

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH GEN *UGT1A1**28 LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁP ỨNG THUỐC IRINOTECAN Ở NGƯỜI KINH VIỆT NAM

Nguyễn Hải Hà^{1,2}, Nguyễn Thị Thanh Hoa¹, Vũ Bình Giang³, Vũ Phương Nhung¹, Hoàng Thị Thu Yến⁴, Nguyễn Đăng Tôn^{1,2}, Bạch Thị Như Quỳnh³, ✉

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

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

⁴Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: nhuquynha@gmail.com

Ngày nhận bài : 21.01.2020

Ngày nhận đăng : 27.3.2020

TÓM TẮT

Irinotecan là một loại thuốc thường được sử dụng để điều trị ung thư. Carboxylesterase chuyển hóa irinotecan thành SN-38, một chất với độc tính tế bào cao gấp 100 lần so với hợp chất gốc. SN-38 bị bất hoạt bởi glucuronidation trong gan thành glucuronidation SN-38 dạng không hoạt động. *UGT1A1* là enzyme chính chịu trách nhiệm cho việc bài tiết glucuronidation SN-38. Giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy là độc tính giới hạn của liệu thuốc. Biến thể gen *UGT1A1**28 được cho rằng làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và có liên quan mật thiết đến nguy cơ bị tiêu chảy nghiêm trọng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự trực tiếp đoạn promoter gen *UGT1A1* để xác định tần số kiểu gen và tần số allele biến thể *UGT1A1**28 trên 95 người Kinh khỏe mạnh. Kết quả cho thấy, biến thể *UGT1A1**28 có trong kiểu gen dị hợp và đồng hợp với tần số tương ứng là 14,74% và 1,05%. Tần số allele của biến thể *UGT1A1**28 là 8,421% là nhỏ so với allele kiểu dại *1 (91,579%). Dữ liệu thu được của nghiên cứu góp phần đưa ra giải pháp điều trị hiệu quả bệnh ung thư có sử dụng thuốc irinotecan.

Từ khóa: Irinotecan, UDP-glycosyltransferase, gen *UGT1A1*, *UGT1A1**28, *UGT1A1**1, *UGT1A1**1/*28, *UGT1A1**28/*28

MỞ ĐẦU

Trên thế giới, các nước tiên tiến đang hướng tới việc cá nhân hoá trong chăm sóc sức khoẻ cộng đồng. Vì vậy mà thuật ngữ “pharmacogenomics” (hệ gen dược lý) đang ngày càng trở nên phổ biến hơn. Pharmacogenomics bao gồm việc tìm hiểu sự khác biệt trong bộ gen mỗi người và ảnh hưởng của những biến đổi di truyền đến tác dụng của thuốc, nhằm nâng cao an toàn và cải thiện hiệu quả điều trị (Daly, 2017). Mỗi người trong chúng ta đều sở hữu một bộ gen riêng biệt không giống bất kì ai. Bộ gen vẫn tương đối giống nhau ở mỗi

người chỉ khác ở phần trăm rất nhỏ các biến thể di truyền, được gọi là đa hình. Trong khi nhiều đa hình không làm thay đổi đáng kể chức năng gen thì số khác lại ảnh hưởng đến biểu hiện hoặc cấu trúc gen và cuối cùng là hoạt động của protein mã hóa, đây là những thông tin được quan tâm đặc biệt liên quan đến việc chẩn đoán và điều trị (Berger *et al.*, 2009). Những chẩn đoán và điều trị hiện tại thường dựa trên các yếu tố như tuổi tác, cân nặng, sinh hóa cơ thể và bệnh tật. Tuy nhiên những yếu tố này sẽ không ứng dụng được trên tất cả các bệnh nhân. Số lượng bệnh nhân cho đáp ứng có lợi của một loại thuốc nhất định rơi vào khoảng 25% đến 80% (Spear *et al.*,

2001). Đặc biệt có khoảng 6% số ca nhập viện có liên quan đến phản ứng bất lợi của thuốc (Pirmohamed *et al.*, 2004). Người ta ước tính rằng hơn 97% dân số thế giới mang ít nhất một biến thể trong một gen có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của thuốc bằng cách làm rối loạn các quá trình dược động học hoặc dược lực học trong cơ thể (Dunnenberger *et al.*, 2015).

Gen *UGT1A1* thuộc họ UGT1 có tên đầy đủ là UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A1 thuộc nhóm gen *UGT1A* (UDP Glucuronosyltransferase) đảm nhiệm chức năng mã hoá enzym UDP-glucuronosyltransferase 1-1 (*UGT1A1*). Gen *UGT1A1* nằm trên NST số 2, tại vị trí 2q37.1 với kích thước 13.052 base (GeneCards, 2020; HUGO Gene Nomenclature Committee, 2020; The National Center for Biotechnology Information, 2020; UniProt Knowledgebase, 2020). Hiện nay, có hơn 135 biến thể di truyền của *UGT1A1* đã được báo cáo trong các nghiên cứu (Pharmacogenomics Laboratory, 2005; Strassburg, 2008). Enzyme được mã hoá bởi gen *UGT1A1* có kích thước 533 acid amin và khối lượng phân tử 59591 Da (Dalton). *UGT1A1* có vai trò quan trọng trong việc chuyển hoá loại bỏ các chất độc hại ngoại sinh và nội sinh, được biết đến nhiều nhất với vai trò loại bỏ bilirubin - cơ chất nội sinh chính của nó (GeneCards, 2020; UniProt Knowledgebase, 2020). Sự không hoạt động hoặc các allele hoạt động/biểu hiện kém của *UGT1A1* có liên quan đến sự phát triển của chứng tăng bilirubin máu không liên hợp trong hội chứng Crigler-Najjer và hội chứng Gilbert. *UGT1A1* cũng quan trọng đối với sự kết hợp của nhiều estrogen bao gồm estrogen catechol, 17-estradiol, 2-hydroxyestron,.... Ngoài ra, các chất khác được biết đến như acetaminophen, belinostat, carvedilol, entacapone, ethinylestradiol, etoposide, fulvestrant, raloxifene, simvastatin, SN-38, chất chuyển hoá Warfarin. Trong đó, chất liên quan đặc biệt đến dược động học là SN-38 đã được chỉ ra trong nhiều nghiên cứu (Meech *et al.*, 2019).

