

## Dược lý di truyền học: Cơ sở di truyền, ứng dụng cơ bản và triển vọng

Pharmacogenetics: Genetical background, basic applications and prospects

Phan Thị Kim Chi<sup>a</sup>, Võ Trần Khánh Huyền<sup>a</sup>, Trần Thanh Việt<sup>b</sup>, Huỳnh Ngọc Thành<sup>c</sup>,  
Vũ Thị Thu Hằng<sup>d</sup>, Nguyễn Thành Trung<sup>a</sup>, Nguyễn Huy Thuận<sup>a,\*</sup>

Phan Thi Kim Chi, Vo Tran Khanh Huyen, Tran Thanh Viet, Huynh Ngoc Thanh,  
Vu Thi Thu Hang, Nguyen Thanh Trung, Nguyen Huy Thuan

<sup>a</sup>Trung tâm Sinh học Phân tử, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam  
Center for Molecular Biology, Duy Tan University, Da Nang, Vietnam

<sup>b</sup>Khoa Y, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

Department of Medicine, Duy Tan University, Da Nang, Vietnam

<sup>c</sup>Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

Department of Natural Science, Duy Tan University, Da Nang, Vietnam

<sup>d</sup>Bộ môn Sinh lý bệnh Miễn dịch, Đại học Y Dược Thái Nguyên, Việt Nam

Department of Pathophysiology and Immunology, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Vietnam

(Ngày nhận bài: 15/11/2019, ngày phản biện xong: 22/11/2019, ngày chấp nhận đăng: 30/12/2019)

### Tóm tắt

Dược lý di truyền học (pharmacogenetics) là một lĩnh vực khoa học nghiên cứu các vấn đề liên quan giữa dược lý học (pharmacology) và di truyền học (genetics) nhằm đạt được mục tiêu cuối cùng là “y học cá thể hóa” (personalised medicine). Dược lý di truyền học tập trung chủ yếu vào nghiên cứu các tác động của biến thể (biến dị) di truyền của mỗi cá thể đến hiệu quả thuốc điều trị, thông qua việc nhận biết sự biến đổi về mặt dược động học của thuốc như quá trình hấp thụ, phân phối, chuyển hóa và bài tiết hoặc thông qua sự điều tiết về mặt dược lực học, ví dụ như cải tiến mục tiêu tác động của thuốc hay làm rối loạn con đường tác động sinh học để thay đổi mức độ nhạy cảm của cơ thể đối với sự ảnh hưởng của thuốc về mặt dược động học. Bài viết này nhằm giới thiệu khái niệm cơ bản về dược lý di truyền học, một số ví dụ cụ thể cũng như triển vọng và thách thức của lĩnh vực nghiên cứu này.

*Từ khóa:* Dược lý di truyền học, dược lý học, đa hình gen.

### Abstract

Pharmacogenetics is the study of related issues between pharmacology and genetics in order to achieve the final goal of “personalised medicine”. Pharmacogenetics focuses mainly on studying the impacts of genetic variations of each individual on drug treatment effects through recognition of changes in drug pharmacokinetics, such as the absorption, distribution, metabolism and excretion of drug or through the regulation of pharmacodynamics, such as improving the drug-target interactions or disrupting the biological impact pathways in order to change the sensitivity level of the body on the pharmacokinetic drug effects. This report introduces the basic concept of pharmacogenetics, some specific examples as well as the prospects and challenges of this research field.

*Keywords:* Pharmacogenetics, pharmacology, gene polymorphism.

## 1. Khái niệm và cơ sở di truyền của dược lý di truyền học

Dược lý di truyền học là khoa học nghiên cứu ảnh hưởng của biến dị trong từng gen với đáp ứng thuốc bao gồm đa hình di truyền liên quan tới sự vận chuyển, chuyển hóa và thụ thể tương tác với thuốc. Đa hình đơn nucleotide (single nucleotide polymorphism, SNP) là sự thay thế một nucleotide trong cặp nucleotide bổ sung và rất thường gặp trong hiện tượng đa hình của hệ gen người (Hình 1). Đa số các biến thể di truyền này đều được tìm thấy trong các enzyme chuyển hóa thuốc, các thụ thể và các protein vận chuyển. Các SNP làm biến đổi cơ chế chuyển hóa thuốc, các quá trình sinh hóa hoặc thay đổi các liên kết protein gây ra bệnh (như bệnh xơ nang, bệnh thiếu máu, v.v) [1]. Do đó, khi nghiên cứu dược lý di truyền học sẽ phải quan tâm đến mối liên hệ giữa gen di truyền với các protein đóng vai trò cơ bản trong đáp ứng thuốc như protein tiếp nhận, vận chuyển và chuyển đổi. Ngoài ra, phải đặc biệt lưu ý đến các biến thể di truyền đa hình có ảnh hưởng đến tính hiệu quả và tính độc của thuốc như thế nào.

