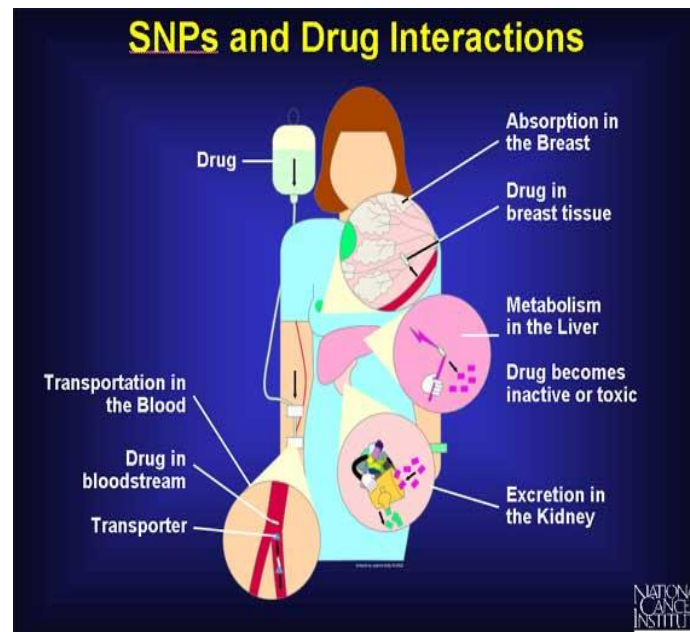


HỆ GEN LÂM SÀNG TRONG Y HỌC TIM MẠCH CHÍNH XÁC

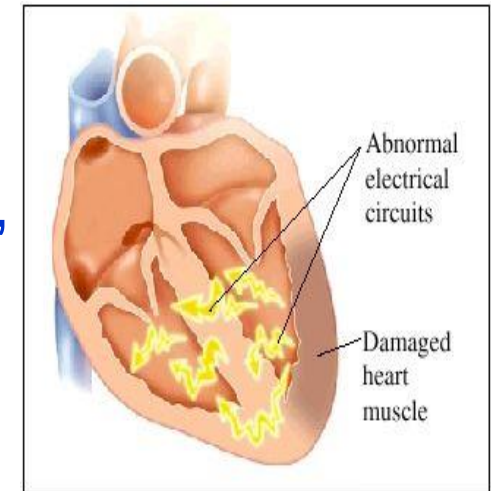


GS. TS. Trương Đình Kiệt
PGS.TS.BS Đỗ Thị Thanh Thủy
Viện Di Truyền Y học

1. HỆ GEN TRONG TIM MẠCH LÂM SÀNG

❖ 1992: HC Brugada, dạng di truyền trội trên NST thường, có tính thấm không hoàn toàn, kiểu hình đa dạng

❖ Đến nay, XN di truyền cho các CVD như bệnh động mạch chủ có tính gia đình, bệnh cơ tim, rối loạn kênh ion của tế bào tim và tăng cholesterol máu....



❖ Từ 2003, GWAS - Genome-Wide Association Studies: xác định nhiều **biến thể di truyền có nguy cơ phát triển thành CVD** hay gặp, VD: bệnh mạch vành (CHD); rung nhĩ (AF); đáp ứng thuốc tim mạch ở các cá thể khác nhau.

❖ Xu hướng hiện nay:

- **XN di truyền cho các CVD đơn gen** như aortopathies, cardiomyopathies, cardiac channelopathies, and familial hypercholesteremia.
- **Các bệnh CVD đa yếu tố:** tính điểm số nguy cơ di truyền (genetic risk scores - GRSs), thí dụ trong các bệnh AF, CHD, and hypertension.
- **Triển khai XN hệ gen dược lý** (pharmacogenomics) dự đoán đáp ứng với thuốc trong điều trị và phòng ngừa CVD, gồm các thuốc β -blockers, flecainide, clopidogrel, statins, and warfarin... được sử dụng rất nhiều trên thế giới.



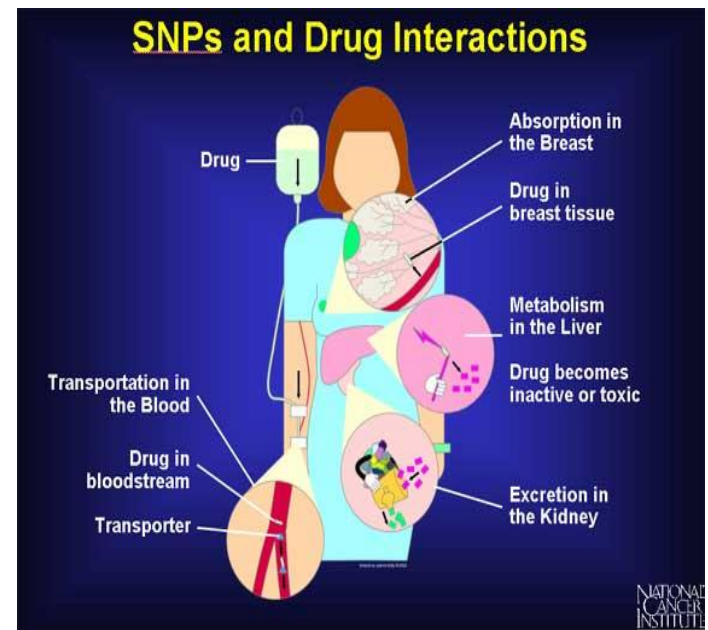
❖ **Hiện tại, XN di truyền CVD được chỉ định:**

- 1) **Comprehensive genetic testing:** hỗ trợ hoặc xác định chẩn đoán CVD di truyền (có chỉ số nghi ngờ lâm sàng cao)
- 2) **Sàng lọc các đột biến đặc hiệu** cho người thân của các bệnh nhân (khuyến cáo cho tất cả các bệnh CVD đơn gen),
- 3) **Sử dụng chọn lọc các XN hệ gen được lý** giúp chọn thuốc và liều của một số thuốc tim mạch.



B. Y HỌC TIM MẠCH CHÍNH XÁC

1. Hiệu quả sử dụng thuốc trong điều trị bệnh
2. Hệ gen người và di truyền cá thể
3. Một số ví dụ về sử dụng thuốc CVD theo đặc tính di truyền cá thể



1. HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

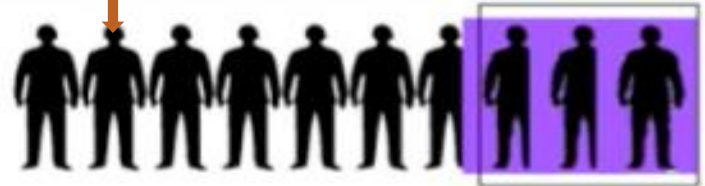
- ❖ Mỗi năm có khoảng 2 triệu người bị các loại phản ứng phụ của thuốc (ADR) và khoảng 100.000 người tử vong (www.cancure.org/medical_error.htm).
- ❖ Hiệu suất của thuốc chỉ đạt 40- 60 % trong dân số bị bệnh
- ❖ > 40% có tác dụng phụ hay không có tác dụng cho điều trị bệnh



HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THUỐC

KHÔNG HIỆU QUẢ

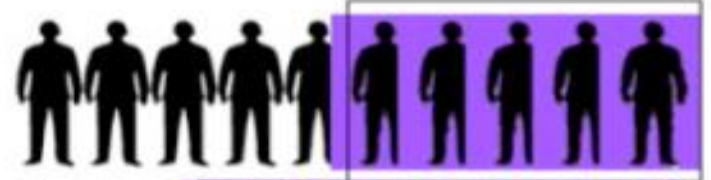
Hypertension Drugs 10-30%
ACE Inhibitors



Heart Failure Drugs 15-25%
Beta Blockers



Anti Depressants 20-50%



Cholesterol Drugs 30-70%
Statins



Asthma Drugs 40-70%
Beta-2-agonists

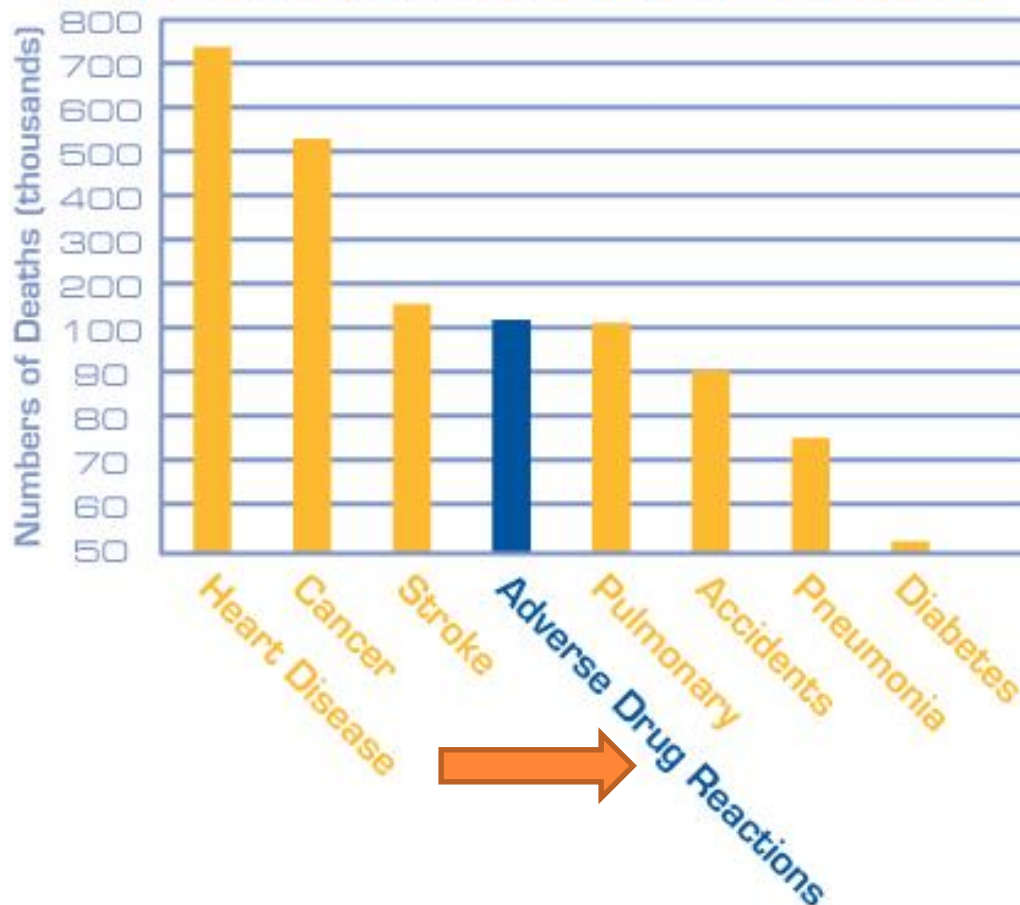


HIỆU QUẢ

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (Adverse Drug Reaction - ADR)

ADRs

A LEADING CAUSE OF DEATH²



- ❖ Khoảng 57% loại thuốc trong danh sách top 20 gây ra ADRs có liên quan đến biến thể di truyền.
- ❖ >250 loại thuốc được FDA dán nhãn cảnh báo liên quan đến GEN



Cùng chẩn đoán
Cùng θ giống nhau



BN khác nhau



Cùng thuốc
Cùng liều



NGUYÊN NHÂN ?

Tác dụng khác nhau

Chủng tộc

Tuổi, giới

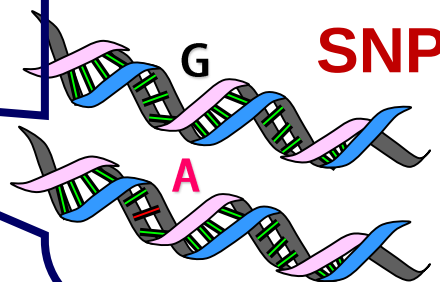
Mang thai

Yếu tố di truyền

Bệnh tật

Tương tác thuốc...

