cholesterol, steroids và các lipid khác, và **chuyển hóa thuốc**



Các biến thể của *CYP2C19*

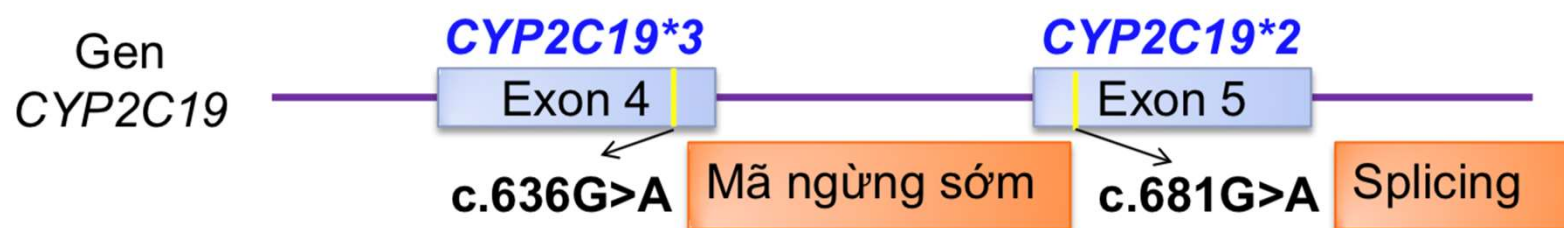


VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19



VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19

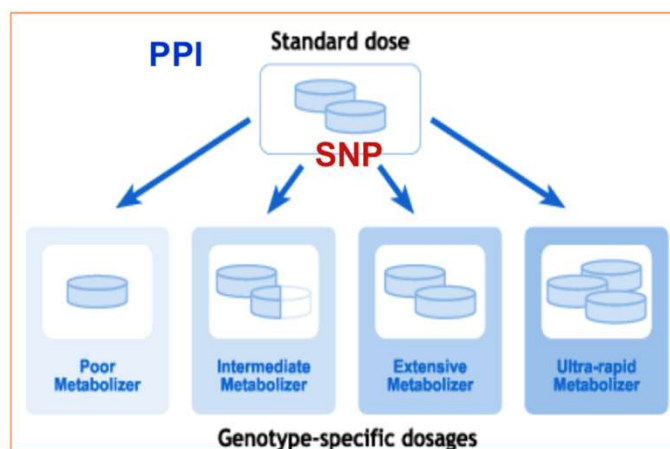
❖ Hai **SNP** ảnh hưởng quan trọng đến sử dụng thuốc PPI



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

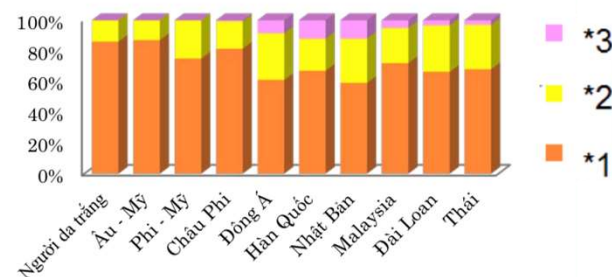
ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.PYLORI*



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%.



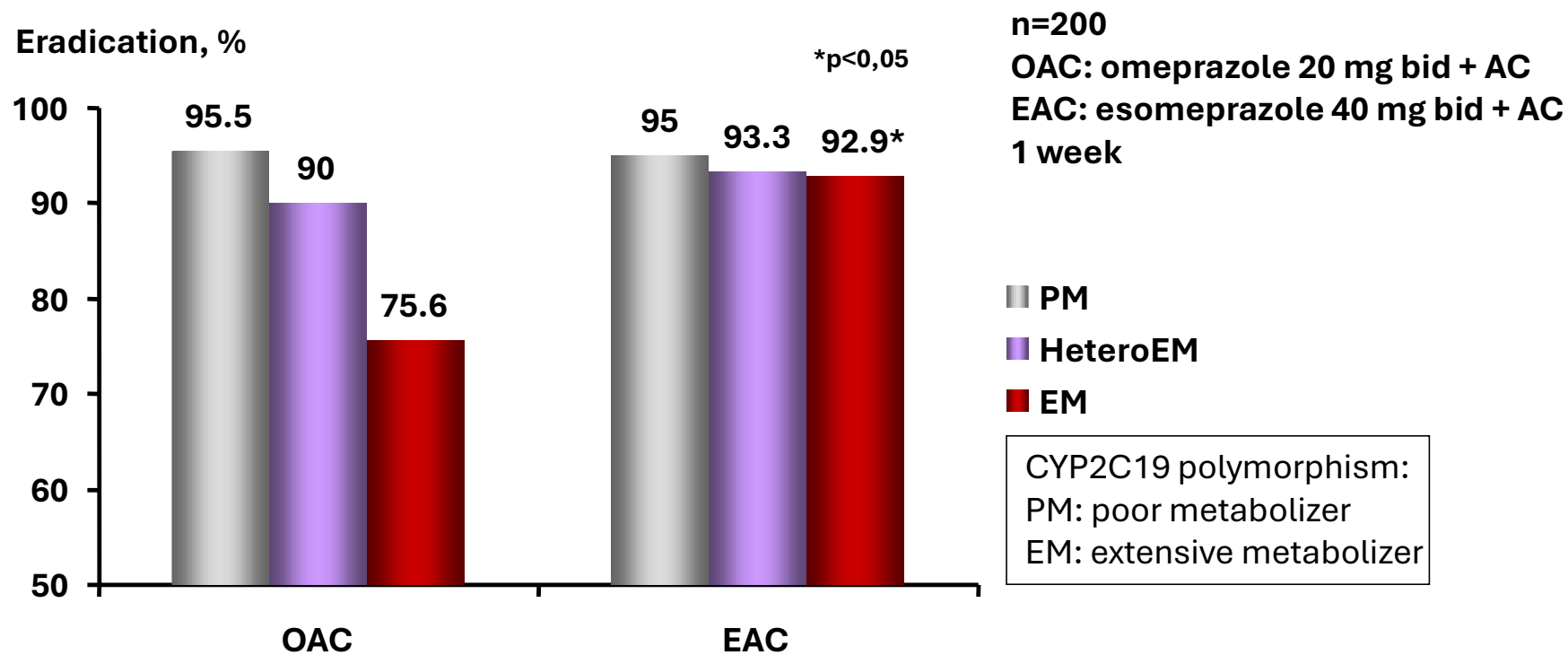
VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ PPI CỦA CYP2C19