Cơ sở dữ liệu được hình thành khi nghiên cứu dược lý di truyền học thường bao gồm các bước như sau [2,3]:

i) Nghiên cứu gen quy định tính trạng cụ thể và protein được phiên mã có liên quan, là những yếu tố gây ra sự biến đổi trong giai đoạn chuyển hóa, vận chuyển, phân phối và đào thải thuốc ở cơ thể người (kể cả các chất hữu cơ nhỏ hay đại phân tử như peptide và oligonucleotide). Việc này có vai trò phát hiện ra các biến thể di truyền cá nhân trong khi tương tác thuốc. Ví dụ gen mã hóa cho protein cytochrome P4502D6 (CYP2D6) liên quan tới chuyển hóa codeine trong gan. Có hơn 100 loại biến thể CYP2D6 đã được phát hiện.

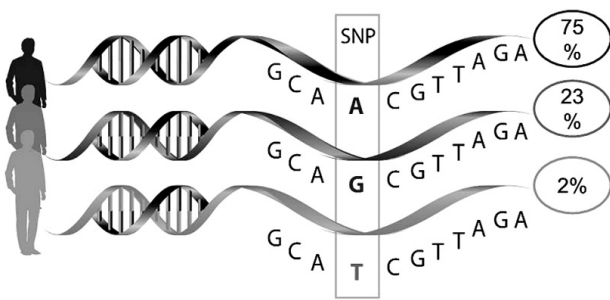
ii) Nghiên cứu di truyền học hệ thống như phân tích phả hệ, phân tích cặp sib (sib pair), sự

liên kết của các allen và sử dụng kỹ thuật sàng lọc hệ gen để có thể xác định được gen chịu trách nhiệm thể hiện sự sai khác trong đáp ứng thuốc (dựa trên kiểu hình).

iii) Phát triển và đánh giá hiệu lực thuốc trong điều kiện *in-vivo* và *in-vitro*.

Dược lý hệ gen học (pharmacogenomics) là khoa học nghiên cứu về sự thay đổi trong đáp ứng thuốc liên quan tới các khác biệt về di truyền giữa các cá thể. Đây là một ngành tương đối mới kết hợp giữa dược học (pharmacology, khoa học về phương thức tác động của thuốc điều trị) với hệ gen học (genomics, nghiên cứu hệ gen và chức năng của nó) để phát triển phương pháp trị liệu với liều lượng hiệu quả và an toàn cho người bệnh.

Thuật ngữ dược lý hệ gen được giới thiệu vào cuối những năm 1990 ngay trước khi toàn bộ trình tự của hệ gen người được giải mã và người ta biết rằng có rất nhiều gen là đa hình. Tính đa hình gen là các biến thể khác nhau của trình tự DNA giữa các cá thể. Trên phương diện di truyền học, đa hình được định nghĩa là sự tồn tại của một gen với nhiều dạng biến thể có tần số  $\geq 1\%$  trong quần thể. Nếu tần số  $\leq 1\%$  thì biến thể này được coi là đột biến. Cho tới nay, hơn 14 triệu SNP đã được phát hiện mặc dù hầu hết chức năng của chúng vẫn còn chưa được khám phá. Ngoài sự thay thế một nucleotide trong cặp bổ sung còn có các kiểu biến thể DNA khác, bao gồm chèn, xóa và sự thay đổi trong số lượng bản sao của gen hoặc vùng DNA. Người ta biết rằng sự khác nhau giữa các cá thể ở trạng thái *ngoại di truyền* của hệ gen (ví dụ như methyl hóa hoặc cải biến histone) cũng góp phần tạo ra những khác biệt trong phản ứng với thuốc thông qua sự điều khiển biểu hiện gen. Mặc dù đã được nghiên cứu nhiều tuy nhiên vai trò của hầu hết các biến thể DNA trong dược động lực học thuốc, hiệu quả và độc tính vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn [4,5].



