

Pharmacogenomics (PGx) in lipid-lowering therapies

Luong Thi Lan Anh[✉]

Hanoi Medical University

► Correspondence to

A/Prof. Luong Thi Lan Anh
Department of Medical Biology and
Genetics, Hanoi Medical University
Center of Clinical Genetics
and Genomics, Hanoi Medical
University Hospital
Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

► Received: 16/6/2023

Accepted: 10/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Luong TLA. *J Vietnam
Cardiol* 2023;**106**:5-15

SUMMARY

This review presents an overview of pharmacogenomics and pharmacogenetics in clinical practice (PGx) to pharmacogenomics in lipid-lowering therapies. Statins are the first-line choice in Lipid-lowering therapy to reduce cardiovascular risk, then Non-Statins Lipid-Lowering Therapies and Novel Lipid-Lowering Therapies. The purpose of this review was to introduce the genomic variations in pharmacodynamics and pharmacokinetics of lipid-lowering drugs. Loss-of-function and gain-of-function variants significantly affect metabolism and transport. It is evidence to choose the right drug and the appropriate dose. Common pharmacogenomics in lipid-lowering therapies are *ABCG2*, *CYP3A4*, *HMGCR*, *LDLR*, *SLCO1B1*, etc. FDA recommends testing pharmacogenomics in the clinical practice, and online reference information at PharmGKB. Physicians can search and consult the clinical practice guidelines for testing and using pharmacogenomics from international organizations such as CPIC (American), DPWG (Holand), etc.

Key words: *Pharmacogenetics; Pharmacogenomics; Lipid-lowering therapies.*

Ứng dụng hệ gen thuốc trong điều trị rối loạn lipid máu

Lương Thị Lan Anh[✉]

Trường Đại học Y Hà Nội

► Tác giả liên hệ

PGS.TS. Lương Thị Lan Anh
Bộ môn Y Sinh học Di truyền,
Trường Đại học Y Hà Nội
Trung tâm Di truyền Lâm sàng,
Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

► Ngày nhận: 16/6/2023

Ngày Chấp nhận: 10/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Luong TLA. *J
Vietnam Cardiol* 2023;**106**:5-15

TÓM TẮT

Bài tổng quan trình bày những khái niệm về hệ gen và di truyền dược lý trong thực hành lâm sàng, sau đó tìm hiểu hệ gen thuốc trong điều trị rối loạn lipid máu. Thuốc statin được lựa chọn đầu tiên trong điều trị rối loạn lipid máu, giảm nguy cơ các bệnh lý tim mạch, tiếp đó là nhóm thuốc không statin và hiện nay có liệu pháp điều trị mới cho hạ lipid máu đã và đang được phát triển. Nội dung bài sẽ cung cấp các thông tin về biến thể hệ gen liên quan đến dược động học và dược lực học của thuốc điều trị rối loạn lipid máu, các biến thể gen gây giảm, mất, tăng chức năng ảnh hưởng đến chuyển hóa, vận chuyển các chất. Đây là căn cứ để lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều phù hợp. Các gen thuốc điều trị rối loạn lipid máu thường gặp là *ABCG2*, *CYP3A4*, *HMGCR*, *LDLR*, *SLCO1B1*...FDA khuyến cáo thực hành hệ gen thuốc trong điều trị, thông tin tra cứu tham khảo trực tuyến tại PharmGKB và theo hướng dẫn thực hành của một số tổ chức hiệp hội thế giới về hệ gen thuốc như CPIC (Mỹ), DPWG (Hà Lan)...

Từ khóa: *Di truyền dược lý; Hệ gen dược lý; Rối loạn lipid máu.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi người có thể có sự đáp ứng thuốc khác nhau trong quá trình điều trị bệnh. Thuốc tương tác với các thụ thể để tạo ra những thay đổi chức năng tế bào, phân tử và toàn bộ cơ quan trong cơ thể. Các thụ thể được quy định tổng hợp bởi hệ gen hay nói cách khác là do vật liệu gốc di truyền. Đây chính là cơ sở cho việc cá thể hóa điều trị và phòng bệnh. Y học cá thể hóa hay còn gọi là y học chính xác, điều chỉnh các liệu pháp, phòng ngừa bệnh tật và duy trì sức khỏe cho từng cá thể người bệnh, trong đó, hệ gen dược lý hay hệ gen thuốc đóng vai trò là công cụ chính để cải thiện kết quả và ngăn ngừa các tác dụng phụ của thuốc.

Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ ước tính chi phí chăm sóc tim mạch hàng năm ở nước này là 316,6 tỷ đô la Mỹ, trong đó chi phí cho kê đơn thuốc là 32,8 tỷ đô la¹. Trên thực tế, việc đáp ứng thuốc khác nhau giữa các người bệnh, thay đổi từ lợi ích tối thiểu đến tác dụng phụ. Vì vậy, mọi nỗ lực hiện nay đang tập trung để giảm thiểu sự thay đổi này, nhằm cải thiện sức khỏe tim mạch cho người bệnh. Yếu tố di truyền góp phần vào sự thay đổi này, đó là mục tiêu lâu dài của lĩnh vực Di truyền dược lý (Pharmacogenetics) hay Hệ gen dược lý (Pharmacogenomics) trong điều trị và phòng bệnh nói chung và bệnh lý tim mạch nói riêng.

Trong điều trị rối loạn lipid máu, do có sự khác biệt về cấu trúc di truyền ở mỗi người nên mỗi người bệnh có thể phản ứng khác nhau với thuốc hạ lipid máu. Những khác biệt di truyền này ảnh hưởng đến cơ thể hấp thụ, vận chuyển, chuyển hóa hoặc đào thải các loại thuốc hạ lipid máu. Vì vậy, nguy cơ mắc bệnh tim mạch của mỗi người cũng khác nhau do sự khác biệt về thành phần di truyền và cách cơ thể họ đáp ứng các loại thuốc hạ lipid máu. Việc hiểu biết thêm về hệ gen thuốc điều trị rối loạn lipid hay thuốc hạ lipid giúp cải thiện hiệu quả, nâng cao độ an toàn tổng thể và đạt được liệu pháp điều trị lâu dài. Ngày càng nhiều các loại thuốc, trong đó có thuốc điều trị rối loạn lipid máu được FDA phê duyệt hay dán nhãn với các biến thể hệ gen, nhằm mục tiêu phân tử nhằm nổi bật xu hướng trong khám phá tác dụng của thuốc. Điều này chứng tỏ được vai trò ngày càng tăng của di truyền dược lý ứng dụng trong thực hành lâm sàng, cá thể hóa điều trị.