Irinotecan là một dẫn xuất của camptothecin có tác dụng ức chế hoạt động của topoisomerase

I, ngăn chặn sự tổng hợp chuỗi DNA bằng cách liên kết với phức hợp I-DNA topoisomerase gây đứt gãy DNA sợi đôi và chết tế bào. Irinotecan là một loại thuốc thường được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tụy, ung thư đại tràng, ung thư phổi... nó có thể dùng đơn độc hoặc trong liệu pháp phối hợp (Drugbank, 2019). Carboxylesterase chuyển hóa irinotecan thành SN-38, một chất chuyển hóa với độc tính tế bào cao gấp 100 lần so với hợp chất gốc. SN-38 bị bất hoạt bởi glucuronidation trong gan thành glucuronidation SN-38 dạng không hoạt động và bài tiết vào tá tràng. *UGT1A1* là enzyme chính chịu trách nhiệm cho việc bài tiết glucuronidation SN-38. Những tác dụng phụ hay gặp khi dùng irinotecan là giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy có thể đủ nghiêm trọng để giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có khoảng 7% bệnh nhân bị giảm bạch cầu nặng và sốt do điều trị irinotecan và chết vì những biến chứng này (Meech *et al.*, 2019). Các biến thể di truyền của protein liên quan đến chuyển hóa và vận chuyển irinotecan đã được xem xét trong việc phát triển độc tính của irinotecan. Cụ thể, các đa hình ảnh hưởng đến biểu hiện hoặc hoạt động của *UGT1A1* đang được nghiên cứu. Biến thể *UGT1A1*28* có liên quan đến độc tính của thuốc với khoảng 10% dân số Bắc Mỹ là đồng hợp tử về allele *28 tăng nguy cơ giảm bạch cầu sau khi tiêm irinotecan (Hall *et al.*, 1999). Tỷ lệ giảm bạch cầu nặng ở bệnh nhân đồng hợp tử *28 cao tới 36% và có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ nhập viện cao hơn (Office of Genomics and Precision Public Health, 2011; Shulman *et al.*, 2011; Etienne-Grimaldi *et al.*, 2015). Một allele biến thể khác, *UGT1A1*6*, phổ biến hơn ở dân số Châu Á cũng có thể là một yếu tố dự báo quan trọng về độc tính đối với sử dụng thuốc irinotecan ở dân cư Đông Bắc Á khi biến thể này cũng làm giảm hoạt động của enzyme *UGT1A1* (Zhang *et al.*, 2017). Biến thể rs11563250G đã được nghiên cứu cho thấy có nguy cơ thấp hơn gây ra giảm bạch cầu trung tính khi dùng irinotecan và những người mang biến thể này có thể dung nạp liều irinotecan cao hơn, đặc biệt khi có kiểu gen *UGT1A1*1/*1* (Chen *et al.*, 2015). Trong số các biến thể này, *UGT1A1*28* đã được coi là dấu hiệu dược lý dự đoán chính cho độc

tính huyết học nghiêm trọng (giảm bạch cầu trung tính) (Biason *et al.*, 2008).

Những nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy tần số xuất hiện của allele *28 có sự dao động nhiều ở các quần thể khác nhau: 26-31% ở quần thể người da trắng, 42-56% ở quần thể người Châu Phi và 9-16% ở quần thể người Châu Á (Hall *et al.*, 1999; Iyer *et al.*, 1999). Mặt khác, bệnh nhân đồng hợp tử với allele *28 có khả năng bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng gấp 3,5 lần so với các cá nhân có kiểu gen kiểu dại (Palomaki *et al.*, 2009) nên việc xác định tần số kiểu gen, tần số allele *28 của *UGT1A1* trong mỗi quần thể là rất cần thiết. Trong vài năm trở lại đây, tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về đa hình di truyền một số gen tham gia chuyển hóa thuốc pha I trên quần thể người Kinh như *CYP2C9*, *CYP2C19* và *CYP2D6* (Vu *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2019; Vu *et al.*, 2019). Mặc dù vậy, thông tin về các biến thể di truyền thuộc nhóm gen tham gia chuyển hóa thuốc pha II trong đó có *UGT1A1* còn chưa được làm rõ. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định tỷ lệ xuất hiện kiểu gen, tần số allele *28 liên quan đến phản ứng có hại của thuốc irinotecan ở người Việt Nam nhằm góp phần nâng cao tính an toàn, cải thiện hiệu quả trong sử dụng và điều trị thuốc irinotecan cho người Việt Nam.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu

Chín mươi sáu mẫu DNA tổng số tách của người Kinh khỏe mạnh (48 nam, 48 nữ) lưu giữ tại Viện nghiên cứu hệ gen, được sử dụng cho nghiên cứu biến thể *UGT1A1**28. Nghiên cứu này đã thông qua Hội đồng Y đức của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phương pháp

Thiết kế môi đặc hiệu và PCR khuếch đại vùng gen quan tâm

Cặp môi được thiết kế để khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* bằng cách sử dụng phần mềm Primer 3 (v.0.4.0) dựa trên trình tự gen đã được đăng ký trên Genbank với mã số

NG_033238.1, được tổng hợp và cung cấp bởi công ty Sinh hóa Phù Sa-Cần Thơ. Cặp môi có trình tự như sau: Môi xuôi F: 5'-CTGGGGATAAACATGGGATG-3' và môi ngược R: 5' CACCACCACTTCTGGAACCT-3'. Các đặc trưng và tính đặc hiệu của cặp môi được kiểm tra bằng các công cụ IDT OligoAnalyzer Tool và In-silico PCR amplification. Nhiệt độ gắn môi là 60°C nhằm mục đích khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* dài 606 bp.