Hình 1. Đa hình đơn nucleotide của một gen trong đó trình tự các biến thể gen chỉ khác nhau một nucleotide theo thứ tự là A, G và T với xác suất bất gặp trong quần thể lần lượt là 75, 23 và 2% (từ trên xuống dưới)

## 2. Lịch sử phát triển Dược lý di truyền học

Vào năm 510 trước Công nguyên, Pythagoras đã ghi chép lại rằng một số người ăn đậu tằm (đậu fava) bị thiếu máu dẫn đến tử vong nhưng một số người khác lại không mắc triệu chứng này. Sau này, người ta phát hiện ra nguyên nhân là do sự thiếu hụt có tính di truyền của glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) - enzyme chuyển hóa để giải độc, cho nên bị ảnh hưởng [3].

Năm 1909, khi nghiên cứu trên loài đậu *Phaseolus vulgaris* được sĩ người Đan Mạch Wilhelm Johannsen đã nêu ra thuật ngữ kiểu gen, kiểu hình và phát hiện ra có kiểu gen liên quan với các chất hữu cơ dễ bay hơi, được xem là bằng chứng tiên phong về dược lý di truyền học. Một nhóm enzyme chuyển hóa thuốc của một nhóm loài nào đó đã hoạt động mạnh mẽ dưới sự biến đổi số lượng của thành phần gen di truyền [6]. Năm 1932, Snyder đã thực hiện nghiên cứu trên quy mô toàn cầu về sự thiếu hụt vị giác ở các dân tộc khác nhau và đưa ra kết luận kiểu hình thiếu hụt vị giác có đặc tính di truyền. Tần số mắc phải khác nhau ở người Mỹ da trắng (30%), người Mỹ da đen (2-23%), người Trung Quốc da vàng (6%) và người Eskimo (40%). Sau đó, sự khác biệt về mặt di truyền và sự thiếu hụt của các enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa rượu như aldehyde dehydrogenase và alcohol dehydrogenase cũng được phát hiện, giải thích cho vấn đề người Châu Á nhạy cảm với độc tính

của alcohol hơn so với người Châu Âu và Châu Mỹ [5].

Năm 1959, Friedrich Vogel là người đầu tiên đặt ra thuật ngữ “Dược lý di truyền học” (pharmacogenetics), dựa trên nghiên cứu quan trọng của Elliott Vesell và George Page. Hai nhà khoa học này đã phát hiện ra rằng cặp đôi song sinh khác trứng chịu tác động dược động học của thuốc antipyrine nhiều hơn so với cặp song sinh cùng trứng. Các nghiên cứu lâm sàng của dược lý di truyền học củng cố thêm khi chỉ ra rằng các loài khác biệt nhau về sự chuyển hóa thuốc kháng sinh isoniazid và có các tác dụng phụ viêm dây thần kinh ngoại vi được di truyền như tính trạng lặn. Nhiều thập kỷ sau đó, tính di truyền đa hình của sự chuyển hóa acetylisoniazid được chứng minh là do các biến đổi di truyền của gen mã hóa *N*-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gây ra. Trong khoảng thời gian 1960-1980, có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng khác phát hiện ra các kiểu biến đổi đơn nucleotide ảnh hưởng đến hiệu quả tác dụng của thuốc. *CYP2D6* là kiểu gen biến thể chuyển hóa thuốc đầu tiên được tách dòng và nghiên cứu vào năm 1987. Đến những năm 1990, cho dù điều kiện thực hiện lâm sàng còn chưa phát triển đầy đủ nhưng tiềm năng dược lý di truyền học ứng dụng trong lâm sàng được thể hiện rõ ở rất nhiều đoạn gen, bao gồm cả sự thiếu hụt di truyền thiopurine-methyltransferase và độc tính tạo máu từ mercaptopurine và azathioprine 15 [6]. Một số phát hiện khác được mô tả tóm tắt trong Bảng 1.