Bài tổng quan trình bày những khái niệm cơ bản về một lĩnh vực đang được quan tâm hiện nay là Di truyền dược lý hay Hệ gen dược lý, ứng dụng của di truyền dược lý trong điều trị rối loạn lipid máu nhằm mục tiêu cá thể hóa điều trị.

NỘI DUNG

Khái niệm về Di truyền dược lý (Pharmacogenetic) và Hệ gen dược lý (Pharmacogenomic)

Di truyền Dược lý học hay Di truyền Dược lý (*Pharmacogenetics*), nghiên cứu các biến thể gen tác động đến sự thay đổi trong đáp ứng của cơ thể đối với một loại thuốc (hoặc nhóm thuốc). Các biến thể di truyền hay biến thể gen có ảnh hưởng đến dược động học (sự hấp thu, sinh khả dụng, phân bố, chuyển hóa và thải trừ) hoặc dược lực học (tác động của thuốc đối với cơ thể, hay nghiên cứu các ảnh hưởng sinh hóa, sinh lý, và phân tử của thuốc trên cơ thể và liên quan đến thụ thể liên kết, hiệu ứng sau thụ thể, và tương tác hóa học) của từng loại thuốc.

Pharmacogenomics còn gọi là Hệ gen Dược lý học hay Hệ gen Dược lý/ Hệ gen thuốc, nghiên cứu về hệ gen của người bệnh có thể ảnh hưởng đáp ứng của cơ thể đối với các thuốc. Hệ gen dược lý (*Pharmacogenomics*) cũng giống như Di truyền dược lý (*Pharmacogenetics*), tuy nhiên, lĩnh vực nghiên cứu hệ gen dược lý rộng hơn, xác định các biến thể trong nhiều gen, sản phẩm của hệ gen liên quan đến sự thay đổi trong đáp ứng thuốc.

Pharmacogenomics có thể kiểm tra toàn bộ hệ gen, thay vì chỉ các gen đơn lẻ và có thể kiểm tra sự biến đổi gen giữa các nhóm lớn người trong dân số, ví dụ để xem các loại thuốc khác nhau có thể ảnh hưởng đến các nhóm dân tộc khác nhau như thế nào.

Cả *Pharmacogenetics* và *Pharmacogenomics* đều có mục tiêu chung là cá thể hóa điều trị, trong đó thuốc được điều chỉnh phù hợp với từng người bệnh dựa trên đặc điểm, cấu trúc di truyền của người bệnh. PGx là từ viết tắt có thể đại diện chung cho lĩnh vực nghiên cứu này: *Pharmacogenetics* và *Pharmacogenomics*.

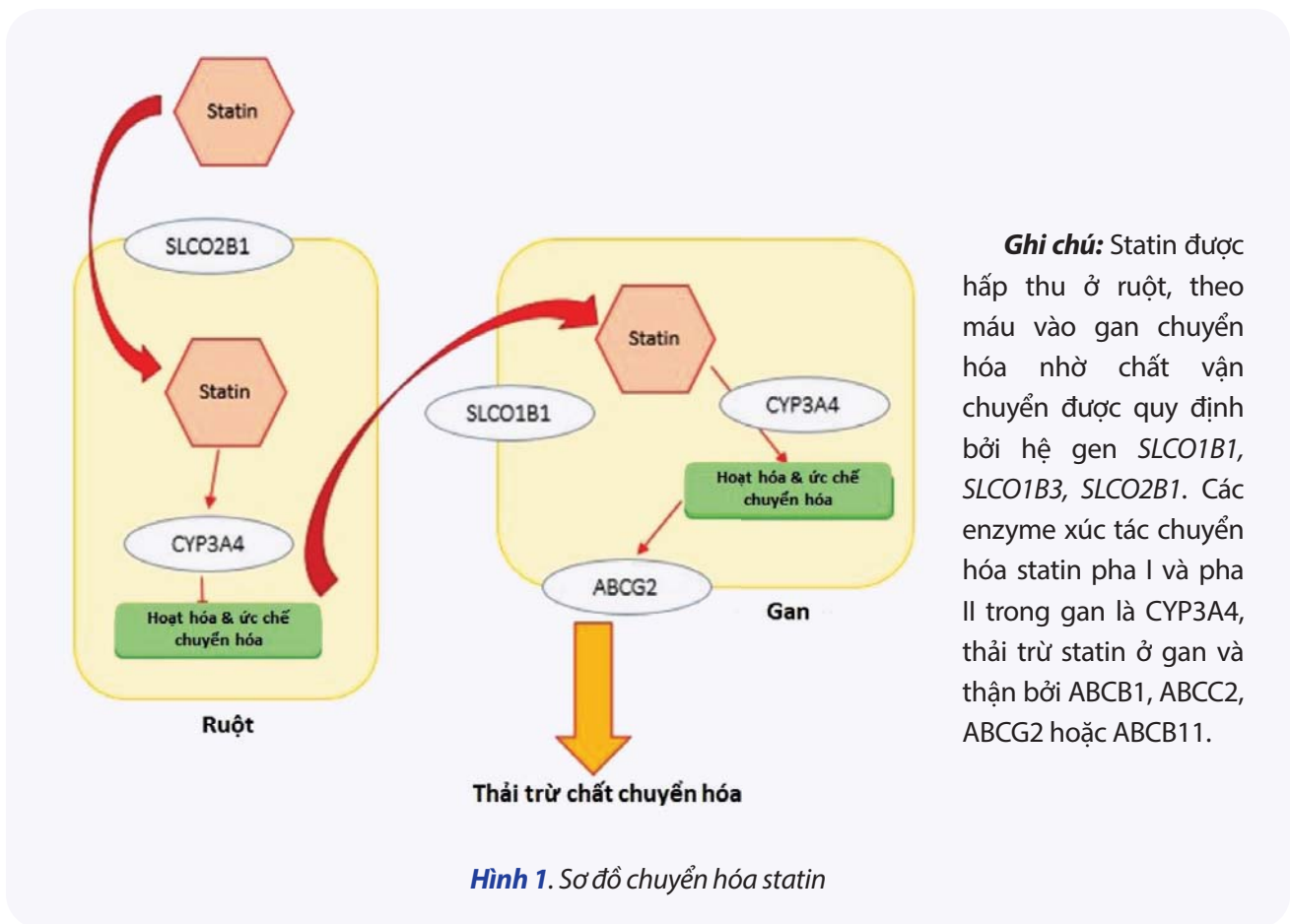
Hơn 90% người bệnh mang ít nhất 1 biến thể di truyền cần phải thay đổi liều lượng hoặc thuốc với