Phản ứng PCR được thực hiện với tổng thể tích cuối cùng của mỗi phản ứng là 20 μ l bao gồm: 1 μ l DNA tổng số (20 ng/ μ l), 0,5 μ l mỗi môi (10 pmole/ μ l), 10 μ l Taq 2X Mastermix (New England Biolab, USA), 8 μ l nước khử ion (Life Technologies, USA). Chu trình nhiệt: 95°C/2 min, 38 chu kỳ (95°C/30s–60°C/15s–68°C/45s), 68°C/5min, 4°C/ ∞ . Sản phẩm của phản ứng được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 1%. Sản phẩm PCR sau đó được tinh sạch bằng E.Z.N.A. Cycle Pure Kit và bảo quản ở (-) 20°C.

Giải trình tự đoạn promoter gen *UGT1A1*

Sản phẩm PCR đã tinh sạch được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye V3.1 (Applied Biosystems) bằng cách sử dụng môi xuôi đã sử dụng trong phản ứng PCR trước đó. Sản phẩm này sau đó được tinh sạch với ethanol, biến tính trong HiDi formamide (Thermo Scientific, USA) ở 95°C trong 2 phút trước khi làm lạnh nhanh trên đá. Điện di mao quản được thực hiện trên máy giải trình tự 3500 (Applied Biosystems, USA).

Phân tích kết quả và xử lý dữ liệu

Trình tự nucleotide tham chiếu đoạn promoter gen *UGT1A1* được lấy từ cơ sở dữ liệu nucleotide của NCBI mang mã số NG_033238.1. Các trình tự nucleotide của mẫu so sánh với trình tự tham chiếu bằng phần mềm BioEdit để xác định nucleotide tại vị trí quan tâm. Các thuật toán thống kê được thực hiện trên Microsoft Excel 2010. Định luật cân bằng Hardy-Weinberg được áp dụng để đánh giá trạng thái cân bằng di truyền quần thể. Tiêu chuẩn chi bình phương (χ^2) được

áp dụng để so sánh tần số allele trong nghiên cứu này với các quần thể được công bố khác và để đánh giá trạng thái cân bằng của quần thể so với định luật HardyWeinberg. Phân bố chuẩn được dùng để ước lượng khoảng tin cậy cho tỷ lệ các allele. Tất cả các phép xác suất thống kê dùng trong nghiên cứu đều được tiến hành với độ tin cậy 95% (95% CI).

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

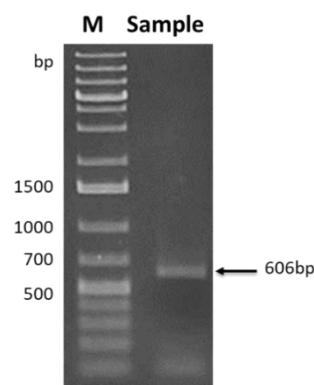
PCR đặc hiệu đoạn promoter gen *UGT1A1*

Trong nghiên cứu này, các mẫu DNA tổng số từ 96 mẫu máu người dân tộc Kinh được sử dụng làm khuôn khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* có thể mang biến thể *UGT1A1**28 với cặp mỗi dựa trên trình tự gen đã công bố trên Genbank (NG_033238.1). Sản phẩm của phản ứng PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 1%. Kết quả thu được thể hiện trên Hình 1 cho thấy, sản phẩm PCR khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* thu được có kích thước khoảng 600 bp, kích thước này phù hợp theo tính toán lý thuyết. Tiếp theo, sản phẩm PCR được tinh sạch để giải trình tự.

Kết quả giải trình tự đoạn promoter gen *UGT1A1*

Sản phẩm PCR khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* sau khi tinh sạch được giải trình tự 2 chiều xuôi và ngược. Sau khi phân tích trình tự DNA thu được bằng phần mềm Bioedit với tổng số 96 mẫu. Kết quả thu được trình tự đoạn promoter gen *UGT1A1* là 95/96 mẫu, trong đó có 01/96 mẫu không xác định được trình tự (chiếm 1,04 %). Trong 95 mẫu xác định được trình tự, đoạn promoter gen *UGT1A1* có xuất hiện 3 loại kiểu gen có số đơn vị (TA) lặp lại khác nhau gồm kiểu gen đồng hợp $(TA)_6TAA/(TA)_6TAA$; kiểu gen dị hợp tử $(TA)_6TAA/(TA)_7TAA$ và đồng hợp tử $(TA)_7TAA/(TA)_7TAA$. Trong đó, allele $(TA)_6TAA$ được biết đến là allele kiểu dại *UGT1A1**1 hay allele *1 ở người bình thường cho chức năng enzyme *UGT1A1* bình thường. Allele $(TA)_7TAA$ là biến thể *UGT1A1**28 có biểu hiện enzyme *UGT1A1* kém hơn so với người bình

