

## Y Học Cá nhân hóa (Personalised medicine)

*Hoàng Thị Bích Ngọc*

### Nội dung

- Thế nào là Y học cá nhân hóa ?
- Cơ sở của y học cá nhân hóa
- Y học cá nhân hóa trong bệnh tiểu đường
- Y học cá nhân hóa trong bệnh tim mạch
- Y học cá nhân hóa trong ung thư

- Thuật ngữ "**y học cá nhân hóa**" thường được mô tả là "điều trị đúng bệnh nhân với đúng thuốc, đúng liều, vào đúng thời điểm."
- Nói rộng hơn, "**y học cá nhân hóa**" có thể được coi như là việc y tế chăm sóc phù hợp với các đặc điểm cá nhân, nhu cầu và sở thích của mỗi bệnh nhân trong tất cả các khâu bao gồm: phòng ngừa, chẩn đoán, điều trị và theo dõi.

### Y học cá nhân hóa là gì?

là mô hình

- **Chăm sóc sức khỏe, dự đoán tính nhạy cảm** với bệnh tật, **cải thiện** việc phát hiện bệnh, **ngăn chặn tiến triển** của bệnh → quyết định y tế
- Điều trị **phù hợp** cho **từng bệnh nhân** vào đúng **thời điểm** bằng cách sử dụng các :
  - Thử nghiệm y học cá nhân → chẩn đoán chính xác
  - Liệu pháp điều trị nhắm mục tiêu để:
- **Tối đa hóa hiệu quả** và
- **Giảm thiểu các phản ứng bất lợi.**

### Y Học cá nhân hóa

- Y học cá nhân hóa là một lĩnh vực trẻ nhưng tiến bộ nhanh chóng
- Trong tương lai các bác sĩ và nhân viên tư vấn di truyền:
  - Có thể phác thảo một chiến lược bảo trì sức khỏe suốt đời phù hợp với di truyền của mỗi người.
  - Có thể dự đoán sự nhạy cảm với bệnh tật để phòng ngừa, trì hoãn hoặc giảm thiểu bệnh bằng các loại thuốc được lựa chọn chính xác.
- Đạt tới cách điều trị đúng bệnh nhân với đúng thuốc, đúng liều, vào đúng thời điểm và tư vấn lối sống phù hợp

### Cơ sở của Y học cá nhân hóa

- Dữ liệu từ Dự án Bộ gen người,
- Các kỹ thuật di truyền

## Dữ liệu bộ gen người

Hệ gen là **kế hoạch chi tiết cho cơ thể mỗi người**, để mắc bệnh gì, phản ứng của cơ thể như thế nào với bệnh tật, với môi trường, với chuyển hóa thức ăn và cả với thuốc điều trị, đáp ứng hay không đáp ứng

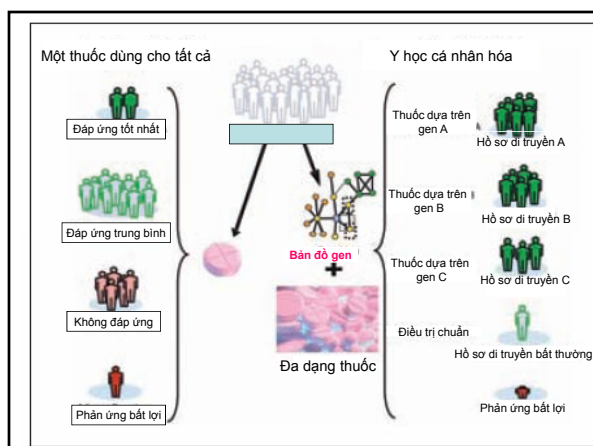
Năm 2003, thành công trong nghiên cứu Bộ gen người, có khoảng 3 tỷ cặp base, khoảng 22.000 – 23.000 gen, chỉ chiếm khoảng 2% bộ gen, phần còn lại là vùng không mã hóa, được cho là có tác dụng điều hòa các chức năng của gen...

- Đã xác định được gen đặc biệt gây ra một số bệnh,
- Nhiều bệnh là sự tương tác của nhiều gen
- Tuy nhiên các gen riêng lẻ và các yếu tố kiểm soát gen, sự tương tác giữa các gen.. vẫn đang được xác định

## Một số bệnh đã tìm thấy gen chịu trách nhiệm

Bệnh	Tỷ lệ	Gen tham gia
Ung thư vú , buồng trứng ( nhạy cảm)	~5% các loại ung thư	BRCA1, BRCA2
Hội chứng Lynch	5–10% các trường hợp ung thư ruột	MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, TGFBR2
Bệnh Huntington	1:20.000	Huntingtin
Bệnh Alzheimer (xuất hiện sớm)	1:2500	PS1, PS2, APP
Bệnh xơ cứng (Cystic fibrosis)	1:2500	CFTR
Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne	1:3500 trẻ em nam	Dystrophin