Genetic
Differences



2. HỆ GEN NGƯỜI

THE DRAFT HUMAN GENOME SEQUENCE



Crag Venter và Francis Collins

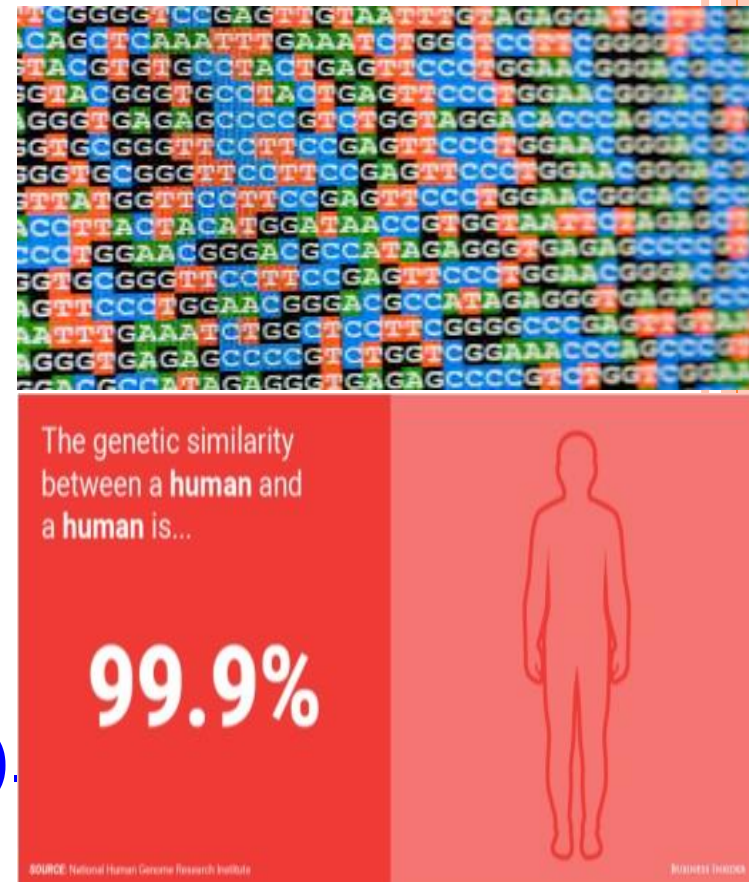


« Finished » sequence
April 1953-April 2003



HỆ GEN NGƯỜI

- ❖ Chứa $\sim 3 \times 10^9$ bp (3 tỉ)
- ❖ 99,9% hệ gen người là giống nhau giữa các cá thể
- ❖ Khác biệt giữa 2 cá thể $\sim 0,1\%$ # 3 triệu bp, trong đó hơn 85-90% là **các đa hình nucleotid đơn (SNP)**.
- ❖ Sự khác biệt nhỏ 0,1%, nhưng có ý nghĩa quyết định đối với đặc điểm nhân chủng học, yếu tố di truyền liên quan đến sức khỏe của **mỗi cá thể**.

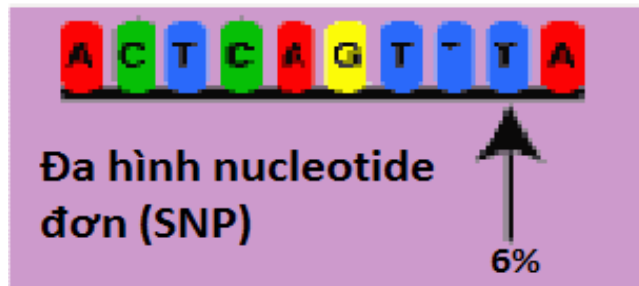


ĐA HÌNH NUCLEOTID ĐƠN

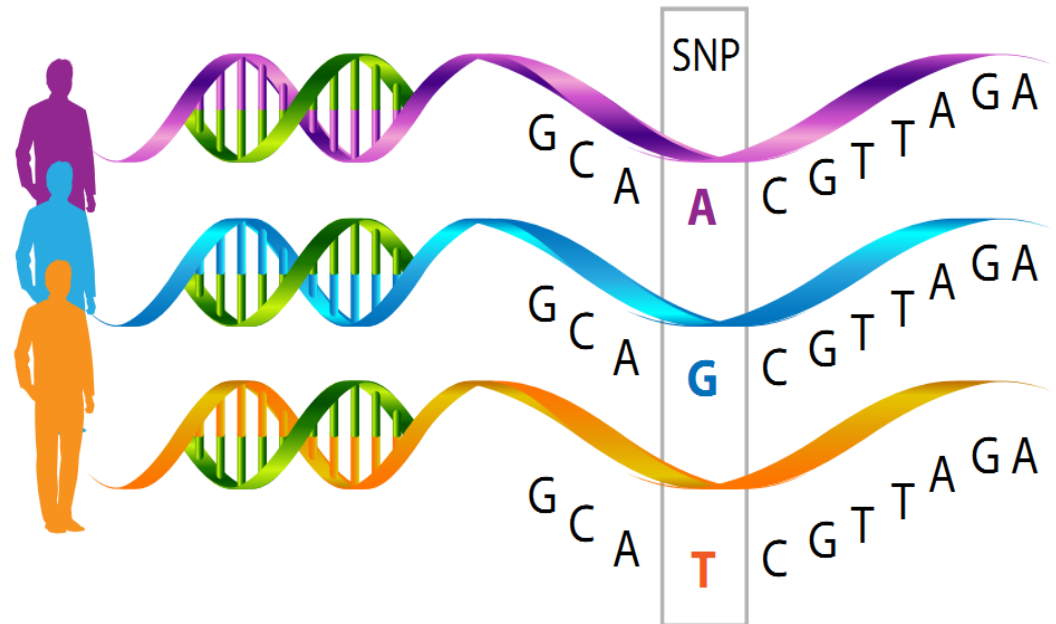
SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM - SNP

Polymorphism

poly = "đa", morphe = "hình"



SNP được định nghĩa là một thay đổi base đơn lẻ trên một chuỗi trình tự DNA mà sự thay đổi đó chiếm một tỉ trọng đủ lớn ($>1\%$) trong quần thể.



SNP

Phần lớn SNP không ảnh hưởng đến sức khỏe, nhưng một số SNP liên quan đến bệnh di truyền và các đặc điểm của cơ thể. Các SNP có thể:

- Vô hại
- Có hại (gây bệnh trong bệnh đái tháo đường, ung thư, bệnh tim mạch...)
- Tiềm tàng (các biến thể ở vùng mã hóa và các vùng điều khiển có thể không gây hại nhưng trong một số điều kiện cụ thể thì chúng làm tăng khả năng phát triển thành bệnh; ví dụ: tính miễn cảm với ung thư phổi)



BẢN ĐỒ SNP

What is an SNP?

Different people can have a different nucleotide or base at a given location on a chromosome

. . . G G **T** A A C T G . . .
. . . G G **C** A A C T G . . .

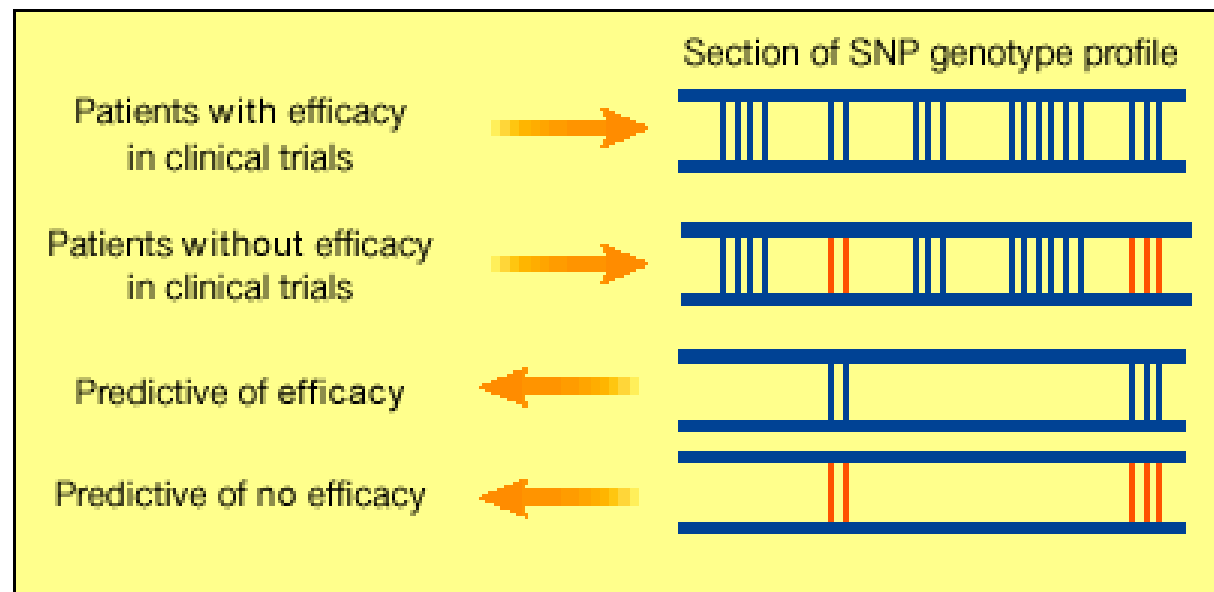


What is an SNP map?

Location of SNPs
on human DNA



How can an SNP map be used to predict medicine response?