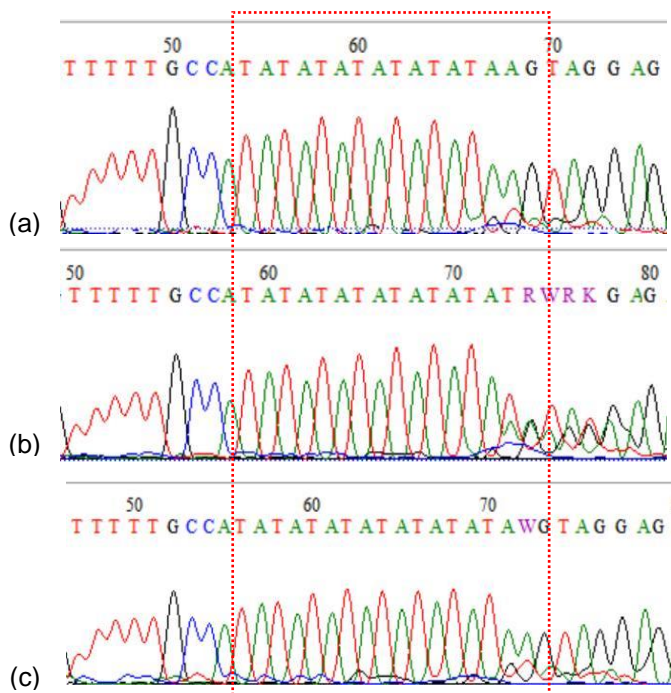
thường, là nguyên nhân làm giảm khả năng bài tiết một số chất gây độc tính cho cơ thể (SN-38) dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng khi sử dụng thuốc irinotecan ở những người có allele này (U.S. Food and Drug Administration, 1996). Kết quả xác định allele trong nghiên cứu này ở người dân tộc Kinh có khác biệt so với nghiên cứu khác được thực hiện trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng (n=38) ở người Việt Nam. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng, ngoài 2 allele *1 và *28 còn xuất hiện thêm trình tự $(TA)_5$ còn được gọi là *36 với 8/38 cá thể mang kiểu gen dị hợp tử *1/*36, nhiều hơn so với allele *28 chỉ có 6/38 cá thể mang kiểu gen dị hợp tử *1/*28 (Phạm Thị Hồng Nhung *et al.*, 2016). Đáng chú ý là biến thể *UGT1A1**36 trong các nghiên cứu chỉ được ghi nhận xuất hiện ở các quần thể có nguồn gốc Châu Phi, với tần số allele dao động từ 3-10%, thấp hơn so với tần số allele *28 (Dean, 2015).



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1*. M: Marker DNA 1 kb plus (Thermo Scientific; Sample: sản phẩm PCR khuếch đại đoạn promoter gen *UGT1A1* của một mẫu nghiên cứu.

Phân tích tần số kiểu gen và tần số allele *UGT1A1**28 ở người Kinh

Từ kết quả xác định trình tự đoạn promoter gen *UGT1A1* của 95 mẫu nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích tần số kiểu gen *UGT1A1* dựa trên sự xuất hiện của allele *1 và *28. Kết quả tần số kiểu gen *UGT1A1* và allele *28 của 95 mẫu này được trình bày ở bảng 1.



Hình 2. Kết quả giải trình tự đoạn promoter gen *UGT1A1*. (a) Đồng hợp tử kiểu dại *UGT1A1**1/*1, (b) Dị hợp tử *UGT1A1**1/*28, (c) Đồng hợp tử đột biến *UGT1A1**28/*28

Bảng 1. Tần số kiểu gen và allele *28 của gen *UGT1A1* trên người Kinh Việt Nam.

Tần số	Kiểu gen (n=95)			Allele (n=190)	
	*1/*1	*1/*28	*28/*28	*1	*28
Nghiên cứu này	80 (84,21%)	14 (14,74%)	1(1,05%)	174 (91,58%)	16 (8,42%)
Hardy- Weinberg	79,674 %	14,652 %	0,674 %		
Kiểm định Chi bình phương (χ^2)			$\chi^2 = 0,0792$	$p = 0,9612$	

Bảng 1 cho thấy, gen *UGT1A1* có kiểu gen đồng hợp tử allele kiểu dại *1/*1 chiếm đa số với tỷ lệ 84,21% (n=80). Kiểu gen dị hợp tử *1/*28 có tỷ lệ thấp hơn 5,71 lần so với kiểu gen *1/*1 khi chỉ chiếm 14,74% (n=14). Kiểu gen đồng hợp tử *28/*28 xuất hiện với tỷ lệ rất thấp 1,05% với 1 trường hợp. Như vậy, trong nhóm nghiên cứu có 15,79% cá thể (n=15) mang ít nhất một allele biến thể *UGT1A1**28. Như vậy, tần số allele của biến thể *UGT1A1**28 trong mẫu nghiên cứu cũng không phải nhỏ, có thể gọi là một đa hình gen thay vì chỉ là một đột biến hiếm gặp (tần số allele nhỏ hơn 1%). Trong nghiên cứu với bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở người Việt Nam không

có cá thể nào mang kiểu gen đồng hợp tử *28/*28 (Phạm Thị Hồng Nhung *et al.*, 2016). Điều này có thể được giải thích do tỷ lệ kiểu gen *28/*28 trong quần thể rất ít (0,67%) nên với cỡ mẫu nhỏ (n=38) trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng chưa bắt gặp kiểu gen *28/*28, và khi nâng cỡ mẫu lên n=95 trong nghiên cứu này thì kiểu gen *28/*28 mới xuất hiện.

Dựa trên tần số kiểu gen của mẫu nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được tần số allele *28 là 8,42%, từ đó kiểm định với định luật cân bằng di truyền trong quần thể Hardy – Weinberg cho kết quả tần số allele *28 có tuân theo định luật này