Năm 2000, mô hình hợp tác công tư (Public-private partnership) đã khám phá và xây dựng thành công bản đồ gen người đầu tiên. Sau đó nhóm nghiên cứu bản đồ SNP quốc tế (the international SNP map working group) đã công bố bản đồ trình tự biến thể gen người gồm 1,42 triệu SNP. Cho đến nay, ngày càng có nhiều nghiên cứu dược lý di truyền cho rằng hiệu quả tác dụng của thuốc còn bị ảnh hưởng bởi nhiều biến thể trong cùng một đoạn gen (điều này rất

hiếm) hoặc chịu tác động bởi các biến thể ở nhiều gen trong cùng một bệnh nhân. Dự án 100,000 genomes ở Anh và mạng lưới nghiên cứu dược lý học hệ gen thuộc viện Y học quốc gia Hoa Kỳ

là hai trong số nhiều đơn vị đã cố gắng liên tục để có thể tạo ra các điều kiện cho phép phát hiện gen và chẩn đoán bệnh từ hệ thống di truyền một cách dễ dàng hơn [6].

Bảng 1. Ảnh hưởng về mặt dược lý di truyền của một số loại thuốc điều trị với hiệu quả lâm sàng được ghi nhận

Thuốc	Dấu hiệu lâm sàng được ghi nhận	Gen liên quan	Cơ chế phân tử	Tài liệu tham khảo
Phenylthiourea (PTU)	Mất khả năng vị giác phenylthiourea	<i>TAS2R1</i> mã hóa cho tính trạng không cảm nhận mùi vị PTU	Mã hóa các SNPs ở thụ thể vị giác	[7]
Primaquine (kháng sốt rét)	Chứng thiếu máu có liên quan tới primaquine	<i>G6PD</i>	Thiếu hụt G6PD	[8]
Succinylcholine (giãn cơ)	Ngưng thở và liệt cơ kéo dài	Gen <i>BCHE</i> bị đột biến	Thiếu hụt pseudocholinesterase	[9]
Isoniazid (chống bệnh lao)	Bệnh thần kinh ngoại vi gây ra bởi isoniazid	<i>NAT2</i>	Biến thể <i>NAT2</i> suy giảm chức năng	[10]
Debrisoquine (hạ huyết áp)	Phản ứng bất lợi với debriquisone ở người trao đổi chất kém	<i>CYP2D6</i>	Biến thể <i>NAT2</i> suy giảm chức năng	[11]
Thiopurines	Tăng nguy cơ suy tủy ở người trao đổi chất kém	<i>TPMT</i>	Biến thể <i>NAT2</i> suy giảm chức năng	[12]

(Các gen *TAS2R1*: Mã hóa tổng hợp thụ thể vị giác, type 2, thành viên số 1; *G6PD*: Mã hóa tổng hợp glucose-6-phosphate dehydrogenase; *BCHE*: Mã hóa tổng hợp butyrylcholinesterase; *NAT2*: Mã hóa tổng hợp N-acetyltransferase 2; *CYP2D6*: Mã hóa tổng hợp cytochrome P450, họ 2, họ phụ D, polypeptide số 6; *TPMT*: Mã hóa tổng hợp thiopurine S-methyltransferase).

### 3. Một số ví dụ điển hình về nghiên cứu dược lý di truyền học

Cơ thể chúng ta sản sinh ra nhóm enzyme cholinesterase điều hòa hệ thần kinh hoạt động bình thường, trong đó có pseudocholinesterase (hay butyrylcholinesterase) có tác dụng vô hiệu hóa thuốc giãn cơ succinylcholine thường dùng trước khi phẫu thuật. Nhưng một vài cá nhân có nồng độ pseudocholinesterase trong cơ thể thấp sẽ gặp tác dụng kéo dài của thuốc, gây bệnh tê liệt cơ bắp và có thể dẫn đến ngưng thở kéo dài sau khi gây tê. Quan sát lâm sàng nhận thấy rằng sự thiếu hụt lượng pseudocholinesterase là do hệ di truyền có xuất hiện sự sai khác trong đoạn

gen quy định sản sinh pseudocholinesterase. Do đó, trước khi phẫu thuật trên những người có tiền sử gia đình bị tình trạng ngưng thở kéo dài, các y bác sĩ thường phải xét nghiệm hàm lượng pseudocholinesterase trước để tránh các nguy cơ bị biến chứng liên quan khi sử dụng thuốc succinylcholine [14].