SNPs Profiles and Response to Drug Therapy

Breast Cancer Patients



Individual SNP Profiles Are Sorted

Responds to Standard Drug Treatment

Does Not Respond to Standard Drug Treatment

SNP profile A



SNP profile E



SNP profile B



SNP profile C

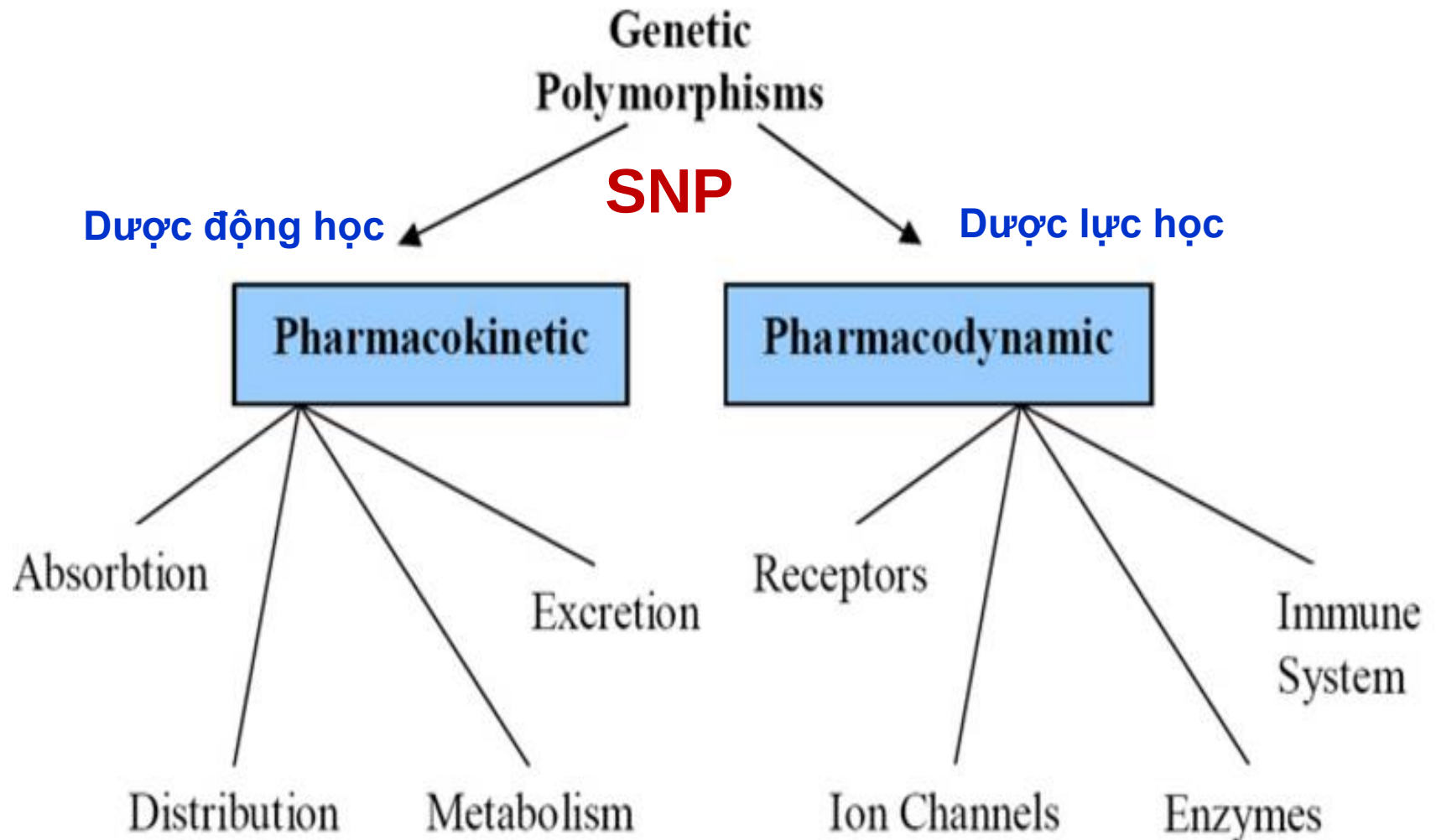


SNP profile D

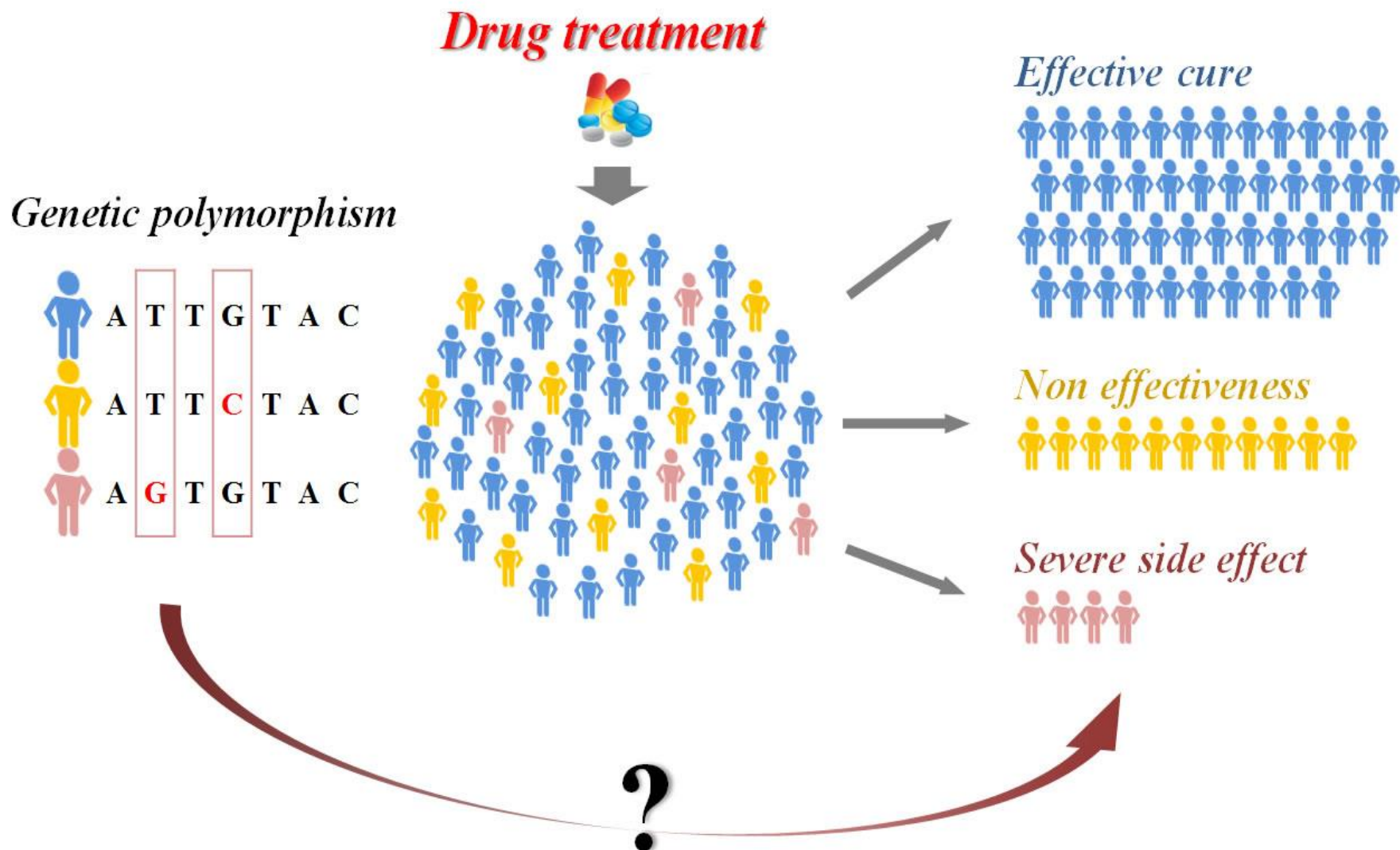


→ SNP LÀ MỘT PHẦN CỦA LÝ DO

Tại sao cùng một thuốc mà có thể có hiệu quả trên người này mà lại không tác dụng trên người khác



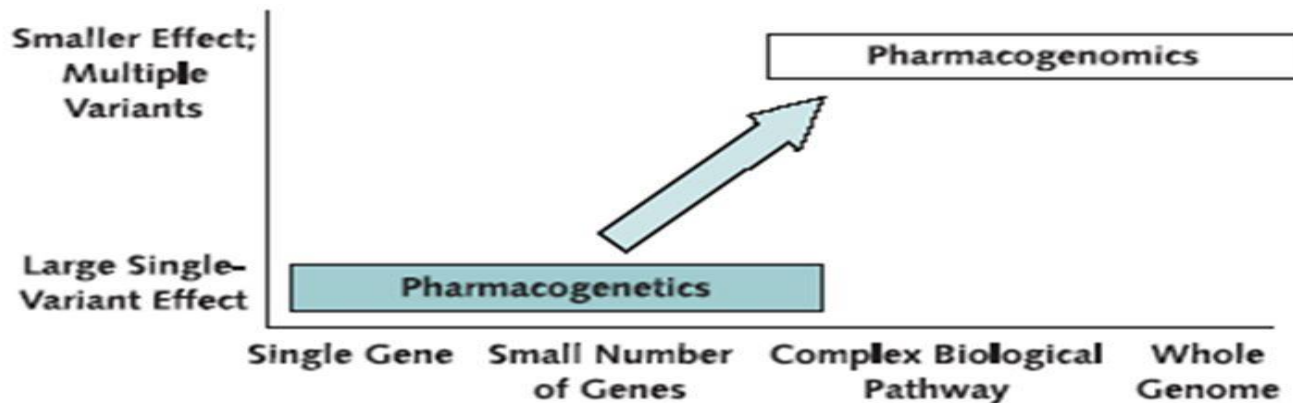
SNP VÀ SỬ DỤNG THUỐC



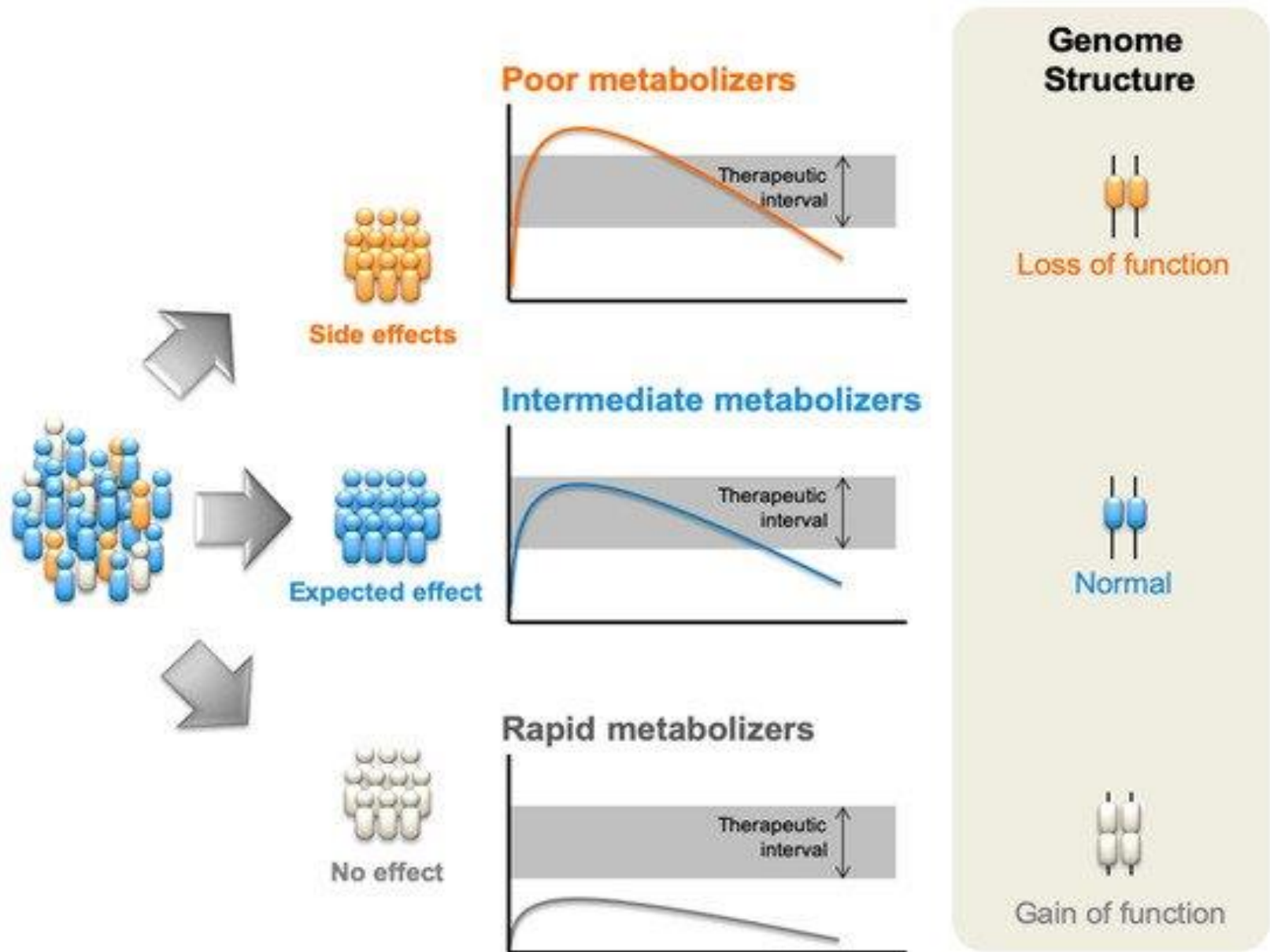
PHARMACOGENETICS VÀ PHARMACOGENOMICS

- ❖ **PHARMACOGENETICS** (*Di truyền-Dược lý*): NC ảnh hưởng của các biến đổi di truyền trên gen đích hay một nhóm gen liên quan đối với việc đáp ứng thuốc.
- ❖ **PHARMACOGENOMICS** (*Hệ gen-Dược lý*): NC toàn bộ bộ gen để đánh giá các yếu tố di truyền quyết định lên tính đáp ứng thuốc.

