

BÀI TỔNG QUAN

ĐA DẠNG DI TRUYỀN MỘT SỐ GEN DƯỢC HỌC

Vũ Phương Nhung<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đăng Tôn<sup>1,2</sup>, Nông Văn Hải<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hải Hà<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

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

Ngày nhận bài: 11.10.2019

Ngày nhận đăng: 20.8.2020

TÓM TẮT

Di truyền là yếu tố đóng vai trò quan trọng nhất góp phần tạo ra sự khác biệt trong đáp ứng thuốc cá nhân. Đa dạng di truyền các gen dược học có thể dẫn đến kết quả điều trị không mong muốn hoặc thậm chí gặp phải các phản ứng có hại của thuốc. Các gen dược học mã hóa cho các protein thuộc 3 nhóm chức năng chính: enzyme chuyển hóa thuốc, protein vận chuyển thuốc và các thụ thể là đích tác dụng của thuốc. Các biến thể di truyền của các gen mã hóa cho các enzyme chuyển hóa thuốc pha I (*CYP450*), pha II (*GSTs*, *UGT*, *TPMT*) và các protein vận chuyển (*ABC*, *SLCO*) đã được nghiên cứu rộng rãi ở nhiều quần thể người, phần lớn các biến thể ở dạng SNPs. Ngoài ra, ảnh hưởng của một số biến thể phổ biến đến đáp ứng thuốc cũng đã được làm rõ. Mặt khác, thông tin về các biến thể thuộc nhóm gen mã hóa cho các thụ thể là đích tác dụng của thuốc cũng như ảnh hưởng sinh lý của các biến thể này vẫn còn rất hạn chế. Trong những năm gần đây, sự phát triển của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới cùng với các công cụ tin sinh học đã thúc đẩy mạnh mẽ lĩnh vực nghiên cứu di truyền dược học với khả năng phát hiện các biến thể mới và hiếm. Dữ liệu về biến thể di truyền của các gen dược học là những thông tin quý báu trong việc xác định kiểu hình chuyển hóa thuốc, tạo tiền đề trong tối ưu liều thuốc và dẫn tiên tới nền y học cá thể hóa trong tương lai.

**Từ khóa:** *Biến thể, di truyền dược học, gen dược học, giải trình tự gen thế hệ mới, phản ứng có hại của thuốc, y học cá thể.*

MỞ ĐẦU

Sự khác nhau trong đáp ứng thuốc giữa các cá nhân là điều khó tránh khỏi trong điều trị, trong đó có các phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions/ADRs). Các ADRs là một trong những nguyên nhân chính của các trường hợp bệnh nhân phải nhập viện, một số có thể dẫn tới tử vong. Ingelman-Sunberg và đồng tác giả đã ước tính ADRs làm tiêu tốn khoảng 100 tỉ đô la Mỹ, đây cũng là nguyên nhân dẫn tới 100.000 ca tử vong mỗi năm tại Mỹ. Khoảng 7% các ca nhập viện tại UK và Thụy Điển cũng có nguyên nhân từ các ADRs. Từ năm 2009, Hiệp

hội ứng dụng Di truyền dược học lâm sàng (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium-CPIC) đã cung cấp các thông tin về việc xét nghiệm di truyền có thể được sử dụng trong tối ưu hóa phác đồ sử dụng thuốc. Đối với một vài cặp gen-thuốc, CPIC cũng đã đưa ra những chỉ dẫn về liều dùng cụ thể. Ngày nay, vai trò của di truyền dược học liên quan đến chuyển hóa thuốc và tương tác thuốc trong lâm sàng mang tính cấp bách và rất cần đầu tư nghiên cứu.

Sự phát triển của di truyền dược học đã tạo ra những hiểu biết và thông tin sâu rộng hơn về những biến thể của các gen dược học gây ảnh

hưởng đến đáp ứng thuốc. Một số gen dược học quan trọng (very important pharmacogene-VIP) đã được xác định có liên quan với khác biệt trong đáp ứng thuốc, trong đó có 66 gen cùng các biến thể của chúng đã được báo cáo trên Cơ sở dữ liệu PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org>). Các gen dược học được phân loại dựa trên chức năng của protein được mã hóa bao gồm 3 nhóm chính: Các enzyme chuyển hóa thuốc, protein vận chuyển thuốc và các thụ thể là đích tác dụng của thuốc. Trong số những enzyme tham gia chuyển hóa thuốc thì cytochrome P450 (CYP450) đã được nghiên cứu nhiều nhất. Họ protein này chuyển hóa tới hàng ngàn các chất nội và ngoại sinh. Các protein quan trọng tham gia vận chuyển thuốc có thể kể đến như protein vận chuyển kết hợp với ATP (ATP binding cassette-ABC), protein mang chất tan (Solute carrier-SLC). Bên cạnh đó, có 13 thụ thể quan trọng là đích tác dụng của thuốc và hầu hết các thụ thể này thuộc nhóm thụ thể kết hợp với G protein (G-protein coupled receptors-GPCRs). Những biến thể trong các gen mã hóa cho các thụ thể là đích tác dụng của thuốc có thể làm thay đổi tương tác thuốc-thụ thể, từ đó gây ảnh hưởng đến chuỗi tín hiệu kế tiếp.

Những nghiên cứu về hệ gen dược học đã và đang phát triển mạnh mẽ, cung cấp ngày càng nhiều những dữ liệu về mối liên hệ giữa thuốc và hệ gen. Kết quả của các nghiên cứu này làm nền tảng cho mục tiêu của y học cá thể, đó là tối đa hiệu quả dùng thuốc và giảm thiểu các nguy cơ gặp phải tác dụng phụ nghiêm trọng đối với từng cá nhân.

## DI TRUYỀN DƯỢC HỌC VÀ CÁC PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

### Các phản ứng có hại của thuốc và sự khác biệt trong đáp ứng thuốc

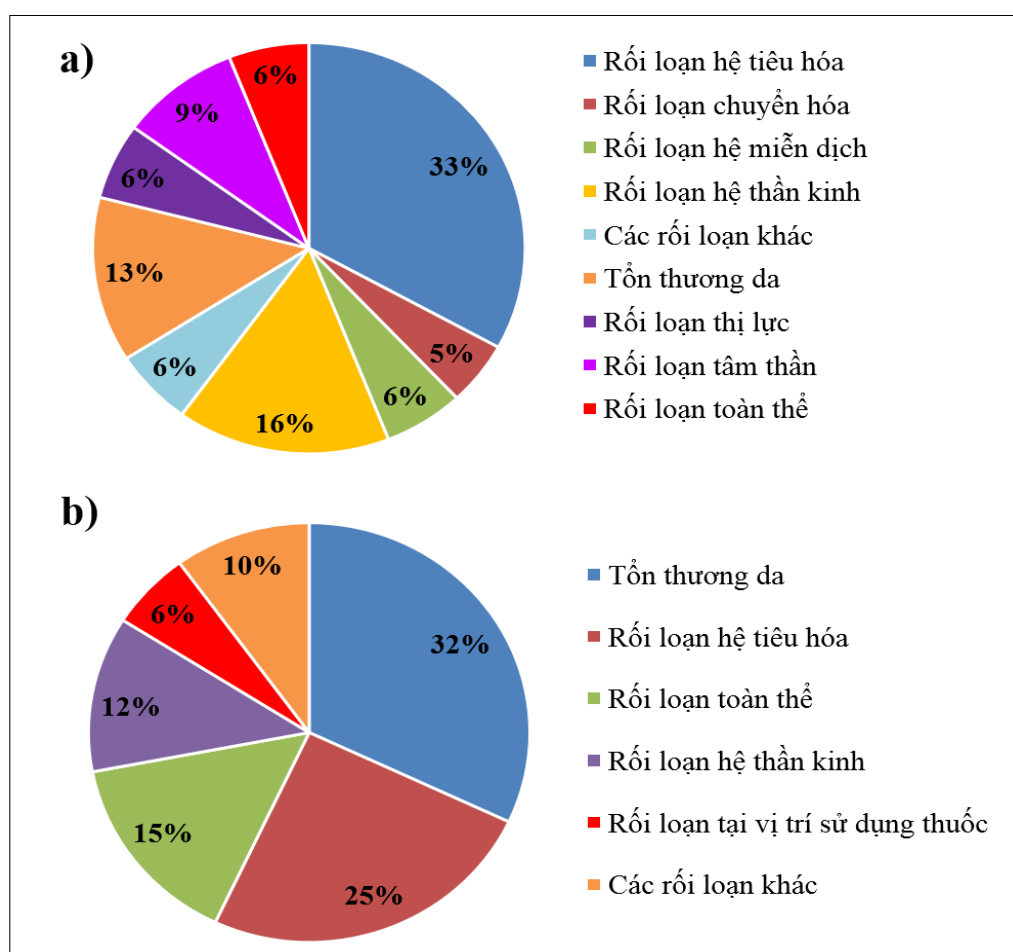
Các ADRs hiện nay đang là mối quan tâm lớn trong lâm sàng, đây cũng là một trong những nguyên nhân chính gây nên tử vong ở các nước phương tây. ADRs là một đáp ứng với thuốc dưới dạng ngộ độc ngoài ý muốn mặc dù dùng thuốc ở liều thông thường phục vụ cho mục đích dự phòng, điều trị hay chẩn đoán cũng như điều chỉnh chức năng sinh lý (Theo Tổ chức Y tế Thế

giới). Từ năm 1945-2018, theo dữ liệu thu được từ PubMed, đã có 140.879 công bố quốc tế về các phản ứng có hại của thuốc. ADRs có thể là kết quả từ việc kê đơn thuốc không phù hợp với bệnh nhân, độc tính có sẵn trong thuốc, độc tính trên từng loại tế bào cũng như mối tương tác giữa các loại thuốc khi bệnh nhân được điều trị theo phác đồ kết hợp các loại thuốc khác nhau do mắc cùng lúc một số rối loạn. Vấn đề về ADRs trở nên đặc biệt quan trọng trong trường hợp các bệnh mạn tính, khi mà bệnh nhân phải điều trị lâu dài hoặc trong trường hợp bệnh nhân lớn tuổi và phải sử dụng nhiều loại thuốc mỗi ngày. Nghiên cứu được thực hiện tại Ấn Độ đã cho thấy ảnh hưởng của ADRs lên các cơ quan trong cơ thể ở người già (>65 tuổi) là các bệnh về tim và ở trẻ em (<12 tuổi) là các vấn đề về da và hệ tiêu hóa (Hình 1) (Amin *et al.*, 2018). Một số ví dụ điển hình về tác dụng có hại của thuốc ở người lớn tuổi có thể kể đến như: Biểu hiện té ngã liên quan tới dùng thuốc chống động kinh, chống trầm cảm và thuốc hạ huyết áp, dùng nhiều thuốc cùng lúc gây nên hiện tượng mê sảng và tăng tỉ lệ tử vong, nhiễm *Clostridium difficile* liên quan tới sử dụng nhiều loại kháng sinh không phù hợp, tăng nguy cơ đột quỵ với bệnh nhân mất trí nhớ phải sử dụng thuốc chống loạn thần, những vấn đề về tăng huyết áp, chảy máu và tim mạch nói chung có liên quan tới các thuốc kháng viêm không phải steroid... Để giảm nhẹ các trường hợp ADRs, ngày càng có nhiều các thông tin về thuốc trong vòng hai thập kỉ gần đây, đặc biệt là việc thiết kế phân tích các tương tác thuốc và hỗ trợ các bác sĩ trong việc quyết định sử dụng thuốc có hiệu quả (Shoshi *et al.*, 2017).

Hiện nay, sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực di truyền dược học đã cải thiện những hiểu biết về ADRs đồng thời tăng tính chính xác trong việc kê đơn thuốc và giảm thiểu những gánh nặng không cần thiết trong những trường hợp chịu ảnh hưởng phụ của thuốc. Di truyền dược học chiếm hơn 80% trong các trường hợp biến động về tính hiệu quả và an toàn của thuốc. Hơn 400 gen đã biết có ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn khi dùng thuốc và hơn 240 gen có liên quan tới ADRs (Zhou *et al.*, 2015). Bên cạnh các chỉ dẫn về liều dùng, công tác quản lý

thuốc và những hướng dẫn y tế thường quy, việc kết hợp áp dụng di truyền dược học cũng sẽ góp phần giảm thiểu các nguy cơ khi bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc không phù hợp. Các quần thể người trên thế giới có sự không đồng nhất về mặt di truyền, do đó mà công tác điều trị theo hướng cá thể hóa chính là yếu tố quyết định để giảm thiểu các trường hợp ADRs. Các rối loạn về tim mạch, ung thư và hệ thống thần

kinh trung ương chiếm khoảng 80% số ca bệnh và tử vong ở các nước phát triển. Việc sử dụng thuốc chiếm 15-20% chi phí trong quá trình điều trị, như vậy có thể nói việc tiến hành kiểm tra di truyền trước khi điều trị sẽ đem lại lợi ích rất lớn về mặt kinh tế, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh cũng như tối ưu hóa quá trình điều trị (Reynolds *et al.*, 2017; Osanlou *et al.*, 2018).



Hình 1. Các phản ứng có hại của thuốc tới các cơ quan trong cơ thể. (a) Người lớn tuổi (n=160, > 65 tuổi), b) trẻ em (n=231, <12 tuổi) (Amin *et al.*, 2018).