Thống kê cho thấy có khoảng 6-33% người dùng thuốc aspirin bị các phản ứng phụ nhẹ như ợ nóng, buồn nôn, nôn, nóng rát trong dạ dày, v.v. và có một số trường hợp dẫn đến nguy cơ bị hen suyễn, viêm mũi hoặc nổi mề đay. Ngoài ra, các nhà khoa học khuyến cáo hạn chế sử dụng thuốc này cho trẻ em vì có khả năng cao mắc hội chứng Reye. Có rất nhiều nghiên cứu cơ chế giải thích nguyên nhân gây ra sự nhạy cảm của cơ thể với aspirin như sự biến đổi hệ miễn dịch, chuyển hóa eicosanoid bị thay đổi hay sự dư thừa cysteinyl leukotrienes. Các nhà nghiên cứu đã thực hiện khảo sát độc lập trên một số người Châu Âu và Hàn Quốc dựa trên cơ sở dược lý di truyền, xác định được allel đặc trưng gây phản ứng hen

suýt là HLA-DPB1\*0301 và nổi mề đay trên cơ thể có liên quan đến vị trí HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609-DPB1\*0201 trong hệ gen [15].

Codeine là một loại thuốc giảm đau. Đây là một tiền chất thuốc, sau khi đi vào cơ thể phải được chuyển hóa thành morphine thì mới có tác dụng. Nghiên cứu cho thấy enzyme cytochrome oxidase P450 (do gen *CYP2D6* mã hóa) tham gia chuyển hóa codeine trong gan thông qua phản ứng loại nhóm methyl. Tuy nhiên, những người bị thiếu hụt enzyme này thì khi sử dụng codein sẽ không có tác dụng. Ví dụ, khoảng 7% chủng người da trắng (Caucasians) là bị thiếu gen mã hóa enzyme này. Ngoài ra, trong cơ thể người các enzyme cytochrome oxidase P450 cũng là một nhóm lớn bao gồm khoảng 57 gen hoạt động khác nhau, thuộc 17 họ, trong đó CYP1, CYP2 và CYP3 liên quan chủ yếu tới trao đổi chất thuốc. Đặc biệt người ta cũng chỉ ra các enzyme CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 và CYP3A4 chịu trách nhiệm trao đổi chất hầu hết các loại thuốc quan trọng trong điều trị lâm sàng. Do đó các triển vọng của việc xét nghiệm dược lý di truyền học cho phép bác sỹ lâm sàng tiên lượng mức độ phản ứng của bệnh nhân với morphine [16].

Các loại thuốc thiopurine bao gồm 6-mercaptopurine và tiền chất azathiopurine thường được sử dụng trong điều trị ung thư và viêm tủy xương. Trong cơ thể, thiopurines bị chuyển hóa thành dạng hoạt động và do đó có tác dụng lên tế bào ung thư hoặc làm giảm phản ứng miễn dịch. Tuy nhiên, các mức độ tác dụng này lại phụ thuộc vào sự hoạt động của enzyme có tên thiopurine S-methyltransferase (TPMT). Enzyme này điều chỉnh nồng độ các sản phẩm chuyển hóa của thiopurine không quá cao, bằng cách chuyển hóa chúng sang dạng không hoạt động, từ đó ngăn chặn sự gây độc tủy xương (còn gọi là ức chế tủy). Có hai loại biến thể gen *TPMT* trong cơ thể được di truyền đồng trội (co-dominant), trong đó, một loại cho hoạt tính enzyme cao, loại

kia cho hoạt tính enzyme thấp. Bởi vì, mỗi người có hai bản sao của cùng một gen nên có ba khả năng xảy ra là:

i) Người thừa kế hai bản sao của gen đều mã hóa cho loại enzyme có hoạt tính thấp (chiếm khoảng 0,3% dân số). Những người này sẽ bị rủi ro bởi hiện tượng ức chế tùy khi điều trị bằng thiopurine với xác suất khoảng 1/300. Vì vậy, họ nên sử dụng thuốc với liều lượng rất thấp hoặc tốt nhất không dùng thuốc.