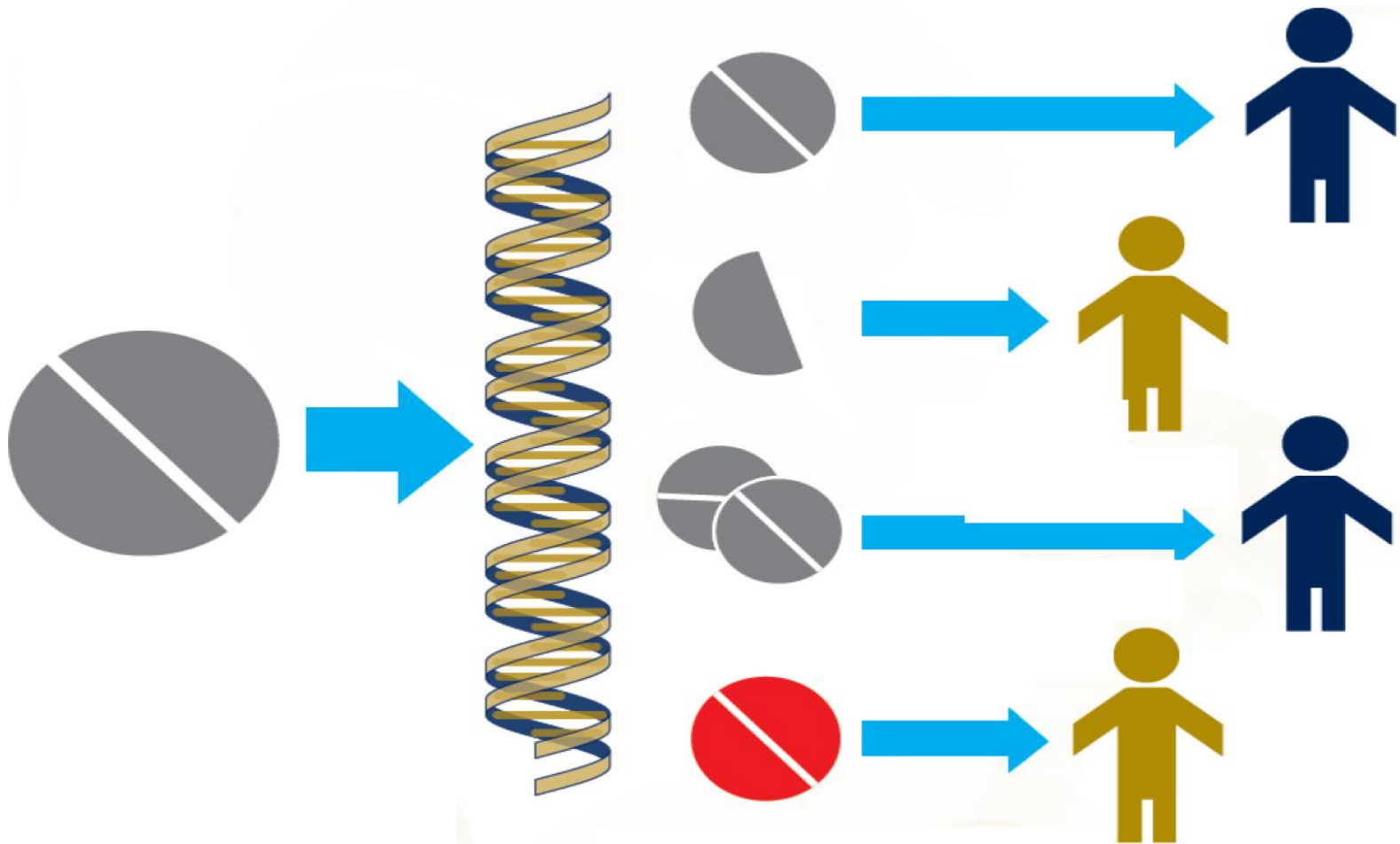
Current concept of pharmacogenomics



NGUYÊN LÝ CỦA PHARMACOGENOMICS



Right drug, right dose, right time



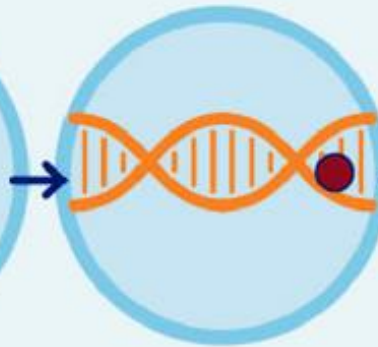
FOR RIGHT PATIENT



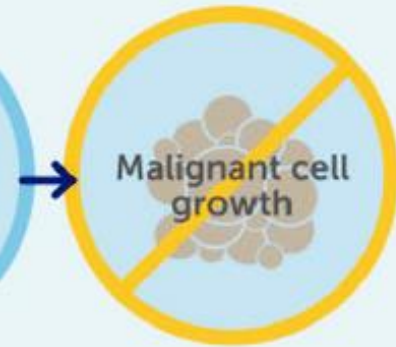
PATIENT A



MUTATION A



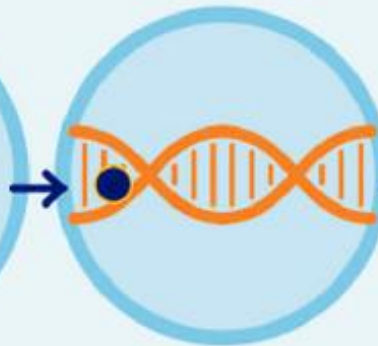
DRUG A



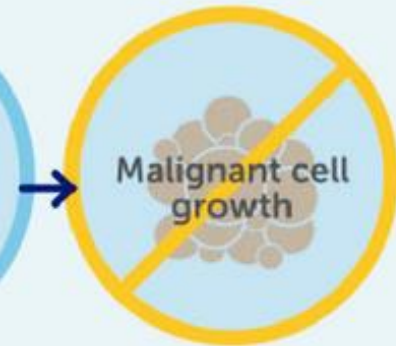
PATIENT B



MUTATION B

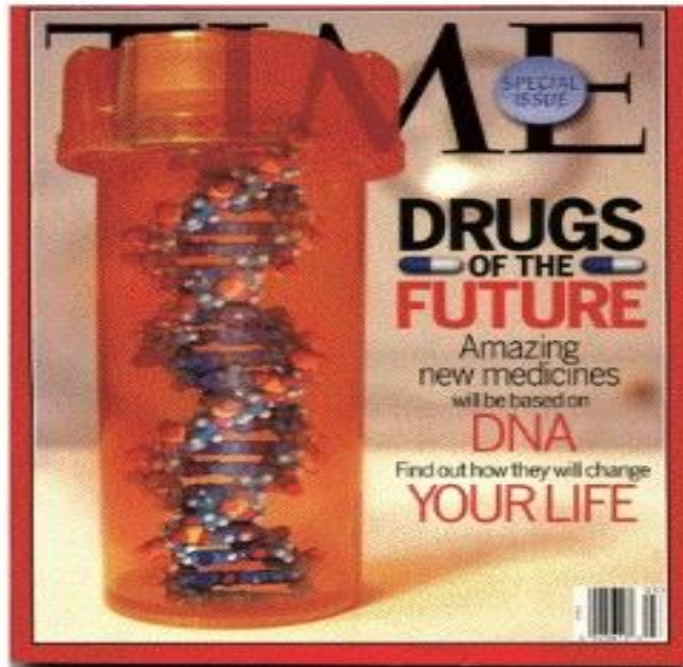


DRUG B



PART I

Personalized Medicine



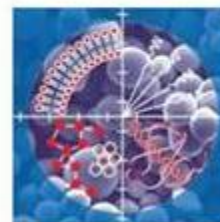
The ability to offer

- **The Right Drug**
- **To The Right Patient**
- **For The Right Disease**
- **At The Right Time**
- **With The Right Dosage**

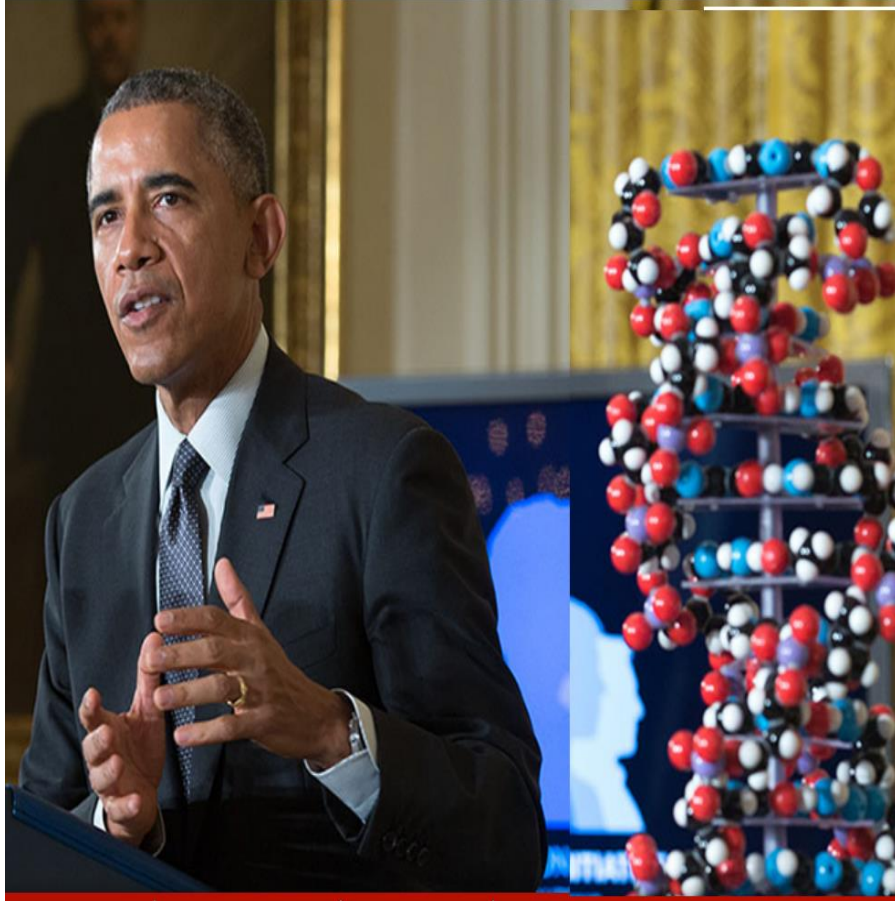
Genetic and metabolic data will allow drugs to be **tailored** to patient subgroups

Dumontier::BIOL4301: Personalized Medicine

TAILOR MADE MEDICINE



SÁNG KIẾN Y HỌC CHÍNH XÁC

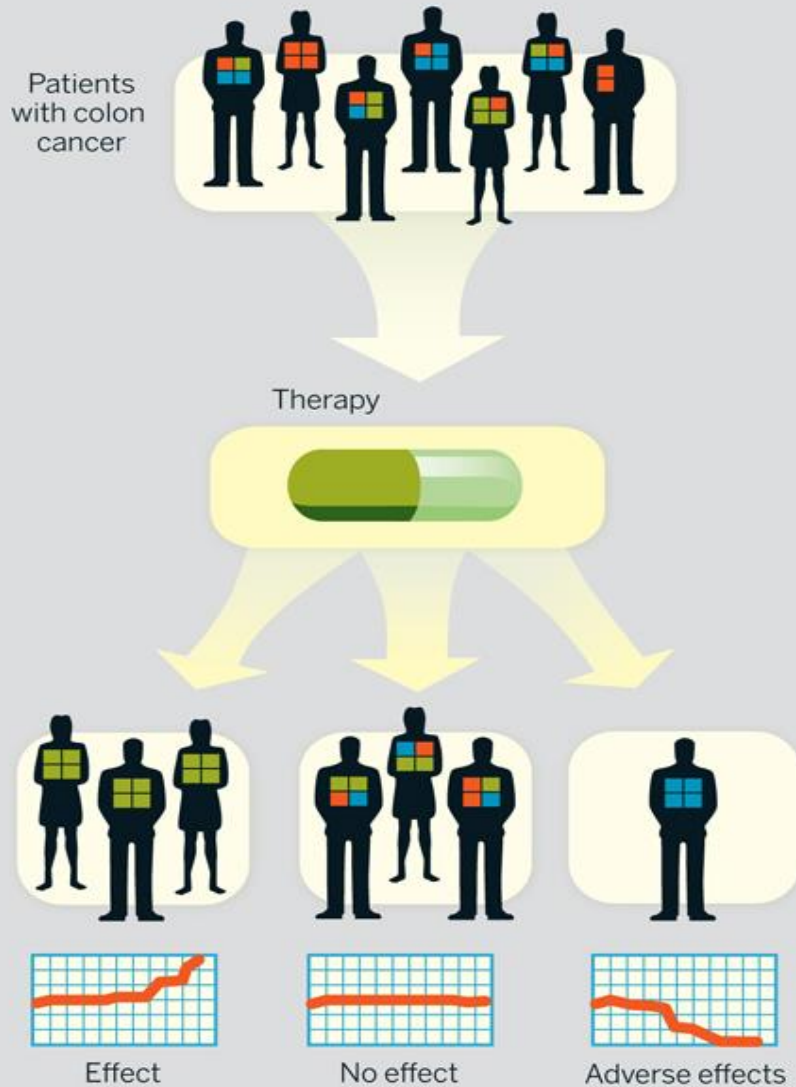


- Công bố 2015
- 215 triệu USD → 1.8 tỉ USD
- Đổi tên “All of us” (NIH)
- Đến 2022: 1 triệu người Mỹ được giải trình tự bộ gen và dữ liệu sức khỏe điện tử hóa.