### ĐA DẠNG DI TRUYỀN MỘT SỐ GEN MÃ HÓA CHO NHÓM ENZYME CHUYỂN HÓA THUỐC PHA I-II VÀ ẢNH HƯỞNG TRONG ĐÁP ỨNG THUỐC LÂM SÀNG

Bộ máy hoạt động của hệ gen dược học là sự kết hợp của nhiều gen mã hóa cho các enzyme và

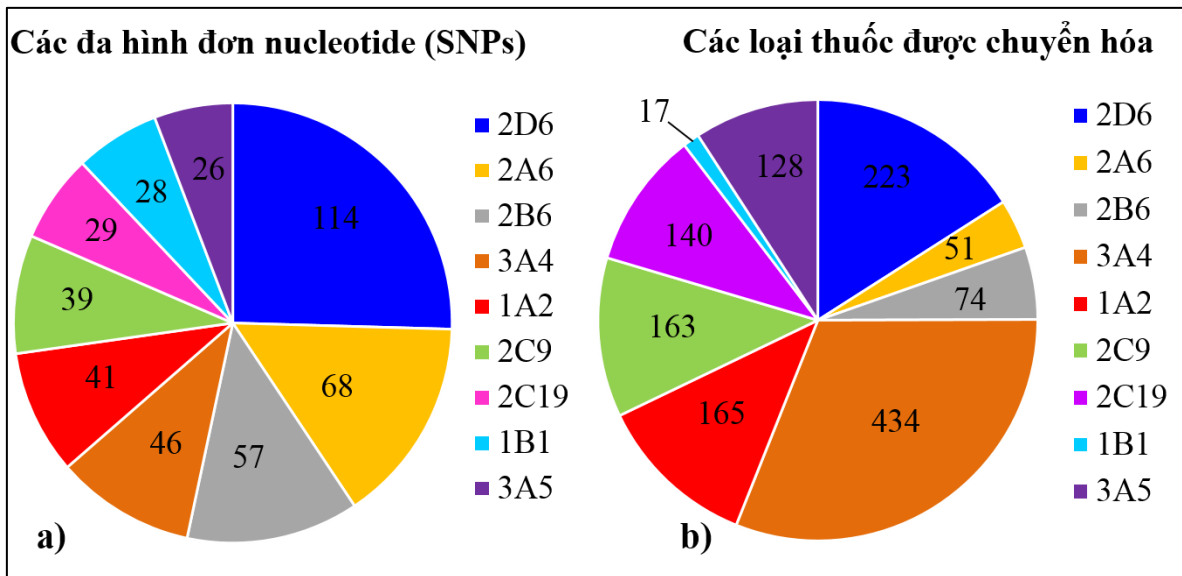
protein là đích tác dụng của thuốc, ngoài ra còn có sự tham gia của hệ di truyền ngoại gen tham gia vào quá trình điều hòa biểu hiện của gen. Các gen liên quan đến đáp ứng của hệ gen dược học đối với thuốc được phân ra làm 5 nhóm: (i) Các gen gây bệnh; (ii) Các gen liên quan đến cơ chế hoạt hóa thuốc (enzyme, thụ thể, chất dẫn truyền

tín hiệu);, (iii) Các gen liên quan đến chuyển hóa thuốc (các enzyme chuyển hóa thuốc pha I và pha II); (iv) Các gen liên quan đến các kênh vận chuyển thuốc (ATPase, ATP binding cassette transporters) và các chất mang; (v) Các gen đa hiệu tham gia vào nhiều con đường tín hiệu và nhiều phản ứng chuyển hóa (Cacabelos *et al.*, 2019). Trong đó, các enzyme chuyển hóa thuốc có mức độ đa hình rất cao trong biểu hiện và hoạt tính của chúng.

**Nhóm các gen mã hóa cho enzyme chuyển hóa thuốc pha I**

CYP450 - họ enzyme chuyển hóa thuốc pha I là nguồn gốc chính gây ra sự đa dạng trong dược động học và dược lực học của thuốc. Các protein CYP450 biểu hiện mạnh nhất trong gan bao gồm CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2C8, CYP2E1 và CYP1A2. Trong khi đó, CYP2A6, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19 và CYP3A5 biểu hiện ít hơn. Các CYP450 khác như CYP2J2, CYP1A1 và CYP1B1 biểu hiện chủ yếu ở ngoài gan. Các kiểu đa hình di truyền khác nhau của các gen *CYP450* sẽ quyết định về mặt chức năng và kiểu hình chuyển hóa thuốc (chuyển hóa thuốc bình thường, chuyển hóa thuốc yếu và chuyển hóa thuốc cực nhanh). Những CYP450 tham gia vào chuyển hóa nhiều loại thuốc trên thị trường nhất hiện nay là CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4/5. Năm gen *CYP450* nổi trên mã hóa cho các enzyme tham gia vào chuyển hóa 60 - 80% các loại thuốc thường được kê đơn. Về chức năng chuyển hóa thuốc, CYP3A4/5 tham gia chuyển hóa nhiều loại thuốc trên thị trường nhất, tiếp theo là các enzyme CYP2D6, CYP2C9 và CYP2C19 (Hình 2).



**Hình 2.** Đa dạng di truyền của các gen *CYP450* và vai trò trong chuyển hóa thuốc. (a) Số lượng đa hình đơn nucleotide (SNPs) trong một số gen *CYP450*, (b) Số lượng thuốc được chuyển hóa bởi các *CYP450* (Preissner *et al.*, 2013).

**Gen *CYP2C9***

Gen *CYP2C9* nằm ở vai dài của nhiễm sắc thể số 10, mã hóa cho protein có 490 amino acid và có khối lượng phân tử là 55,6 kDa. Vùng gen

chứa *CYP2C9* cũng bao gồm các gen mã hóa cho CYP2C8, CYP2C18 và CYP2C19. Trong số 4 gen này, *CYP2C9* là gen biểu hiện mạnh nhất và tham gia nhiều nhất vào các quá trình chuyển hóa thuốc. Trên thực tế, dữ liệu khối phổ cho thấy

CYP2C9 chiếm 20% tổng số protein 450 trong gan. Sau CYP3A4 và CYP2D6, CYP2C9 là enzyme quan trọng nhất thuộc họ cytochrome 450 tham gia vào các phản ứng oxi hóa và chuyển hóa khoảng 15% các loại thuốc lưu hành bao gồm cả một số thuốc có chỉ số trị liệu hẹp (Isvoran *et al.*, 2017). Các phản ứng tương tác thuốc xảy ra do sự ức chế hay kích hoạt CYP2C9 và đa hình di truyền của gen này là nguyên nhân gây nên sự đa dạng trong hoạt tính của enzyme ở cấp độ *in vivo*.

CYP2C9 tham gia vào quá trình oxi hóa của nhiều loại thuốc, đồng thời cũng tham gia chuyển hóa nhiều hợp chất nội sinh trong cơ thể như acid linoleic, acid arachidonic và các chất ngoại sinh không phải là thuốc khác (galangin, methiocarb, pyrene, sulprofos). Phần lớn các cơ chất của CYP2C9 là các hợp chất ở dạng acid yếu, tuy nhiên CYP2C9 cũng chuyển hóa dạng N-demethylation một số các loại thuốc như amitriptyline, fluoxetine và zopiclone. S-flurbiprofen, S-wafarin, tolbutamide, phenytoin, losartan và diclofenac đều là các cơ chất của CYP2C9. Trong đó, diclofenac và tolbutamide là các cơ chất thường xuyên được sử dụng trong các nghiên cứu đánh giá kiểu hình hoạt tính của enzyme.

CYP2C9\*2 (p.Arg144Cys) và \*3 (p.Ile359Leu) là những allele được nghiên cứu nhiều nhất, đồng thời đây cũng là những allele phổ biến nhất được biết cho tới nay. Nhiều các allele khác ít phổ biến hơn cũng đã được xác định, tuy nhiên ngày càng nhiều dữ liệu về các biến thể di truyền của CYP2C9 trên thế giới nhờ các kỹ thuật hiện đang phát triển mạnh mẽ như giải trình tự toàn bộ hệ gen và hệ gen biểu hiện. CYP2C9\*3 là allele phổ biến của các nước Nam Á và CYP2C9\*2 rất hiếm khi xuất hiện ở các nước Đông Á. Trong khi đó, các biến thể gây sai nghĩa như CYP2C9\*8 và \*9 lại là các allele phổ biến hơn ở các quần thể châu Phi. Tương tự, CYP2C9\*11 có tần số xuất hiện ở châu Phi cao gấp 10 lần so với châu Âu, mặc dù \*11 và \*12 là các allele phổ biến nhất ở châu Âu chỉ sau \*2 và \*3. Như đã nói, các nước khu vực Đông Á có \*3 là allele phổ biến nhất và hiếm khi xuất hiện \*2 ở khu vực này. Trên thực tế, CYP2C9\*52 - một

biến thể hiếm gây sai nghĩa là biến thể phổ biến nhất ở khu vực Đông Á, chỉ sau \*3 (Dai *et al.*, 2014). Khu vực nam Ấn Độ xuất hiện các allele \*2, \*3 và \*14 (2%) - đây là allele rất hiếm khi xuất hiện ở các quần thể khác trên thế giới. Trong một nghiên cứu trên 8 quần thể người khác nhau tại Mexico, allele CYP2C9\*2 xuất hiện ở 2 quần thể với tần số cao hơn so với khu vực Đông Á và CYP2C9\*3 xuất hiện ở 6 quần thể với tần số từ 3.7%-10.4% (Sosa-Macias *et al.*, 2013). Kết quả này phù hợp với tình trạng dân tộc có nguồn gốc pha trộn giữa châu Á và châu Âu của những quần thể khu vực này.

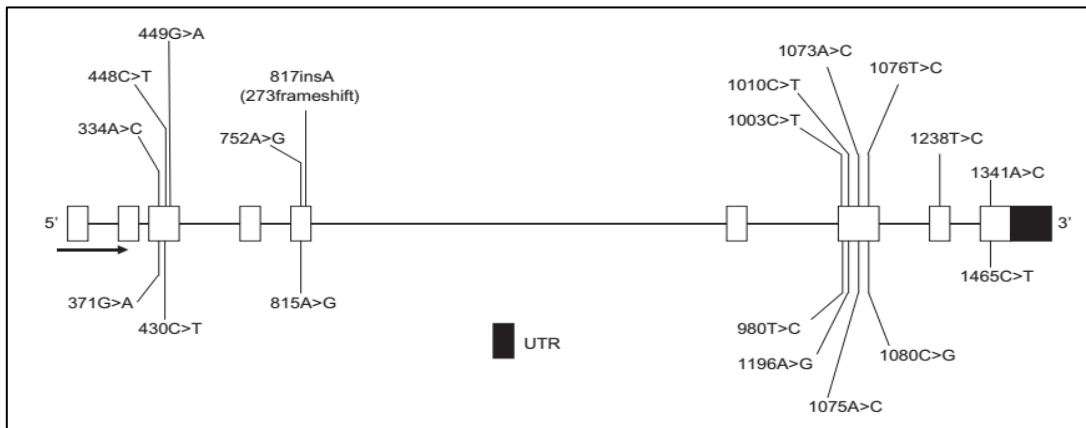
Các biến thể gây dịch khung rất hiếm, trong đó allele CYP2C9\*6 bị xóa 1 nucleotide ở exon 5 đã được công bố. Biến thể này gây nên protein được tổng hợp không hoàn chỉnh và không có hoạt tính. Tần số xuất hiện của biến thể này tại châu Phi là 1% và hiếm thấy hơn ở các quần thể người khác. Việc giải trình tự CYP2C9 ở một số quần thể độc lập đã được tiến hành. Ví dụ, trong một nghiên cứu ở những người Alaska bản địa và Ấn - Mỹ đã cho thấy CYP2C9\*2 và \*3 ở người Yupik xuất hiện với tần số thấp hơn so với những chủng tộc người khác ở Alaska. Trong khi đó ở khu vực Đông Á, CYP2C9\*29 chiếm 2% ở tộc người Yupik, ngoài ra tộc người này còn xuất hiện 2 biến thể mới là Met1Leu (6%) và Asn218Ile (4%) (Fohner *et al.*, 2015).

Sự phân bố của một số biến thể sai nghĩa và dịch khung của CYP2C9 được thể hiện chi tiết ở Hình 3.

Các biến thể trong vùng không mã hóa và ảnh hưởng của chúng tới chức năng của protein được quan tâm nhiều nhất ở những cá thể mà không có đa hình nào được tìm thấy ở vùng mã hóa. Biến thể -1188C>T (rs4918758) đã được báo cáo ở một vài nghiên cứu trên người châu Âu, Bắc Mỹ và Nhật Bản. Mặc dù vậy, chưa có bằng chứng nào cho thấy -1188C>T làm thay đổi quá trình phiên mã cũng như ảnh hưởng tới liều dùng của warfarin - thuốc chống đông máu được dùng phổ biến nhất hiện nay (Kramer *et al.*, 2008). Biến thể -2663delTG (rs71486745) nằm trong vùng trình tự kết hợp với yếu tố phiên mã Nrf2 xuất hiện khá phổ biến ở những cá thể không mang đa hình nào

của CYP2C9 trong vùng mã hóa (Chaudhry *et al.*, 2010). Xa hơn về phía vùng 5' của CYP2C9, biến thể -4302C>T (rs12251841) đã được tìm thấy ở người Mexico nhưng lại không xuất hiện ở người Mĩ trắng không có nguồn gốc Latin (Kramer *et al.*, 2008). Biến thể này có liên quan tới sự giảm mức độ biểu hiện của gen. Một nghiên cứu trên những mẫu gan của các bệnh nhân được điều trị với warfarin cho thấy có nhiều kiểu sắp xếp trình tự lặp lại ở vị trí -3979. Có 3 kiểu lặp lại được gọi tên dưới dạng ngắn, vừa và dài đã được phát hiện. Kiểu lặp lại vừa là dạng biến thể phổ biến nhất, trong khi đó nghiên cứu về cân bằng allele và gen báo cáo cho thấy dạng lặp lại ngắn có liên quan tới

sự giảm mức độ phiên mã của CYP2C9 trong gan. Hơn nữa, kiểu gen đồng hợp tử với dạng lặp lại ngắn có liên quan tới cần giảm liều lượng warfarin, tuy nhiên mức độ ảnh hưởng tới liều warfarin của biến thể dạng này không nhiều như ảnh hưởng gây nên bởi CYP2C9\*2 và \*3 (Wang *et al.*, 2012). Một nghiên cứu về mối liên quan giữa biến thể của CYP2C9 và liều lượng warfarin ở người Mỹ-Phi cho thấy một biến thể trong intron 3 (rs7089580) có liên quan tới tăng liều dùng của warfarin. Biến thể này nằm trong mối liên kết với một số biến thể khác trong intron và một trong các biến thể này được cho là nằm trong vùng kết hợp với yếu tố phiên mã (Perera *et al.*, 2011).