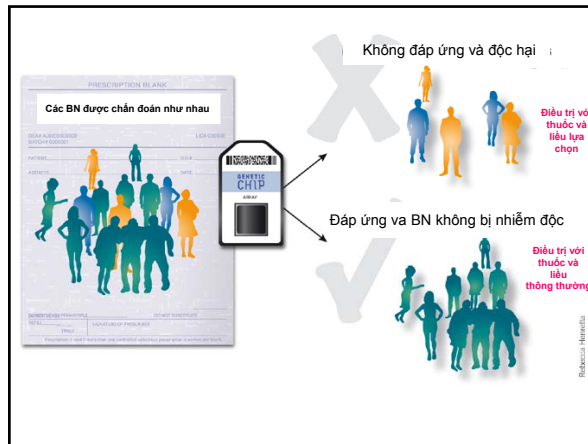
- ở VN: đã thành lập viện nghiên cứu hệ gen, trực thuộc viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
  - Một số nước: công ty kiểm tra DNA:
    - 23andMe và
    - Navigenics
- Cung cấp cho khách hàng những thông tin về bộ gen, các xét nghiệm cho phép khách hàng kiểm tra nguy cơ với các bệnh khác nhau.



## Các kỹ thuật di truyền

- Genetic carrier tests: xác định người mang gen đột biến (người có 1s gia đình có bệnh này) Bộ Y tế đang xem xét và quyết định sàng lọc miễn phí cho hai bệnh suy giáp bẩm sinh và thiếu men G6PD cho tất cả các trẻ sơ sinh trong cả nước
- Screening tests: XN sàng lọc phát hiện nguy cơ bệnh trong tương lai hoặc con cái (bệnh xơ nang, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne) TT Gen -protein ĐHYHN đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề này
- Predictive tests : xét nghiệm tiên đoán ( trên những người thừa hưởng đột biến di truyền: ung thư vú)
- Pre-symptomatic tests, xét nghiệm trước triệu chứng, ( với bệnh Huntington để điều trị ngăn chặn trước khi bệnh xảy ra )

- Diagnostic tests, sub-classify: XN chẩn đoán, phân tầng chi tiết, dưới nhóm...
  - dưới nhóm ung thư vú :ER (+); PR (+) điều trị bằng Hormon tăng trưởng HER2 điều trị bằng Trastuzumab
  - dưới nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ: đột biến xóa exon 19 hoặc thay thế 21(L858L) điều trị bằng Afanitif
- Pharmacogenetic tests: xác định biến đổi di truyền gây ra phản ứng với thuốc khác nhau.
- Pharmacogenomic : NC biến đổi di truyền liên quan đến sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể, qua đó tìm được tác dụng mới của các thuốc cũ, TD Metformin dùng điều trị ĐĐT typ 2 có tác dụng ngăn chặn ung thư



**Y học cá nhân hóa với bệnh tiểu đường**

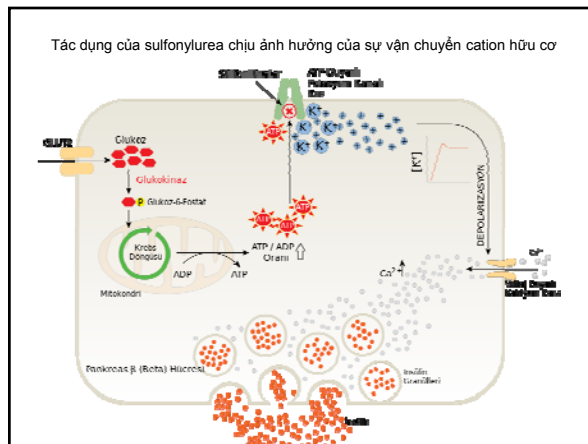
Là việc sử dụng các thông tin di truyền của người bệnh để đưa ra các chiến lược thích hợp để ngăn ngừa, phát hiện, xử lý hoặc theo dõi bệnh tiểu đường của BN

- Gồm 4 bước:**
1. Xác định gen và các chỉ dấu sinh học cho bệnh tiểu đường, bệnh béo phì (nguy cơ)
  2. Có kế hoạch ngăn chặn, phát hiện bệnh tiểu đường ở người có nguy cơ
  3. Lựa chọn phương pháp điều trị cá nhân: thuốc, liều lượng thuốc, chế độ ăn uống.
  4. Đo lường các chỉ dấu sinh học, theo dõi phản ứng để phòng ngừa và điều trị biến chứng

**Lợi ích và hạn chế của y học cá nhân hóa với bệnh tiểu đường**

**Lợi ích**

- Xác định các yếu tố nguy cơ thông qua dấu hiệu di truyền hoặc chỉ dấu sinh học
- Ngăn chặn bệnh tiểu đường trước khi bệnh xuất hiện
- Điều trị bệnh tiểu đường cụ thể cho từng cá nhân: TD sulfonylurea sẽ thất bại thứ phát ở những BN có đột biến gen E23K và KCNJ11 mã hóa kênh K/ATP
- Chăm sóc bệnh nhân ngăn chặn các biến chứng.