với $\chi^2 = 0,0792$ và $p = 0,9612$. Điều này chứng tỏ tần số allele *28 đã được di truyền ổn định trong quần thể và nhóm mẫu nghiên cứu đủ đại diện cho quần thể người Việt Nam. Kiểm định tần số allele *28 trong nghiên cứu của chúng tôi với tần số allele *28 trong nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở người Việt Nam thì không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 0,0198$ và $p = 0,8880$) (Phạm Thị Hồng Nhung *et al.*, 2016). Điều này một lần nữa khẳng định biến thể *UGT1A1**28 đã ổn định trong di truyền quần thể, đồng thời không có sự khác biệt về tần số allele *28 giữa nhóm người khoẻ mạnh (8,42%) và mắc bệnh ung thư đại trực tràng (7,89%) ít nhất trong quần thể người Việt Nam, hay biến thể *UGT1A1**28 không ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh ung thư. Bên cạnh đó, có thể thấy việc xét nghiệm đa hình đoạn promoter gen *UGT1A1* trên đối tượng bệnh nhân ung thư Việt Nam trước khi điều trị bằng irinotecan là không thực sự cần thiết vì tần số kiểu gen đồng hợp tử *28/*28 trong quần thể nhỏ (1,05%). Độc tính khi dùng irinotecan chỉ xảy ra nghiêm trọng với kiểu gen đồng hợp tử *28/*28 và giảm đáng kể mức độ khi ở kiểu gen dị hợp tử *1/*28. Điều này đã được thể hiện qua những khuyến cáo lâm sàng thống nhất của FDA (U.S. Food and Drug Administration) trong năm 2017, DPWG (The Dutch Pharmacogenetics Working Group) trong năm 2014, RNPx (The French National Network of Pharmacogenetics) trong năm 2017 chỉ hiệu chỉnh liều với những bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử *28/*28 với liều khởi đầu là 70% so với liều thông thường. Sau đó, hiệu chỉnh liều tùy theo mức đáp ứng của bệnh nhân. Còn bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử *1/*28 thì không cần hiệu chỉnh liều (Dean, 2015). Chính vì thế, thay vì chỉ định sàng lọc biến thể *UGT1A1**28 ngay từ đầu, dễ gây lãng phí và tăng chi phí điều trị không cần thiết cho bệnh nhân ung thư tại Việt Nam, các bác sĩ có thể vẫn kê đơn với liều điều trị thông thường và theo dõi chặt chẽ các biểu hiện trên bệnh nhân sử dụng irinotecan với những dấu hiệu tiêu biểu như tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính. Nếu bệnh nhân nào có những biểu hiện quá mức về những triệu chứng này, bác

sĩ có thể cân nhắc việc xác định kiểu gen của bệnh nhân có chứa allele *28 hay không. Nếu có thì tùy vào kiểu gen đồng hợp tử hay dị hợp tử *28 sẽ có phương án điều trị phù hợp với bệnh nhân như hiệu chỉnh liều dựa trên những khuyến cáo lâm sàng (Dean, 2015), thay thế thuốc phối hợp dựa trên tương tác của irinotecan với các thuốc khác (U.S. Food and Drug Administration, 1996) hoặc thay đổi lối sống, chế độ ăn uống dựa trên kiểu gen (Marques, Ikediobi, 2010). Trong trường hợp những bệnh nhân ngoại quốc điều trị tại Việt Nam, trước khi kê đơn cho bệnh nhân sử dụng thuốc irinotecan cần quan tâm đến tần số allele *28 trong quần thể của bệnh nhân để xem xét có nên cho bệnh nhân xét nghiệm đa hình đoạn promoter gen *UGT1A1* hay không.

So sánh tần số allele UGT1A1*28 của người Kinh với các quần thể khác trên thế giới

Mối quan tâm về mức độ phổ biến của *UGT1A1**28 trong các quần thể được thể hiện trên nhiều các công trình nghiên cứu của nhiều quốc gia (3 nhóm chính ở Malaysia: Mã Lai, Trung Quốc, Ấn Độ, người Mỹ gốc Phi,...) và trên nhiều đối tượng (người trưởng thành khoẻ mạnh, bệnh nhi, bệnh nhân ung thư,...) (Liu *et al.*, 2017). Do đó, chúng tôi tiến hành so sánh tần số allele *28 người dân tộc Kinh ở quần thể người Việt Nam với các quần thể trong nghiên cứu tìm được. Tiêu chuẩn lựa chọn allele *28 từ các nhóm nghiên cứu đã công bố là nghiên cứu phải có cỡ mẫu chính xác (n) xác định được tần số allele hoặc tần số kiểu gen và tuân theo định luật Hardy – Weinberg, vì khi đó nhóm cá thể được xét đã đủ đại diện cho quần thể nghiên cứu. Những nhóm cá thể được chọn đại diện cho những quần thể có đặc trưng về di truyền cao như có cùng nguồn gốc (người bản xứ) hay cùng màu da (người da trắng gốc Âu); ở các vị trí địa lý đa dạng trên thế giới (Châu Á, Châu Phi, Châu Âu) và ở mỗi châu lục lại lấy ở những vị trí khác nhau. Nghiên cứu đã chọn lọc được 16 nhóm cá thể để tiến hành so sánh tần số allele *28 gen *UGT1A1* ở Việt Nam với 16 khu vực trên thế giới (Bảng 2).

Bảng 2. So sánh tần số allele *UGT1A1* *28 ở các quần thể trên thế giới.