**Hình 3.** Các biến thể sai nghĩa và dịch khung của CYP2C9 (Zhou *et al.*, 2009). CYP2C9 mã hóa cho protein bao gồm 490 amino acid (khối lượng 55,6 kDa). Gen CYP2C9 nằm trên cụm gen bao gồm một số gen CYP450 thuộc nhiễm sắc thể số 10. Đã có 478 SNPs sai nghĩa của CYP2C9 được xác định trong cơ sở dữ liệu dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

Warfarin được sử dụng trong điều trị chống rối loạn đông máu. Mặc dù thuốc có hiệu quả cao trong điều trị bệnh, liều dùng của warfarin thực sự là vấn đề đáng quan tâm bởi đây là loại thuốc có chỉ số điều trị hẹp và cần có những liều dùng thích hợp đối với các bệnh nhân khác nhau. Những hậu quả gây ra bởi sử dụng warfarin không đúng liều là một trong những phản ứng có hại của thuốc được báo cáo thường xuyên nhất tới Cơ quan Quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration-FDA). Đồng thời những biến chứng khi dùng sai liều warfarin cũng là một trong những nguyên nhân thường thấy nhất khi bệnh nhân tới phòng cấp cứu. Việc kê liều lượng warfarin dựa chủ yếu vào

kinh nghiệm lâm sàng của các bác sĩ: Đưa ra một liều dùng khởi đầu, sau đó theo dõi chỉ số INR (chỉ số phản ánh mức độ hình thành cục máu đông) của bệnh nhân hàng tuần và dựa vào đó để điều chỉnh liều thuốc cho phù hợp. Thông thường, liều warfarin khởi đầu thường là 4-5mg/ngày. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, liều tấn công được sử dụng ở những ngày điều trị đầu tiên, trong khi việc xác định liều phù hợp mất khoảng vài tuần tới vài tháng, bệnh nhân sẽ rơi vào nguy cơ bị chảy máu cao hoặc không đạt hiệu quả chống đông máu trong thời gian này. Những kết quả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy CYP2C9\*2 và \*3 giảm hoạt tính chuyển hóa S-warfarin 30-40% và 80-90% (Lee *et al.*, 2002).

So với những bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại *CYP2C9*\*1/\*1 thì người mang 1 hoặc 2 bản sao của \*2 hoặc \*3 có nguy cơ cao không đông máu khi điều trị với warfarin, họ cần được sử dụng liều warfarin thấp hơn để có thể đạt được hiệu quả điều trị, đồng thời cũng cần thời gian dài hơn để đạt được chỉ số INR cân bằng. Bên cạnh *CYP2C9*\*2 và \*3, một số biến thể khác như \*5, \*6, \*8 và \*11 cũng có liên quan tới giảm hoạt tính enzyme *CYP2C9*, góp phần tạo nên nhu cầu dùng liều warfarin khác nhau giữa các bệnh nhân. Những biến thể \*5, \*6, \*8 và \*11 này được tìm thấy với tần số cao nhất ở người châu Phi. Hiện nay, hầu hết những xét nghiệm cho *CYP2C9* được công nhận bởi FDA chỉ quan tâm tới các biến thể \*2 và \*3, tuy nhiên một số các phòng thí nghiệm lâm sàng đã lưu ý tới việc mở rộng số lượng biến thể *CYP2C9* cần sàng lọc trước khi bệnh nhân sử dụng thuốc.

Đối với phenytoin, *CYP2C9* đóng vai trò chuyển hóa 90% loại thuốc này, trong đó các allele *CYP2C9*\*2 và \*3 làm giảm hoạt tính enzyme trong phản ứng chuyển hóa phenytoin. Bên cạnh đó, các allele \*4 và \*6 đã được báo cáo là xuất hiện ở những bệnh nhân có phản ứng phụ khi điều trị với phenytoin (Imai *et al.*, 2000; Kidd *et al.*, 2001). Các allele khác như \*5 (p.Asp360Glu, rs28371683), \*8 (p.Arg150His, rs7900194) và \*11 (p.Arg335Trp, rs28371685) có liên quan đến giảm chuyển hóa phenytoin ở người châu Phi.

### Gen *CYP2C19*

Protein *CYP2C19* có khối lượng 55.92 kDa với 490 amino acid, protein này được mã hóa bởi gen *CYP2C19* dài 90.21 kb. Gen mã hóa cho *CYP2C19* bao gồm 9 exon, thuộc nhiễm sắc thể số 10 tại vị trí 10q24.1. *CYP2C19* biểu hiện trong gan với các bản phiên mã dài 1901 bp, 2395 bp và 1417 bp. Enzyme này tham gia chuyển hóa nhiều loại thuốc, trong đó có clopidogrel là thuốc sử dụng trong chống kết tập tiểu cầu. Những biến thể di truyền của *CYP2C19* lần đầu tiên được chú ý cách đây 46 năm. Kể từ thời điểm đó, hơn 50 SNPs đã được xác định với allele *CYP2C19* kiểu dại được quy ước là \*1. Sự phân bố của một số biến thể *CYP2C19* được thể hiện chi tiết ở Hình 4.

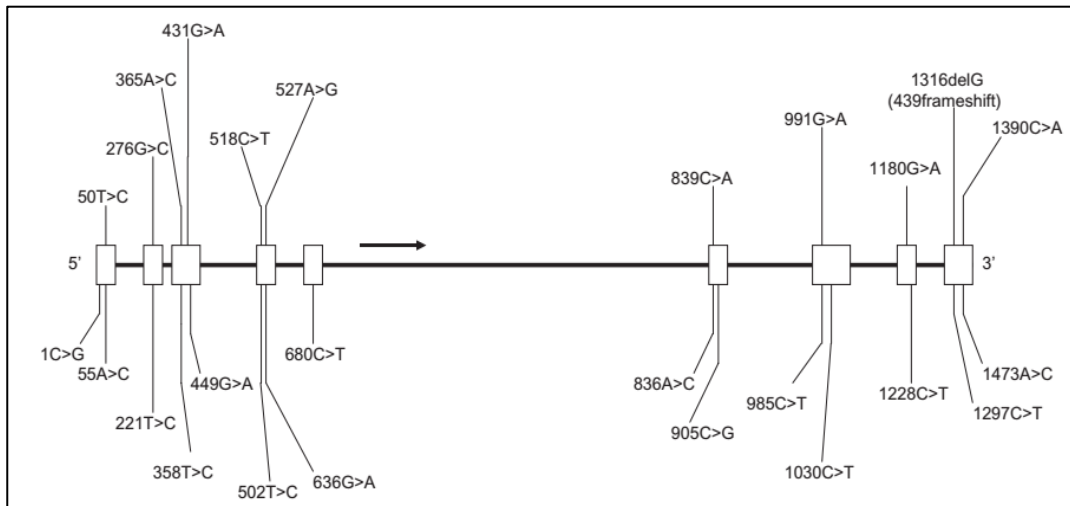
Các biến thể được nghiên cứu nhiều nhất từ trước đến nay là *CYP2C19*\*2 (rs4244285) và \*3 (rs4986893). *CYP2C19*\*2 (19154G>A, exon 5) gây ảnh hưởng tiêu cực đến cắt nối mRNA và *CYP2C19*\*3 (17948G>A, exon 4) làm xuất hiện mã kết thúc sớm thay cho bộ ba mã hóa cho Tryptophan tại vị trí amino acid 212. Cả 2 biến thể đều tạo nên hậu quả là hình thành protein *CYP2C19* ngắn hơn bình thường, không có chức năng và không có hoạt tính enzyme. Những cá thể mang kiểu gen đồng hợp tử *CYP2C19*\*2/\*2 hoặc *CYP2C19*\*3/\*3 sẽ có kiểu hình chuyển hóa yếu các cơ chất của *CYP2C19* (ví dụ: clopidogrel), điều này góp phần vào sự khác biệt trong đáp ứng thuốc giữa các cá thể.

Một biến thể làm tăng cường chức năng *CYP2C19* đã được phát hiện là *CYP2C19*\*17 (-806C>T, -3402C>T). Biến thể này nằm ở vùng promoter của gen *CYP2C19*. Biến thể trong vùng promoter thường được cho là làm thay đổi tương tác với các yếu tố phiên mã, từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả phiên mã của gen. Do đó, không chỉ những biến thể trong vùng mã hóa mà cả những biến thể trong vùng điều khiển của gen cũng có thể gây ảnh hưởng lên biểu hiện của protein và từ đó tạo nên sự khác biệt trong hoạt tính của enzyme. *CYP2C19*\*17 liên quan tới hoạt tính chuyển hóa mạnh của enzyme *CYP2C19* thông qua tăng cường quá trình phiên mã của gen này. Hoạt tính của *CYP2C19* phụ thuộc vào mức độ biểu hiện của gen này trong gan, điều này được quyết định bởi quá trình điều hòa phiên mã của gen. Bởi vậy mà hoạt tính sinh học của clopidogrel cũng như những loại thuốc khác được chuyển hóa bởi *CYP2C19* sẽ tăng lên ở những cá thể mang allele *CYP2C19*\*17. Kết quả là những bệnh nhân mang allele *CYP2C19*\*17 sẽ có nguy cơ cao bị chảy máu khi được điều trị với clopidogrel. Trong một nghiên cứu các mẫu gan của những cá thể có kiểu gen dị hợp tử *CYP2C19*\*1/\*17 và đồng hợp tử *CYP2C19*\*17/\*17, mức độ tổng hợp mRNA gấp 1,8 và 2,9 lần trong mẫu gan từ các cá thể có kiểu gen đồng hợp tử dại *CYP2C19*\*1/\*1 (Sanford *et al.*, 2013).

Kiểu gen đồng hợp tử với allele *CYP2C19*\*2 và \*3 đã được báo cáo là chiếm 2% ở các quần

thể người da trắng, 4% ở người châu Phi và 14% ở người Trung Quốc (Desta *et al.*, 2002). Kiểu gen dị hợp tử *CYP2C19*\*1/\*2 chiếm 30% người da trắng, 40% ở người Mỹ-Phi và hơn gần 50% ở khu vực Đông Á (Miao *et al.*, 2009; Simon *et al.*, 2009; Hulot *et al.*, 2010). Biến thể *CYP2C19*\*3 kém phổ biến hơn với số liệu được công bố là dưới 1% ở người da trắng và người Mỹ-Phi, 7-9% ở người châu Á (Pereira *et al.*, 2016; Amin *et al.*, 2017). *CYP2C19*\*2 và \*3 là những biến thể phổ biến nhất và chiếm hơn 99% kiểu hình giảm chức năng protein CYP2C19 ở

nhều quần thể trên thế giới. Đáng chú ý, kiểu hình giảm hoạt tính protein được xác định với tần số cao ở Vanuata (70% \*2 và 13% \*3) và Papua New Guinea (40% \*2 và 30% \*3) (Hsu *et al.*, 2008; Helsby, Burns, 2012). Biến thể *CYP2C19*\*17 cũng xuất hiện với tần số khác nhau ở các quần thể khác nhau, tần số của biến thể này là dưới 5% ở người Trung Quốc và Nhật Bản (Myrand *et al.*, 2008; Jin *et al.*, 2016), trong khi đó ở người châu Âu và châu Phi, biến thể này xuất hiện với tần số có thể đến gần 30% (Barysheva, Ketova, 2015; Dodgen *et al.*, 2015).



**Hình 4.** Các biến thể gây sai nghĩa trên gen *CYP2C19* (Zhou *et al.*, 2009). Gen *CYP2C19* gồm 9 exon, nằm trên cụm gen bao gồm một số gen *CYP450* thuộc nhiễm sắc thể số 10. Tổng số có 470 SNPs sai nghĩa của gen *CYP2C19* đã được công bố trên cơ sở dữ liệu dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Các biến thể của *CYP2C19* có liên quan tới rối loạn kháng clopidogrel, đây là tình trạng bệnh nhân sử dụng thuốc clopidogrel nhưng không đạt được hiệu quả điều trị so với người không mang đa hình của gen này. Những đa hình của *CYP2C19* có liên quan đến kháng clopidogrel đều làm giảm hoạt tính của CYP2C19 trong phản ứng chuyển hóa clopidogrel sang dạng hoạt động. Nếu như cơ thể có 2 bản sao kiểu dại của *CYP2C19* (\*1/\*1) thì sẽ có khả năng chuyển hóa clopidogrel bình thường. Như đã nói ở phần trên, 2 biến thể phổ biến nhất đã biết của *CYP2C19* có liên quan đến kháng colopidogrel là \*2 và \*3, những người mang biến thể dạng này sẽ có

protein CYP2C19 không có khả năng hoạt hóa clopidogrel. Những cá thể kháng colpidogrel được chia làm 2 nhóm: Chuyển hóa thuốc trung bình (intermediate metabolizer-IM) và chuyển hóa thuốc yếu (poor metabolizer-PM). Người mang kiểu gen *CYP2C19*\*1/\*2 hoặc *CYP2C19*\*1/\*3 sẽ có kiểu hình IM. Người mang kiểu gen *CYP2C19*\*2/\*2 hoặc *CYP2C19*\*3/\*3 sẽ có kiểu hình PM. Do việc chuyển hóa clopidogrel sang dạng hoạt động bị ức chế ở người kháng clopidogrel, thuốc này sẽ không có khả năng gây ức chế lên thụ thể P2RY12. Do thiếu sự can thiệp của clopidogrel, thụ thể P2RY12 sẽ tiếp tục kích thích sự kết tập của tiểu cầu và hình thành nên



các cục máu đông. Điều này vô cùng nguy hiểm vì có thể dẫn đến đột quỵ, đau tim hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu đe dọa tính mạng của người bệnh. Đối với thuốc chống trầm cảm dạng ức chế tái hấp thu serotonin (SSRIs), những bệnh nhân có 1 hoặc 2 bản sao mất chức năng của *CYP2C19* thường sẽ phải dùng liều cao hơn so với người có kiểu hình chuyển hóa thuốc bình thường (extensive metabolizer-EM). Đối với kiểu hình chuyển hóa thuốc cực nhanh (ultra rapid metabolizer-UM), vai trò của *CYP2C19*\*17 đối với nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn còn chưa được làm rõ và cần có các nghiên cứu sâu hơn.