một số loại thuốc được kê đơn. Với ước tính này, một số lượng đáng kể người bệnh có khả năng gặp rủi ro khi điều trị kém hiệu quả do tương tác gen-thuốc. Sử dụng hệ gen thuốc có vai trò như một công cụ lâm sàng để hướng dẫn lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều lượng là một chiến lược giảm thiểu rủi ro các tai biến khi điều trị và tiết kiệm chi phí.

Hệ gen thuốc trong điều trị rối loạn lipid máu
Hệ gen và thuốc statin

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid máu, là thuốc ức chế enzyme HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase - HMGCR), là enzyme xúc tác tổng hợp cholesterol từ HMG-CoA, có hiệu quả cao trong việc giảm lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein - LDL) trong huyết tương, trì hoãn quá trình tiến triển của xơ vữa động mạch và phòng ngừa các

biến cố tim mạch¹. Việc giảm cholesterol nội bào thúc đẩy tăng biểu hiện thụ thể LDL (LDL receptor, LDLR) ở bề mặt của tế bào gan, do đó dẫn đến tăng hấp thu LDL từ máu vào tế bào gan, và làm giảm nồng độ LDL-C trong huyết tương và các lipoprotein chứa ApoB khác. Tuy nhiên, đáp ứng dược động học và dược lực học của statin phụ thuộc và các đặc trưng của cá thể và đặc điểm di truyền. Nghiên cứu vai trò của biến thể hệ gen và vai trò của hệ gen trong cá thể hóa điều trị đang là vấn đề quan tâm hiện nay, đa hình gen chuyển hóa thuốc ảnh hưởng đến dược động học của thuốc statin. Hình 1 mô tả các enzyme và chất vận chuyển statin được quy định bởi các gen tương ứng với tên enzyme và chất vận chuyển. Các gen chính liên quan đến dược động học của statin bao gồm: *ABCG2*, *CYP3A4*, *HMGCR* và *SLCO1B1*.



Hình 1. Sơ đồ chuyển hóa statin

Gen ABCG2

Gen *ABCG2* (4q22.1) quy định tổng hợp protein G2 gắn ATP (ATP-binding cassette G2 protein - ABCG2)

là một chất vận chuyển có nhiều trong các tổ chức như não, tim, ruột non, đại tràng, thận, gai, rau thai, tuyến vú, tế bào gốc cũng như trong các tế bào ung

thư, trung hòa các chất biến đổi sinh học được sinh ra và không có lợi trong cơ thể, gây độc cho tế bào và cơ thể (xenobiotics). Như vậy, protein này có vai trò bảo vệ tế bào. Thuốc Rosuvastatin được vận chuyển tích cực từ máu tĩnh mạch cửa vào tế bào ruột sau đó được bài tiết qua phân. Biến thể *ABCG2* c.421C>A làm giảm hoạt động của protein *ABCG2*, hạn chế hấp thụ statin tại ruột, làm tăng nồng độ statin trong huyết tương, dẫn đến biểu hiện bệnh cơ, đau cơ do tiêu hủy cơ. Biến thể này có liên đến các thuốc Atorvastatin và Rosuvastatin. Biến thể này cũng được khuyến cáo xét nghiệm cùng biến thể c.521T>C gen *SLCO1B1* trong lựa chọn thuốc statin với liều phù hợp.

Gen *CYP3A4*

Gen *CYP3A4* (7q21.1) quy định tổng hợp enzyme đồng phân *CYP3A4* ở gan chuyển hóa thuốc statin: lovastatin, simvastatin, atorvastatin. Một số biến thể trên gen này làm giảm chức năng của enzyme dẫn đến chuyển hóa thuốc trung gian hoặc chuyển hóa chậm, ngược lại một số biến thể làm tăng chức năng của enzyme, dẫn đến chuyển hóa thuốc nhanh. Biến thể vùng khởi đầu của gen (rs2740574) liên quan đến giảm chuyển hóa statin, mức LDL-C ở mức cao sau điều trị bằng atorvastatin 10mg/ngày. Trong một số nghiên cứu, biến thể rs4986910 lại làm tăng chuyển hóa statin, mức LDL-C giảm sau điều trị so với alen kiểu dại (alen bình thường). Tuy nhiên, các biến thể này có đáp ứng khác nhau với chuyển hóa thuốc statin ở các chủng tộc và quần thể dân số khác nhau. Tuy nhiên, các khuyến cáo lưu ý sự phối hợp thuốc statin với nhóm fibrates nguy cơ cao gây tiêu sợi cơ, biến chứng ở người điều trị rối loạn lipid máu.

Gen *HMGCR*

Gen *HMGCR* (5q13.3) quy định tổng hợp enzyme *HMGCR* (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol. Statin ức chế *HMG-CoA reductase* làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Có khoảng 2% các biến thể gen liên quan đến đáp ứng thuốc statin. Các biến thể này liên quan đến việc cắt nối tạo phân tử mRNA thuần thực tại exon 13. Exon 13 mã hóa chuỗi liên kết

của enzyme. Sự biến đổi phiên mã dẫn đến tạo thành 2 bản phiên mã *HMGCR* hoàn toàn và *HMGCR* D13. Biến thể rs3846662 tổng hợp protein *HNRNPA1* tham gia quá trình cắt nối tạo phân tử mRNA của gen. Biến thể rs3846662 (A) làm tăng số phân tử *HMGCR* D13, giảm chức năng của enzyme *HMGCR*, dẫn đến giảm đáp ứng với statin.