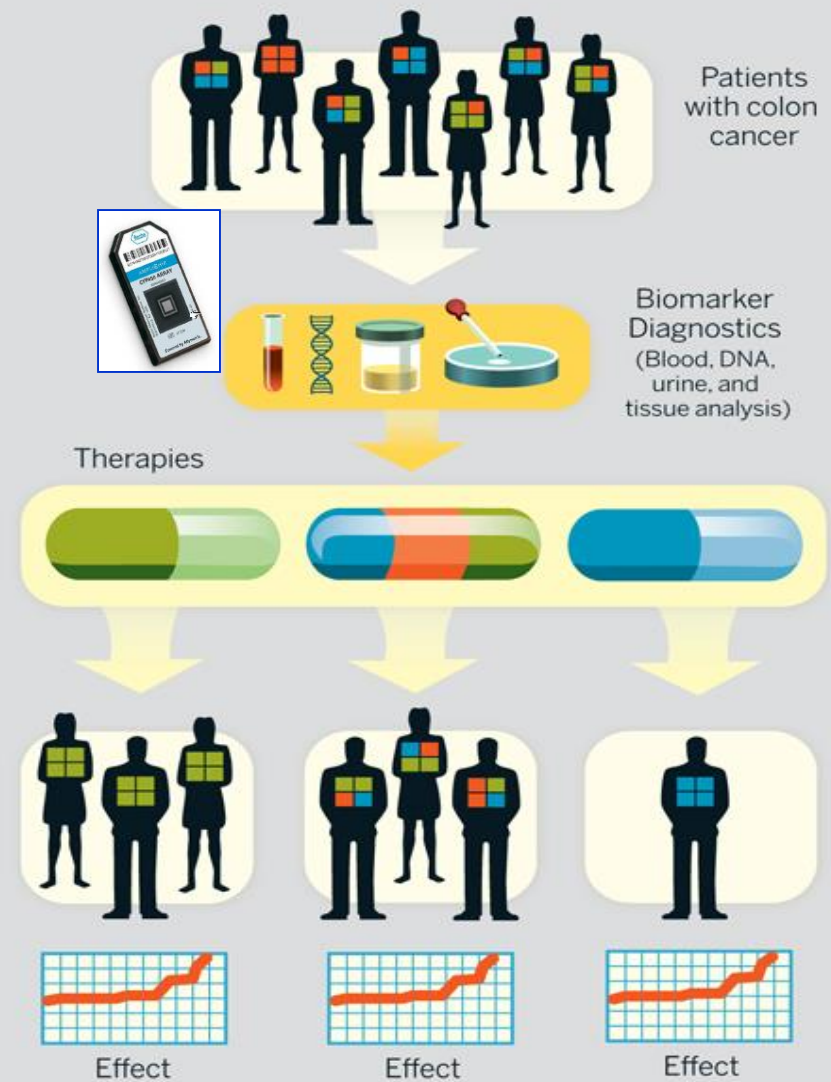


PERSONALIZED MEDICINE: Tailored Treatments

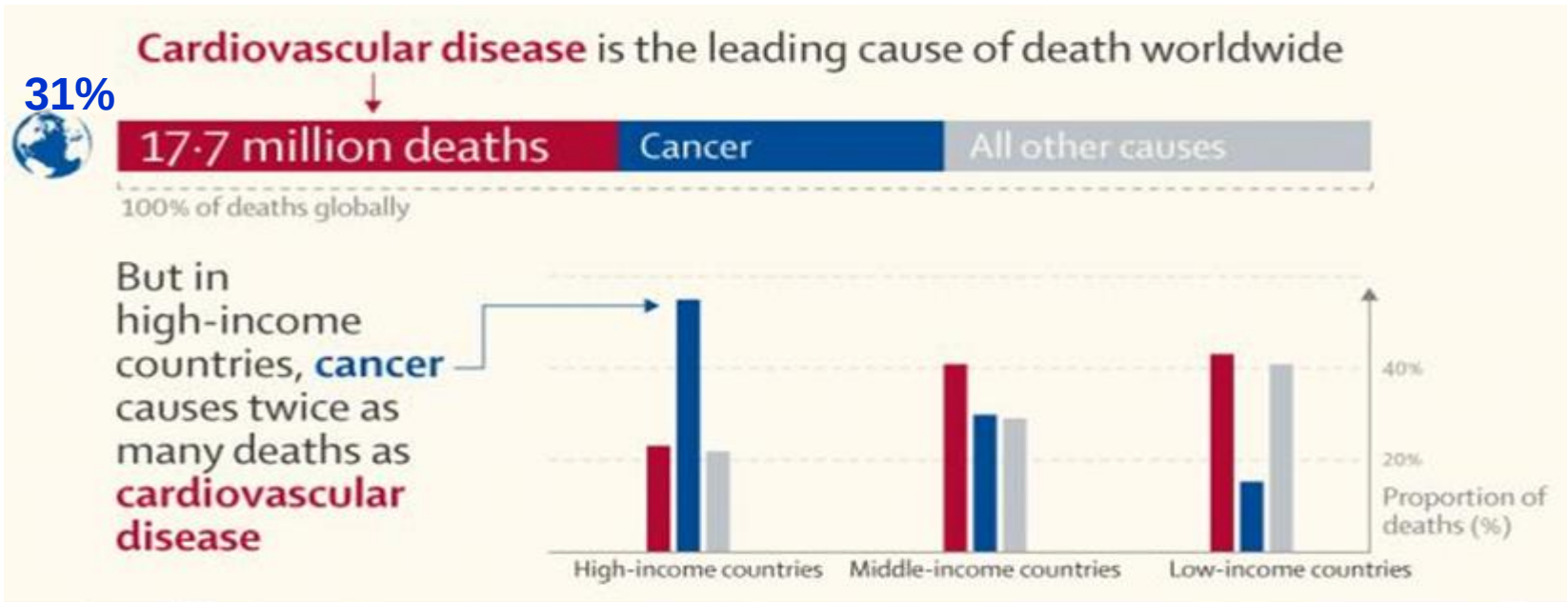
MEDICINE OF THE PRESENT One Treatment Fits All



MEDICINE OF THE FUTURE More Personalized Diagnostics



LĨNH VỰC TIM MẠCH TRONG THỜI ĐẠI Y HỌC CHÍNH XÁC



THE LANCET

NEWS RELEASE 3-SEP-2019

The best science for better lives

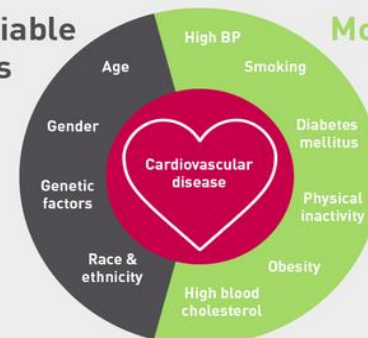


Over 70% of cardiovascular disease worldwide is caused by modifiable risk factors



Non-modifiable risk factors

Modifiable risk factors



LĨNH VỰC TIM MẠCH TRONG THỜI ĐẠI Y HỌC CHÍNH XÁC

“One size does not fit all.”



Institute for Precision Cardiovascular Medicine

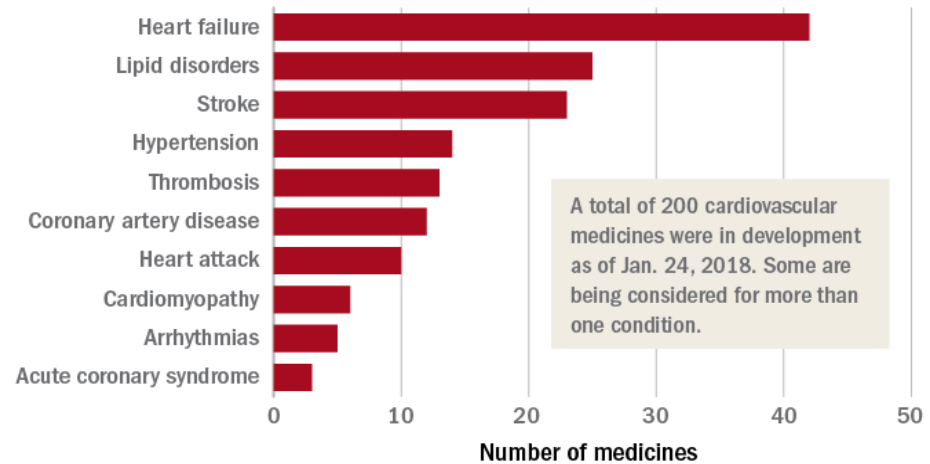
The AHA Institute for Precision Cardiovascular Medicine created a new model for bringing together science and technology to drive breakthroughs in cardiovascular and brain health and disease.



Why Cardiology Is Ripe to Become the
Next Frontier for Precision Medicine



Treatments in development for cardiovascular disease



Note: Medicines are in clinical trials or undergoing regulatory review.

Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Pharmaceutical Research and
Manufacturers of America.

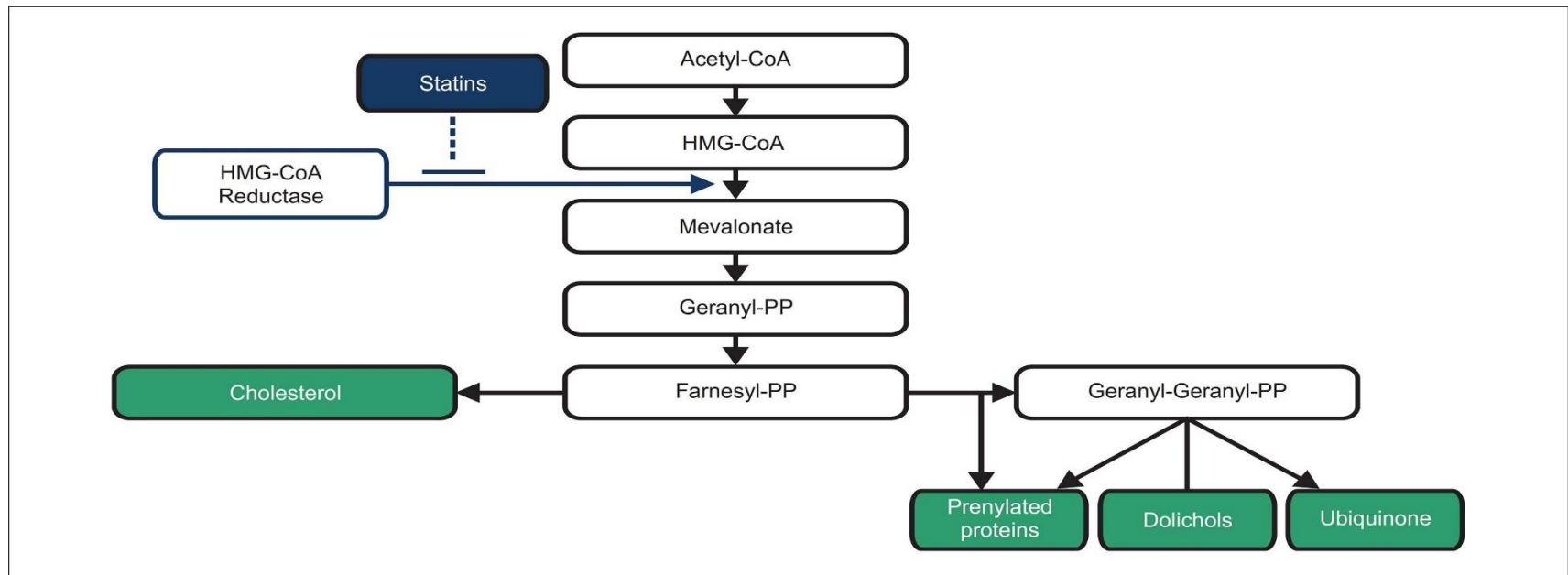
3. MỘT SỐ VÍ DỤ SỬ DỤNG THUỐC TIM MẠCH THEO ĐẶC TÍNH DI TRUYỀN CÁ THỂ

- ❖ Thuốc tim mạch được sử dụng rất rộng rãi cho phòng ngừa và điều trị CVD
- ❖ Thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị CVD mà có liên quan tới tương tác thuốc – gen là:
 - Statins (HMG-CoA reductase Inhibitors)
 - Clopidogrel (Platelet Inhibitors PI)
 - Coumarin derivatives (Vitamin-K-Antagonists)
- ❖ Các thuốc trên là ứng viên cho XN pharmacogenetic trong thực hành hàng ngày tại bệnh viện



3.1. STATINS

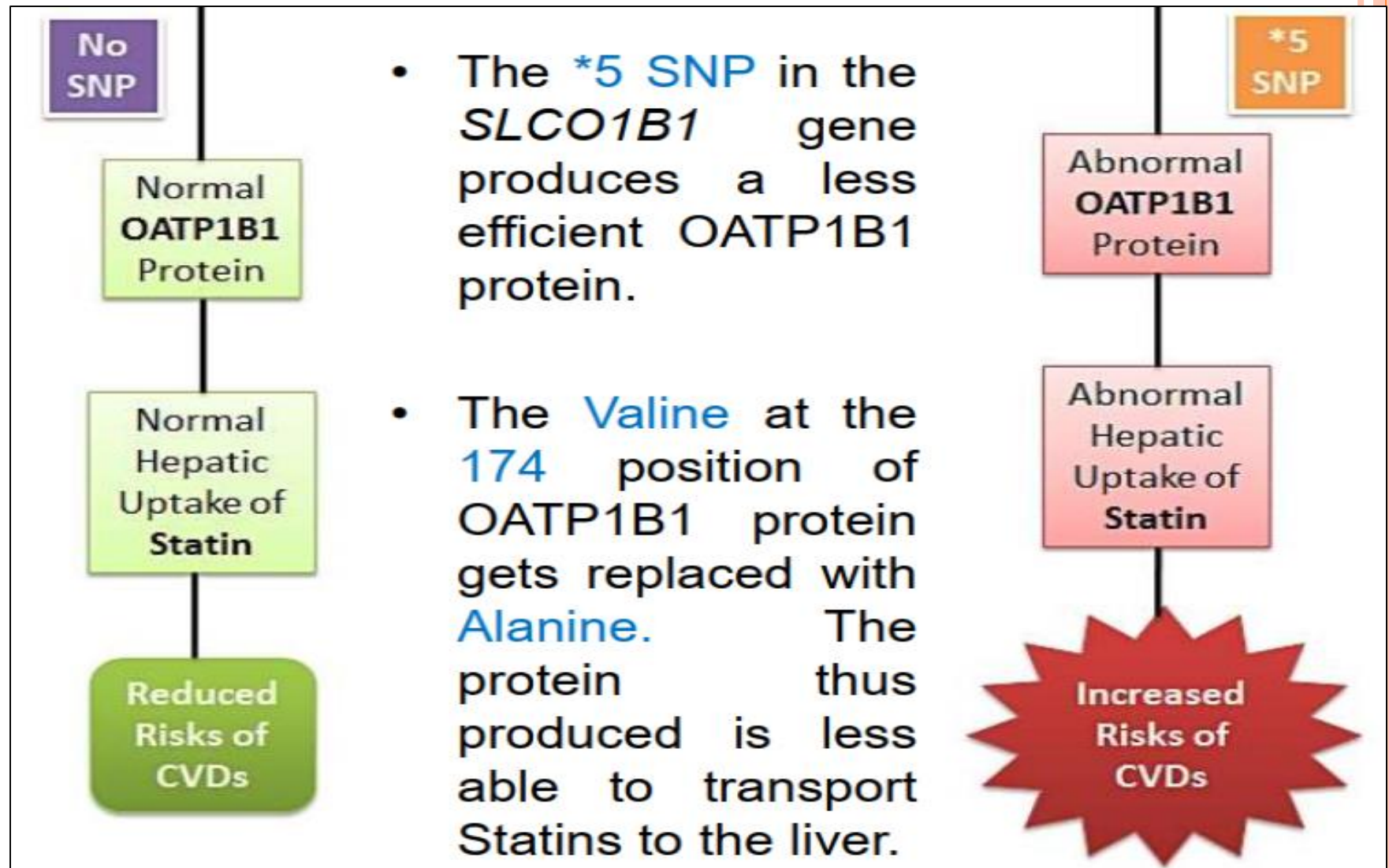
❖ Statins được sử dụng rất phổ biến trong điều trị tăng cholesterol máu và phòng ngừa bệnh tim mạch, tuy nhiên hiệu quả thay đổi tùy từng bệnh nhân.



❖ Tác động của statins tùy thuộc vào [statins] tại gan. Statins tới gan nhờ protein OATP1B1 (gen SLCO1B1-12p12.1).