Một số loại thuốc khác cũng bị ảnh hưởng bởi những đa hình trong *CYP2C19* có thể kể đến như các thuốc ức chế bơm proton (sử dụng trong điều trị loét dạ dày), thuốc chống trầm cảm (điều trị rối loạn cảm xúc), thuốc hỗ trợ giấc ngủ, thuốc chống co giật, thuốc chống lại sự nhân lên của retrovirus (Scott *et al.*, 2012).

### Gen *CYP2D6*

Gen *CYP2D6* nằm trên nhiễm sắc thể số 22 tại vị trí 22q13.1 và có 12 exon, mã hóa cho protein có khối lượng phân tử là 55.73 kDa và đây là gen có mức độ đa hình rất cao. *CYP2D6* là enzyme quan trọng thuộc họ CYP450, enzyme này tham gia chuyển hóa hơn 25% các loại thuốc đang lưu hành. Trong số tất cả các enzyme CYPs chuyển hóa thuốc, *CYP2D6* là enzyme không cảm ứng duy nhất và đóng vai trò lớn trong đa hình di truyền có liên quan đến các đáp ứng thuốc khác nhau giữa các cá thể. Các kiểu hình chuyển hóa thuốc của *CYP2D6* cũng được phân làm 4 cấp độ từ chuyển hóa thuốc yếu đến chuyển hóa thuốc cực nhanh: PM, IM, EM và UM. Trong đó kiểu hình EM mang ít nhất 1 allele hoạt động, IM mang 2 allele giảm chức năng hoặc 1 allele kém hoạt động kèm theo 1 allele không hoạt động, PM mang 2 allele không hoạt động. Trong khi đó, kiểu hình UM mang nhiều bản sao hoạt động của *CYP2D6*. Số lượng bản sao của *CYP2D6* có thể từ 2 đến 13 bản sao, sự hiện diện của mỗi bản sao hoạt động sẽ làm tăng tốc độ chuyển hóa các cơ chất của enzyme này. Sự phân bố của các allele *CYP2D6* khác nhau giữa các quần thể trên

thế giới, trong đó PM chủ yếu phân bố ở châu Âu, UM chủ yếu phân bố ở Bắc Phi và châu Đại dương và IM là kiểu hình phân bố nhiều ở các quần thể châu Á do tần số cao của allele *CYP2D6*\*10.

*CYP2D6* tham gia chuyển hóa các cơ chất như thuốc chống trầm cảm (amitriptyline, fluoxetine, paroxetine), thuốc chống co giật (lorpromazine, risperidone), thuốc chống loạn nhịp tim (flecainide, propafenone), thuốc giảm đau (codeine, tramadol), các hóa chất chống ung thư (debrisoquine, tamoxifen), và một số loại thuốc khác. Ảnh hưởng của các đa hình *CYP2D6* đến việc điều trị bằng các loại thuốc nói trên có liên quan tới kiểu hình chuyển hóa thuốc mà đa hình đó quy định, đồng thời cũng phụ thuộc vào việc thuốc đưa vào cơ thể có cần phải trải qua quá trình hoạt hóa để chuyển thành dạng hoạt động hay không. Nếu như thuốc ban đầu đã ở dạng hoạt động thì kiểu hình UM sẽ gặp phải tình trạng không đạt được hiệu quả điều trị, trong khi đó kiểu hình IM và PM sẽ gặp phải phản ứng phụ của thuốc do nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn bình thường. Trong trường hợp thuốc ban đầu cần phải được chuyển sang dạng hoạt hóa để đạt được hiệu quả điều trị thì IM và PM có thể không đạt được lượng thuốc ở trạng thái hoạt hóa trong cơ thể để có thể đạt hiệu quả điều trị (Weinshilboum, 2003).

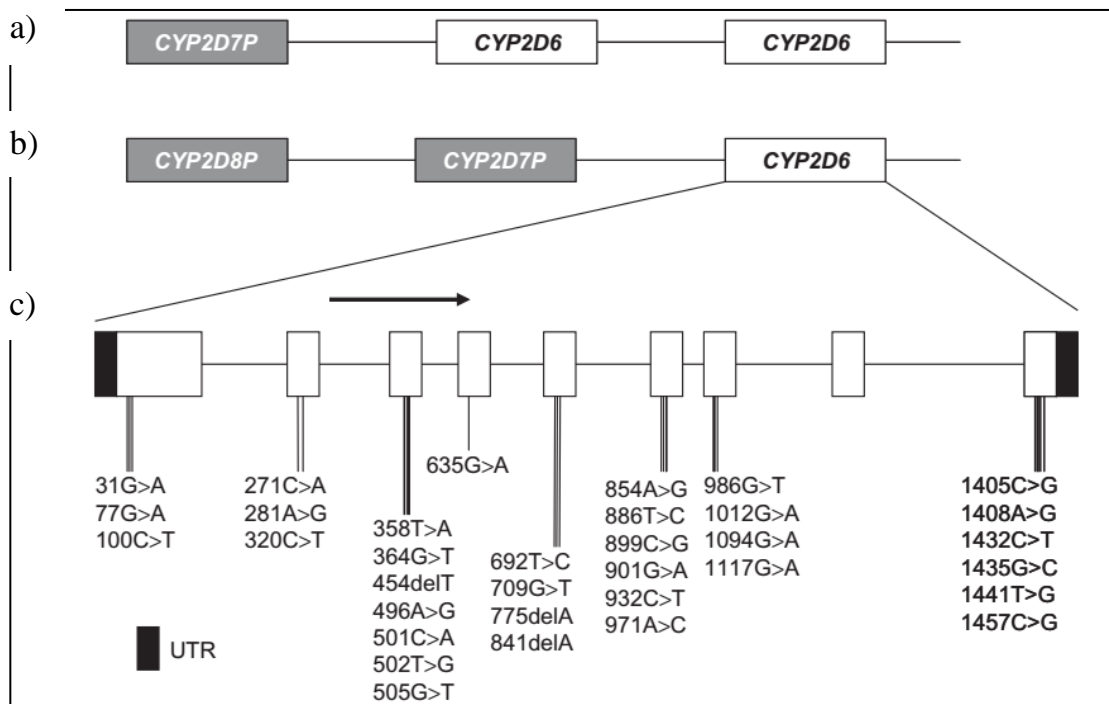
Các đa hình của *CYP2D6* có thể được phân loại theo ảnh hưởng lên chức năng/hoạt tính của enzyme như: Làm mất, làm giảm, không ảnh hưởng hoặc tăng cường hoạt tính của *CYP2D6*. Trong số các biến thể của *CYP2D6*, các biến thể quan trọng nhất có thể kể đến là *CYP2D6*\*2, \*4, \*5, \*10, \*17 và \*41.

*CYP2D6*\*10 là allele phổ biến nhất ở người châu Á với tần số xuất hiện là hơn 50%, có thể \*10 cũng chính là allele phổ biến nhất trên thế giới của *CYP2D6*. Biến thể này có đột biến thay thế p.Pro34Ser, từ đó gây ảnh hưởng lên trình tự PGP- là một trình tự quan trọng giúp protein gấp cuộn, do vậy mà cấu trúc protein được mã hóa sẽ không bền và cũng có ái lực thấp với các cơ chất. Ở người da đen, *CYP2D6*\*17 là allele chính được phát hiện vào năm 1996. Biến thể này có 2 đột

biến sai nghĩa làm thay đổi cấu trúc của vị trí hoạt động của enzyme và dẫn tới thay đổi tính đặc hiệu về cơ chất. Thông thường, hoạt tính của enzyme được mã hóa bởi *CYP2D6*\*17 kém hơn so với enzyme kiểu dại. Allele *CYP2D6*\*41 chính là *CYP2D6*\*2 có mang thêm biến thể -1584G>C và có mức độ biểu hiện thấp hơn so với *CYP2D6*\*2. Đánh giá chức năng *in vivo* của \*41 cho thấy khá rõ rệt là kiểu gen đồng hợp tử \*41/\*41 có kiểu hình giống như chuyển hóa thuốc trung bình với 1 allele *CYP2D6* không hoạt

động (Zanger *et al.*, 2004). Ở người da trắng, biến thể phổ biến nhất là *CYP2D6*\*1A, \*3A (g.2550delA), \*4 (g.1847G>A), \*5 (mất 1 allele), \*6A (g.1708delT), \*41 (g.2989G>A), \*1xN (nhiều hơn 2 bản sao của allele \*1). Từ đó mà tỉ lệ kiểu hình chuyển hóa thuốc ở người da trắng là 58,17% EM, 31,65% IM, 4,88% PM và 5,29% UM (Cacabelos *et al.*, 2019).

Sự phân bố của một số biến thể *CYP2D6* được thể hiện ở Hình 5.



**Hình 5.** Cụm gen *CYP2D* ở người và các SNPs phổ biến trên *CYP2D6*. (a) Đa hình tăng số bản sao của *CYP2D6* (2-13 bản sao), (b) Locus *CYP2D6*, (c) Các SNPs và in/del đã được công bố của *CYP2D6*. Gen *CYP2D6* cũng có xuất hiện các biến thể dạng CNVs (Zhou *et al.*, 2009).

Một số ảnh hưởng của đa dạng di truyền *CYP2D6* trong lâm sàng

Trong điều trị ung thư: Tamoxifen được chuyển hóa sang dạng hoạt động là endoxifen bởi *CYP2D6*. Người ta thấy hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân có kiểu hình PM thấp hơn và do đó cần cân nhắc việc kiểm tra di truyền *CYP2D6* trước khi tiến hành điều trị. Khi sử dụng

thuốc chống nôn đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamine type 3 tropisetron và ondasetron, tác dụng của thuốc này có tăng lên và liên quan tới kiểu gen của *CYP2D6*. Ở những bệnh nhân có nhiều bản sao hoạt động của *CYP2D6* thì có nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn và mức độ nôn nặng hơn so với những người khác.

Trong điều trị các rối loạn tâm thần: Nghiên cứu của Kirchheiner và đồng tác giả (2004) cho thấy liều dùng của 50% các thuốc hướng thần phụ thuộc vào kiểu gen *CYP2D6* của bệnh nhân (Kirchheiner *et al.*, 2004). Trong số 100 bệnh nhân mắc rối loạn tâm thần liên tục hơn 2 năm, người ta thấy số lượng các ca gặp phải phản ứng có hại của thuốc cao nhất ở những bệnh nhân có kiểu hình PM và tiếp theo đó là IM (Chou *et al.*, 2000). Chi phí tiêu tốn cho các bệnh nhân có kiểu hình PM hoặc UM mỗi năm tăng 4000-6000 USD so với các kiểu hình IM và EM. Bên cạnh đó thời gian điều trị cho những bệnh nhân có kiểu hình PM cũng kéo dài hơn (Chou *et al.*, 2000). Nghiên cứu của Kirchheiner và đồng tác giả (2004) cho thấy việc chuyển hóa 50% các thuốc chống trầm cảm trong đó có imipramine, nortriptyline, maprotiline phụ thuộc vào kiểu gen *CYP2D6* (Kirchheiner *et al.*, 2004). Các dạng phản ứng phụ của thuốc cũng được ghi nhận ở những người có kiểu hình PM. Ngoài ra, những trường hợp không đáp ứng thuốc điều trị trầm cảm thường dẫn đến những tình huống nghiêm trọng và cũng đã được báo cáo là có liên quan đến kiểu gen *CYP2D6* của bệnh nhân (Kawanishi *et al.*, 2004). Kiểu hình UM thường chiếm tần số cao trong nhóm người bệnh không đáp ứng thuốc. Ở châu Âu, khoảng 40-50 triệu người mang nhiều bản sao của *CYP2D6* trên cùng 1 allele, điều này có thể giải thích cho việc quần thể người châu Âu thường không có đáp ứng với thuốc điều trị trầm cảm. Những nghiên cứu xa hơn trong lĩnh vực đáp ứng với thuốc điều trị trầm cảm có tầm quan trọng lớn trong tương lai.

Trong điều trị rối loạn tim mạch: Khi điều trị đau tức ngực, quá trình hydroxyl hóa thuốc perhexiline được chuyển hóa chủ yếu bởi *CYP2D6* và khả năng chuyển hóa perhexiline ở người có kiểu hình EM cao gấp 100 lần so với người có kiểu hình PM (Sorensen *et al.*, 2003). Perhexiline ở một ngưỡng nào đó có thể gây độc cho gan và thần kinh ngoại biên, do vậy việc xác định kiểu gen của *CYP2D6* ở bệnh nhân điều trị sẽ hỗ trợ cho việc xác định liều dùng, từ đó sẽ giảm thiểu nguy cơ ngộ độc thuốc do nồng độ thuốc không phù hợp (Barclay *et al.*, 2003). Trong một nghiên cứu hồi cứu, Wuttke và đtg

(Wuttke *et al.*, 2002) đã xác định được 24 bệnh nhân được điều trị với metoprolol và gặp phải phản ứng phụ của thuốc này. Kết quả phân tích kiểu gen cho thấy nhóm bệnh nhân này có tần số kiểu hình PM cao gấp 5 lần (38%) so với quần thể bình thường.