Gen *LDLR, APOB, PCSK9*

Gen *LDLR* (19p13.2) quy định tổng hợp thụ thể LDL. Các biến thể gen *LDLR* ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị rối loạn lipid máu. Nhiều nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên.... Vùng 3'-UTR của gen *LDLR* thông qua trung gian berberine tăng tổng hợp mRNA dẫn đến giảm LDL-C. Các đa hình đơn nucleotide (SNP) tại vùng này liên quan đến nồng độ LDL-C trong cơ thể và có thể ảnh hưởng đến điều hòa rối loạn lipid máu qua trung gian thuốc statin. Lưu ý người bệnh có kiểu đơn bội biến thể phối hợp 2 gen *LDLR* và *HMGCR*.

Gen *SLCO1B1*

Gen *SLCO1B1* (12p12.1) mã hóa cho một protein vận chuyển anion hữu cơ độc lập với natri trong màng tế bào, *OATP1B1*, protein được biểu hiện chủ yếu trên màng của tế bào gan. Chức năng của protein này là vận chuyển các chất vào trong tế bào gan bao gồm bilirubin, 17-beta-glucuronosyl estradiol và leukotriene C4. Protein này cũng tham gia vào việc loại bỏ các hợp chất thuốc như statin, bromosulphophthalein và rifampin từ máu vào tế bào gan. Mặc dù nhiều đa hình đơn nucleotide (SNP) đã được xác định trong gen *SLCO1B1*, nhưng chỉ một số ít được biết là có chức năng. Có nhiều kiểu gen liên quan đến giảm chức năng hoặc gây không chức năng của gen *SLCO1B1*, thí dụ: *SLCO1B1* *5, *15, *15, *23, *31, *46-49. Các kiểu gen này có liên quan đến giảm chức năng vận chuyển và giảm độ thanh thải cho một số của thuốc. Một số biến thể đã được báo cáo có liên quan đến bệnh cơ do statin. Các biến thể này đã được phân loại là "có thể giảm chức năng" hoặc "có thể tăng chức năng" dựa trên bằng chứng yếu trên in vitro cho thấy các biến thể giảm hoặc tăng chức năng của gen nhưng thiếu bằng chứng liên kết các kiểu gen này với bệnh cơ do statin hoặc là "không rõ / không rõ ràng /

mâu thuẫn". Dữ liệu dựa trên thực hành lâm sàng cho thấy mối liên hệ giữa SNP rs4149056 và độc tính trên cơ thể đối với simvastatin mạnh hơn đối với các loại thuốc khác trong nhóm. Alen C của rs4149056 gần đây đã

được chứng minh là ảnh hưởng nhất đến đối với sử dụng simvastatin.

Bảng 1 mô tả một số biến thể liên quan đến thuốc statin trong điều trị cá thể hóa rối loạn lipid máu.

Bảng 1. Các biến thể di truyền thường gặp liên quan đến chuyển hóa thuốc statin

Gen	Trình tự tham chiếu	Biến thể	Thuốc	Kiểu gen: Hậu quả
<i>SLC01B1</i>	rs4149056	c.521T>C (p.Val174Ala)	Simvastatin Rosuvastatin Pravastatin Cerivastatin	CC: nguy cơ cao bệnh cơ CT: nguy cơ trung bình bệnh cơ
	rs4149015	c.910G>A	Pravastatin Pitavastatin	AA: chuyển hóa chậm AG: chuyển hóa trung gian
<i>ABCG2</i>	rs2231142	c.421C>A (p.Gln141Lys)	Rosuvastatin	GG: chuyển hóa chậm GT: chuyển hóa trung gian
<i>HMGCR</i>	rs17238540	g.27506T>G (Intron)	Pravastatin	GG: chuyển hóa chậm GT: chuyển hóa trung gian
	rs3846662	g.23092A>G (Intron)	Simvastatin Pravastatin	GG và AG: chuyển hóa chậm do mất đoạn exon 13
<i>LDLR</i>	rs28941776	c.681C>G, D206E (FH1)	Simvastatin 40mg	Giảm cholesterol toàn phần
		c.1285G>A, V408M (FH2) p.C660X, D147H & 652delGGT	Fluvastatin 40mg	Giảm LDL-C, apoA, tăng HBL-C
<i>APOE</i>		Alen E2,3,4	Lovastatin 80mg	Chuyển hóa nhanh ở nam giới so với nữ giới
<i>LDLR</i> <i>SLC01B1</i> <i>ABCB11</i> <i>CYP3A5</i>	rs28941776 rs2287622	c.1646G>T c.521T>C; SLC01B1*5 & c.388A>G; SLC01B1*1B CYP3A5*3	Rosuvastatin 40mg & ezetimibe 10mg	Mất chức năng, giảm chuyển hóa, bệnh cơ

Hệ gen và thuốc không thuộc nhóm statin (non-statin)

Các thuốc không thuộc nhóm statin có thể kiểm soát hiệu quả lipid máu, thuốc được dùng đơn độc hoặc phối hợp, bao gồm thuốc ezetimibe, thuốc ức chế PCSK9, mipomersen và lomitapide. Các thuốc được khuyến cáo thay thế cho nhóm thuốc statin hạn chế biến chứng đau cơ do statin.

Gen *NPC1L1*, *SREBP-1c*, *HMGCR*, *ABCG5* và thuốc ezetimibe

Ezetimibe 10mg/ngày điều chỉnh sự hấp thu cholesterol ở ruột. Thuốc này nhằm mục tiêu giảm protein vận chuyển cholesterol trong ruột và gan là

protein Niemann-Pick C1-like được quy định tổng hợp bởi gen *NPC1L1* (7p13), protein liên kết điều hòa sterol-1 quy định tổng hợp bởi gen *SREBP-1c* (17p11.2). Người bệnh có biến thể các gen này làm giảm hấp thu cholesterol, hiệu quả thuốc càng tăng. Đa hình rs55837134 của gen *NPC1L1* và *HMGCR* làm giảm đáp ứng thuốc ezetimibe, tăng nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch. Gen *ABCG5* (2p21) quy định tổng hợp protein liên quan đến bài tiết cholesterol ở ruột, kiểu gen dị hợp tử biến thể c.203A>T; p.Ile68Asn đáp ứng tốt với ezetimibe và kháng statin. Các trường hợp tăng cholesterol có biến thể các gen dẫn đến đề kháng thuốc statin nên cân nhắc sử dụng thuốc ezetimibe.

Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzyme ở gan và ruột, enzyme uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase (UGT) và bài tiết qua nước tiểu (Hình 2)⁶. Cho đến nay, chưa có bằng chứng nào về ảnh hưởng của các biến thể di truyền đối với dược động học của thuốc này.

Kháng thể đơn dòng ức chế PCSK9

PCSK9 được quy định tổng hợp bởi gen *PCSK9* (1p32) là liên kết với LDLR, giảm hấp thu cholesterol máu. Các biến thể mất chức năng của gen có hiện tượng tăng đáp ứng với statin. Các biến thể tăng chức năng của gen lại dẫn đến giảm LDLR và kháng statin. Các kháng thể đơn dòng ức chế PCSK9 ức chế liên kết giữa PCSK9 với LDLR, tăng cường biểu hiện LDLR ở gan và giảm LDL-C. Các thuốc bao gồm: evolocumab, alirocumab được khuyến cáo sử dụng cho điều trị tăng cholesterol máu gia đình (FH) với liều phù hợp trong các trường hợp mang kiểu gen, kiểu hình tương ứng đồng hợp tử hay dị hợp tử gen *LDLR*. Trường hợp mang alen đột biến kiểu phức, kiểu hình HoFH (đồng hợp tử tăng cholesterol máu gia đình), cần phối hợp điều trị alirocumab với thuốc điều trị kinh điển. Trường hợp gen *LDLR* có các biến thể hay đột biến mất chức năng, LDLR âm tính, sử dụng thuốc evolocumab không hiệu quả. Biến thể c.1A>G của gen *LDLRAP1* làm giảm đáp ứng với thuốc evolocumab. Ngược lại, biến thể c.136C>T của gen lại làm tăng đáp ứng với thuốc. Biến thể tăng chức năng của gen *PCSK9* hoặc biến thể đồng thời trên cả 2 alen của gen *LDLR* sẽ không đáp ứng với cả kháng thể đơn dòng ức chế PCSK9 và thuốc truyền thống statin.

Thuốc inclisiran giảm mạnh và an toàn cholesterol các trường hợp FH nhẹ có mang đa hình các gen

LDLR, APOB, PCSK9 và LDLRAP1. Có biến thể gen *APOB* hay biến thể tăng chức năng của gen *PCSK9* sẽ tăng đáp ứng với thuốc điều trị.

Thuốc Mipomersen

Cá thể mang kiểu gen đồng hợp và dị hợp tử gen *LDLR* có sự khác biệt lớn trong sử dụng thuốc mipomersen. Trường hợp kiểu gen dị hợp tử, giảm 21% LDL-C, 25% lipoprotein và 22% ApoB. Trường hợp đồng hợp tử, thuốc làm giảm 42% LDL-C và 46% ApoB.

Gen MTP và thuốc Lomitapide

Gen *MTP* (4q23) tổng hợp protein MTP chuyển hóa VLDL tại gan và ruột. Đột biến mất chức năng của gen dẫn đến giảm nồng độ ApoB-48 và ApoB-100 trong huyết tương, chất này có tác dụng giảm cholesterol máu. Biến thể c.493G>T không giảm được lipid máu khi điều trị với atorvastatin. Thuốc Lomitapide điều trị nhằm mục tiêu MTP, liều 5-60mg/ngày là chất duy nhất ức chế MTP điều trị cho người bệnh có kiểu gen đồng hợp tử MTP. Tuy nhiên, biến thể gen *LDLR* và *CYP3A4* gây khiếm khuyết LDLR và *CYP3A4* sẽ gây giảm hiệu quả của thuốc.

Hệ gen thuốc của các liệu pháp hạ lipid mới

Thuốc Evicacumab: Đột biến mất chức năng của gen *ANGPTL3* (1p31.3) quy định tổng hợp protein angiopoietin-like protein 3 là chất ức chế enzyme lipoprotein lipase nội sinh ở gan dẫn đến giảm LDL-C, tăng HDL. Thuốc evicacumab là kháng thể đơn dòng mới ức chế ANGPTL3.

Thuốc ức chế CETP, một protein vận chuyển cholesteryl ester, tăng tích tụ cholesterol.

Thuốc acid bempedoic được phê duyệt thay thế cho người bệnh không đáp ứng statin.

Bảng 2. Các biến thể gen liên quan đến thuốc không thuộc nhóm statin (non-statin) và các liệu pháp thuốc hạ lipid mới ở người bệnh tăng cholesterol máu gia đình (FH)

Gen	Biến thể	Kiểu hình FH	Thuốc	Hiệu quả
Non-statin				
<i>LDLR</i>	LDLR khiếm khuyết và không có	HoFH	Evolocumab 140-420mg/2-4 tuần x 3 tháng	LDL-C giảm /khiếm khuyết Không giảm/ không có
<i>LDLR</i>	LDLR khiếm khuyết và không có	HoFH	Evolocumab 420 mg/ mỗi 4 tuần x 3 tháng	LDL-C giảm /khiếm khuyết