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	
NC Việt nam (247 mẫu)	51,2%	43,1%	5,7%	
Người da trắng	74,5	23,5	2	K
Châu Phi	66,1	30,8	3,1	K
Malaysia	50	44,4	5,6	T
Đài Loan	42	48,7	9,3	T
Thái Lan	44,5	46,3	9,2	T

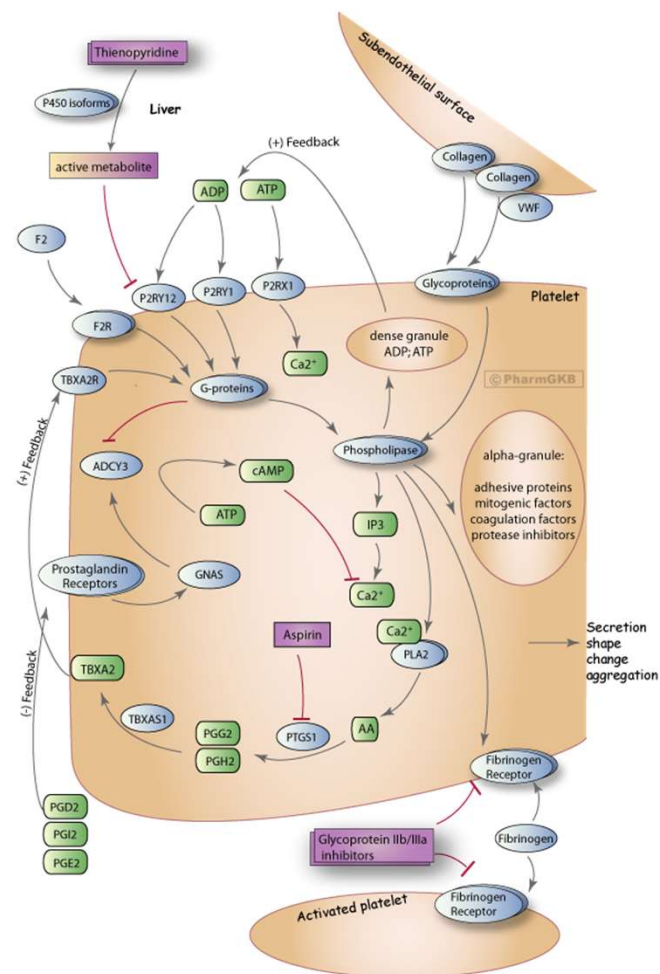
Adithan et al., 2013; Kubota et al., 1996; Pang et al., 2004; He et al., 2002

Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori*



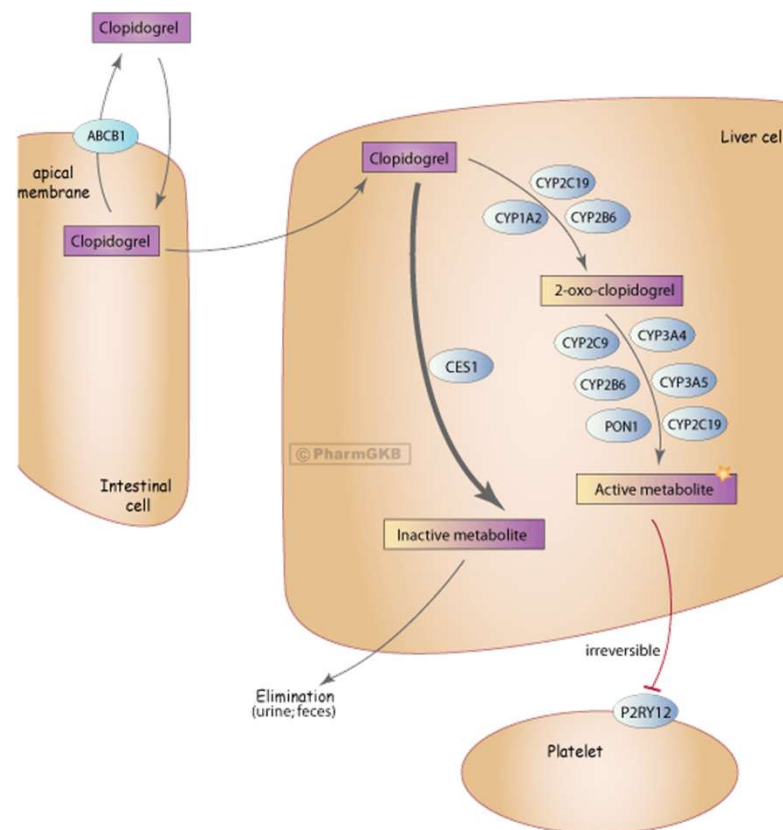
CLOPIDOGREL

- 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



CLOPIDOGREL

- 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





CLOPIDOGREL



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	
NC Việt nam (247 mẫu)	51,2%	43,1%	5,7%	
Người da trắng	74,5	23,5	2	K
Châu Phi	66,1	30,8	3,1	K
Malaysia	50	44,4	5,6	T
Đài Loan	42	48,7	9,3	T
Thái Lan	44,5	46,3	9,2	T

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

ORIGINAL

Original Article

Guillaun
Soni
Katy Si

**Clinical
of Use
Antip
Coron**

CY
O

Ho-S

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



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

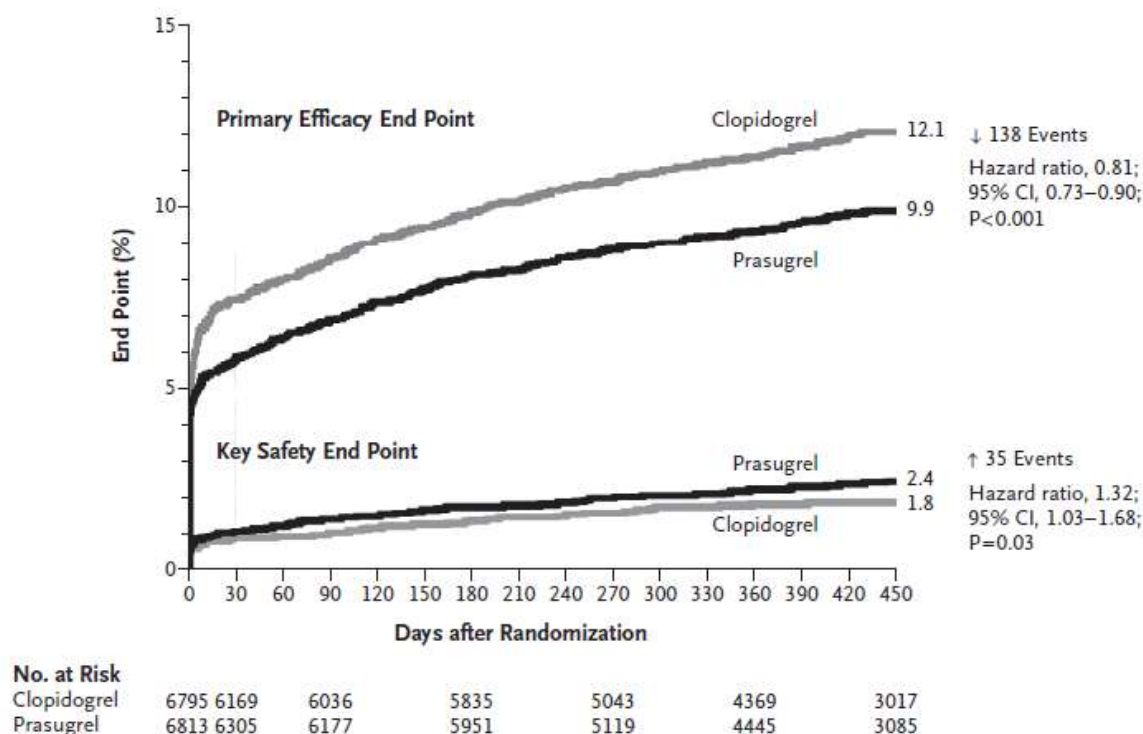
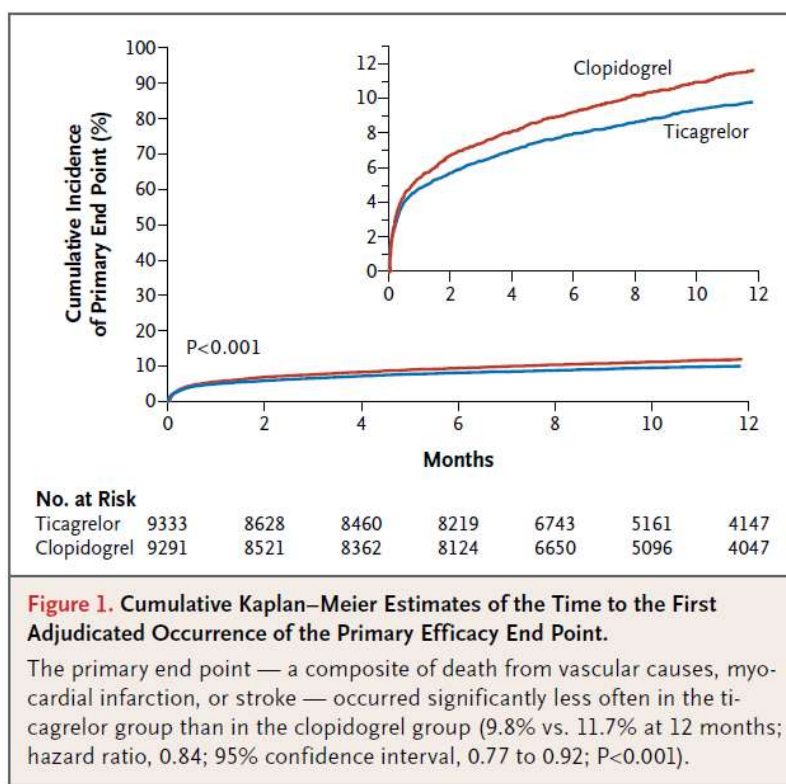
Check for updates