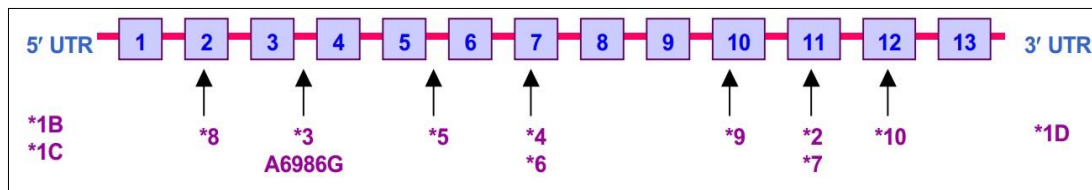
Trong điều trị giảm đau: Codeine là một loại thuốc giảm đau được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng. Thuốc này được chuyển hóa bởi enzyme *CYP2D6* và chuyển thành chất có hoạt tính giảm đau/an thần đối với hệ thần kinh trung ương-morphine. Kirchheiner và đồng tác giả (2007) đã báo cáo rằng mới một liều codeine, nồng độ morphine trong huyết tương sẽ tăng nhanh chóng ở người có kiểu hình chuyển hóa UM so với kiểu hình chuyển hóa EM (Kirchheiner *et al.*, 2007). Chính lượng morphine trong huyết tương cao sẽ dẫn đến một số hậu quả như huyết áp cao, suy hô hấp đặc biệt là ở trẻ nhỏ. Có một số trường hợp đã được báo cáo gặp phải tác dụng phụ dẫn đến tử vong ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh. Trường hợp thứ nhất là một bé trai 2 tuổi sau khi phẫu thuật cắt amidan và sử dụng liều codeine thông thường đã tử vong (Ciszkowski *et al.*, 2009). Trường hợp thứ hai là một người mẹ sử dụng codeine giúp giảm đau sau sinh, nhưng codeine được chuyển hóa thành morphine và đi vào sữa mẹ, gây tử vong cho con sau đó 2 tuần (Madadi *et al.*, 2007). Nguyên nhân được xác định ở cả 2 trường hợp là trẻ 2 tuổi và người mẹ đang cho con bú có kiểu hình chuyển hóa thuốc UM.

### Gen *CYP3A5*

Ở người, trong họ cytochrome P450 thì phân họ protein *CYP3A* đóng vai trò lớn nhất trong quá trình chuyển hóa thuốc và các hợp chất hóa học ngoại sinh khác. Các thành viên thuộc phân họ này là những enzyme được biểu hiện nhiều nhất trong gan (chiếm khoảng 30% trên tổng số các *CYP450*), ruột non và thận. Trong số 4 gen thuộc cụm gen *CYP3A*, hai gen tham gia chuyển hóa thuốc nhiều nhất là *CYP3A4* và *CYP3A5*. Trong khi *CYP3A4* có các biến thể xuất hiện với tần số thấp và chức năng còn chưa được biết rõ, *CYP3A5* biểu hiện với mức độ đa hình cao hơn ở những người trưởng thành và xuất hiện với tần số khác nhau giữa các quần thể. *CYP3A5* là gen

đầu tiên gần tâm động nhất của cụm gen *CYP3A*, gen này nằm trên sợi liên tục (minus) của nhiễm sắc thể tại vị trí 7q22.1, gồm 13 exon mã hóa cho một protein có khối lượng phân tử 52,5 kDa gồm 502 amino acid. Biểu hiện của *CYP3A5* chiếm

khoảng 10% đến 30% tổng số *CYP3A* ở gan. Đa dạng di truyền gen *CYP3A5* được phân chia theo các biến thể thuộc các vùng khác nhau của gen này và sự phân bố của các biến thể *CYP3A5* được thể hiện ở Hình 5.



**Hình 5.** Phân bố của các biến thể trên gen *CYP3A5*. Gen *CYP3A5* gồm 13 exon, hiện nay có tổng số 10 allele của gen này được báo cáo trong cơ sở dữ liệu PharmVar. Theo quy ước thì allele *CYP3A5*\*10 được xếp vào allele *CYP3A5*\*3K (Xie *et al.*, 2004).

Các biến thể vùng mã hóa của *CYP3A5*:

*CYP3A5*\*2: Biến thể di truyền đầu tiên của gen *CYP3A5*, *CYP3A5*\*2, là một đột biến thay thế nhầm nghĩa trong exon 11 (27289C>A) dẫn đến một sự thay đổi tại vị trí amino acid 398 (p.Thr398Asn). Hậu quả của SNP này vẫn chưa được làm rõ trên cả mô hình *in vivo* và *in vitro* nhưng được cho là tạo ra một protein không chức năng giống như các allele khác (Xie *et al.*, 2004).

*CYP3A5*\*4 và *CYP3A5*\*6: *CYP3A5*\*4 là một SNP xuất hiện trong exon 7 do sự thay đổi nucleotide 14665A>G dẫn đến sự thay thế amino acid ở vị trí 200 (p.Gln200Arg) (Chou *et al.*, 2001). Trong khi đó, *CYP3A5*\*6 (14690G>A) cũng là một đột biến trên exon 7, dẫn đến khi cắt nối pre-mRNA tạo ra sản phẩm mRNA bị thiếu exon 7 (Rogan *et al.*, 2003) kéo theo đó làm thay đổi khung đọc mở và tạo ra một protein không hoạt động chức năng bị cắt ngắn ở amino acid 184.

*CYP3A5*\*7, *CYP3A5*\*8, *CYP3A5*\*9 và *CYP3A5*\*10: *CYP3A5*\*7 là đột biến chèn nucleotide T ở exon 11 (27131-32insT). Hậu quả là gây ra một sự thay đổi khung và kết thúc khung đọc mở của *CYP3A5* tại codon 348, tạo ra một allele không hoạt động. *CYP3A5*\*8 (3699C>T) là SNP xuất hiện trong exon 2 dẫn đến thay đổi codon 28 từ CGT (Arg)>TGT (Cys). *CYP3A5*\*9 cũng gây ra biến đổi amino acid ở codon 337, từ

GCA (Ala)>ACA (Thr) là kết quả của đột biến 19386G>A ở exon 10 (Lee *et al.*, 2003).

Các biến thể trên intron:

*CYP3A5*\*3: Biến thể *CYP3A5*\*3, 6986A>G (*CYP3A5*\*3C) trong intron 3 là biến thể phổ biến nhất và có chức năng quan trọng tìm thấy ở tất cả các quần thể đã nghiên cứu. Biến thể này tạo nên vị trí cắt ẩn (cryptic splice site) ở intron 3, kết quả là tạo nên cắt nối mRNA bất thường. Sản phẩm mRNA sau phân cắt của biến thể này sẽ có đoạn chèn từ intron 3 và làm lệch khung đọc mở, dẫn tới hình thành mã kết thúc sớm và protein được tạo ra không có hoạt tính (Lamba *et al.*, 2002). Những cá thể có kiểu gen đồng hợp tử *CYP3A5*\*3/\*3 được coi như là không biểu hiện protein này (*CYP3A5* non-expressors).

*CYP3A5*\*5: Đây là một đột biến thay thế nucleotide T>C ở vùng 5' của intron 5 (12952T>C), ảnh hưởng tới trình tự nằm kề với vị trí cắt nối 5' (Lamba *et al.*, 2002). Kết quả dẫn đến bất thường trong cắt nối mRNA, làm dịch khung đọc mở và tạo nên một peptide ngắn hoặc giảm số lượng của protein được mã hóa thông qua sự bất hoạt vị trí cắt nối 5' hoặc ức chế hoàn toàn quá trình cắt nối mRNA.

Về ảnh hưởng trong chuyển hóa thuốc lâm sàng, những cá thể có kiểu gen *CYP3A5*\*1/\*1 hoặc *CYP3A5*\*1/\*3 có biểu hiện *CYP3A5* sẽ có tốc độ chuyển hóa các cơ chất của *CYP3A5*

nhơn hơn so với những người có kiểu hình không biểu hiện CYP3A5 (ví dụ như CYP3A5\*3/\*3) (Passey *et al.*, 2011). Một trong những loại thuốc quan trọng được chuyển hóa bởi CYP3A5 là tacrolimus, thuốc này được sử dụng nhằm ức chế miễn dịch sau ghép tạng. Trong những trường hợp lý tưởng, nồng độ của tacrolimus cần phải đạt đủ cao để tránh tạng mới ghép bị đào thải do hệ miễn dịch của người nhận, nhưng cũng phải đủ thấp để không gây độc với người bệnh. Liều lượng tacrolimus được kiểm soát hàng ngày sau khi bệnh nhân được ghép tạng và được điều chỉnh liều cho phù hợp. CPIC đã có những hướng dẫn căn bản trong việc sử dụng loại thuốc này đối với từng kiểu hình chuyển hóa thuốc ở các cá nhân. Trong đó, bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*1/\*1 (kiểu hình EM) và CYP3A5\*1/\*3 (kiểu hình IM) cần sử dụng liều tacrolimus cao hơn 1,5-2 lần so với liều chuẩn. Trong khi đó các bệnh nhân mang kiểu gen CYP3A5\*3/\*3 (kiểu hình PM) có thể sử dụng liều tacrolimus theo như khuyến cáo thông thường (Birdwell *et al.*, 2015).

CYP3A5\*1/\*3 đã được chứng minh là có liên quan tới tốc độ đào thải thuốc kháng retrovirus nhanh hơn so với kiểu gen \*3/\*3. Ở những bệnh nhân mắc bệnh tăng lympho bào B cấp tính và được điều trị với vincristine, những người có biểu hiện protein CYP3A5 cho thấy ít bị ngộ độc thuốc điều trị hơn (Egbelakin *et al.*, 2011). Một nghiên cứu gần đây trên những bệnh nhân ung thư biểu mô thận được điều trị với sunitinib, CYP3A5\*1 có liên quan tới nguy cơ bị ngộ độc thuốc và cần phải giảm liều (Garcia-Donas *et al.*, 2011).

### Nhóm các gen mã hóa cho enzyme chuyển hóa thuốc pha II

Các enzyme chuyển hóa thuốc pha II bao gồm glutathione S transferases (GSTs), thiopurine-S-methyltransferases (TMPT), UDP glycosyltransferases (UGT), N-acetyltransferases (NAT), NADH quinone oxidases và một số enzyme khác.

GSTs là một họ bao gồm các enzyme xúc tác cho quá trình thải độc các chất gây ung thư, hóa chất trị liệu và một số độc tố môi trường. Enzyme

GST được mã hóa bởi 8 locus khác nhau bao gồm  $\alpha$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ ,  $\omega$ ,  $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $\theta$  và  $\zeta$ . Các gen *GSTM1* và *GSTT1* lần lượt mã hóa cho các enzyme GST Mu-1 và Theta-1. Đa hình số bản sao của 2 gen nói trên khá phổ biến ở dạng mất hoàn toàn gen chức năng. Cụ thể, tần số kiểu gen đồng hợp tử dạng mất cả 2 bản sao của *GSTM1* và *GSTT1* ở người da trắng là 50% và 30%. Trong khi đó tần số này ở người châu Á lần lượt là >22% và >14%, ở người châu Phi tần số này lần lượt là >27% và >37% (Garte *et al.*, 2001; Piacentini *et al.*, 2011). Bên cạnh đó, đa hình dạng tăng số bản sao của *GSTM1* cũng được báo cáo với tỉ lệ chỉ là 1/1320 người da trắng. Một báo cáo của Cho và đtg (2010) đã phát hiện mối liên quan giữa hiện tượng mất bản sao các gen *GSTM1* và *GSTT1* với ngộ độc liều chuẩn của R-CHOP trong phác đồ điều trị bệnh ung thư hạch trên 94 bệnh nhân u tế bào lympho B lớn lan tỏa (DLBCL). Sử dụng R-CHOP làm tăng nguy cơ ngộ độc cấp III-IV với các triệu chứng như hạ bạch cầu (OR=3,12), sốt (OR=5,27), viêm niêm mạc (OR=4,61) trên những bệnh nhân mất cả 2 bản sao của *GSTT1* so với những bệnh nhân có kiểu gen bình thường. Những bệnh nhân mất đồng thời 2 bản sao của gen *GSTM1* và *GSTT1* thậm chí có nguy cơ rối loạn giảm tiểu cầu cao hơn so với những bệnh nhân khác (OR=7,75).

Enzyme TPMT xúc tác cho phản ứng bất hoạt các thuốc thiopurine như azathioprine, thioguanine và mercaptopurine, đây là những tiền chất (prodrug) sử dụng trong điều trị các rối loạn tự miễn, viêm loét đại tràng và tăng lympho bào ác tính. Cụ thể, TPMT xúc tác cho quá trình methyl hóa của các tiền chất này và tạo thành các chất chuyển hóa dạng bất hoạt. Biến thể phổ biến nhất của TPMT ở các quần thể người châu Âu đó là TPMT\*3A với tần số xuất hiện là 5%. Cứ 300 người châu Âu thì có 1 người mang kiểu gen đồng hợp tử với allele \*3A-allele này là kết quả của 2 SNPs làm thay đổi 2 amino acid trên protein TPMT. Protein mã hóa bởi TPMT\*3A được dịch mã nhưng gấp cuộn không chính xác và nhanh chóng bị phân hủy, điều này dẫn đến enzyme mất khả năng chuyển hóa thiopurine, hậu quả là khi bệnh nhân có kiểu gen TPMT\*3A/\*3A được điều trị với liều thiopurine

chuẩn sẽ bị quá liều gấp 10 lần. Theo chỉ dẫn của CPIC, kiểu hình PM (\*3A/\*3A) cần giảm 10 lần liều đầu vào của nhóm thuốc thiopurine để phòng ngừa tình trạng suy tủy hoặc tử vong do ngộ độc thuốc (Relling *et al.*, 2019).