STT	Khu vực	N	Tần số allele *28 (%)	Tài liệu tham khảo	χ^2	P	
1	Việt Nam – Nghiên cứu này	95	8,421				
2	Việt Nam	38	7,895	(Phạm Thị Hồng Nhung <i>et al.</i> , 2016)	0,0198	0,8880	
	Đông Nam Á						
3	Malaysia	93	18,817 [*]	(Jada <i>et al.</i> , 2007)	8,6646	0,0032	
4	Đông Á	Nhật Bản	150	12,333 [*]	(Kobayashi <i>et al.</i> , 2012)	1,8458	0,1743
5		Trung Quốc	89	15,730 [*]	(Jada <i>et al.</i> , 2007)	4,6642	0,0308
6	Nam Á	Ấn Độ	84	35,119 [*]	(Jada <i>et al.</i> , 2007)	38,3756	5,8357.10 ⁻¹⁰
7	Trung Đông	Yemem	139	32	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	36,0674	1,9061.10 ⁻⁹
8		Thổ Nhĩ Kỳ	96	38	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	46,7694	7,9850.10 ⁻¹²
9	Châu Âu	Người da trắng gốc Âu	71	38,732 [*]	(Beutler <i>et al.</i> , 1998)	44,4111	2,6617.10 ⁻¹¹
10	Bắc Âu	Anh	90	35	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	38,8851	4,4950.10 ⁻¹⁰
11	Tây Âu	Hà Lan	430	33,721 [*]	(Te Morsche <i>et al.</i> , 2001)	48,2374	3,7762.10 ⁻¹²
12	Đông Nam Âu	Serbia	42	40,476 [*]	(Jordovic <i>et al.</i> , 2019)	40,1200	2,3883.10 ⁻¹⁰
13	Tây Nam Âu	Tây Ban Nha	100	34,5 [*]	(Fernandez Salazar <i>et al.</i> , 2000)	38,8785	4,5102.10 ⁻¹⁰
14	Bắc Phi	Morocco	89	35	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	38,7603	4,7918.10 ⁻¹⁰
15		Algeria	183	34	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	43,3461	4,5864.10 ⁻¹¹
16	Tây Phi	Nigeria	99	45	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	65,6867	5,2862.10 ⁻¹⁶
17	Trung Phi	Ethiopia	367	43	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	78,4339	8,2718.10 ⁻¹⁹
18	Đông Nam Phi	Tanzania	50	43	(Horsfall <i>et al.</i> , 2011)	48,3405	3,5828.10 ⁻¹²

Ghi chú: n: Tổng số mẫu nghiên cứu; *: Tần số allele được tính toán dựa trên cỡ mẫu và số người mang allele của nghiên cứu, tần số allele không được đánh dấu * là tần số đã có sẵn trong nghiên cứu; χ^2 : Giá trị Chi bình phương; p: mức ý nghĩa thống kê. Với độ tin cậy 95%, $p < 0,05$ thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

So sánh tần số allele *28 của nghiên cứu này với 16 nghiên cứu khác trên nhiều khu vực địa lý thế giới thấy có nhiều điểm thú vị. Trước tiên, tuy rằng tần số allele *28 ở người Việt Nam rất thấp, thậm chí thấp nhất trong các quần thể được so sánh nhưng vẫn có mặt allele này với 16 nghiên cứu khác được trải dài 3 châu lục Á-Âu-Phi. Hay nói cách khác, tần số allele *28 có thể khác nhau trên từng quần thể cụ thể nhưng lại có mặt phổ biến trên thế giới nếu xét về số lượng chủng tộc, số lượng quốc gia có allele này trong quần thể. Để có thể phổ biến trên thế giới như vậy, ắt hẳn đây không phải là một biến thể mới xuất hiện mà đã tồn tại và ổn định qua rất nhiều thế hệ. Điều này cũng hợp lý khi cỡ mẫu của các nghiên cứu có sự chênh lệch rất lớn từ vài chục (42 mẫu ở Serbia, 71 mẫu ở người da trắng gốc Âu,...) đến vài trăm (367 mẫu ở Ethiopia, 430

mẫu ở Hà Lan,...) nhưng tất cả đều tuân theo định luật cân bằng quần thể Hardy – Weinberg. Thứ 2, tần số allele *28 có sự chênh lệch lớn giữa các vùng khác nhau trên thế giới. Tần số allele trong bảng so sánh dao động từ 8,421% – 45%, trong đó thấp nhất là Việt Nam (8,421%), Nhật Bản (12,333%), Trung Quốc (15,730%), cao hơn là các quốc gia thuộc khu vực Châu Âu; Trung Đông và sát khu vực này như Anh (35%); Hà Lan (33,71%); Ấn Độ (35,119%); Yemem (32%), Thổ Nhĩ Kỳ (38%). Cao nhất danh sách so sánh là các quốc gia thuộc Châu Phi như Tanzania (43%); Ethiopia (43%); Nigeria (45%). Đặc điểm phân bố theo khu vực địa lý cũng gần như tương đồng với đặc điểm về sắc tộc như khu vực Châu Á chủ yếu là người da vàng, Châu Âu là người da trắng và Châu Phi là người da đen. Đối chiếu tương ứng với các châu lục thì suy ra tần số allele

*28 cao nhất trong quần thể người da đen, trung bình ở người da trắng và thấp nhất ở người da vàng. Như vậy, dễ hiểu vì sao Mỹ - một hợp chủng quốc với dân số chủ yếu là người da trắng và nền kinh tế, y học phát triển đã sớm đưa ra khuyến cáo (FDA) xác định biến thể *UGT1A1**28 cho bệnh nhân trước khi điều trị bằng irinotecan từ năm 2005 (Perera *et al.*, 2008), bởi tần suất allele *28 trong người da trắng không hề nhỏ. Còn Châu Phi tuy với tần số allele *28 cao nhưng kinh tế, xã hội còn kém phát triển nên chỉ được nghiên cứu ở vài năm sau đó. Cùng với đó, một giả thiết có thể đặt ra về nguồn gốc của biến thể *28 dựa trên tần số allele, rất có thể biến thể này có nguồn gốc từ Châu Phi (người da đen) hoặc Châu Âu (người da trắng), qua quá trình di nhập dân cư nên đã mang biến thể này di truyền vào quần thể người Châu Á (da vàng) nên Châu Á có tỷ lệ biến thể này thấp nhất, đặc biệt là khu vực phía Đông, cách xa với Châu Phi và Châu Âu.