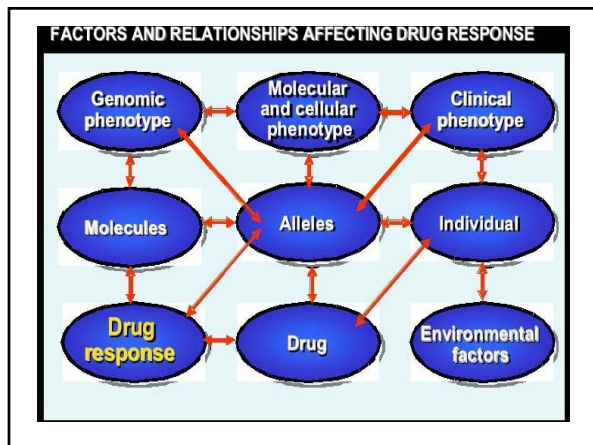


### Hạn chế:

- Phải qua một hệ thống phân tích tốn kém
- Không chỉ có một gen mà là đa gen
- Phải có một cơ sở hạ tầng y tế
- Phải có một cơ sở hạ tầng giám sát quản lý để khỏi bị lạm dụng các thông tin di truyền của người dân

### • Các nghiên cứu hiện nay về Điều trị tiểu đường;

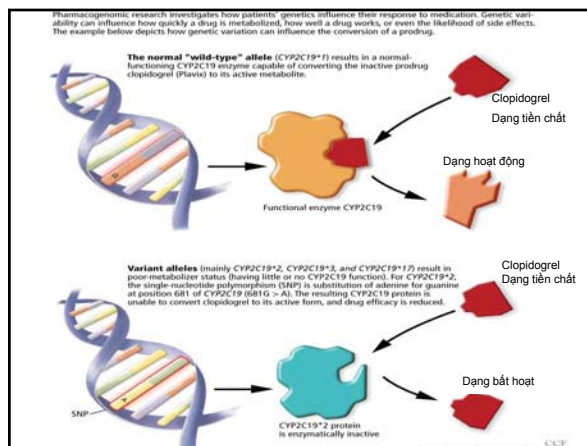
1. Dược: kiểm tra các tương tác gen với thuốc.
2. Đo lường các sản phẩm gen ( RNA)
3. Xác định các phản ứng trung gian di truyền đối với thức ăn
4. Nghiên cứu các chỉ dấu sinh học có thể dự đoán các typ tiểu đường.
5. Nghiên cứu hệ thống sinh học: Sự tương tác giữa biểu hiện gen (transcriptomics) với protein, sự chuyển hóa các chất trong tế bào và mô (metabolomics), và xác định tất cả các carbohydrat trong tế bào và mô ( glycomics)



### Y học cá nhân hóa với bệnh tim mạch

- Một số bệnh tim mạch đã tìm được các tổn thương di truyền, có ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc điều trị:
1. Hội chứng QT kéo dài (LQPS), bệnh dtr trội, NST thường, có 12 gen nhạy cảm khác nhau. Beta blocker có hiệu quả với LQTS 1, không hiệu quả với LQTS2 và 3
  2. Chống huyết khối trong CVD được dùng Warfarin và Clopidogrel

- Warfarin được chuyển hóa bởi CYP2C9 trong gan, SNP thay đổi → CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3 hoạt động kém → warfarin không được chuyển hóa → phải dùng liều thấp hơn để tránh tai biến chảy máu.
- Clopidogrel được hoạt hóa bởi CYP2C19, đột biến gen này → Clopidogrel không được hoạt hóa thành dạng hoạt động



Drugs that inhibit CYP2C19 (and therefore can reduce the effect of clopidogrel)

Chloramphenicol
Cimetidine (Tagamet)
Felbamate (Felbatol)
Fluoxetine (Prozac)
Fluvoxamine (Luvox)
Indomethacin (Indocin)
Ketoconazole (Nizoral)
Lansoprazole (Prevacid)
Modafinil (Provigil)
Omeprazole (Prilosec)
Oxcarbazepine (Trileptal)
Pantoprazole (Protonix)
Probencid (Benemid)