Enzyme UGT xúc tác cho phản ứng thải độc (glucuronidation) của rất nhiều các chất nội sinh và ngoại sinh tan trong lipid, khiến cho các chất này trở nên ưa nước hơn và từ đó tăng cường loại thải khỏi cơ thể. Các UGTs đóng vai trò khá quan trọng trong chuyển hóa các loại thuốc hướng thần bao gồm có thuốc chống trầm cảm, một số thuốc giúp cân bằng cảm xúc và một số benzodiazepine. Đa dạng trong chuyển hóa thuốc do thay đổi hoạt tính enzyme UGT là kết quả của các biến thể di truyền thuộc các gen *UGT1A1* và *UGT2B7*. Một ví dụ về biến thể tại hộp trình tự TATA của gen *UGT1A1*, gen này mã hóa cho enzyme chuyển hóa bilirubin và các loại thuốc dùng trong hóa trị ung thư như irinotecan. Hầu hết mỗi người đều có 6 trình tự TA trong hộp TATA, nhưng một số người lại có tới 7 trình tự TATA và trong cơ thể họ, mRNA và *UGT1A1* biểu hiện kém hơn. Khi được điều trị với irinotecan, những bệnh nhân có kiểu gen với 7 trình tự TATA trong hộp TATA sẽ có nguy cơ cao gặp phải tác dụng phụ của thuốc như tiêu chảy và suy tủy. Vào năm 2005, FDA cũng đã kiến nghị giảm liều lượng thuốc irinotecan ban đầu đối với những bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử với *UGT1A1*\*28. Bên cạnh đó, đa dạng di truyền của *UGT2B7* (*UGT2B7*\*2) đã được chứng minh là có liên quan tới ngộ độc gan gây ra bởi thuốc diclofenac (Daly *et al.*, 2007).

#### ĐA DẠNG DI TRUYỀN CÁC GEN MÃ HÓA CHO THỤ THỂ LÀ ĐÍCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC VÀ ẢNH HƯỞNG TRONG ĐÁP ỨNG THUỐC LÂM SÀNG

Có nhiều thụ thể là đích tác dụng của các loại thuốc thường được kê đơn đều thuộc nhóm GPCRs. Nhóm thụ thể này đóng vai trò trung gian ảnh hưởng đến hiệu quả sử dụng của khoảng 34% các loại thuốc trên thị trường. Một số loại thuốc hoạt động thông qua một vài thụ thể và thường là bao gồm các GPCRs. Do vậy, GPCRs

đóng vai trò là các đích tác dụng có tính chất quyết định đến đặc điểm đáp ứng thuốc. Mặc dù các nghiên cứu đã chỉ ra đa hình trong các gen mã hóa cho GPCRs sẽ dẫn đến đa dạng trong đáp ứng thuốc cũng như các phản ứng có hại của thuốc, nhưng tỉ lệ cũng như ảnh hưởng của các biến thể di truyền trong các gen này còn vẫn còn chưa được biết rõ.

Một khảo sát trên dữ liệu của 2504 người khỏe mạnh từ cơ sở dữ liệu 1000 Genome đã cho thấy trung bình mỗi người có 68 biến thể sai nghĩa trong vùng mã hóa của 1/3 các gen mã hóa cho GPCRs (Auton *et al.*, 2015). Ví dụ, dạng dị hợp tử của biến thể p.Ala307Thr của thụ thể FSHR được tìm thấy nhiều hơn ở những phụ nữ mắc hội chứng buồng trứng đa nang, đồng thời có liên quan đến đáp ứng mạnh với FSH ngoại sinh (Dolfin *et al.*, 2011). Biến thể p.Gly9Ser thuộc thụ thể dopamine 3-DRD3 có liên quan đến tăng nguy cơ ngộ độc đường tiêu hóa khi điều trị thuốc Levopoda ở những bệnh nhân Parkinson (Rieck *et al.*, 2018). Một công bố năm 2018 đã báo cáo về ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc của các biến thể nằm trong các gen mã hóa cho 2 thụ thể là đích tác dụng của thuốc bao gồm:  $\mu$ -opioid và cholecystokinin A (CCKAR). Kết quả cho thấy các biến thể này (p.Met153Val và p.Val302Ile trên  $\mu$ -opioid, p.Arg139Ile và p.Arg150Trp trên CCKAR) làm thay đổi đáp ứng thuốc hoặc gây ra các phản ứng có hại của thuốc (Hauser *et al.*, 2018).

#### ĐA DẠNG DI TRUYỀN CÁC GEN MÃ HÓA CHO NHÓM PROTEIN VẬN CHUYỂN THUỐC VÀ ẢNH HƯỞNG TRONG ĐÁP ỨNG THUỐC LÂM SÀNG

Các protein vận chuyển thuốc biểu hiện trong nhiều loại mô khác nhau như gan, ruột non, thận, não và đóng vai trò thiết yếu trong quá trình hấp thụ, phân bố và đào thải thuốc. Các protein vận chuyển là những protein màng tham gia vào quá trình đưa các chất hóa học vào trong hoặc ra khỏi tế bào theo cơ chế thụ động hoặc chủ động. Những protein vận chuyển này cũng là yếu tố quyết định về nồng độ thuốc trong huyết tương và các mô ngoại biên, từ đó có ảnh hưởng đến

hiệu quả sử dụng thuốc hay tình trạng ngộ độc thuốc. Các đa dạng di truyền (đặc biệt là các SNPs) thường xuất hiện trong các protein vận chuyển này và một số sẽ gây ảnh hưởng đến hoạt tính của chúng.

### Các protein vận chuyển kết hợp với ATP (ABC)

ABC là họ protein màng lớn nhất-các protein này phụ thuộc vào ATP và sử dụng năng lượng thủy phân để vận chuyển các chất qua màng tế bào. Các protein này được phân làm 7 họ (ABCA đến ABCG) dựa trên trình tự nucleotide thuộc vùng kết hợp (binding domain) và vùng xuyên màng (transmembrane domains). Có ít nhất 49 gen mã hóa cho các protein ABC, nhưng chủ yếu có ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3 và ABCG2 là tham gia vào quá trình vận chuyển thuốc. Các cơ chất của họ protein ABC bao gồm lipid, acid mật, các chất ngoại lai và các peptide hoặc kháng nguyên.

Trong số các protein vận chuyển thuộc họ ABC, ABCB1 (P-glycoprotein) là kênh được quan tâm nhiều nhất trong lâm sàng. Gen *ABCB1* thuộc nhiễm sắc thể số 7, gồm 29 exon và mã hóa cho một protein xuyên màng lớn có kích thước 141,48 kDa, chứa 1280 amino acid. Protein ABC có vai trò làm giảm sự tích tụ của thuốc trong các tế bào đa kháng thuốc. Có 1630 SNPs và hơn 60 haplotype đã được xác định trên gen này (Cacabelos, 2012) (<http://www.europharmagenics.com>). Nghiên cứu trên người Mestizo tại bán đảo Yucatan và người Amerindian thuộc 7 quần thể (Tarahumara, Mayo, Huichol, Purepecha, Nahua, Tojolabal và Maya) cho thấy các biến thể phổ biến nhất của *ABCB1* là c.1236C>T, c.2677G>T/A và c.3435C>T. Đồng thời tại các quần thể này, các kiểu gen chính xuất hiện là dị hợp tử C/T (c.1236C>T và c.3435C>T) (30,8-65,4%) và dị hợp tử G/T đối với biến thể c.2677G>T/A (25,9-51,2%).

Những cá thể đồng hợp tử với biến thể c.3435C>T của gen *ABCB1* khi được điều trị với 1 liều uống digoxin (thuốc chống loạn nhịp, trợ tim) thì có nồng độ thuốc trong máu cao hơn so với những cá thể không mang biến thể nói trên.

Ngoài ra, clopidogrel cũng là một cơ chất của ABCB1, trong số các bệnh nhân nhồi máu cơ tim được chỉ định dùng clopidogrel thì người đồng hợp tử với biến thể c.3435C>T có tỉ lệ gặp phải các bệnh về tim mạch cao hơn so với những cá nhân mang allele kiểu dại (Simon *et al.*, 2009). Rất nhiều loại thuốc khác có thể kể đến như thuốc ức chế HIV protease và thuốc ức chế miễn dịch đều là cơ chất của ABCB1. Bên cạnh đó, các đa dạng di truyền ở các thành viên khác thuộc họ ABC cũng đã được ghi nhận nhưng ảnh hưởng của chúng trong lâm sàng còn chưa được làm rõ.

### Các protein mang chất tan (SLC)

Các SLC được tìm thấy khắp cơ thể và có ý nghĩa quan trọng đối với cân bằng nội môi cũng như sự phân bố các chất trong cơ thể. Các SLC được phân loại thành 40 họ, trong đó các siêu họ liên quan đến vận chuyển thuốc là SLC22A và SLCO.

Protein SLCO1B1 (OATPB1) thuộc họ SLCO1, đây là yếu tố chìa khóa trong quá trình vận chuyển các loại thuốc nhóm statin như pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, lovastatin và cerivastatin. Cho tới nay có 16 SNPs đã được báo cáo ở gen *SLCO1B1* (Niemi *et al.*, 2011). Một biến thể sai nghĩa trên vùng mã hóa của *SLCO1B1* (c.521T>C, p.Val174Ala) có liên quan tới dược động học của một số loại thuốc thường được kê đơn, đồng thời biến thể này cũng có thể liên quan đến tình trạng phản ứng có hại gây ra bởi nhóm thuốc statin. Cụ thể, biến thể này làm cho OATPB1 giảm khả năng vận chuyển chủ động simvastatin và một số statin khác, từ đó gây nên lượng statin tăng cao trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc các bệnh về cơ.

### CÁC HƯỚNG NGHIÊN CỨU HỆ GEN ĐƯỢC HỌC HIỆN NAY

Trong những năm gần đây, nhiều trường hợp khác biệt đáp ứng thuốc giữa các cá nhân đã được báo cáo và được cộng đồng khoa học quan tâm nghiên cứu. Hiện nay, các phương pháp tiếp cận nghiên cứu dựa trên thực nghiệm và máy tính đều đã được thực hiện nhằm xác định các biến thể di truyền thuộc các gen liên quan đến dược lực học và dược

động học của thuốc, từ đó phát hiện mối liên quan giữa các biến thể với kiểu hình chuyển hóa thuốc.

### Các nghiên cứu thực nghiệm

Sự xuất hiện của phương pháp giải trình tự thế hệ mới (Next generation sequencing-NGS) đã cung cấp khả năng đột phá trong giải trình tự toàn bộ hệ gen (genome), hệ gen mã hóa (exome) và hệ phiên mã (transcriptome). Hai kỹ thuật NGS chính có khả năng phát hiện các biến thể di truyền đã được ứng dụng rộng rãi là giải trình tự toàn bộ hệ gen (Whole genome sequencing-WGS) và giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (Whole exome sequencing-WES).

Kỹ thuật WGS đã giúp các nhà khoa học nghiên cứu các biến thể di truyền, trong đó bao gồm cả các biến thể thuộc các gen dược học ở cả vùng mã hóa và vùng không mã hóa. Mặc dù đây là kỹ thuật đem lại lượng thông tin về các biến thể là rất lớn nhưng chi phí cao, tốn nhiều thời gian cho việc giải trình tự toàn bộ hệ gen. Chính vì vậy, tính khả thi khi triển khai WGS trong thực tiễn và lâm sàng là không cao.

Kỹ thuật WES đã xuất hiện thay thế WGS và tập trung vào toàn bộ các vùng gen mã hóa cho protein. Ở người có khoảng 180.000 exon, chỉ chiếm 2% toàn bộ hệ gen và mang thông tin của khoảng 85% các biến thể gây bệnh đã biết. Thời gian và chi phí của kỹ thuật NGS phụ thuộc vào kích thước của trình tự cần phân tích, chính vì WES đã thu hẹp phần trình tự quan tâm (trình tự mã hóa) nên giá thành của WES hợp lý hơn so với WGS. Trên thực tế, với mức giá của một WGS thì có thể tiến hành khoảng 50 lần WES trên exome, như vậy tổng thể dữ liệu mà WES đưa ra là rất lớn và có thể đạt được mức ý nghĩa thống kê khi tiến hành các nghiên cứu liên quan đến biến thể (Petersen *et al.*, 2017). Với tiềm năng và những thuận lợi của WES, trong những năm qua các dự án WES đã được thực hiện. Trong đó, Exome Sequencing Project (ESP, <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) và Exome Aggregation Consortium (ExAC, <http://exac.broadinstitute.org>) là hai dự án WES được tiến hành gần đây. Cả 2 dự án này đều đã cung cấp một nguồn dữ liệu lớn về trình tự hệ gen

mã hóa của nhiều quần thể trên thế giới (Lek *et al.*, 2016). Cộng đồng khoa học đang trong quá trình tiến tới phân tích và đánh giá tương quan về các biến thể với kiểu hình chuyển hóa thuốc. Tuy vậy, một số báo cáo đã cho thấy hiệu suất của WES không cao, WES nhạy cảm với thành phần GC trong trình tự (Meienberg *et al.*, 2016), kết quả không đáng tin cậy trong phát hiện các biến thể dạng CNVs cũng như những biến thể thuộc vùng không mã hóa của các gen dược học quan tâm (Yang *et al.*, 2016).

Giải trình tự hệ phiên mã (RNA-seq) đã được phát triển trong một vài thập kỷ trước. Một vài năm gần đây, RNA-seq là kỹ thuật được sử dụng trong các nghiên cứu về hệ gen dược học, đặc biệt quan tâm đến các biến thể, các vùng trình tự cắt nối luân phiên và biểu hiện của các gen dược học (Sa *et al.*, 2018). RNA-seq đã thành công trong việc phát hiện nhiều biến thể di truyền trong các gen dược học và đồng thời làm giảm gánh nặng về kích thước dữ liệu cho người phân tích. Một số nghiên cứu về di truyền dược học đã áp dụng công nghệ RNA-seq để phát hiện các marker sinh học liên quan đến đáp ứng thuốc. Do những nghiên cứu hệ thống về hệ phiên mã có thể làm sáng tỏ các cơ chế đáp ứng thuốc, Mạng lưới nghiên cứu Di truyền dược học (Pharmacogenomics Research Network-PGRN) được hỗ trợ bởi Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health-NIH) đã cung cấp những nguồn lực cần thiết cho dự án giải trình tự toàn diện hệ phiên mã. Dự án này đã tổng hợp được dữ liệu về những thay đổi về biểu hiện cũng như cắt nối mRNA của 389 gen dược học thuộc các mô như gan, thận, tim, mô mỡ. Các dữ liệu về biểu hiện gen và cắt nối mRNA đã được công bố rộng rãi (<http://pharmacogenetics.ucsf.edu/expression/rnaseqdata.html>). Nghiên cứu hệ phiên mã ở các mô ung thư cũng đã đạt được những thành công nhất định trong việc dự đoán đáp ứng thuốc trong điều trị ung thư. Ở ung thư phổi không tế bào nhỏ, sự biểu hiện của 7 gen (*C8G*, *PSG7*, *ACOT6*, *DEPDC5*, *MMP16*, *UBR1*, *CYP4F22*) đã được báo cáo là nhạy cảm với thuốc indolotriazine tổng hợp (Kim *et al.*, 2013). Ở các bệnh nhân ung thư vú, HER2 là một thụ thể xuyên màng và cũng là đích tác dụng của



thuốc điều trị trastuzumab (Tz). Tuy vậy có khoảng 30% các bệnh nhân ung thư vú có biểu hiện kháng thuốc. Một nghiên cứu thực hiện năm 2016 có sử dụng công nghệ RNA-seq trên các khối u của người bệnh có biểu hiện nhạy hoặc kháng với Tz đã phát hiện được một tập hợp các mRNA và lincRNA có liên quan tới hiện tượng kháng Tz (Merry *et al.*, 2016).