CYP2C19 genetic variation and individualized clopidogrel prescription in a cardiology clinic

Seyed abbas Mirabbasi^{a,b}, Koroush Khalighi^{a,b}, Yin Wu^{a,b}, Stanley Walker^a, Bahar Khalighi^{c,b}, Wuqiang Fan^{a,b}, Archana Kodali^{a,b} and Gang Cheng^b

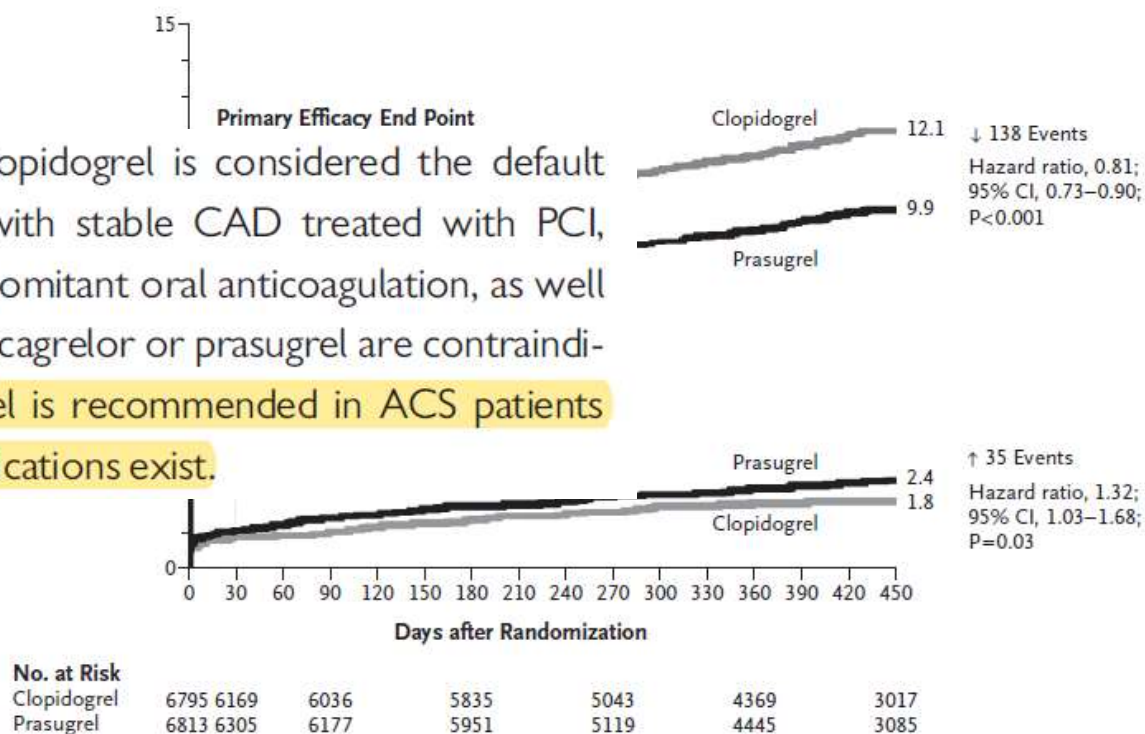
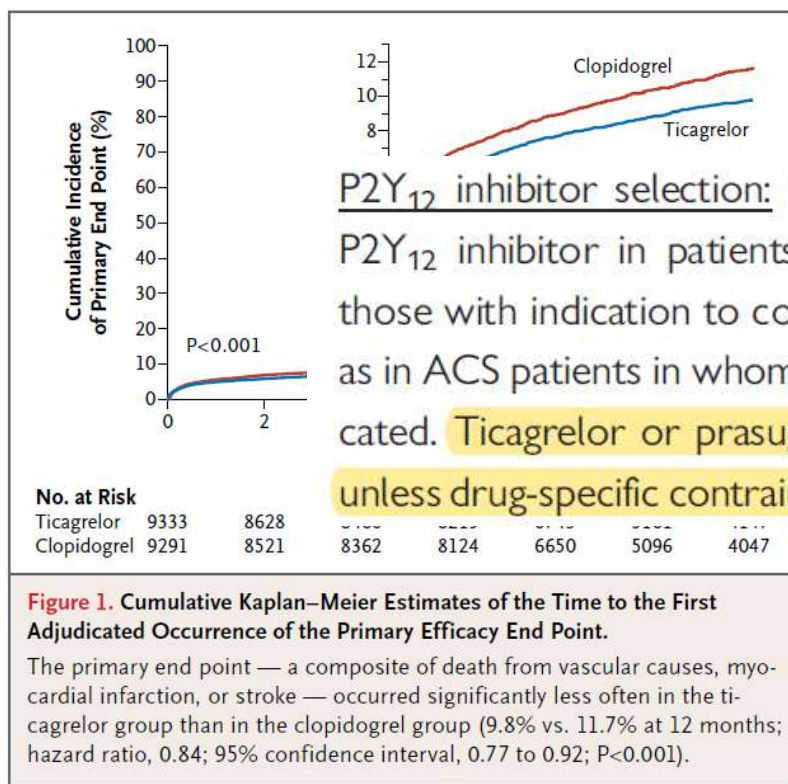
^aDepartment of Medicine, Easton Hospital, Drexel University College of Medicine, Easton, PA, USA; ^bEaston Cardiovascular Associates, Cardiovascular Institute, Easton, PA, USA; ^cSchool of Pharmacy, Temple University, Philadelphia, PA, USA