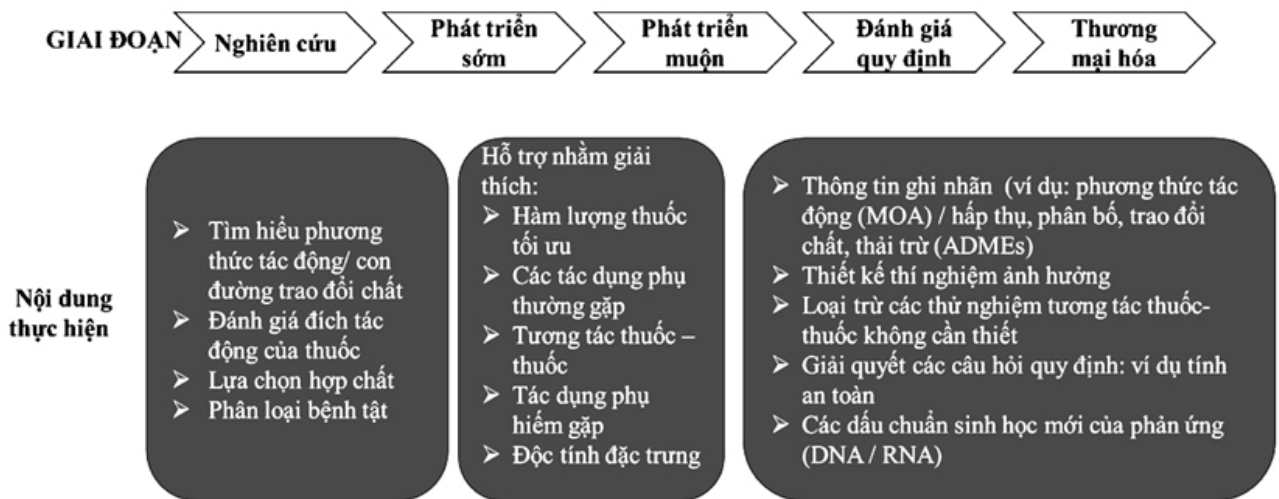
ii) Người thừa kế một bản sao quy định hoạt tính enzyme thấp và một bản sao quy định hoạt tính enzyme cao (chiếm khoảng 11% dân số) thì có hoạt tính enzyme ở mức độ trung bình. Những người này nên sử dụng thuốc với liều lượng thấp.

iii) Nhóm người cuối cùng có chứa cả hai bản sao mã hóa cho enzyme có hoạt tính cao (chiếm khoảng 89% dân số) thì sử dụng thuốc với liều lượng bình thường.

Do đó, trong điều trị lâm sàng người ta phải làm xét nghiệm dược lý di truyền học cho bệnh nhân trước khi cho sử dụng thiopurine để đảm bảo sử dụng thuốc có hiệu quả. Với bệnh nhân có hai bản sao quy định hoạt tính enzyme thấp thì dùng loại thuốc khác thay thế để ngừa phản ứng có hại của thuốc. Hơn nữa, với người mang gen dạng dị hợp thì dùng làm căn cứ để tính đúng liều lượng [17].

#### 4. Các triển vọng ứng dụng của dược lý di truyền học

Dược lý di truyền học có các tiềm năng ứng dụng: (i) Cải thiện việc phát hiện ra các loại thuốc mới có tác dụng điều trị bệnh ở người, (ii) Cải thiện nguyên lý cho các thử nghiệm thuốc hiệu quả, (iii) Nhận biết liều lượng thuốc tối ưu, (iv) Cải thiện tính an toàn của thuốc và tìm hiểu các tác dụng phụ đặc biệt trong quá trình phát triển và hậu kiểm, (v) Cải thiện sự nhận diện các bệnh nhân sẽ nhận được ích lợi từ liệu pháp di truyền do đó tránh được các thử nghiệm vô ích. Những ứng dụng này được mô tả trong Hình 2.