Gen	Biến thể	Kiểu hình FH	Thuốc	Hiệu quả
<i>PCSK9</i>	rs28942111 (S127R) rs28942112 (F216L)	HeFH	Statin liều tối đa + LLT & alirocumab 150mg/2 tuần x 78 tuần	LDL-C giảm /biến thể tăng chức năng
<i>LDLR</i> <i>LDLRAP1</i>	c.1646G>A c.432_433insA	HoFH	Simvastatin 40 mg, ezetimibe 10 mg, & lomitapide 5–60 mg	Lomitapide tác dụng tốt nhất
<i>LDLR</i>	LDLR khiếm khuyết và không có	HoFH	Mivastatin and evolocumab	LDL-C giảm /khiếm khuyết Không giảm/ không có
<i>APOB</i>	R3500Q (rs5742904)	HeFH	Atorvastatin 80 mg, ezetimibe 10 mg, lomitapide, & evolocumab 140 mg	Giảm LDL-C
<i>LDLRAP1</i>	c.136C>T	AR-FH	Atorvastatin 80 mg, ezetimibe 10 mg, lomitapide, & evolocumab 140mg	Giảm trong 37% trường hợp ó biến thể gen
<i>LDLR</i>	Hai alen mất chức năng	HoFH	LLTQ + Evolocumab 420 mg/4 tuần	Phụ thuộc biến thể
<i>LDLR</i>	c.2043C>A, p.Cys 681A	HeFH	Rosuvastatin, ezetimibe, & evolocumab 140 mg/2 tuần x 2 tháng, sau đó alirocumab 150 mg/ 2 tuần	Thứ tự hiệu quả: Alirocumab → evolocumab & LLT
<i>LDLR</i>	p.Thr434Arg	HoFH	LLTQ & lomitapide 20–40 mg	lomitapide
<i>LDLRAP1</i> <i>LDLR</i>	c.1A>G p.(Cys352Ser) & p.(Asn825Lys)	AR-FH	Atorvastatin, ezetimibe, & evolocumab	Evolocumab không đáp ứng khi có biến thể 2 gen
<i>LDLR PCSK9</i> <i>APOB</i>	p.(Trp87Gly), p.(Gln254Pro), & p.(Ala627Profs*38)	HoFH	LLTQ + evinacumab 250 mg	Evinacumab phụ thuộc biến thể của <i>LDLR</i>
<i>PCSK9</i> <i>LDLR</i>	c.137G>T, p.(Arg46Leu) c.902A>G, p.Asp301Gly	HoFH	LLTQ + Evolocumab 420 mg/ 4 tuần	Evolocumab khi biến thể gen PCSK9 mất chức năng
<i>LDLR</i>	p.Pro685Leu	HoFH	LLTQ & evolocumab 420 mg/4 tuần + lomitapide 5–60 mg	lomitapide
<i>LDLR</i>	Hai alen mất chức năng	HoFH	Atorvastatin 80 mg, ezetimibe 10 mg, lomitapide, & alirocumab 150 mg/2 tuần x 12 tuần	alirocumab
<i>LDLR</i>	c.2027delG, p.(G676Afs*33)	HoFH	Rosuvastatin 40 mg, ezetimibe 10 mg, evolocumab 420 mg/tháng, & lomitapide 5–40 mg	Lomitapide
Liệu pháp điều trị hạ lipid máu mới				
<i>LDLR APOB</i> <i>PCSK9</i>	LDLR thiếu hụt và khiếm khuyết	HeFH	LLTQ & anacetrapib 100 mg x 12 tháng	anacetrapib
<i>LDLR</i>	LDLR khiếm khuyết và không có	HoFH	Statins, ezetimibe, mipomersen, lomitapide, PCSK9 inhibitors, & gemcabene 300, 600 or 900 mg	Gemcabene giảm LDL-C không kiểm soát khi điều trị cùng LTT

Gen	Biến thể	Kiểu hình FH	Thuốc	Hiệu quả
<i>LDLR PCSK9</i> <i>APOB LDLRAP1</i>	Gây bệnh Tăng chức năng	HeFH	LLTQ & inclisiran 300 mg/3 tháng	inclisiran gây giảm LDL-C khi có biến thể gen <i>LDLR</i>
<i>LDLR APOB</i>	Gây bệnh	HeFH	LLTQ, evolocumab / alirocumab, & inclisiran	Ức chế PCSK9 ở các biến thể

Ghi chú: HeFH: dị hợp tử tăng cholesterol máu gia đình; HoFH: đồng hợp tử tăng cholesterol máu gia đình; LLTQ (lipid-lowering therapies) thuốc điều trị rối loạn lipid máu, bao gồm ezetimibe, fibrates, statins, lomitapide, ức chế PCSK9, bile acid sequestrants (cholestyramine và colestipol), niacin.

Hướng dẫn thực hành hệ gen thuốc

Nhiều nghiên cứu đã đưa ra bằng chứng cho thấy dược động học và tác dụng của thuốc khác nhau ở mỗi cá thể. Hướng dẫn ứng dụng hệ gen thuốc trong điều trị cần thiết trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Các hướng dẫn thực hành hệ gen thuốc được phát triển bởi các tổ chức của Mỹ, Hà Lan, Pháp, Canada, như: DPWG (Nhóm làm việc về hệ gen dược lý ở Hà Lan - www.knmp.nl), CPIC (Triển khai di truyền dược lý lâm sàng của Mỹ - <https://cpicpgx.org/guidelines>), RNPx (Pháp), (CPNDS (Canada) đã và đang phát triển trong hơn một thập kỷ nay, Khuyến cáo nên sẵn có tại thời điểm kê đơn và cấp phát thuốc cho người bệnh. Các thông tin về thuốc gen như là SmPC (Tóm tắt các đặc tính của thuốc) phê duyệt bởi Cơ quan Y tế Châu Âu hoặc thuốc dán nhãn của Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ. Hàng năm các thuốc có SmPC hay dán nhãn FDA đều tăng lên. Các thông tin về thuốc gen/ di truyền dược lý có thể được tra cứu trên trang web PharmGKB, (www.pharmgkb.org) cũng như của DPWG (www.knmp.nl) hay CPIC (<https://cpicpgx.org/guidelines>), là những công cụ tra cứu mở về hệ gen thuốc.

Hướng dẫn của CPIC (Mỹ)

Các hướng dẫn của CPIC được xác nhận của của các tổ chức và hiệp hội sau: Hiệp hội bệnh học phân tử (AMP), Hiệp hội Dược lý lâm sàng và Điều trị Hoa Kỳ (ASCPT), Hiệp hội hệ thống Y Hoa Kỳ (ASHP). Theo đó, CPIC có hệ thống phân loại 3 mức độ liên kết kiểu gen và kiểu hình là cao, trung bình và thấp. Các khuyến

cáo điều trị của CPIC dựa trên các bằng chứng từ sự kết hợp giữa dữ liệu lâm sàng và chức năng tiền lâm sàng, cũng như dựa trên một số hướng dẫn đồng thuận về bệnh lý. Một số bằng chứng hỗ trợ cho các khuyến cáo điều trị bao gồm: dữ liệu dược động học và dược lực học in vivo, hoạt tính enzyme in vitro của các mô biểu hiện protein dạng hoang dã hoặc protein có chứa biến thể, hoạt tính enzyme in vitro từ các mô được phân lập từ các cá thể có các kiểu gen đã biết. Nhìn chung, các khuyến cáo điều trị được đơn giản hóa để cho phép các bác sĩ lâm sàng giải thích nhanh chóng về tác dụng thuốc gen. Các khuyến cáo điều trị được phân loại như sau:

Khuyến cáo “mạnh mẽ”: Bằng chứng có chất lượng cao và các tác dụng mong muốn rõ ràng vượt xa các tác dụng không mong muốn.