Hiện nay, có một số hệ thống đã được phát triển nhằm xác định kiểu gen của một số gen được học quan trọng như: Amplichip CYP450 (Han *et al.*, 2017), DMET-Plus array (Arbitrio *et al.*, 2016)... Những hệ thống này cung cấp khả năng xác định kiểu gen dựa trên thông tin của những biến thể phổ biến đã được công bố (với MAF>1%). Do đó, giá thành và thời gian phân tích cũng như khối lượng dữ liệu đã được giảm tải đáng kể. Một hạn chế của các hệ thống nói trên là chỉ tập trung vào một số biến thể nhất định của các gen được học với tần số lớn hơn 1%, do vậy không có khả năng xác định những biến thể hiếm khác. Hiện nay, các hệ thống nói trên đã được thương mại hóa và được ứng dụng cho các mục đích chẩn đoán. Mặc dù các hệ thống này mới chỉ tập trung vào một số gen được học nhất định, nhưng trong tương lai sẽ có nhiều hệ thống được phát triển và thương mại hóa hơn nữa, từ đó số lượng các gen được học được quan tâm phân tích sẽ ngày càng đầy đủ và toàn diện hơn.

### Các nghiên cứu trên hệ thống máy tính

Sau khi dự án hệ gen người hoàn thành, các nguồn lực và cách tiếp cận nghiên cứu dựa trên cơ sở tin sinh học đã phát triển mạnh mẽ và có ảnh hưởng sâu rộng đến tất cả các hướng nghiên cứu về khoa học sự sống, trong đó nghiên cứu về các gen được học cũng không phải là ngoại lệ. Như đã trình bày ở phần trước, các dự án giải trình tự toàn bộ hệ gen, hệ gen mã hóa và hệ phiên mã dựa trên nền tảng NGS đã tạo ra lượng dữ liệu rất lớn từ nhiều quần thể người trên thế giới. Chỉ trong một khoảng thời gian ngắn, các nhà khoa học đã phải đối mặt với thử thách khi phân tích khối dữ liệu lớn “Big data”. Việc xử lý, duy trì cũng như phân tích những khối lượng dữ liệu này tạo ra nhu cầu cần phải có phương pháp tiếp cận dựa trên những công cụ tin sinh học

mạnh, hệ thống phân tích hiệu quả với các khả năng như lưu trữ dữ liệu, pipeline phân tích tốt, các phần mềm. Hiện nay, một số cơ sở dữ liệu, pipeline và phần mềm đã được phát triển. Trong số đó, nhiều công cụ tin sinh học đã được áp dụng cho lĩnh vực nghiên cứu các gen được học, cụ thể là dự đoán chức năng/ảnh hưởng của những thay thế amino acid đến chức năng của các enzyme tham gia chuyển hóa thuốc và các protein vận chuyển thuốc (Zhou *et al.*, 2018). Các công cụ này bao gồm dự đoán chức năng của những biến thể sai nghĩa dựa trên thông tin về trình tự (SIFT, Polyphen-2, PROVEAN, MAPP, MutationTaster) hoặc dựa trên đặc điểm cấu trúc (SDM, I-Mutant, HOPE, STRUM). Ngoài ra còn có những công cụ đánh giá ảnh hưởng của biến thể đến cắt nối mRNA, mức độ phiên mã hay dịch mã (NMD Classifier, GeneSplicer, Skippy, BPP, PinPor). Bên cạnh đó, ảnh hưởng của những biến thể nằm trong vùng không mã hóa tham gia điều hòa hoạt động của gen (promoter, enhancer, silencer, insulator) cũng được dự đoán qua một số các công cụ đã được phát triển (FATHMM, CADD, Genomiser, Eigen). Ngoài ra, các công cụ dự đoán về ảnh hưởng của biến thể đến sức bền của protein và tương tác protein-phối tử cũng đã được sử dụng.

### Những nghiên cứu đáng chú ý của PGRN

Trong một vài thập kỉ trước, các nhóm nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã khởi động những nghiên cứu phối hợp về di truyền dược học nhằm nâng cao những lợi ích thu được từ các nghiên cứu đa ngành. Từ đó cung cấp nền tảng cho việc phân tích và khám phá sâu hơn về những biến thể di truyền của các gen được học. Một số liên hiệp đã được xây dựng với những mục tiêu và trách nhiệm cụ thể về hệ gen được học (Bảng 1), ví dụ: CPIC PGRN được bảo trợ bởi NIH. Trên thực tế, CPIC đã và đang đưa ra những chỉ dẫn lâm sàng và các tiêu chuẩn trong dùng thuốc, đồng thời có những khuyến cáo bổ ích về việc sàng lọc một số gen được học và quan sát lâm sàng trong quá trình sử dụng thuốc (Relling, Klein, 2011). Hiện nay, CPIC đã đưa ra tổng số 24 chỉ dẫn cho các cặp gen-thuốc, trong đó phần lớn có liên quan đến các gen tham gia chuyển hóa thuốc và vận chuyển thuốc (Bảng 2).

**Bảng 1.** Các hiệp hội với chức năng nghiên cứu di truyền dược học (Katara, Yadav, 2019).

STT	Liên hiệp	Tên tiếng Việt	Mục tiêu
1	African American Cardiovascular Pharmacogenetics CONSorTium (ACCOuNT)	Hiệp hội Di truyền dược học trong các bệnh tim mạch ở người Mỹ gốc Phi	Phát hiện các biến thể di truyền mới đặc trưng cho người Mỹ gốc Phi, đưa ra những khuyến cáo trong lâm sàng.
2	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)	Hiệp hội ứng dụng Di truyền dược học lâm sàng	Đưa ra khuyến cáo/chỉ dẫn dựa trên những chứng cứ khoa học. Các lưu ý về sàng lọc gen dược học và chỉ dẫn được cập nhật theo thời gian.
3	International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC)	Hiệp hội quốc tế về Di truyền dược học Clopidogrel	Cung cấp nền tảng trong việc thu thập lượng mẫu lớn và các chuyên gia trên toàn cầu trong việc nghiên cứu đáp ứng khác nhau với clopidogrel trên cơ sở di truyền.
4	PGRN-RIKEN	Mạng lưới nghiên cứu di truyền dược học-RIKEN	Thúc đẩy các mối liên kết trong nghiên cứu di truyền dược học, sử dụng nền tảng NGS.
5	Pharmacogenomics Research Network (PGRN)	Mạng lưới nghiên cứu Di truyền dược học	Tăng cường các nghiên cứu nhằm phát hiện các biến thể quan trọng của hệ gen dược học và chức năng của các biến thể này nhằm tiến tới y học cá thể.

**Bảng 2.** Tổng hợp một số cặp gen-thuốc đã có chỉ dẫn cụ thể của CPIC (<https://cpicpgx.org/guidelines/>)

TT	Thuốc	Gen	TT	Thuốc	Gen
1	Ivacaftor	<i>CFTR</i>	9	Warfarin	<i>CYP2C9, VKORC1</i>
2	Efavirenz	<i>CYP2B6</i>	10	Atomoxetine	<i>CYP2D6</i>
3	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>	11	Codeine	<i>CYP2D6</i>
4	Voriconazole	<i>CYP2C19</i>	12	Tacrolimus	<i>CYP3A5</i>
5	Tamoxifen	<i>CYP2D6</i>	13	Simvastatin	<i>SLCO1B1</i>
6	Một số thuốc kháng viêm không phải steroid (aspirin, diclofenac, celecoxib, ibuprofen, indomethacin...)	<i>CYP2C9</i>	14	Thiopurine	<i>TPMT</i>
7	Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (citalopram, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)	<i>CYP2C19, CYP2D6</i>	15	Atazanavir	<i>UGT1A1</i>
8	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptyline, doxepine, imipramine)	<i>CYP2C19, CYP2D6</i>			

PGRN đã tạo ra một hệ thống và môi trường hỗ trợ nhằm kết nối tất cả các nhóm nghiên cứu về di truyền dược học trên thế giới. Hiện nay, do công nghệ NGS có hạn chế về giá thành cao, thời gian và kích thước dữ liệu lớn thì PGRN cũng đã phát triển những nền tảng thay thế nhằm xác định

kiểu gen của một số gen dược học (PGRNseq). PGRNseq cũng là một hệ thống giải trình tự dựa trên nguyên tắc của công nghệ NGS, có khả năng xác định chính xác các biến thể hiếm và phổ biến của 84 gen dược học khác nhau (Gordon *et al.*, 2016). PGRNseq đã cung ứng một nền tảng cân

bằng hơn với giá thành hạ (giảm 8-10 lần so với WGS và 2-3 lần so với WES), dữ liệu đầu ra có kích thước nhỏ hơn (giảm giá thành phân tích cũng như hạn chế hiện tượng nhiễu loạn dữ liệu), tăng độ bao phủ và từ đó nâng cao chất lượng dữ liệu thu được trong trường hợp cần tìm kiếm các biến thể hiếm. Những kỹ thuật như PGRNseq đã đem lại một hướng nghiên cứu giúp giảm chi phí và tăng tính chính xác trong việc nghiên cứu các gen dược học, tạo nền tảng cho những thử nghiệm lâm sàng dựa trên hệ gen dược học khả thi hơn trong tương lai.

## KẾT LUẬN

Đa dạng di truyền các gen dược học là nguyên nhân gây nên những khác biệt trong đáp ứng thuốc cá nhân. Lĩnh vực di truyền dược học đã tập trung nghiên cứu và phát hiện những biến thể thuộc các gen này, áp dụng những thông tin và dữ liệu thu được để xây dựng mối liên hệ giữa các biến thể với đáp ứng thuốc. Những thông tin về biến thể di truyền có ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc cá nhân sẽ là tiền đề cho việc tối ưu hóa liều thuốc/loại thuốc sử dụng, tránh gặp phải các phản ứng có hại và đạt được hiệu quả điều trị. Trong khi một số gen dược học thuộc nhóm VIP đã được nghiên cứu rộng rãi, vẫn còn nhiều gen dược học khác mà chức năng trong đáp ứng thuốc còn chưa được làm rõ. Trong những nghiên cứu xa hơn, cần phải có nhiều phương án tiếp cận và nỗ lực hơn nữa để có thể làm sáng tỏ mối liên hệ giữa các gen này với đáp ứng thuốc cá nhân. Mặt khác, những nghiên cứu về di truyền dược học trong tương lai sẽ cần tiếp tục mở rộng và đào sâu hơn trong việc hướng đến phân tích chức năng của các biến thể hiếm trong các gen dược học-vốn chưa được quan tâm nghiên cứu toàn diện.

**Lời cảm ơn:** Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ của Viện nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Amin AM, Sheau Chin L, Azri Mohamed Noor D, Sk Abdul Kader MA, Kah Hay Y, Ibrahim B (2017) The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy:

The role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiol Res Pract* 2017: 8062796.

Amin S, Shah S, Desai M, Shah A, Maheriya KM (2018) An analysis of adverse drug reactions in extremes of age group at tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res* 9(2): 70-75.

Arbitrio M, Di Martino MT, Scionti F, Agapito G, Guzzi PH, Cannataro M, Tassone P, Tagliaferri P (2016) DMET (Drug metabolism enzymes and transporters): a pharmacogenomic platform for precision medicine. *Oncotarget* 7(33): 54028-54050.

Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, Marchini JL, McCarthy S, McVean GA, Abecasis GR (2015) A global reference for human genetic variation *Nature* 526(7571): 68-74.

Barclay ML, Sawyers SM, Begg EJ, Zhang M, Roberts RL, Kennedy MA, Elliott JM (2003) Correlation of CYP2D6 genotype with perhexiline phenotypic metabolizer status. *Pharmacogenetics* 13(10): 627-632.

Barysheva VO, Ketova GG (2015) Pharmacogenetic testing in population of South Ural. *Int J Risk Saf Med* 27 Suppl 1: S25-26.

Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IAM (2015) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther* 98(1): 19-24.

Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC (2019) The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 12(5): 407-442.

Cacabelos R (2012) *World guide for drug use and pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing. 2944.

Chaudhry AS, Urban TJ, Lamba JK, Birnbaum AK, Remmel RP, Subramanian M, Strom S, You JH, Kasperaviciute D, Catarino CB, Radtke RA, Sisodiya SM, Goldstein DB, Schuetz EG (2010) CYP2C9\*1B promoter polymorphisms, in linkage with CYP2C19\*2, affect phenytoin autoinduction of clearance and maintenance dose. *J Pharmacol Exp Ther* 332(2): 599-611.

Chou FC, Tzeng SJ, Huang JD (2001) Genetic polymorphism of cytochrome P450 3A5 in Chinese.

*Drug Metab Dispos* 29(9): 1205-1209.

Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ (2000) Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 20(2): 246-251.

Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G (2009) Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 361(8): 827-828.

Dai DP, Xu RA, Hu LM, Wang SH, Geng PW, Yang JF, Yang LP, Qian JC, Wang ZS, Zhu GH, Zhang XH, Ge RS, Hu GX, Cai JP (2014) CYP2C9 polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database. *Pharmacogenomics J* 14(1): 85-92.

Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, Swainsbury RA, Dang TS, Day CP (2007) Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* 132(1): 272-281.

Destá Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA (2002) Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 41(12): 913-958.

Dodgen TM, Drogemoller BI, Wright GE, Warnich L, Steffens FE, Cromarty AD, Alessandrini M, Pepper MS (2015) Evaluation of predictive CYP2C19 genotyping assays relative to measured phenotype in a South African cohort. *Pharmacogenomics* 16(12): 1343-1354.

Dolfín E, Guani B, Lussiana C, Mari C, Restagno G, Revelli A (2011) FSH-receptor Ala307Thr polymorphism is associated to polycystic ovary syndrome and to a higher responsiveness to exogenous FSH in Italian women. *J Assist Reprod Genet* 28(10): 925-930.

Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, Li L, McCammack KC, Hall SD, Renbarger JL (2011) Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 56(3): 361-367.

Fohner AE, Robinson R, Yracheta J, Dillard DA, Schilling B, Khan B, Hopkins S, Boyer B, Black J,

Wiener H, Tiwari HK, Gordon A, Nickerson D, Tsai JM, Farin FM, Thornton TA, Rettie AE, Thummel KE (2015) Variation in genes controlling warfarin disposition and response in American Indian and Alaska Native people: CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP4F11, GGCX. *Pharmacogenet Genomics* 25(7): 343-353.

Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-Garcia LJ, Castellano DE, Gonzalez del Alba A, Climent MA, Arranz JA, Gallardo E, Puente J, Bellmunt J, Mellado B, Martinez E, Moreno F, Font A, Robledo M, Rodriguez-Antona C (2011) Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol* 12(12): 1143-1150.

Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, Baranova H, Bathum L, Benhamou S, Boffetta P, Bouchardy C, Breskvar K, Brockmoller J, Cascorbi I, Clapper ML, Coutelle C, Daly A, Dell'Omo M, Dolzan V, Dresler CM, Fryer A, Haugen A, Hein DW, Hildesheim A, Hirvonen A, Hsieh LL, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kang D, Kihara M, Kiyohara C, Kremers P, Lazarus P, Le Marchand L, Lechner MC, van Lieshout EM, London S, Manni JJ, Maugard CM, Morita S, Nazar-Stewart V, Noda K, Oda Y, Parl FF, Pastorelli R, Persson I, Peters WH, Rannug A, Rebbeck T, Risch A, Roelandt L, Romkes M, Ryberg D, Salagovic J, Schoket B, Seidegard J, Shields PG, Sim E, Sinnet D, Strange RC, Stucker I, Sugimura H, To-Figueras J, Vineis P, Yu MC, Taioli E (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(12): 1239-1248.

Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S (2016) PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics* 26(4): 161-168.

Han SM, Park J, Lee JH, Lee SS, Kim H, Han H, Kim Y, Yi S, Cho JY, Jang IJ, Lee MG (2017) Targeted Next-Generation Sequencing for Comprehensive Genetic Profiling of Pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther* 101(3): 396-405.

Hauser AS, Chavali S, Masuho I, Jahn LJ, Martemyanov KA, Gloriam DE, Babu MM (2018) Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets. *Cell* 172(1-2): 41-54 e19.

- Helsby NA, Burns KE (2012) Molecular mechanisms of genetic variation and transcriptional regulation of CYP2C19. *Front Genet* 3: 206.
- Hsu HL, Woad KJ, Woodfield DG, Helsby NA (2008) A high incidence of polymorphic CYP2C19 variants in archival blood samples from Papua New Guinea. *Hum Genomics* 3(1): 17-23.
- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G (2010) Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56(2): 134-143.
- Imai J, Ieiri I, Mamiya K, Miyahara S, Furuumi H, Nanba E, Yamane M, Fukumaki Y, Ninomiya H, Tashiro N, Otsubo K, Higuchi S (2000) Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis of the CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 10(1): 85-89.
- Isvoran A, Louet M, Vladiou DL, Craciun D, Loriot MA, Villoutreix BO, Miteva MA (2017) Pharmacogenomics of the cytochrome P450 2C family: impacts of amino acid variations on drug metabolism. *Drug Discov Today* 22(2): 366-376.
- Jin T, Zhang X, Geng T, Shi X, Wang L, Yuan D, Kang L (2016) Genotype phenotype analysis of CYP2C19 in the Tibetan population and its potential clinical implications in drug therapy. *Mol Med Rep* 13(3): 2117-2123.
- Katara P, Yadav A (2019) Pharmacogenes (PGx-genes): Current understanding and future directions. *Gene* 718: 144050.
- Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L (2004) Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 59(11): 803-807.
- Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA (2001) Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 11(9): 803-808.
- Kim HS, Mendiratta S, Kim J, Pecot CV, Larsen JE, Zubovych I, Seo BY, Kim J, Eskioçak B, Chung H, McMillan E, Wu S, De Brabander J, Komurov K, Toombs JE, Wei S, Peyton M, Williams N, Gazdar AF, Posner BA, Brekken RA, Sood AK, Deberardinis RJ, Roth MG, Minna JD, White MA (2013) Systematic identification of molecular subtype-selective vulnerabilities in non-small-cell lung cancer. *Cell* 155(3): 552-566.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9(5): 442-473.
- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, Brockmoller J (2007) Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 7(4): 257-265.
- Kramer MA, Rettie AE, Rieder MJ, Cabacungan ET, Hines RN (2008) Novel CYP2C9 promoter variants and assessment of their impact on gene expression. *Mol Pharmacol* 73(6): 1751-1760.
- Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE (2002) Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 54(10): 1271-1294.
- Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 12(3): 251-263.
- Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, Ghanayem B, Xi T, Hodgson E, Mohrenweiser HW, Goldstein JA (2003) Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics* 13(8): 461-472.
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, Deflaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won HH, Yu D, Altshuler DM, Ardissino D, Boehnke M, Danesh J, Donnelly S, Elosua R, Florez JC, Gabriel SB, Getz G, Glatt SJ, Hultman CM, Kathiresan S, Laakso M, McCarroll S,

- McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Neale BM, Palotie A, Purcell SM, Saleheen D, Scharf JM, Sklar P, Sullivan PF, Tuomilehto J, Tsuang MT, Watkins HC, Wilson JG, Daly MJ, MacArthur DG, Exome Aggregation C (2016) Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536(7616): 285-291.
- Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, Teitelbaum R, Karaskov T, Aleksa K (2007) Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 53(1): 33-35.
- Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G (2016) Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet* 135(3): 359-362.
- Merry CR, McMahon S, Forrest ME, Bartels CF, Saiakhova A, Bartel CA, Scacheri PC, Thompson CL, Jackson MW, Harris LN, Khalil AM (2016) Transcriptome-wide identification of mRNAs and lincRNAs associated with trastuzumab-resistance in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget* 7(33): 53230-53244.
- Miao J, Liu R, Li Z (2009) Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360(21): 2250-2251.
- Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, Hee B, Garrett M, Kikkawa H, Lin CY, Eddy SM, Dostalík J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang IJ, Shin SG, Bleavins MR, Williams JA, Paulauskis JD, Wilner KD (2008) Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 84(3): 347-361.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ (2011) Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 63(1): 157-181.
- Osanlou O, Pirmohamed M, Daly AK (2018) Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions. *Adv Pharmacol* 83: 155-190.
- Passy C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA (2011) Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol* 72(6): 948-957.
- Pereira NL, Geske JB, Mayr M, Shah SH, Rihal CS (2016) Pharmacogenetics of Clopidogrel: An Unresolved Issue. *Circ Cardiovasc Genet* 9(2): 185-188.
- Perera MA, Gamazon E, Cavallari LH, Patel SR, Poindexter S, Kittles RA, Nicolae D, Cox NJ (2011) The missing association: sequencing-based discovery of novel SNPs in VKORC1 and CYP2C9 that affect warfarin dose in African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 89(3): 408-415.
- Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A (2017) Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet* 18(1): 14.
- Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, Martinez-Labarga C, De Stefano GF, Fuciarelli M (2011) GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep* 38(2): 1225-1230.
- Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiss A, Preissner S (2013) Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One* 8(12): e82562.
- Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, Moyer AM, Evans WE, Klein TE, Antillon-Klussmann FG, Caudle KE, Kato M, Yeoh AEJ, Schmiegelow K, Yang JJ (2019) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 105(5): 1095-1105.
- Relling MV, Klein TE (2011) CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 89(3): 464-467.
- Reynolds KK, Pierce DL, Weitendorf F, Linder MW (2017) Avoidable drug-gene conflicts and polypharmacy interactions in patients participating in a personalized medicine program. *Per Med* 14(3): 221-233.
- Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Callegari-Jacques SM, Rieder CRM, Hutz MH (2018) Association between DRD2 and DRD3 gene polymorphisms and gastrointestinal symptoms induced by levodopa therapy in Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J* 18(1): 196-200.
- Rogan PK, Svojanovsky S, Leeder JS (2003) Information theory-based analysis of CYP2C19,

- CYP2D6 and CYP3A5 splicing mutations. *Pharmacogenetics* 13(4): 207-218.
- Sa ACC, Sadee W, Johnson JA (2018) Whole Transcriptome Profiling: An RNA-Seq Primer and Implications for Pharmacogenomics Research. *Clin Transl Sci* 11(2): 153-161.
- Sanford JC, Guo Y, Sadee W, Wang D (2013) Regulatory polymorphisms in CYP2C19 affecting hepatic expression. *Drug Metabol Drug Interact* 28(1): 23-30.
- Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot JS, Thorn CF, Altman RB, Klein TE (2012) PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics* 22(2): 159-165.
- Shoshi A, Muller U, Shoshi A, Ogultarhan V, Hofstadt R (2017) KALIS - An eHealth System for Biomedical Risk Analysis of Drugs. *Stud Health Technol Inform* 236: 128-135.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L, French Registry of Acute STE, Non STEMI (2009) Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 360(4): 363-375.
- Sorensen LB, Sorensen RN, Miners JO, Somogyi AA, Grgurinovich N, Birkett DJ (2003) Polymorphic hydroxylation of perhexiline in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 55(6): 635-638.
- Sosa-Macias M, Lazalde-Ramos BP, Galaviz-Hernandez C, Rangel-Villalobos H, Salazar-Flores J, Martinez-Sevilla VM, Martinez-Fierro ML, Dorado P, Wong ML, Licinio J, A LL (2013) Influence of admixture components on CYP2C9\*2 allele frequency in eight indigenous populations from Northwest Mexico. *Pharmacogenomics J* 13(6): 567-572.
- Wang D, Sun X, Gong Y, Gawronski BE, Langaey TY, Shahin MH, Khalifa SI, Johnson JA (2012) CYP2C9 promoter variable number tandem repeat polymorphism regulates mRNA expression in human livers. *Drug Metab Dispos* 40(5): 884-891.
- Weinshilboum R (2003) Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 348(6): 529-537.
- Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T (2002) Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 72(4): 429-437.
- Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR (2004) Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 5(3): 243-272.
- Yang W, Wu G, Broeckel U, Smith CA, Turner V, Haidar CE, Wang S, Carter R, Karol SE, Neale G, Crews KR, Yang JJ, Mullighan CG, Downing JR, Evans WE, Relling MV (2016) Comparison of genome sequencing and clinical genotyping for pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther* 100(4): 380-388.
- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M (2004) Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 369(1): 23-37.
- Zhou SF, Liu JP, Chowbay B (2009) Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 41(2): 89-295.
- Zhou Y, Fujikura K, Mkrtchian S, Lauschke VM (2018) Computational Methods for the Pharmacogenetic Interpretation of Next Generation Sequencing Data. *Front Pharmacol* 9: 1437.
- Zhou ZW, Chen XW, Sneed KB, Yang YX, Zhang X, He ZX, Chow K, Yang T, Duan W, Zhou SF (2015) Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. *Drugs* 75(6): 589-631.
- <http://www.pharmgkb.org>
- <http://www.europarmacogenics.com>
- <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>
- <http://exac.broadinstitute.org>
- <http://pharmacogenetics.ucsf.edu/expression/rnaseqdata.html>
- <https://cpicpgx.org/guidelines/>
- <http://www.humanvariomeproject.org>
- <http://pharmacogenetics.ucsf.edu/expression/rnaseqdata.html>

## GENETIC VARIATION OF PHARMACOGENES

Vu Phuong Nhung<sup>1,2</sup>, Nguyen Dang Ton<sup>1,2</sup>, Nong Van Hai<sup>1,2</sup>, Nguyen Hai Ha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

<sup>2</sup>*Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology*

### SUMMARY

Patient specific response against a particular drug could be affected by various factors, in which genetic factors are the most crucial contributor. The genetic variability in pharmacogenes might result in variable drug response of individuals, which in turn can lead to unexpected treatment outcomes or even adverse drug reactions. The pharmacogenes include of genes that encode for several proteins which divided into 3 main functional categories: drug metabolizing enzymes, drug transporters and receptor-drug targets. Genetic variants of genes coding for drug metabolizing enzymes phase I (*CYP450*), phase II (*GSTs*, *UGT*, *TPMT*) as well as drug transporters (*ABC*, *SLCO*) of numerous populations in global have been extensively studied. Among these, SNPs are the major contributor behind variants of pharmacogenes along with copy number variants. Furthermore, the clinical impact on drug response of common variants belonging to several important pharmacogenes has been well understood. On the other hand, information on the variant spectrum of genes encoding for receptor-drug targets as well as their physiological effects have remained limited. In recent years, along with computational methods, next generation sequencing technologies had been developed tremendously. These high throughput methods had greatly promoted the field of pharmacogenetic research through providing ability to detect novel and rare genetic variants. The data on genetic variants of pharmacogenes would be valuable for determining the responder and non-responder to medication during treatment. These are also significant basis which play a vital role in development of the field of optimizing drug dose for individuals and personalized medicine in the future.

**Keywords:** *adverse drug reactions, next generation sequencing, personalized medicine, pharmacogenes, pharmacogenetic, variants.*