Hình 2. Các giai đoạn trong nghiên cứu, phát triển và thương mại hóa dược phẩm tối ưu về mặt di truyền

Dược lý di truyền học có thể được áp dụng trong một vài lĩnh vực y học bao gồm kiểm soát cơn đau, các bệnh tim mạch, ung bướu và tâm thần. Ngoài ra, lĩnh vực này còn áp dụng với ngành pháp y; trong đó, dược lý di truyền học được sử dụng để xác định nguyên nhân tử vong liên quan tới thuốc khi người ta không tìm thấy bằng chứng thông qua khám nghiệm tử thi thông thường.

Trong điều trị ung thư, xét nghiệm dược lý di truyền học được sử dụng để nhận biết loại bệnh nhân nào thường có phản ứng với các loại thuốc chữa ung thư nhất định. Trong sức khỏe hành vi, xét nghiệm dược lý di truyền học cung cấp công cụ cho nhà vật lý trị liệu các lựa chọn liệu pháp phù hợp hơn và giảm thiểu tác dụng phụ. Dược lý di truyền học cũng được xem như một công cụ chẩn đoán đồng hành, có nghĩa là các xét nghiệm đi kèm với thuốc. Ví dụ, như xét nghiệm KRAS với cetuximab hay EGFR tiến hành với gefitinib.

Kit chẩn đoán kiểu gen của cá thể được phát triển với mục đích nhận diện các kiểu gen đặc biệt của bệnh nhân giúp xác định kiểu trao đổi chất đặc thù với thuốc. Do đó, kết quả thu được giúp bác sĩ xác định đơn thuốc hiệu quả nhất và giảm tối đa hiệu ứng phụ. Kit sử dụng kỹ thuật *micro array* của hãng Affymetrix (Genchip, Roche) để xác định 2 loại kiểu gen mã hóa cho enzyme CYP450 2D6 và 2C19 của bệnh nhân. Amplichip là test dược di truyền học đầu tiên

được FDA công nhận vào ngày 24 tháng 12 năm 2004 (Hình 3).



Hình 3. Amplichip được phát triển bởi hãng Roche từ năm 2004

## 5. Thách thức

Mặc dù các nguyên lý cơ bản của dược hệ gen học đã được các bác sĩ và nhà nghiên cứu sức khỏe chấp nhận song hãy còn tồn tại một số thách thức như sự tiếp nhận, thực hiện và tiêu chuẩn hóa nó. Một số giới hạn bao gồm: (i) Giới hạn của việc làm thế nào để áp dụng được các xét nghiệm vào thực hành và điều trị lâm sàng; (ii) Test thử nghiệm thiếu tính đồng bộ; (iii) Hiểu và truyền đạt các nghiên cứu dựa trên bằng chứng cụ thể; (iv) Các vấn đề liên quan tới đạo đức, luật pháp và xã hội [6,18].

## 6. Y học cá thể hóa

Nghiên cứu cơ bản và thực tiễn cho thấy y học mang tính chất cá thể hóa bởi vì tất cả chúng ta có cấu tạo cơ thể, trao đổi chất, sinh lý, sinh hóa đặc

trung và không ai giống nhau hoàn toàn. Do vậy, dù sống cùng trong một môi trường như nhau về khí hậu, thổ nhưỡng và nguồn lương thực thì người ta vẫn bị mắc các căn bệnh khác nhau. Do đó, khi sử dụng thuốc trong việc phòng và điều trị bệnh thì sẽ gây ra phản ứng khác nhau. Có người thì bị hiệu ứng phụ, có người thì không. Hiệu quả điều trị cũng rất khác nhau. Bởi vậy, y học cá thể hóa có mục tiêu là giúp cho cá nhân có thể sử dụng thuốc theo đúng liều lượng, chủng loại, đúng thời điểm, đúng chỉ định và đúng bệnh. Tính hiệu quả và an toàn của dược phẩm biến đổi mang tính đặc thù cá nhân là một thách thức to lớn trong thực hành lâm sàng, cải tiến thuốc và đặt ra quy chế sử dụng thuốc [15].

