



Original Article

The Impact of IL28B Gene Polymorphisms on Drug Responses

Tran Nhan Phan, Do Thi Le Hang, Vu Thi Thom,
Dinh Doan Long, Pham Thi Hong Nhung*

VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 29 December 2020

Revised 24 February 2021; Accepted 6 March 2021

Abstract: To achieve high therapeutic efficacy in the patient, information on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics is required. With the development of science and technology, especially genetic sequencing technology, more and more research on pharmacogenomics has been conducted. The relationship between the genome and the response of a person to drugs is being explored to support personalized medicine, which shows efficacy in clinical treatment. In particular, the *IL28B* gene polymorphisms have been studied and shown to have impacts on drug responses in the treatment of many diseases, such as chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, and myeloproliferative neoplasms. However, pharmacogenetic studies of the *IL28B* gene have not given exact recommendations for dose adjustment in treatment; they only show the impact tendency that individuals with an unfavorable genotype (usually the genotype of the mutant allele) show poor response to treatment compared to those with a favorable genotype. The frequency of mutant alleles varies among different ethnic groups and between different viral genotypes. Identifying and predicting the possibility of successful treatment helps both clinicians and patients make better choices of treatment decisions to optimize treatment possibilities, and reduce side effects and treatment costs.

Keywords: *IL28B* polymorphism, drug response, hepatitis C, hepatitis B, myeloproliferative disorders.

* Corresponding author.

E-mail address: nhungpth.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4289>

Đa hình di truyền và ảnh hưởng của gen *IL28B* tới đáp ứng thuốc

Trần Nhân Phan, Đỗ Thị Lệ Hằng, Vũ Thị Thơm,
Đình Đoàn Long, Phạm Thị Hồng Nhung*

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 12 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 24 tháng 02 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 6 tháng 3 năm 2021

Tóm tắt: Để đạt được hiệu quả cao trong điều trị cho bệnh nhân, cần có các thông tin về dược động học, dược lực học và dược di truyền học của thuốc. Nhờ sự phát triển của khoa học công nghệ, đặc biệt là công nghệ giải trình tự gen, mối liên quan giữa hệ gen và khả năng đáp ứng thuốc được khám phá ngày càng rõ nét, y học cá thể hóa ngày càng phát triển và cho thấy hiệu quả trong điều trị lâm sàng. Trong đó, đa hình gen *IL28B* là đa hình đã được nghiên cứu và chỉ ra sự ảnh hưởng tới đáp ứng thuốc trong điều trị một số bệnh lý như viêm gan C mạn tính, viêm gan B mạn tính và tăng sinh tủy ác tính. Các nghiên cứu dược di truyền về *IL28B* chưa đưa ra khuyến cáo cụ thể về việc điều chỉnh liều trong điều trị, mà chỉ đưa ra xu hướng ảnh hưởng, trong đó, những cá thể mang kiểu gen không thuận lợi (thường là kiểu gen của alen đột biến) cho đáp ứng điều trị kém hơn so với kiểu gen thuận lợi. Tần số các alen đột biến có sự khác biệt giữa các nhóm quần thể khác nhau. Việc dự đoán khả năng điều trị hỗ trợ bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định điều trị tối ưu hóa, giảm tác dụng phụ và chi phí cho bệnh nhân.

Từ khóa: Đa hình *IL28B*, viêm gan C, viêm gan B, đáp ứng thuốc, tăng sinh tủy ác tính.

1. Mở đầu

Để đạt hiệu quả tối ưu về đáp ứng thuốc trong điều trị cần có các thông tin cụ thể về dược động học, dược lực học và dược di truyền của thuốc. Đáp ứng thuốc giữa các cá thể với cùng một loại thuốc có thể khác nhau. Theo thống kê, có 20-50% số bệnh nhân đáp ứng thuốc kém hoặc gặp phản ứng có hại. Có nhiều yếu tố tác động và gây nên sự khác biệt về đáp ứng thuốc giữa các cá thể như kiểu gen, tuổi tác, giới tính, nhịp sinh học, các bệnh mắc kèm, chế độ ăn, hành vi,... Các nghiên cứu dược di truyền cho thấy 20-30% sự khác biệt về đáp ứng thuốc là do các đa hình di truyền [1, 2]. Chính vì vậy, y học

cá thể hóa dựa vào kiểu gen của từng bệnh nhân là xu hướng điều trị được giới y học hướng đến trong tương lai, với mong muốn tăng hiệu quả điều trị và giảm thiểu các tác dụng phụ ở bệnh nhân [3].