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

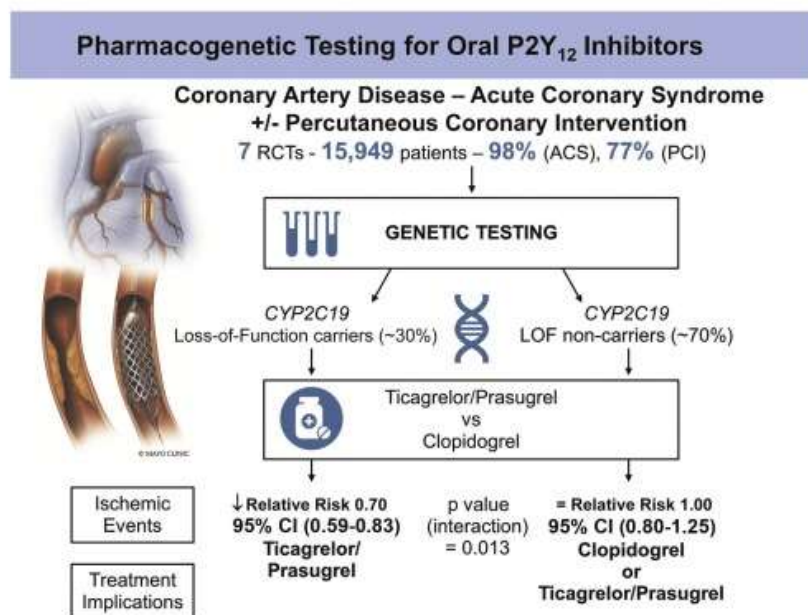
ỨNG DỤNG Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG BỆNH TIM MẠCH: chọn lựa thuốc kháng kết tập TC



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

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

CENTRAL ILLUSTRATION: A Proposed Algorithm Using CYP2C19 Pharmacogenetic Testing to Individualize Oral P2Y₁₂ Inhibitor Therapy in Patients With Coronary Artery Disease on the Basis of the Meta-Analysis Results



Pereira, N.L. et al. J Am Coll Cardiol Interv. 2021;14(7):739-50.



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 lập bạch cầu

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



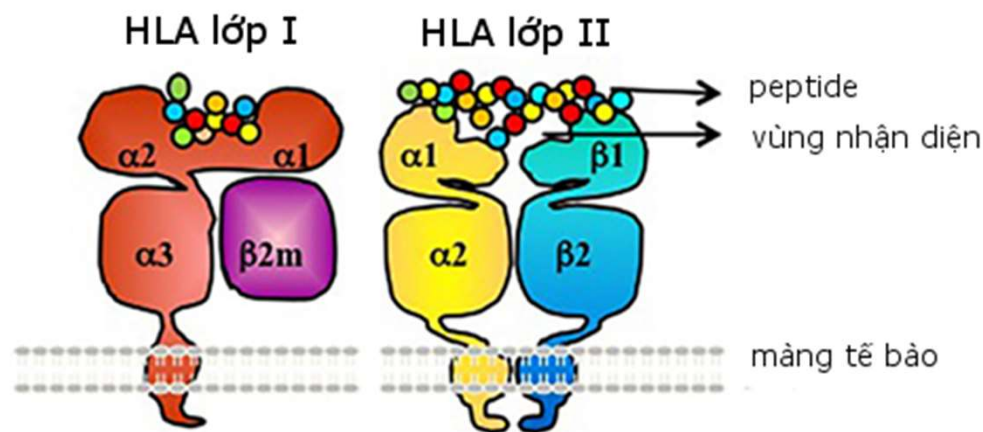
GIẢM THIỂU TÁC DỤNG PHỤ

- 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)

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



ORIGINAL RESEARCH
published: 30 April 2020
doi: 10.3389/fgene.2020.00383



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

Minh Duc Do¹, Linh Gia Hoang Le¹, Vinh The Nguyen¹, Tran Ngoc Dang²,
Nghia Hoai Nguyen¹, Hoang Anh Vu¹ and Thao Phuong Mai^{3*}

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

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

³ 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^{1†}, Thao Phuong Mai^{2†}, Anh Duy Do^{3†}, Quang Dinh Nguyen⁴, Nghia Hieu Le⁴, Linh Gia Hoang Le¹, Vu Anh Hoang¹, Anh Ngoc Le⁵, Hung Quoc Le⁶, Pascal Richette^{7,8}, Matthieu Resche-Rigon^{9,10} and Thomas Bardin^{4,7,8*} 