GEN SLCO1B1

rs4149056 (c.521T>C, Val174 Ala) là một SNP của SLCO1B1



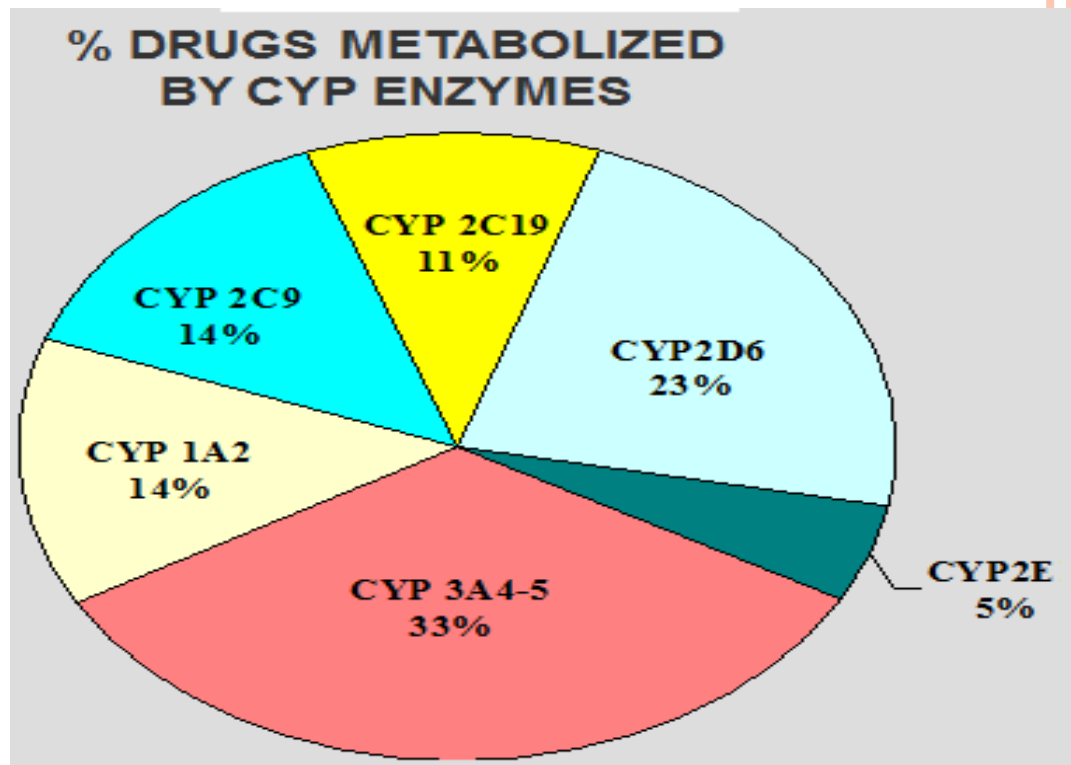
PHARMACOGENOMICS CHO STATINS

- ❖ Hiện có rất nhiều loại Statin trên thị trường. Một số ảnh hưởng bởi kiểu SNP của SLCO1B1, một số không.
- ❖ Việc xác định kiểu gen cho SLCO1B1. Nếu mang SNP gen SLCO1B1 → θ Statins không phụ thuộc SLCO1B1

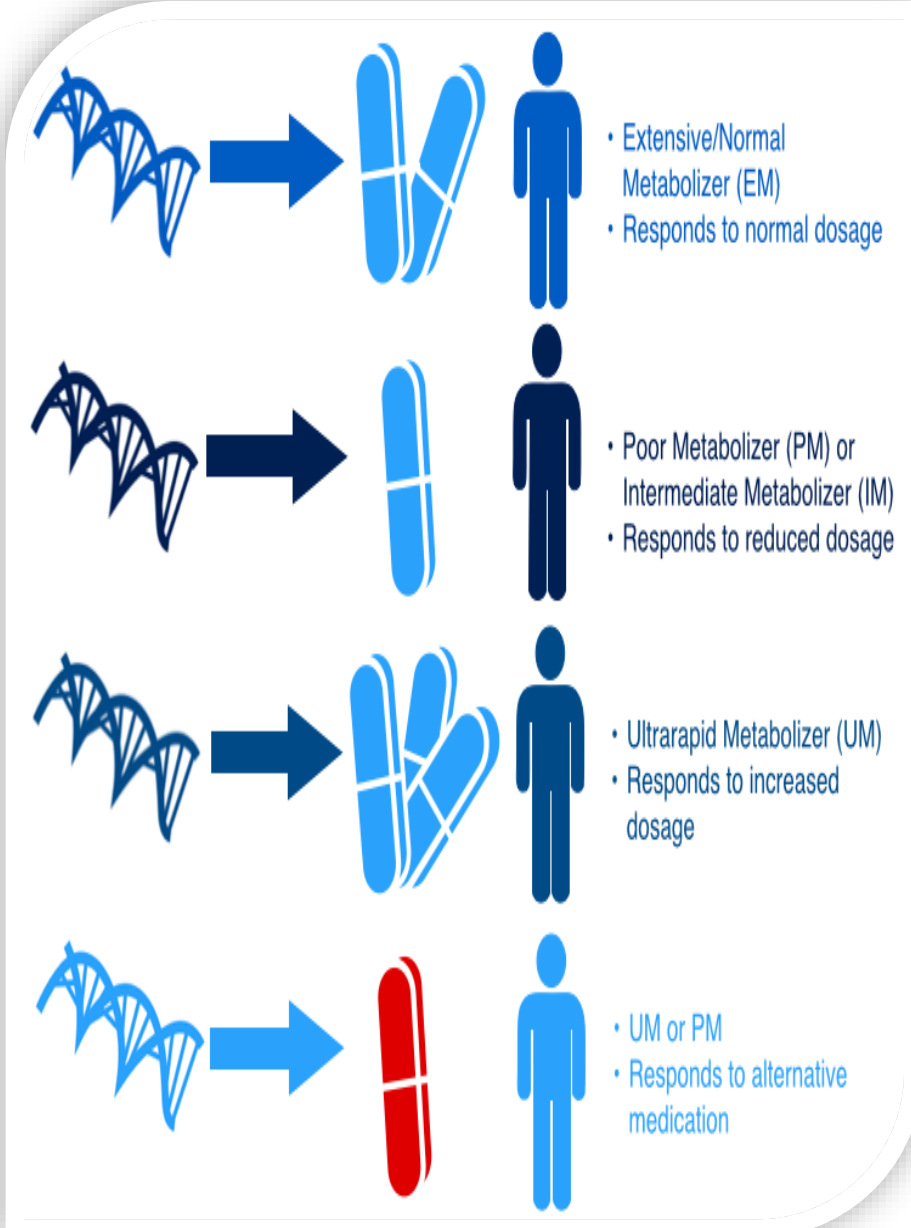
STATINS	GENOTYPE DEPENDENT	RISK FACTORS
Atorvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	YES	Impaired hepatic uptake
Simvastatin		Increased risk of myopathy
Fluvastatin	NO	—

3.2. CYP450

- ❖ Cytochrome P450 là một trong các siêu họ enzym có vai trò quan trọng trong chuyển hóa thuốc, tìm thấy chủ yếu ở gan.
- ❖ Được mã hóa bởi các gen thuộc CYP450, ~ 57 gen gồm 17 họ khác nhau, trong đó CYP1, CYP2 và CYP3 mã hóa cho các enzym tham gia chuyển hóa **70-80%** thuốc sử dụng trên lâm sàng.



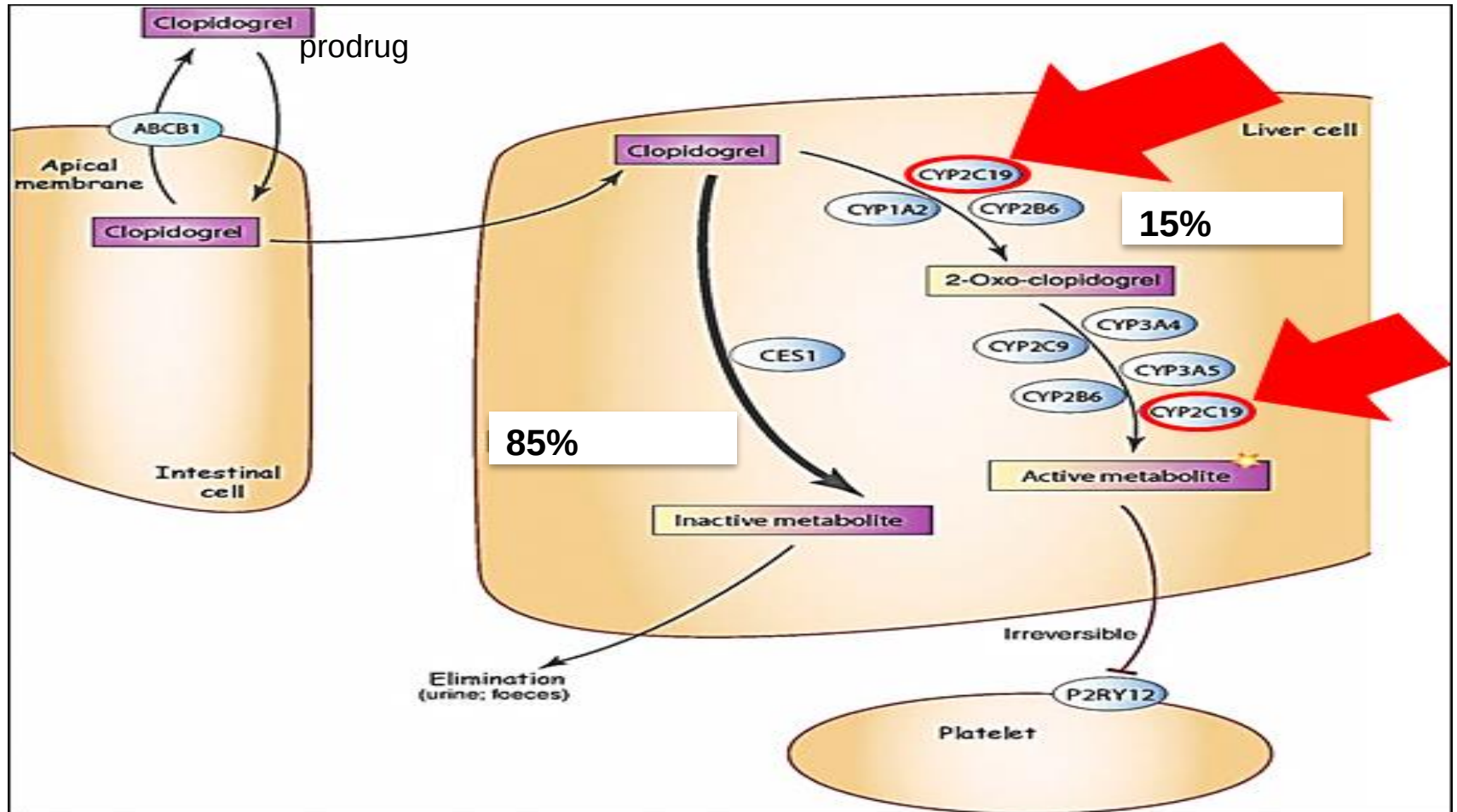
CYP450 Enzyme Phenotype



- ❖ Ultrarapid Metabolizer (UM)
- ❖ Extensive Metabolizer (EM)
- ❖ Intermediate Metabolizer (IM)
- ❖ Poor metabolizer (PM)



3.2.1. CLOPIDOGREL VÀ CYP2C19



Clopidogrel (Plavid) có tác dụng làm giảm khả năng kết dính tiểu cầu, giảm nguy cơ hình thành huyết khối.

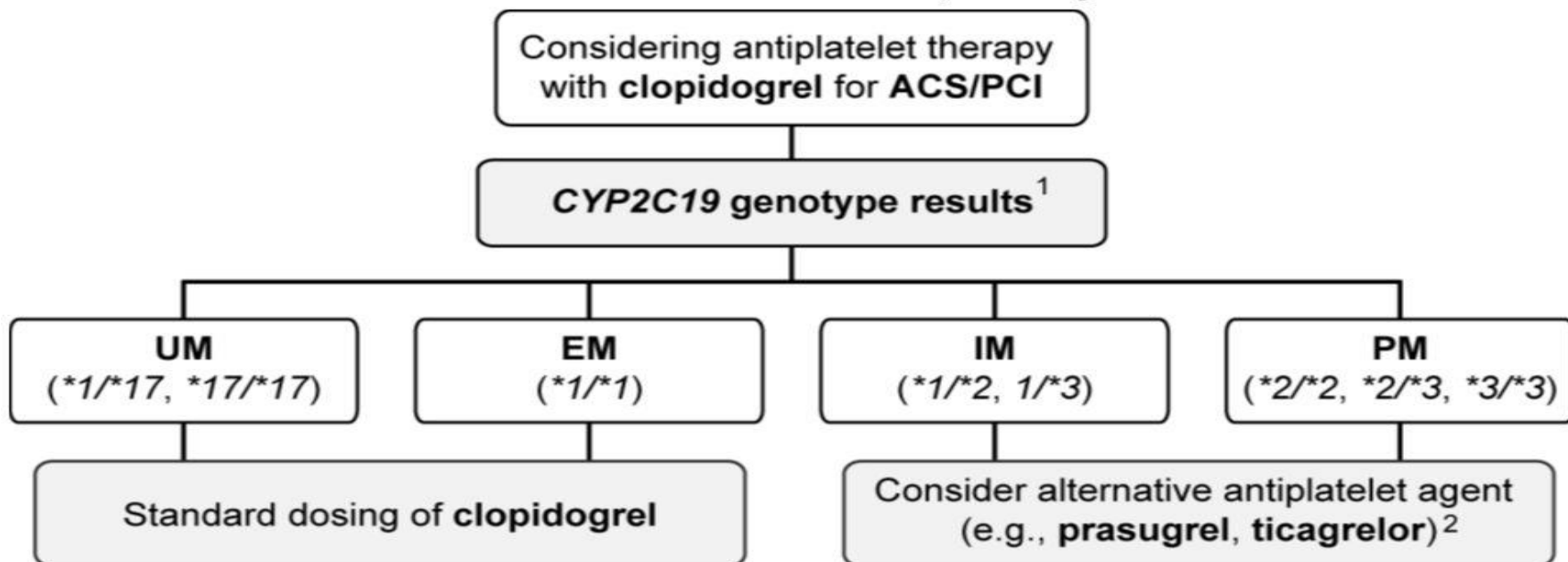
CLOPIDOGREL VÀ CYP2C19

Đáp ứng với Clopidogrel trên các BN cho hiệu quả khác nhau liên quan tới tính đa hình kiểu gen của CYP2C19 thuộc NST 10. Hiện đã xác định được 33 kiểu allele khác nhau của CYP2C19.