Khuyến cáo “trung bình”: Có sự cân bằng chặt chẽ hoặc không chắc chắn về việc liệu bằng chứng có chất lượng cao hay không và mong muốn rõ ràng vượt xa các tác động không mong muốn.

Khuyến cáo “tùy chọn”: Các tác dụng mong muốn của thuốc cân bằng chặt chẽ với các tác dụng không mong muốn hoặc bằng chứng yếu hoặc dựa trên phép ngoại suy.

Không có khuyến cáo: Chưa có đủ bằng chứng, độ tin cậy hoặc thỏa thuận để đưa ra khuyến cáo hướng dẫn thực hành lâm sàng tại thời điểm này.

Hướng dẫn của DPWG (Hà Lan)

DPWG sử dụng thang điểm để chấm mức độ bằng chứng và tác động lâm sàng được áp dụng cho tất cả các loại thuốc và cơ sở dữ liệu được tích hợp trong kê đơn và cấp phát thuốc trong phần mềm. Hệ thống tính điểm theo thang điểm năm được sử dụng cho mức độ bằng chứng (0–4) và thang điểm bảy (AA#–F) được sử dụng cho mức độ phù hợp hoặc tác động lâm sàng.

Các tiêu chí cho điểm số này như sau căn cứ theo hiệu quả lâm sàng, cấp độ bằng chứng, kiểu gen, và thông tin gen thuốc trong SmPC. Tổng số điểm của hệ gen thuốc được phiên giải thành ba cấp độ trong thực hành lâm sàng: có thể có lợi, có lợi và thiết yếu.

Hướng dẫn của CPNDS (Canada)

CPNDS sử dụng hai sơ đồ phân loại để chấm điểm. Sơ đồ phân loại cho tổng số bằng chứng được dựa trên chỉ tiêu chất lượng của Quy trình hướng dẫn nghiên cứu đánh giá (AGREE) và bao gồm bốn cấp độ (+ đến +++) thay đổi từ cấp thấp nhất +, nghĩa là “Không nhất quán hoặc không đủ số lượng/chất lượng, không khuyến cáo”, đến mức cao nhất +++, nghĩa là “Nhất quán, có thể khái quát hóa”. Sơ đồ phân loại thực hành lâm sàng khuyến cáo điều trị theo kiểu gen, có ba cấp độ A: mạnh, B: trung bình và C: tùy chọn.

Hướng dẫn của Réseau - RNPGx (Pháp)

Trọng tâm và mục tiêu của RNPGx khác với các tổ chức trên và tập trung vào xét nghiệm di truyền được lý. Trước tiên về bằng chứng chức năng của một biến thể của gen thuốc theo 3 cấp độ: đã được chứng minh, có thể xảy ra, hoặc tiềm năng. Chỉ các biến thể với chức năng đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra mới được xét nghiệm để đánh giá tác dụng của thuốc.

Hệ gen thuốc và phản ứng có hại của thuốc

Hệ gen thuốc cho phép các nhà nghiên cứu đánh giá vai trò của các biến thể các gen quan trọng liên quan đến dược động học và miễn dịch. Điều này làm sáng tỏ vai trò chức năng của các biến thể và giúp điều chỉnh liệu pháp điều trị hiệu quả. Nhiều biến thể di truyền liên quan đến phản ứng có hại của thuốc (ADRs) hiện được khuyến cáo trong các hướng dẫn thực hành lâm sàng và bởi các cơ quan quản lý trên toàn thế giới để giảm nguy cơ bệnh nhân bị ADR (PharmGKB, 2022).

Các xem xét lâm sàng khác trong sử dụng hệ gen thuốc

Đôi khi kiểu gen có thể không hữu ích trong việc sử dụng thuốc. Mặc dù hệ gen thuốc là một cân nhắc quan trọng khi kê đơn nhiều loại thuốc, nhưng cũng cần chú ý tới các đặc điểm lâm sàng của người bệnh khi kê đơn. Thí dụ tương tác thuốc có thể làm thay đổi

đáng kể hoạt động của enzym, chức năng gan, thận, bảo hiểm chi trả cho điều trị...

Các thách thức đối với thử nghiệm và xét nghiệm hệ gen thuốc

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng để chứng minh hiệu quả của thuốc liên quan đến hệ gen khó thực hiện, đặc biệt các biến thể hiếm đòi hỏi cỡ mẫu lớn, hoặc các biến thể ít phổ biến ở các nhóm dân tộc/chủng tộc. Trong một số trường hợp, các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng không thể được thực hiện vì không phù hợp với đạo đức y sinh.

Chi phí xét nghiệm hệ gen thuốc có thể là một rào cản quan trọng đối với việc thực hiện do khả năng chi trả hạn chế. Một số tổ chức ở Mỹ chi trả điều trị cho người bệnh lo ngại về sự không chắc chắn giá trị của hệ gen thuốc. Đặc biệt, họ chỉ ra rằng nhiều loại thuốc gốc giá rẻ thường có sẵn mà bệnh nhân có thể được kê đơn trước khi dùng đến một loại thuốc mới yêu cầu phân tích kiểu gen trước khi sử dụng nó một cách an toàn. Nhưng nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng xét nghiệm hệ gen thuốc không chỉ mang lại lợi ích cho người bệnh mà còn có thể tiết kiệm chi phí trong thời gian dài. Thí dụ, Borse và cộng sự đã so sánh 3 chiến lược điều trị: clopidogrel, prasugrel và kê đơn theo hướng dẫn bằng xét nghiệm kiểu gen *CYP2C19*. Người bệnh có thể tránh được 658 biến cố tim mạch hoặc chảy máu nghiêm trọng trong 30 ngày bằng liệu pháp hướng dẫn xét nghiệm kiểu gen *CYP2C19* trên 10.000 bệnh nhân được điều trị. Liệu pháp có hướng dẫn cũng giúp tiết kiệm được 50.308 đô la trong 1 năm cho mỗi người bệnh so với hai còn lại. Trong một mô hình điều trị dự phòng bằng voriconazole theo kiểu gen *CYP2C19* ở những người bệnh được chẩn đoán mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, Mason và cộng sự đã dự đoán mức tiết kiệm chi phí khiêm tốn cho mỗi bệnh nhân, đồng thời giảm tỷ lệ nhiễm nấm và rút ngắn thời gian nằm viện trung bình.