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
Demographic features				
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
History of allopurinol-induced skin reaction, n (%)	2/27 (7.4)	2 (2.7)	0	0.003
Indication for allopurinol, n (%)				
Gout	14 (45.2)	72 (97.3)	395 (100)	< 0.0001
Asymptomatic hyperuricemia	17 (54.8)	2 (2.7)	0	< 0.0001
Allopurinol intake				
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)	
Concomitant diuretics intake, n (%)	7/26 (26.9)	1 (1.4)	0	< 0.0001
Comorbidities, n (%)				
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 ²	12/18 (66.7)	6 (8.1)	7 (1.8)	
HLA typing, n (%)				
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

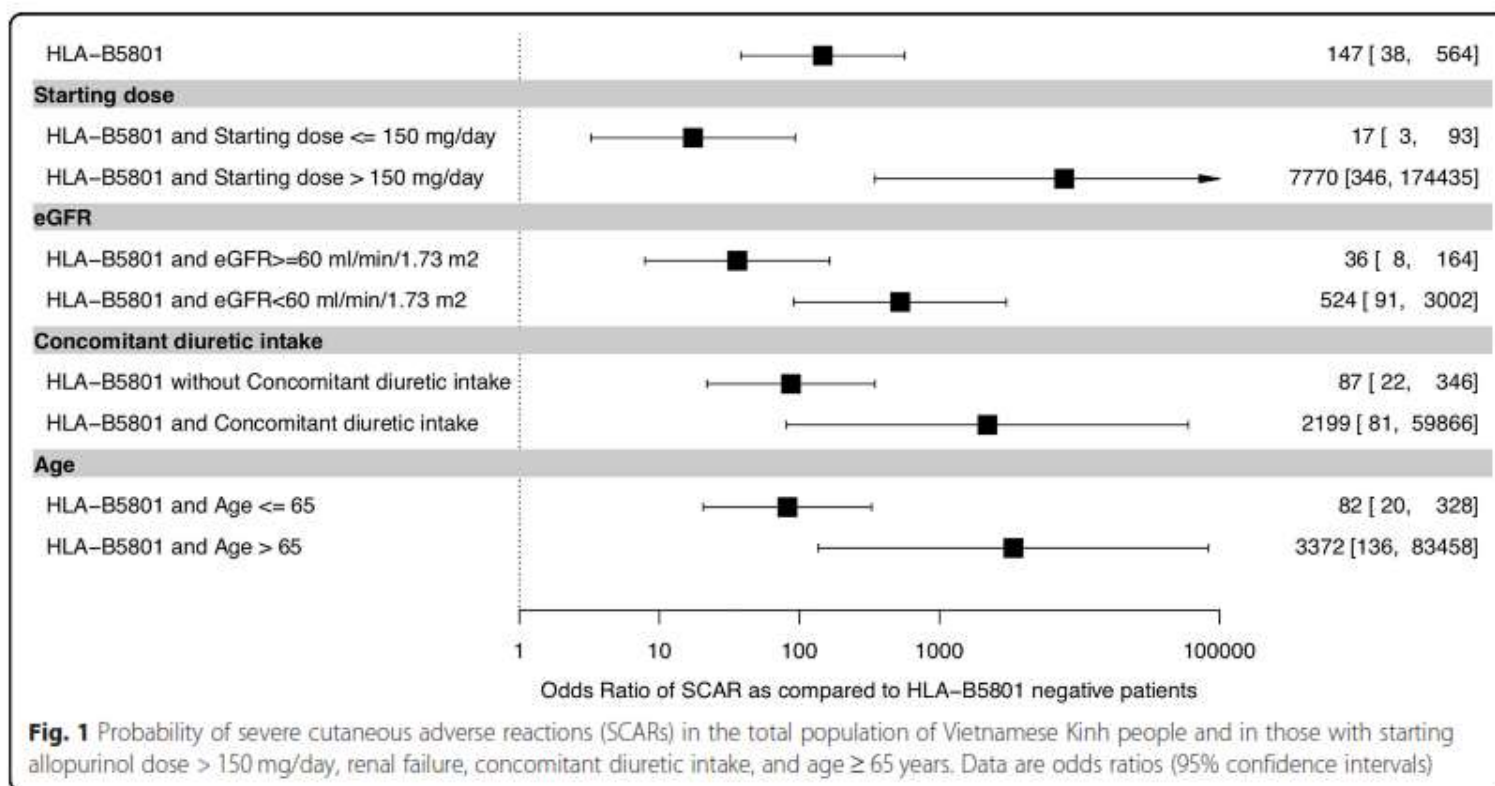


Table 3 Identified risk factors for allopurinol-induced SCARs

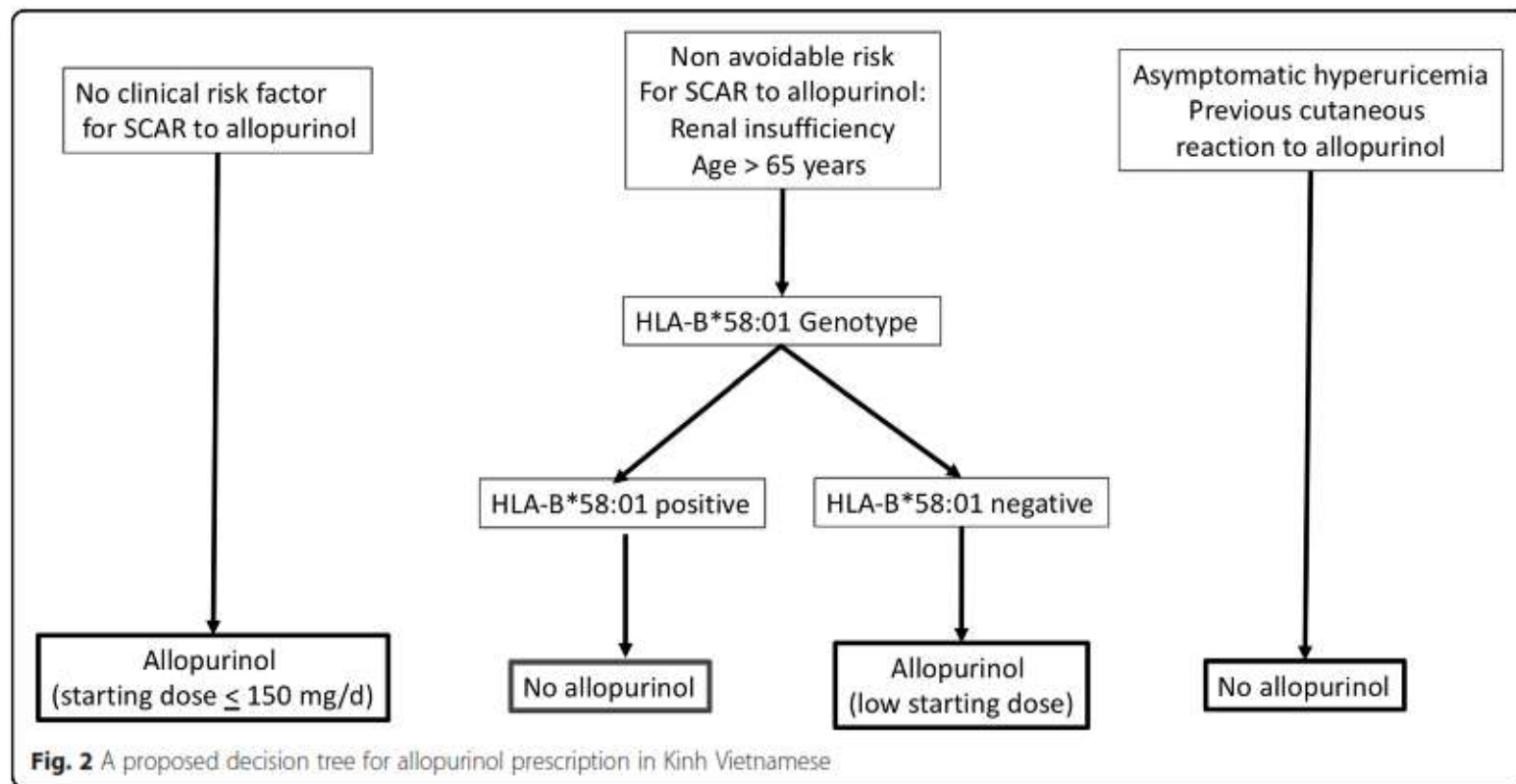
Risk factors	SCARs (<i>n</i> = 31)	Control (<i>n</i> = 395)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Age, years, mean (SD)				
≤ 40	2 (6.9)	135 (34.2)	0.28 (0.05–0.91)	0.04
40–65	16 (55.2)	249 (63.0)	1	
> 65	11 (37.9)	11 (2.8)	15.1 (5.8–40.1)	< 0.0001
Female, <i>n</i> (%)	9 (29.0)	0	333 (40–43,453)	< 0.0001
History 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 ² , <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 ¹	CL Cheung và cộng sự ²	Yayi He và cộng sự ³	Par Hallberg và cộng sự ⁴
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 lập bạch cầu do thuốc kháng giáp tổng hợp

- Tỷ lệ l
- Có liên
- kháng

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



3

Research Article

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

Mai Phuong Thao,¹ Pham Vo Anh Tuan,² Le Gia Hoang Linh,³ Lam Van Hoang,² Phan Huu Hen,² Le Tuyet Hoa,⁴ Hoang Anh Vu,³ and Do Duc Minh^{2,3}

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Department of Endocrinology, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

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

⁴Department 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



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)	