### Y học cá nhân hóa với ung thư.

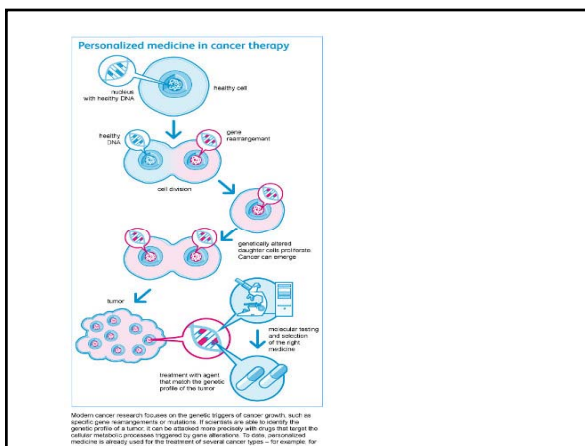
- Thế kỷ trước; Phân loại k theo nguồn gốc  
 Điều trị : Cytotoxic (độc TB phát triển nhanh :  
 nhiễm mạc dạ dày ruột → nôn tiêu chảy  
 tủy xương → HC, BC giảm  
 nang lông V rụng tóc
- Hiện nay: Y học cá thể hóa mang lại nhiều lợi ích trong điều trị ung thư  
 - Kiểm tra di truyền: XN phát hiện các đột biến liên quan đến khối u

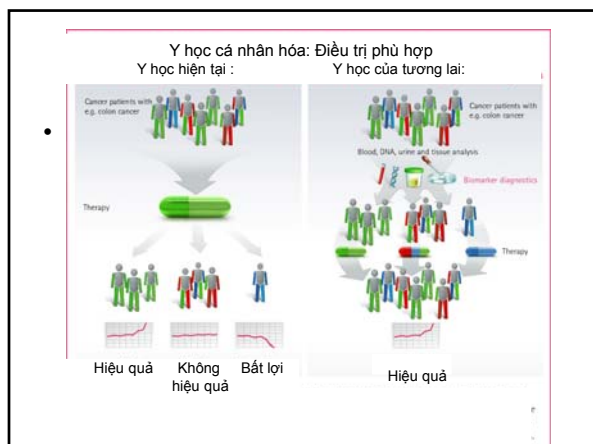
Hội chứng	Gen liên quan	Loại khối u
Ung thư vú/buồng trứng gia đình	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Ung thư vú, ung thư buồng trứng
Bệnh polyp tuyến gia đình	<i>APC</i>	Ung thư đại trực tràng, u xương
U nguyên bào võng mạc gia đình	<i>RB1</i>	U nguyên bào võng mạc, U xương
Hội chứng Lynch	<i>hMLH1,</i>	ung thư đại trực tràng
Hội chứng Li Fraumeni	<i>P53, hCHK2</i>	Sarcoma mô mềm, ung thư vú, u não, leukemia
Thiếu máu Fanconi	<i>FACC, FACA</i>	Leukemia cấp dòng tủy
Ung thư thận gia đình	<i>MET</i>	Ung thư thận, các ung thư khác



- Chẩn đoán phân tầng dưới nhóm:

- ung thư vú :
  - ER (+); PR (+) Điều trị Tamoxifen
  - Her 2(+) Trastuzumab
- Ung thư phổi không tế bào nhỏ:
  - EGFR (+) Điều trị bằng Erlotinib, Gefinitif ngay ở gđ đầu
  - đột biến xóa exon 19 hoặc thay thế 21(L858L) điều trị bằng Afanitif
  - KRAS (+) đáp ứng kém với Erlotinib, Gefinitif





## Kết luận

Lợi thế cụ thể mà y học cá nhân đem lại cho bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng bao gồm:

- Các quyết định y tế dựa trên nhiều thông tin hơn
- Đạt được kết quả mong muốn cao hơn nhờ điều trị hướng đích
- Giảm khả năng tác dụng phụ tiêu cực
- Can thiệp bệnh sớm hơn
- Tập trung vào công tác phòng chống và dự đoán của bệnh chứ không phải là phản ứng với bệnh.
- Chi phí chăm sóc sức khỏe giảm

## Hạn chế

- Thử nghiệm di truyền → lo sợ về phân biệt đối xử: bảo hiểm y tế, sử dụng lao động ...

( ở Mỹ luật ký thị thông tin di truyền đã được ký bởi tổng thống George W. Bush 2008 )

- Chi phí XN chẩn đoán và các loại thuốc cá nhân sẽ tăng ( khó khăn cho bảo hiểm y tế )

## Tương lai

- Y học cá nhân có nghĩa là một ngày, các bác sĩ và nhân viên tư vấn di truyền sẽ có thể phác thảo một chiến lược bảo trì sức khỏe suốt đời phù hợp với hiến pháp di truyền độc đáo của một người. Nó sẽ có thể dự đoán nhạy cảm với bệnh tật và phòng ngừa, trì hoãn hoặc giảm thiểu những bệnh bằng các loại thuốc được lựa chọn chính xác, phương pháp điều trị và tư vấn điều chỉnh lối sống .