FDA đã khuyến cáo không nên sử dụng kết quả xét nghiệm hệ gen trực tiếp cho người bệnh để hướng dẫn điều trị và cần có xét nghiệm lâm sàng độc lập để xác nhận kết quả trước khi đưa ra quyết định

điều trị. Các bác sĩ lâm sàng cần tư vấn và thảo luận với người bệnh về xét nghiệm hệ gen thuốc, và xác định xét nghiệm cũng như nguồn lực cần phải sẵn sàng. Các cơ sở dữ liệu tham khảo như: CPIC, PharmGKB và Viện Y tế Quốc gia Mỹ.

KẾT LUẬN

Pharmacogenomics, pharmacogenetics (PGx) đang phát triển nhanh chóng, là một chuyên ngành lâm sàng, đang được áp dụng bên giường bệnh để tăng cường chăm sóc người bệnh điều trị bằng nhiều loại thuốc. Khi chăm sóc sức khỏe tập trung vào chăm sóc dựa trên giá trị, việc chăm sóc người bệnh dựa trên cá thể hóa thì PGx sẽ được quan tâm nhiều hơn bởi mục tiêu trong điều trị người bệnh là giảm thiểu rủi ro các tác dụng phụ của thuốc và tăng sự hài lòng của người bệnh thông qua thực hành y học cá thể hóa.

Trong điều trị rối loạn lipid máu, thuốc statin được lựa chọn đầu tiên, tiếp đó là nhóm thuốc không thuộc statin. Hiện nay liệu pháp điều trị mới cho hạ lipid máu đã và đang được phát triển. Các gen thuốc điều trị rối loạn lipid máu thường gặp là *ABCG2*, *CYP3A4*, *HMGCR*, *LDLR*, *SLCO1B1*... Các biến thể gen gây giảm chức năng, mất chức năng hoặc tăng chức năng ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc, vận chuyển các chất liên quan đến chuyển hóa thuốc, đây là căn cứ để lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều thuốc phù hợp trong điều trị. FDA khuyến cáo thực hành hệ gen thuốc trong điều trị, thông tin tra cứu về hệ gen thuốc được tham khảo trực tuyến tại cơ sở dữ liệu PharmGKB và theo hướng dẫn thực hành của một số tổ chức hiệp hội thế giới về hệ gen thuốc như CPIC (Mỹ), DPWG (Hà Lan)...

Mặc dù chúng ta mới chỉ bắt đầu quá trình sử dụng dữ liệu từ hệ gen và các xét nghiệm di truyền để cá thể hóa liệu pháp điều trị bằng thuốc. Hy vọng rằng, trong thời gian không xa, việc điều trị của một cá thể người bệnh dựa vào hệ gen tiếp tục phát triển, hỗ trợ thầy thuốc lựa chọn đúng loại thuốc với đúng liều lượng cho đúng người bệnh, giảm tác động có hại của thuốc, đó là mục tiêu của dược lý di truyền và hệ gen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Najmeh Ahangari, Mohammad Doosti, Majid Ghayour Mobarhan, et al. Personalised medicine in hypercholesterolaemia: the role of pharmacogenetics in statin therapy. *Annals of Medicine*: 2020, 52:8, 462-70.
2. Nagham N. Hindi 1,†, Jamil Alenbawi 1,† and Georges Nemer. Pharmacogenomics Variability of Lipid-Lowering Therapies in Familial Hypercholesterolemia. 2021, 11, 877.
3. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: precision or indecision medicine? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(5):24.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1): 111-88.
5. Mitchell D, Guertin JR, Iliza AC, et al. Economic evaluation of a pharmacogenomics test for statin-induced myopathy in cardiovascular high-risk patients initiating a statin. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(1):95-105.
6. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, et al. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9:97-106.
7. Poduri A, Khullar M, Bahl A, et al. Common variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 genes as predictors of lipid-lowering response to atorvastatin therapy. *DNA and Cell Biology*. 2010;29(10): 629-37.
8. Tornio A, Vakkilainen J, Neuvonen M, et al. *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(8):382-87.
9. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med*. 2017;19(1):20-9.

10. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, et al. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics*. 2018;12(1):26.
11. Rubino, J.; MacDougall, D.E.; Sterling, L.R.; et al. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2021, 320, 122-28.
12. Kuehn, B.M. Evinacumab Approval Adds a New Option for Homozygous Familial Hypercholesterolemia with a Hefty Price Tag. *Circulation* 2021, 143, 2494-96.
13. Wang, L.; Muthuramu, I.; Somanathan, S.; et al. Developing a second-generation clinical candidate AAV vector for gene therapy of familial hypercholesterolemia. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021, 22, 1-10.
14. Reeskamp, L.F.; Kastelein, J.J.P.; Moriarty, et al. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2019, 280, 109-17.
15. Hopkins, P.N.; Krempf, M.; Bruckert, E., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of alirocumab in patients with familial hypercholesterolemia associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gain-of-function or apolipoprotein B loss-of-function mutations. *J. Clin. Lipidol.* 2019, 13, 970-78.
16. Brandts, J.; Dharmayat, K.I.; Vallejo-Vaz, A.J., et al. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021, 325, 46-56.
17. Hayat, M.; Kerr, R.; Bentley, A.R.; et al. Genetic associations between serum low LDL-cholesterol levels and variants in LDLR, APOB, PCSK9 and LDLRAP1 in African populations. *PLoS ONE* 2020, 15, e0229098, Correction in 2021, 16, e0249478.
18. Borges, J.B.; Oliveira, V.F.; Ferreira, G.M., et al. Genomics, epigenomics and pharmacogenomics of familial hypercholesterolemia (FHBGEP): A study protocol. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2021, 17, 1347-55.
19. Chahine, J.; Kreykes, S.; Van't Hof, J.R.; et al. Variable and Severe Phenotypic Expression of the "Lebanese Allele" in Two Sisters with Familial Hypercholesterolemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021, 17, 415-19.
20. Carr, D.F.; Francis, B.; Jorgensen, A.L.; et al. Genomewide Association Study of Statin-Induced Myopathy in Patients Recruited Using the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin. Pharm. Ther.* 2019, 106, 1353-61.
21. Mangravite, L.M.; Medina, M.W.; et al. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1485-92.