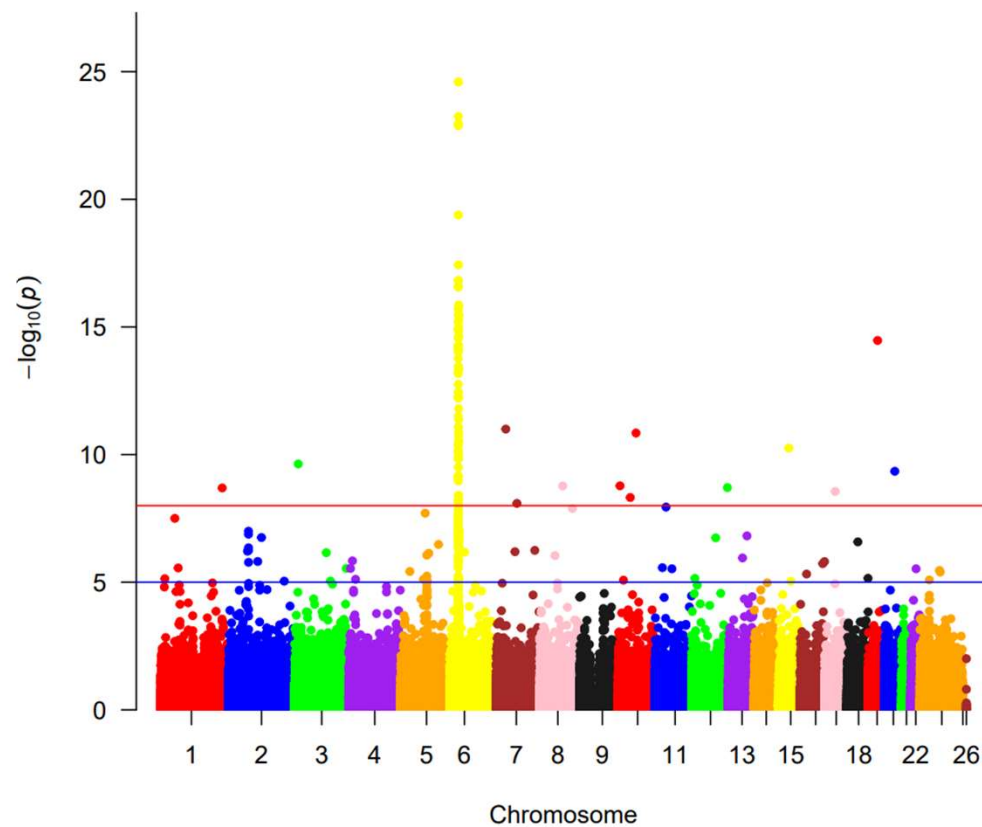
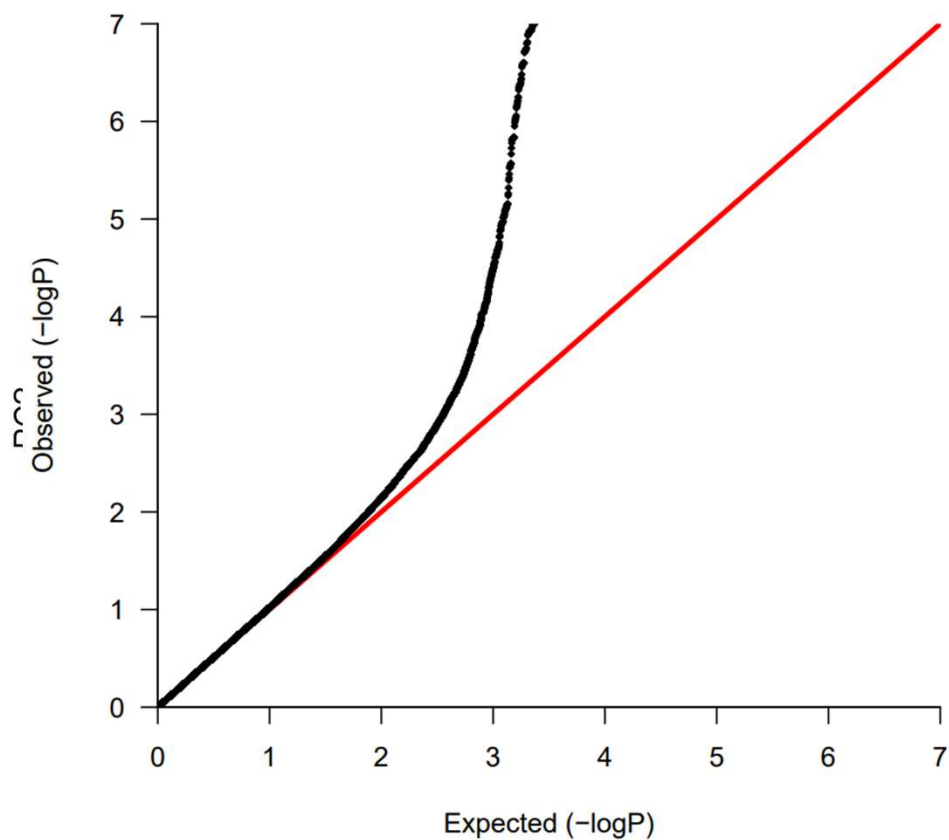
HLA-B*38:02	Agranulocytosis cases	Control cases	OR (95% CI)	P value
Positive	11	3	28.6 (6.8–120.2)	5.2×10^{-7}
Negative	10	78		

Fever, N (%)	20 (95.2)	n/a	
Sore throat, N (%)	13 (62.0)	n/a	
Mean granulocytes at the time of recruitment (cell/ μ L)	170 (35.2)	4255.3 (173.7)	n/a
Mean (SD)			
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.



- 40 CA BỆNH
- 1000 CA CHỨNG
- 650.000 SNP/CA



DO et al., UNPUBLISHED DATA



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

Yesterda	Today	Tomorrow
Symptom-based	Cohort-based	Algorithm-based
Intuition Medicine	Evidenced-based Medicine	Precision Medicine



XIN CHÂN THÀNH CẢM 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 Zachariah. (2009). “Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person”. J Clin Med Res;1(4):191-194
- 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