Theo kết quả so sánh, tần số allele *28 ở Việt Nam có sự tương đồng với Nhật Bản ($\chi^2=1,8458$; $p=0,1743$), một quốc gia ở khu vực Đông Á, thuộc chủng tộc da vàng và có vùng lãnh thổ nhỏ hẹp bao quanh bởi biển. Tần số allele ở các nước khác trong khu vực Đông Nam Á như Trung Quốc (15,730%), Malaysia (18,817%) tuy có thấp hơn so với các khu vực Trung Đông, Châu Âu, Châu Phi nhưng vẫn cao hơn so với Việt Nam và có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê: Trung Quốc ($\chi^2=4,6642$; $p=0,0308$); Malaysia ($\chi^2=8,6646$; $p=0,0032$). Điều này có thể giải thích do lãnh thổ Trung Quốc rộng lớn, có vùng biên giới tiếp giáp với Trung Đông và trong giai đoạn thế kỷ 19 đến những năm 1949, do chiến tranh, nạn đói nên có sự di cư hàng loạt trong dân số Trung Quốc làm cho đặc điểm dân số ở đây ít nhiều đã có sự đa dạng về nguồn gốc di truyền hơn so với Việt Nam. Malaysia là một quốc gia có lãnh thổ trải dài, lịch sử chính trị phức tạp tạo nên một quần thể đa sắc tộc khiến những đặc điểm về mặt di truyền cũng có nhiều khác biệt so với Việt Nam. Cuối cùng, tần số allele *28 trong nghiên cứu này cũng góp phần kiểm chứng những nhận định từ nghiên cứu trước đó, là cơ sở, nguồn so sánh dữ liệu cho những nghiên cứu

sau này ở cả trong và ngoài nước. Tổng quan các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy tần số allele *28 dao động nhiều ở các quần thể khác nhau: người da trắng (26-31%); người Châu Phi (42-56%); người Châu Á (9-16%) (Hall *et al.*, 1999; Iyer *et al.*, 1999) và trong nghiên cứu của chúng tôi những nhận định đó cũng tương đồng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã xác định được biến thể *UGT1A1**28 có trong kiểu gen dị hợp và đồng hợp với tần số tương ứng là 14,74% và 1,05%. Tần số allele của biến thể *UGT1A1**28 là 8,421% trên 95 người Kinh là nhỏ so với allele kiểu dại *1 (91,579%). Kết quả phân tích cho thấy biến thể *UGT1A1**28 không ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh ung thư đại trực tràng và những bệnh nhân ung thư cũng không có tần số allele *28 (7,89%) khác biệt so với người khỏe mạnh (8,42%). Nghiên cứu của chúng tôi khuyến cáo việc xét nghiệm đa hình *UGT1A1**28 trên đối tượng bệnh nhân ung thư Việt Nam trước khi điều trị bằng irinotecan là không thực sự cần thiết, dễ gây lãng phí và tăng chi phí điều trị cho bệnh nhân. Nếu bệnh nhân nào có những biểu hiện quá mức về những dấu hiệu tiêu biểu như tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, bác sĩ có thể nghĩ tới việc xác định kiểu gen *UGT1A1*, tùy vào kiểu gen đồng hợp tử hay dị hợp tử allele *28 sẽ có phương án điều trị phù hợp với bệnh nhân.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được thực hiện với sự hỗ trợ về cơ sở vật chất và thiết bị của Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam và Labo công nghệ cao, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A (2009) An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 23(7): 781-783.
- Beutler E, Gelbart T, Demina A (1998) Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 95(14): 8170-8174.

- Biason P, Masier S, Toffoli G (2008) UGT1A1*28 and other UGT1A polymorphisms as determinants of irinotecan toxicity. *J Chemother* 20(2): 158-165.
- Chen S, Laverdiere I, Tourancheau A, Jonker D, Couture F, Cecchin E, Villeneuve L, Harvey M, Court MH, Innocenti F, Toffoli G, Levesque E, Guillemette C (2015) A novel UGT1 marker associated with better tolerance against irinotecan-induced severe neutropenia in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics J* 15(6): 513-520.
- Daly AK (2017) Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *Br Med Bull* 124(1): 65-79.
- Dean L, *Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype*, in: *Medical Genetics Summaries* 2015, National Center for Biotechnology Information: Bethesda (MD), USA. p. 235-246.
- Drugbank. *Irinotecan*. 2019; Available from: [mở https://www.drugbank.ca/drugs/DB00762](https://www.drugbank.ca/drugs/DB00762). Tra cứu 19/08/2020.
- Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, Hunkler RJ, Klein TE, Evans WE, Relling MV (2015) Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 55: 89-106.
- Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, Narjoz C, Poncet D, Gagnieu MC, Ged C, Broly F, Le Morvan V, Bouquie R, Gaub MP, Philibert L, Ghiringhelli F, Le Guellec C (2015) UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol* 29(3): 219-237.
- Fernandez Salazar JM, Remacha Sevilla A, del Rio Conde E, Baiget Bastus M (2000) Distribution of the A(TA)₇TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 115(14): 540-541.
- GeneCards. *UGT1A1 Gene - UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A1*. 2020; Available from: [mở https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UGT1A1](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UGT1A1). Tra cứu 11/04/2020.
- Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A (1999) Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 9(5): 591-599.
- Horsfall LJ, Zeitlyn D, Tarekegn A, Bekele E, Thomas MG, Bradman N, Swallow DM (2011) Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Hum Genet* 75(2): 236-246.
- HUGO Gene Nomenclature Committee. *Symbol report for UGT1A1*. 2020; Available from: [mở https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/12530](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/12530). Tra cứu 09/06/2020.
- Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S, Di Rienzo A, Ratain MJ (1999) Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 65(5): 576-582.
- Jada SR, Lim R, Wong CI, Shu X, Lee SC, Zhou Q, Goh BC, Chowbay B (2007) Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Sci* 98(9): 1461-1467.
- Jordovic J, Bojovic K, Simonovic-Babic J, Gasic V, Kotur N, Zukic B, Vukovic M, Pavlovic S, Lazarevic I, Bekic I, Nikolic N, Urosevic A, Mitrovic N, Delic D (2019) Significance of UGT1A1*28 Genotype in Patients with Advanced Liver Injury Caused By Chronic Hepatitis C. *J Med Biochem* 38(1): 45-52.
- Kobayashi M, Hazama S, Takahashi K, Oba K, Okayama N, Nishioka M, Hinoda Y, Oka M, Okamoto K, Maeda H, Nakamura D, Sakamoto J, Mishima H (2012) Is there diversity among UGT1A1 polymorphism in Japan? *World J Gastrointest Oncol* 4(7): 170-175.
- Liu XH, Lu J, Duan W, Dai ZM, Wang M, Lin S, Yang PT, Tian T, Liu K, Zhu YY, Zheng Y, Sheng QW, Dai ZJ (2017) Predictive Value of UGT1A1*28 Polymorphism In Irinotecan-based Chemotherapy. *J Cancer* 8(4): 691-703.
- Marques SC, Ikediobi ON (2010) The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. *Hum Genomics* 4(4): 238-249.
- Meech R, Hu DG, McKinnon RA, Mubarakah SN, Haines AZ, Nair PC, Rowland A, Mackenzie PI (2019) The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms. *Physiol Rev* 99(2): 1153-1222.
- Nguyen HH, Ma TTH, Vu NP, Bach QTN, Vu TH, Nguyen TD, Nong HV (2019) Single nucleotide and structural variants of CYP2D6 gene in Kinh