Một số đa hình gen *IL28B* đã được nghiên cứu và chứng minh là yếu tố tiên lượng kết quả điều trị có ý nghĩa, đặc biệt là ở các bệnh nhân viêm gan C mạn tính [4]. Bệnh viêm gan do virus HCV hiện là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, ước tính tỉ lệ người mắc chiếm khoảng 3% dân số thế giới. Trong đó, chỉ 20-30% bệnh nhân mắc HCV cấp tính có khả năng đào thải virus một cách tự nhiên, số còn lại sẽ tiến triển thành dạng viêm gan mạn tính, là nguyên nhân của các bệnh lý

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nhungpth.ump@vnu.edu.vn

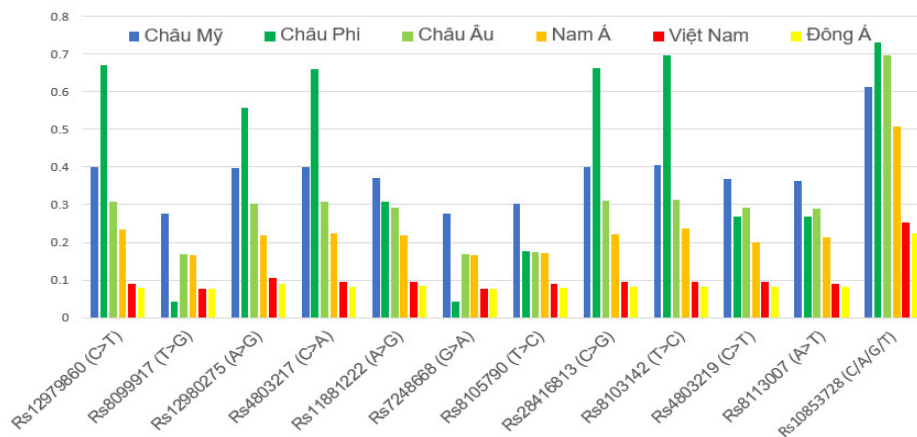
<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4289>

khác về gan như xơ gan hay ung thư biểu mô tế bào gan [5]. Phác đồ điều trị HCV tiêu chuẩn trước đây sử dụng Pegylated IFN alfa (PEG-IFN- α) và ribavirin (RBV). Tuy nhiên, phác đồ này có một số hạn chế như chi phí cao, nhiều tác dụng phụ và thời gian điều trị kéo dài. Do đó, việc dự đoán kết quả điều trị dựa trên kiểu gen *IL28B* mang lại nhiều ý nghĩa, giúp bệnh nhân và bác sĩ có cơ sở để đưa ra quyết định trị liệu phù hợp [6]. Nhiều tổ chức trên thế giới như Hiệp hội Thực hiện Dược di truyền học lâm sàng (CPIC), Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA), Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), Cơ quan Quản lý Dược phẩm Thụy Sĩ (Swissmedic), Hệ thống Y tế Canada (HCSC) và Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế Nhật Bản (PMDA) đã đưa ra hướng dẫn điều trị dựa trên kiểu gen *IL28B* [6, 7]. Bên cạnh đó, những nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình gen *IL28B* trong điều trị viêm gan B mạn tính, tăng sinh tủy ác tính cũng đã được công bố.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình *IL28B* đến đáp ứng thuốc còn rất hạn chế và rời rạc. Do đó, bài viết này được thực hiện với mục đích giúp người đọc có cái nhìn tổng quan hơn về đa hình gen *IL28B* và ảnh hưởng của đa hình *IL28B* tới đáp ứng thuốc trong điều trị lâm sàng. Những thông tin này phần nào giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm căn cứ để lựa chọn phác đồ vừa đảm bảo hiệu quả dùng thuốc vừa hạn chế tác dụng phụ và chi phí trị liệu.