Individually Focused

PGx Guideline for Clopidogrel



KIỂU GEN CYP2C19*2

Dose/Selection:

- CYP2C19 **PM/IM** có thể cần liều cao hơn dạng **EM** hoặc thay thế thuốc khác.
- CYP2C19 **UM** cần liều thấp hơn dạng **EM**.

Dân tộc	Kiểu gen CYP2C19*2 (%)		
	*2/*2	*2 DỊ HỢP TỬ	WT
Caucasian	5%	21%	74%
African American	3%	24%	73%
Asian	7%	43%	50%
NC Việt nam 2017 (247 mẫu)	5,7%	43,1%	51,2%

KIỂU GEN CYP2C19*2

CYP2C19 PM: ↓ hoạt tính enzym CYP2C19, làm ↓ tác dụng của thuốc → **vẫn còn** các nguy cơ gây các biến cố tim mạch (nhồi máu cơ tim, stroke...).

Incidence of Adverse events in patients prescribed standard dosages of Clopidogrel by CYP2C19 Phenotype.

?

PHENOTYPE	CV death, MI, Ischemic Stroke	Stent Thrombosis
EM?	8%?	0.9%?
(BASELINE)?	8.9%?	1.4%?
IM?	10%	2.4%
PM?	12.7%	5.7%

Clopidogrel Label

U.S. Department of Health & Human Services www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration [A-Z Index](#) [go](#)

[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Tobacco Products](#)

Drugs [Share](#) [Email this Page](#) [Print this page](#) [Change Font Size](#)

[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#) > [Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)

Drug Safety and Availability
Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers
Index to Drug-Specific Information
Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
Postmarketing Safety Evaluation of New Molecular Entities: Final Report
Drug Safety Communications
Drug Safety Information for Healthcare Professionals

FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug

Safety Announcement

Additional Information for Patients

Additional Information for Healthcare Professionals

Data Summary

Safety Announcement

[03-12-2010] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has added a *Boxed Warning* to the label for Plavix, the anti-blood clotting medication. The *Boxed Warning* is about patients who do not effectively metabolize the drug (i.e. "poor metabolizers") and therefore may not receive the full benefits of the drug.

The *Boxed Warning* in the drug label will include information to:

- Warn about reduced effectiveness in patients who are poor metabolizers of Plavix. Poor metabolizers do not effectively convert Plavix to its active form in the body.
- Inform healthcare professionals that tests are available to identify genetic differences in CYP2C19 function.
- Advise healthcare professionals to consider use of other anti-platelet medications or alternative dosing strategies for Plavix in patients identified as poor metabolizers.

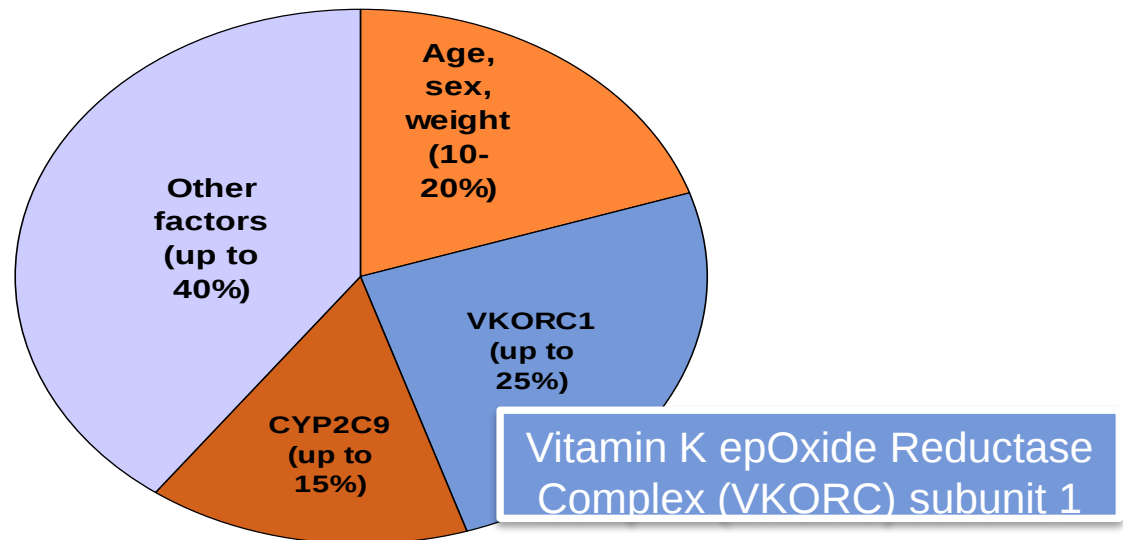
Plavix is given to reduce the risk of heart attack, unstable angina, stroke, and cardiovascular death in patients with cardiovascular disease. Plavix works by decreasing the activity of blood



- Tests are available to identify a patient's *CYP2C19* genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy.
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as *CYP2C19* poor metabolizers.

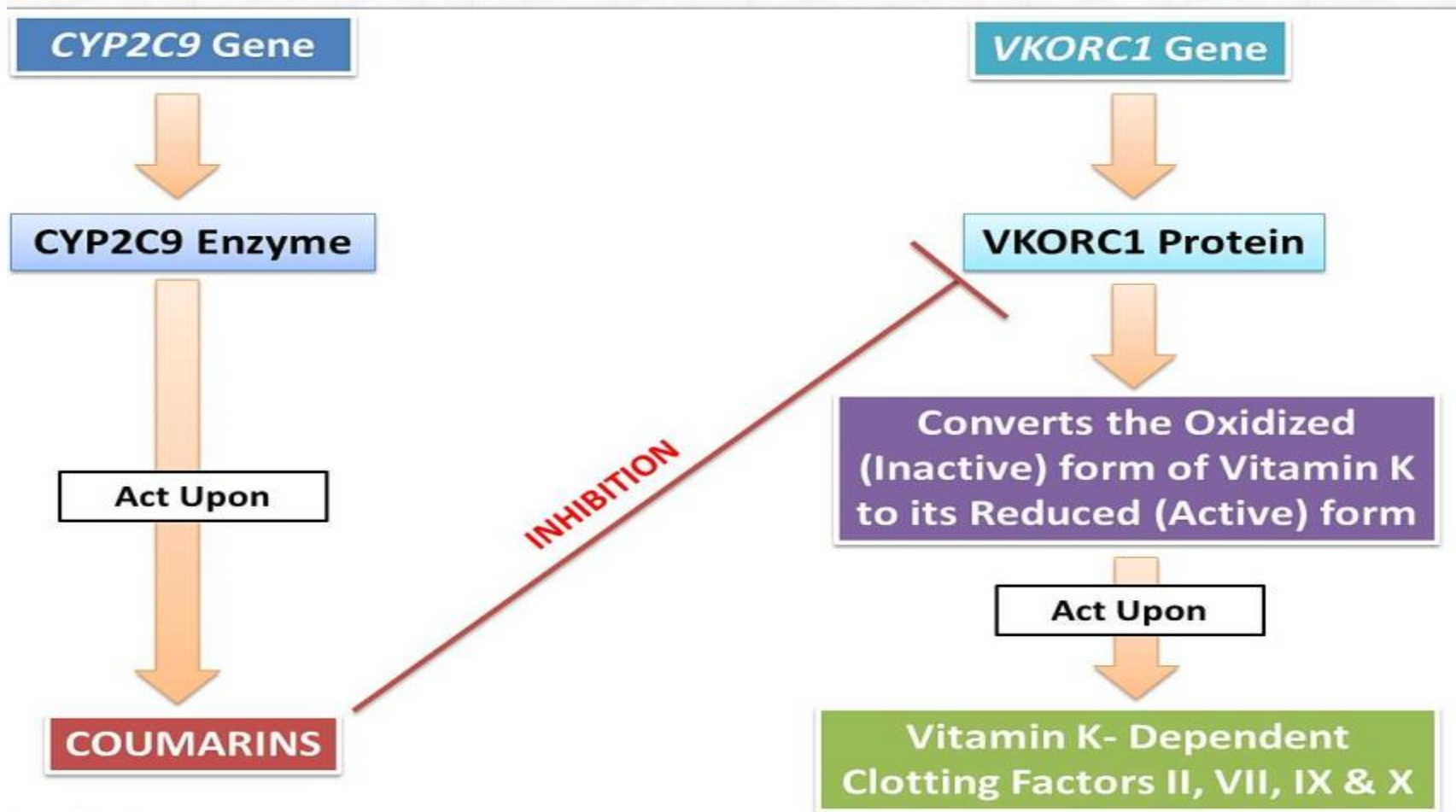
3.2.2. CÁC DẪN XUẤT COUMARIN

- ❖ Thuốc kháng đông đường uống được sử dụng trong điều trị và phòng ngừa huyết khối tắc mạch.
- ❖ Liều dùng thì khó đoán



- ❖ Giám sát dựa vào INR, XN chuẩn đánh giá mức độ chống đông thuốc kháng vitamin K.

SƠ ĐỒ CHUYỂN HÓA CỦA COUMARINS



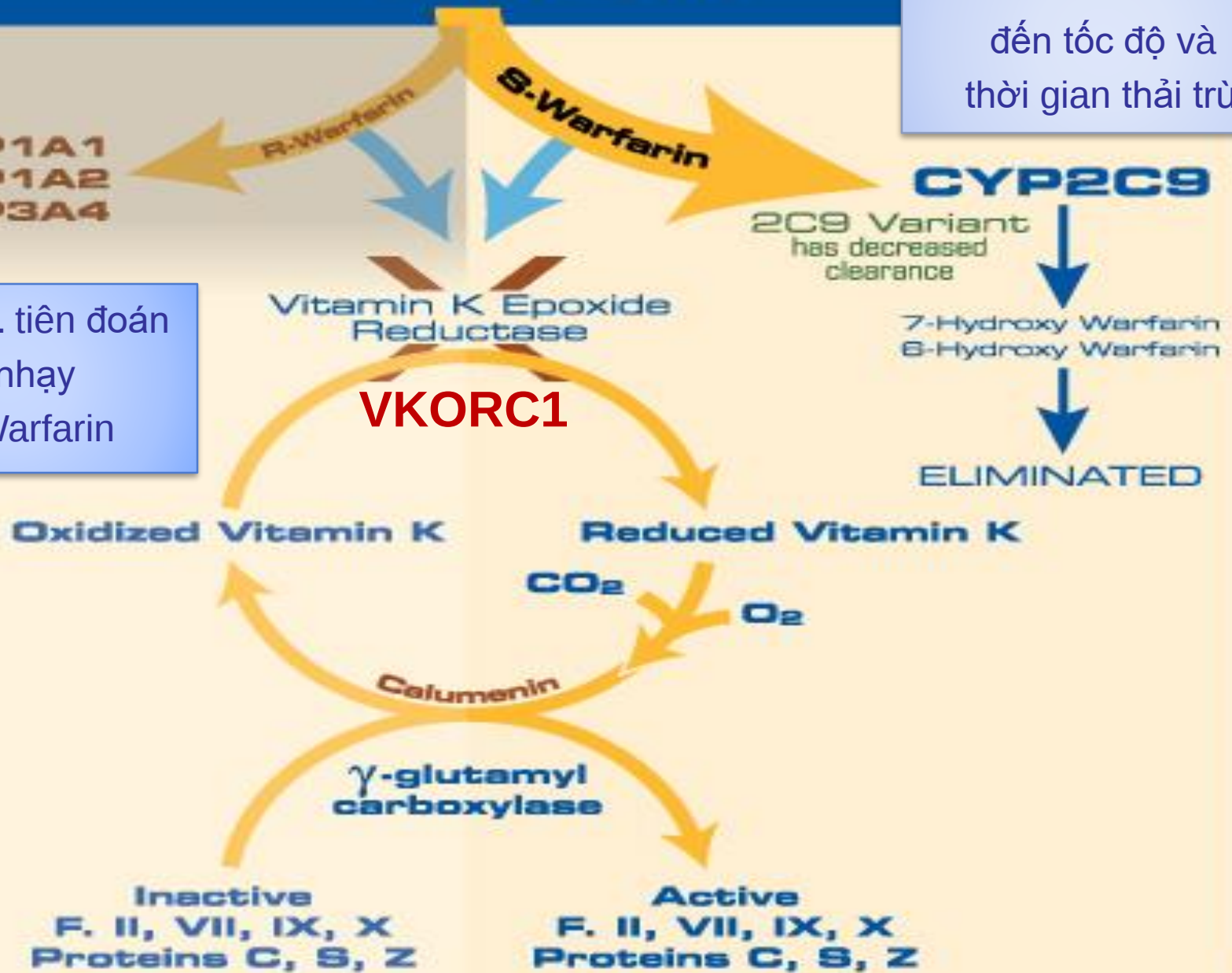
CYP2C9 and *VKORC1* genotype can be used to help determine the optimal starting dose of warfarin.