- Vietnamese population. *Medicine (Baltimore)* 98(22): e15891.
- Office of Genomics and Precision Public Health. *Should UGT1A1 Genotyping Be Used to Predict Response to Irinotecan Chemotherapy?, EGAPP™ Recommendation Statement*. 2011; Available from: mở <https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/recommend/UGT1A1.htm>. Tra cứu 08/06/2020.
- Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD (2009) Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med* 11(1): 21-34.
- Perera MA, Innocenti F, Ratain MJ (2008) Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet? *Pharmacotherapy* 28(6): 755-768.
- Phạm Thị Hồng Nhung, Trần Quốc Hùng, Nguyễn Văn Hồng, Bùi Sơn Nhật, Nguyễn Huy Hoàng, Đinh Đoàn Long (2016) Xây dựng quy trình phân tích đa hình vùng promoter của gen UGT1A1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. *Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội* 32(1): 31-35.
- Pharmacogenomics Laboratory. *UGT Official Nomenclature: UGT1A and UGT2B haplotypes and SNPs tables*. 2005; Available from: mở <https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature/>. Tra cứu 08/06/2020.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj* 329(7456): 15-19.
- Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, Rennert G (2011) Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer* 117(14): 3156-3162.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J (2001) Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 7(5): 201-204.
- Strassburg CP (2008) Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 9(6): 703-715.
- Te Morsche RH, Zusterzeel PL, Raijmakers MT, Roes EM, Steegers EA, Peters WH (2001) Polymorphism in the promoter region of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (Gilbert's syndrome) in healthy Dutch subjects. *Hepatology* 33(3): 765.
- The National Center for Biotechnology Information. *UGT1A1 UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1 [Homo sapiens (human)]*. 2020; Available from: mở https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=54658. Tra cứu 08/06/2020.
- U.S. Food and Drug Administration. *CAMPTOSAR (IRINOTECAN HYDROCHLORIDE)*. 1996; Available from: mở https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab/el/2014/020571s0481bl.pdf. Tra cứu 08/06/2020.
- UniProt Knowledgebase. *UniProtKB - P22309 (UD11_HUMAN)*. 2020; Available from: mở <https://www.uniprot.org/uniprot/P22309>. Tra cứu 08/06/2020.
- Vu NP, Ma TTH, Tran NTB, Huynh HTT, Nguyen TD, Nguyen DT, Van Nong H, Lee MTM, Nguyen HH (2018) Polymorphic analysis of CYP2C9 gene in Vietnamese population. *Mol Biol Rep* 45(5): 893-900.
- Vu NP, Nguyen HTT, Tran NTB, Nguyen TD, Huynh HTT, Nguyen XT, Nguyen DT, Nong HV, Nguyen HH (2019) CYP2C19 genetic polymorphism in the Vietnamese population. *Ann Hum Biol* 46(6): 491-497.
- Zhang X, Yin JF, Zhang J, Kong SJ, Zhang HY, Chen XM (2017) UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 80(1): 135-149.

STUDY OF *UGT1A128 POLYMORPHISM RELATED TO IRINOTECAN RESPONSE IN KINH VIETNAMESE**

Nguyen Hai Ha^{1,2}, Nguyen Thi Thanh Hoa¹, Vũ Bình Giang³, Vu Phuong Nhung¹, Hoang Thi Thu Yen⁴, Nguyen Đăng Tôn^{1,2}, Bach Thi Nhu Quynh³

¹*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology*

³*Hai Phong University of Medicine and Pharmacy*

⁴*Thai Nguyen University of Sciences, Thai Nguyen University*

SUMMARY

Irinotecan is a medicine commonly used to treat cancer. Carboxylesterase converts irinotecan into SN-38, a substance with 100 times more cytotoxicity than the original compound. SN-38 is inactivated by glucuronidation in the liver to the inactive form of SN-38 glucuronidation. *UGT1A1* is the main enzyme responsible for the glucuronidation SN-38 secretion. Neutropenia and diarrhea are dose-limiting toxicity of the drug. *UGT1A1**28 variant is believed to increase the risk of neutropenia and is closely related to the risk of severe diarrhea. In this study, we used the direct sequencing method of the promoter *UGT1A1* gene to determine the genotype and allele frequency of *UGT1A1**28 in 95 individuals of healthy Kinh Vietnamese. The results showed that *UGT1A1**28 variant is present in homozygous and heterozygous genotypes with frequencies of 14.74% and 1.05%, respectively. The allele frequency of the *UGT1A1**28 variant was 8.421% which was small compared with the wild type allele *1 (91.579%). The data obtained from the study contribute to an effective cancer treatment solution using the drug irinotecan.

Keywords: Irinotecan, UDP-glycosyltransferase, , *UGT1A1* gene, *UGT1A1**28, *UGT1A1**1, *UGT1A1**1/*28, *UGT1A1**28/*28