## 7. Kết luận

Dược lý di truyền học ngày càng có tầm quan trọng trong y học cộng đồng, chăm sóc sức khỏe về hướng phát triển các loại thuốc mới và cách điều trị thích hợp. Việc xác định các mục tiêu mới, sàng lọc các tác nhân mới gây ảnh hưởng xấu đến việc điều trị trước khi thử nghiệm lâm sàng và liên kết các yếu tố chữa trị với tính đặc thù cá nhân của bệnh nhân, thiết kế ra các phương pháp chữa bệnh tối ưu hóa hiệu quả của thuốc sẽ mang lại rất nhiều lợi ích cho các y, bác sĩ, bệnh nhân và cả ngành công nghiệp y dược. Đa số các công ty dược có được thành công nhờ vào các thành tựu phát triển thuốc mới theo cách tiếp cận “một liều lượng chung cho các bệnh nhân” nên sẽ mang tính bất bình đẳng lớn trong y học. Vì thực trạng hiện nay, thuốc được điều chế ra thường theo hướng lợi nhuận chủ yếu, điều trị theo nhóm số đông, nhóm dân số có đặc tính di truyền phổ biến và đặc biệt là ở các nước phát triển, cho nên rất bất lợi cho các thành phần còn lại. Do đó, hi vọng trong một tương lai không xa, có khả năng mỗi người sẽ được thiết lập một dữ liệu về hệ di truyền mang tính cá nhân vào trong hồ sơ y tế điện tử, điều này sẽ tạo thuận lợi dễ dàng hơn cho bác sĩ khi đưa ra phương hướng, kỹ thuật điều trị phù hợp nhất và sử dụng loại thuốc,

liều lượng đạt được hiệu quả cao nhất, giảm đi các phản ứng phụ, và biến chứng xấu cho từng bệnh nhân. Nhưng phương pháp này lại có nhược điểm đó chính là cần phải bảo mật thông tin di truyền cá nhân, nếu như các thông tin này bị tiết lộ sẽ có thể ảnh hưởng xấu đến đời sống và sức khỏe của cá nhân đó. Ngoài ra, ngay khi dự án giải mã hệ gen người kết thúc, chúng ta vẫn phải tiếp tục không ngừng trong việc thu thập thông tin xác định rõ các SNP và gen cũng như dữ liệu lâm sàng để hỗ trợ hiệu quả y tế và thông tin di truyền. Lĩnh vực nghiên cứu về dược lý học di truyền hãy còn mới mẻ, nhiều thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành và do đó phạm vi ứng dụng còn hạn chế. Tuy nhiên, trong tương lai, dược lý học di truyền sẽ cho phép phát triển các loại thuốc cải biến nhằm điều trị các bệnh nan y như tim mạch, Alzheimer, ung thư, HIV/AIDS và hen suyễn.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Wiecek SJ, Tsongalis GJ (2001) Pharmacogenomics: will it change the field of medicine? *Clin Chim Acta* 308(1-2):1-8.
- [2] Hoehe MR, Timmermann B, Lehrach H (2003) Human inter-individual DNA sequence variation in candidate genes, drug targets, the importance of haplotypes and pharmacogenomics. *Curr Pharm Biotechnol* 4(6):351-378.
- [3] Nebert DW (1999) Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 56(4):247-258.
- [4] Becquemont L (2009) Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. *Pharmacogenomics* 10(6):961-969.
- [5] Fujiwara Y, Minami H (2010) An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 11(3):391-406.
- [6] Relling MV, Evans WE (2015) Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526(7573):343-50.
- [7] Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna, D (2003) Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*, 299(5610):1221-1225.
- [8] Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS (1956) Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 124(3220): 484-485.

- [9] Kalow W (1956) Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 271:576–577.
- [10] Evans DAP, Manley KA, McKusick VA (1960) Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British medical journal* 2(5197):485.
- [11] Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster RRIS, Smith RL (1977) Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *The Lancet* 310(8038):584-586.
- [12] Weinshilboum RM, Sladek SL (1980) Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 32(5):651–662.
- [13] Pirmohamed M (2001) Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol* 52(4):345-347.
- [14] Maiorana A, Roach Jr RB (2003) Heterozygous pseudocholinesterase deficiency: A case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 61 (7):845–847.
- [15] Laing RE, Hess P, Shen Y, Wang J, Hu SX (2011) The role and impact of SNPs in pharmacogenomics and personalized medicine. *Curr Drug Metab* 12(5):460-486.
- [16] Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Löscher 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.
- [17] Wang L, Weinshilboum R (2006) Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene* 25(11):1629-38.
- [18] Ma Q, Lu AY (2011) Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev* 63(2):437-59.