WARFARIN

CYP2C9 ảnh hưởng
đến tốc độ và
thời gian thải trừ

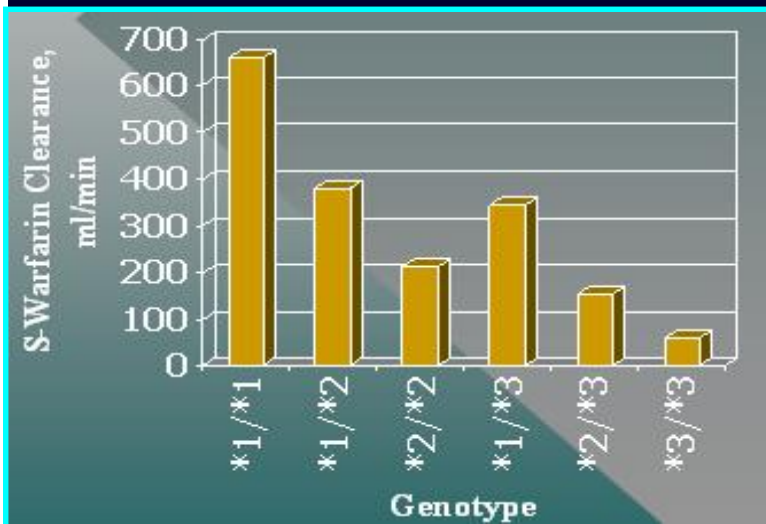
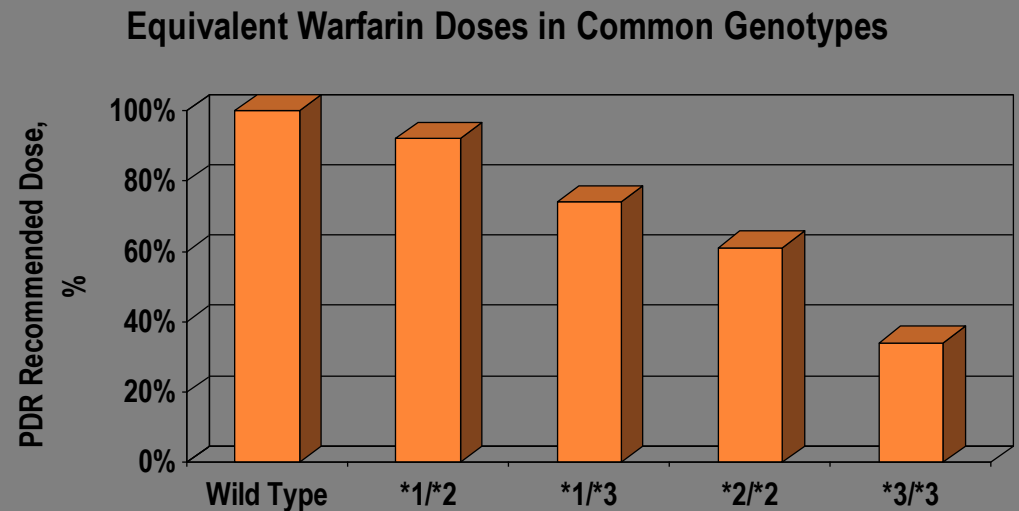
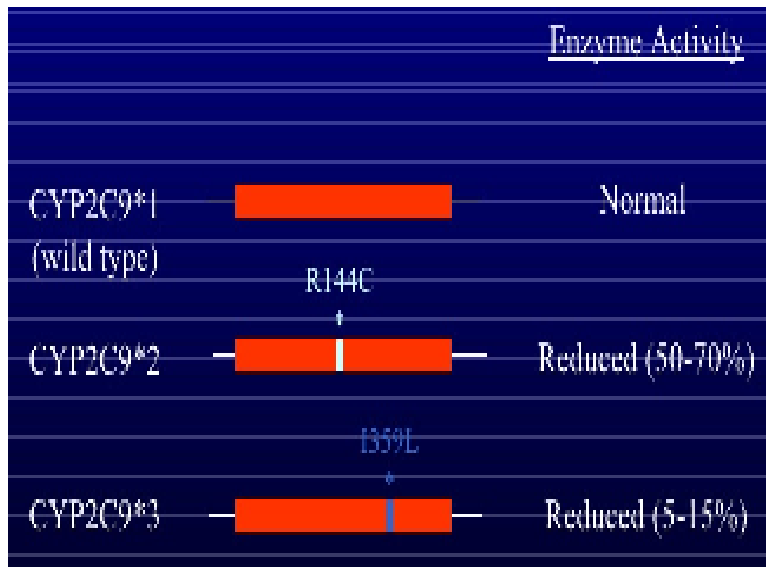
CYP1A1
CYP1A2
CYP3A4

VKORC1 tiên đoán
độ nhạy
của Warfarin



KIỂU GEN CYP2C9

CYP2C9 (10q24). Kiểu gen ***CYP2C9*2*** và ***CYP2C9*3*** liên quan đến kiểu hình **giảm** hoạt tính enzym $\longrightarrow$ tăng liều W

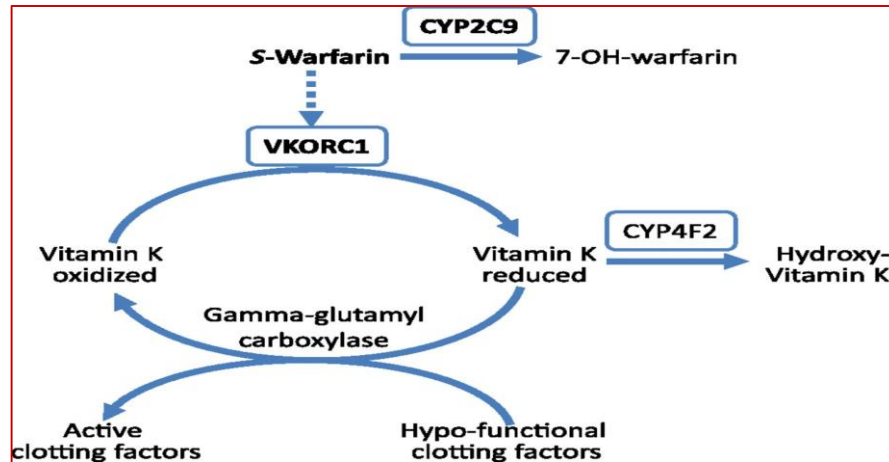


Warfarin: *CYP2C9*

• Population Prevalence (%):

Allele	Caucasian	African-American	Asian
*2	19	2-8	0
*3	12	2-4	6-8

GENOTYPE VKORC1

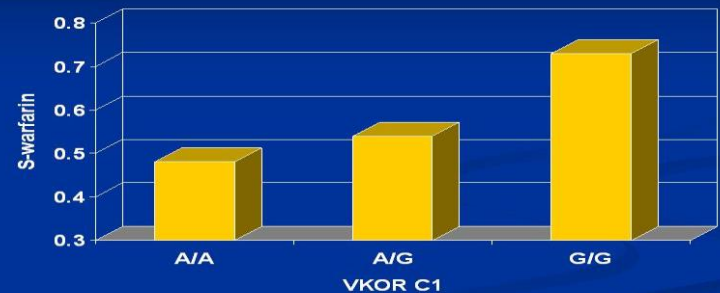


Sconce et al. Blood 2005,
Yuan et al. Human Mol
Genetics 2005, Schelleman
et al. Clin Pharmacol Ther
2007, Montes et al Br J
Haemat 2006

-1639 G>A	AA	AG	GG
Caucasians (N=297)	19%	56%	25%
Spanish (N=105)	32%	40%	28%
Chinese (N=104)	80%	18%	2%
African Americans (N=159)	0%	21%	79%

Asians may need a lower dose

Differences in effective concentration by VKOR C1 genotype



Group A haplotypes are more sensitive to warfarin and require lower doses.

Group A haplotypes are more frequent in Asian.

PHỐI HỢP CYP2C9 VÀ VKORC1

Warfarin Pharmacogenomic Dosing

- FDA Recommendation (mg/day)

VKORC1 -1639 Genotype	CYP2C9 Genotype					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
AG	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Warfarin Therapy and the Genotypes *CYP2C9* and *VKORC1*

Laura Dean, MD, 2016

VKORC1 và CYP2C9 nên được đánh giá để chọn liều thích hợp trong θ kháng đông giúp tăng hiệu quả và tính an toàn.

TƯƠNG TÁC GEN – THUỐC TRONG CVD

CARDIOVASCULAR PANEL	ANTIARRHYTHMICS	FLECAINIDE	TAMBOCOR	CYP2D6
		PROPAFENONE	RYTHMOL SR	CYP2D6
		MEXILETINE	MEXITIL	CYP2D6
	ANTICOAGULANTS	WARFARIN	COUMADIN	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, VKORC1, FACTOR II, CYP4F2, GGCX, CALU
		ACENOCOUMAROL	SINTROM	VKORC1, CYP4F2
		PHENPROCOUMON	MARCOUMAR	VKORC1, CYP4F2
	ANTIDIABETICS	GLIMEPIRIDE	AMARYL	CYP2C9
		GLIPIZIDE	GLUCOTROL	CYP2C9
		GLYBURIDE	MICRONASE	CYP2C9
		TOLBUTAMIDE	ORINASE	CYP2C9
	ANTIHYPERTENSIVES	CARVEDILOL	COREG	CYP2C9, CYP2D6
		METOPROLOL	LOPRESSOR	CYP2C9, CYP2D6
		IRBESARTAN	AVAPRO	CYP2C9, CYP2D6
		NEBIVOLOL	BYSTOLIC	CYP2C9, CYP2D6
		PROPRANOLOL	INDERAL	CYP2C9, CYP2D6
		TIMOLOL	TIMOPTIC	CYP2C9, CYP2D6
		CAPTOPRIL	CAPOTEN	ACE
	PLATELET AGGREGATION INHIBITORS	CLOPIDOGREL	PLAVIX	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, CES1, VKORC1
		PRASUGREL	EFFIENT	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, VKORC1
		TICAGRELOR	BRILINTA	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5
	STATINS	ATORVASTATIN	LIPITOR	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1, APOE
		FLUVASTATIN	LESCOL	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1
		LOVASTATIN	MEVACOR	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1
		PRAVASTATIN	PRAVACHOL	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1, HMGCR
		PITAVASTATIN	LIVALO	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1
		SIMVASTATIN	ZOCOR	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1, HMGCR, ABCB1
		ROSUVASTATIN	CRESTOR	CYP2C9, CYP3A4, SLCO1B1
	THROMBOPHILIAS	ESTROGEN CONTAINING ORAL CONTRACEPTIVES	ORTHO TRI-CYCLEN	FACTOR V

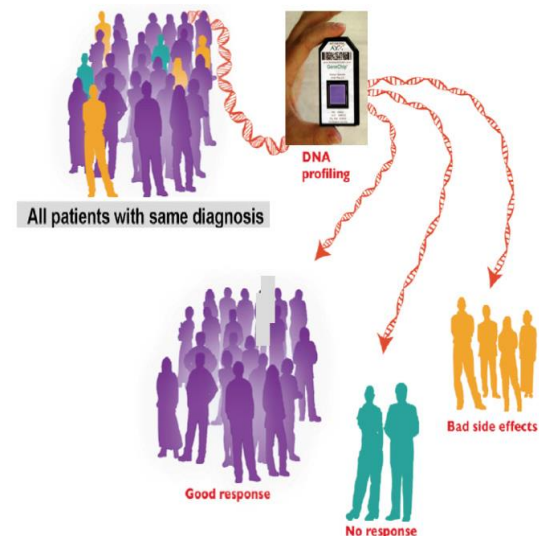
KẾT LUẬN

- ❖ Các NC về dược phẩm trong những thập kỷ qua đã cung cấp nhiều bằng chứng về ảnh hưởng của **các biến thể di truyền của các cá thể đối với việc đáp ứng thuốc**
 - ❖ Xác định kiểu gen dự kiến sẽ là một công cụ không thể thiếu trong việc xác định liều lượng và dự đoán, cải thiện phản ứng thuốc.
- Mục tiêu nhắm tới Y học cá thể hóa để cung cấp điều trị hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân

Y HỌC TƯƠNG LAI – Y HỌC CÁ THỂ HÓA

Personalized Medicine

**“Right drug at the right dose
in the right patient”**



TÀI LIỆU THAM KHẢO

- ❖ 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
- ❖ Tim mạch



**CÁM ƠN
QUÍ VỊ ĐẠI BIỂU**