2. Gen và đa hình gen *IL28B*

Gen *IL28B* nằm trên nhiễm sắc thể 19 (19q13.13), gồm 5 exon mã hoá cho interferon lamda 3 (IFN- λ 3). IFN- λ 3 là phối tử liên kết với phức hợp thụ thể cytokin loại II, kích hoạt con đường truyền tín hiệu JAK/STAT, hoạt hóa các gen kích thích biểu hiện IFN, có vai trò trong bảo vệ cơ thể chống lại sự xâm nhiễm của virus [8]. Theo thống kê từ cơ sở dữ liệu Ensembl, *IL28B* có tất cả trên 1500 đa hình di truyền khác nhau, thuộc nhiều dạng gồm có 1344 đa hình đơn nucleotit (SNP), 68 đa hình thêm/bớt nucleotit (indel), các biến thể xuất hiện ở tế bào sinh dưỡng bao gồm 208 đột biến thay thế nucleotit, 4 đột biến thêm/mất nucleotit [9]. Theo số liệu nghiên cứu của Dự án giải mã 1000 hệ gen người pha 3, tần số của các biến thể của một số đa hình *IL28B* quan trọng ở một số quần thể được đưa ra tại Hình 1. Biến thể allen có tần số khác nhau giữa các quần thể, dân tộc, giải thích cho sự khác biệt về đáp ứng thuốc giữa các quần thể người khác nhau. Tần số biến thể ở người Việt Nam khá tương đồng với quần thể người Đông Á và thường là nhóm thấp nhất. Do một số biến thể có tác động đến đáp ứng thuốc không thuận lợi nhưng xuất hiện với tần số thấp nên các nhóm quần thể người châu Á có kết quả điều trị tốt hơn [10].



Hình 1. Tần số biến thể alen của một số đa hình *IL28B* thuộc các quần thể người khác nhau (Số liệu trích từ Dự án giải mã 1000 hệ gen người [10]).

3. Ảnh hưởng của đa hình gen *IL28B* tới đáp ứng thuốc

3.1. Thuốc điều trị viêm gan C

Viêm gan virus C là bệnh truyền nhiễm do virus viêm gan C (HCV) gây ra. HCV thuộc họ Flaviviridae, có vật chất di truyền là ARN sợi đơn và kiểu gen chia làm 6 nhóm kí hiệu từ 1 đến 6, mỗi kiểu gen lại chia thành nhóm phụ kí hiệu bằng các chữ cái như a, b,... Ở Việt Nam, các kiểu gen HCV thường gặp là 1, 2, 3 và 6. Khả năng loại bỏ HCV được đánh giá sau khi dùng thuốc điều trị được thể hiện qua đáp ứng virus bền vững (SVR) [11]. Một bệnh nhân được coi là khỏi bệnh/có tỷ lệ mắc lại và tử vong thấp hơn khi bệnh nhân đó đạt được đáp ứng virus bền vững SVR, không phát hiện được ARN virus trong huyết thanh sau khi kết thúc điều trị 12-24 tuần [12]. SVR 12 đạt được khi hàm lượng ARN của HCV < 15 IU/ml (dưới ngưỡng phát hiện) vào tuần thứ 12 sau điều trị. Hàm lượng ARN của HCV dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 24 sau khi kết thúc điều trị gọi là SVR 24 khi người bệnh sử dụng phác đồ điều trị có pegylated interferon (PEG-IFN) [11].

3.1.1. Phác đồ PEG-IFN- α

i) Phác đồ 2 thuốc (PEG-IFN + RBV)

Trước năm 2011, tiêu chuẩn điều trị cho bệnh nhân mắc HCV mạn tính là liệu pháp phối

hợp PEG-IFN- α 2a hoặc 2b với ribavirin (RBV) nhưng hiệu quả điều trị giữa các kiểu gen virus khác nhau là không giống nhau và việc điều trị phối hợp có chi phí cao, trong khi lại gây ra một số tác dụng phụ từ trung bình đến nặng (triệu chứng giống cúm, trầm cảm, giảm tiểu cầu và tan máu), và chống chỉ định ở nhiều bệnh nhân (suy gan mất bù, tăng huyết áp, hội chứng lách to, suy yếu nhiều cơ quan và mang thai) [13];

Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị HCV bằng PEG-IFN và RBV với ba SNP của gen *IL28B* là rs12979860, rs8099917 và rs12980275 đã được nhiều nghiên cứu lâm sàng quan tâm đến [5, 15-30]. SNP rs12979860 là C/T, SNP rs8099917 là T/G và rs12980275 là A/G. Đặc biệt, kiểu gen rs12979860 dẫn đến đáp ứng thuốc tốt hơn (CC) có tần suất lớn hơn đáng kể ở người châu Âu so với người châu Phi đã giúp giải thích vì sao bệnh nhân gốc Châu Âu có xác suất được chữa khỏi cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân gốc Phi [14]. Một số nghiên cứu cho thấy độ chính xác của dự đoán kết quả lâm sàng có thể tăng lên bằng cách thử nghiệm cả hai SNP là rs12979860 và rs8099917 nhưng điều này đòi hỏi cần phải có thêm sự khảo sát ở các nhóm dân tộc khác nhau [15]. Vai trò của các đa hình *IL28B* trong dự đoán đáp ứng điều trị có sự khác biệt với từng kiểu gen HCV khác nhau (tóm lược trong Bảng 1);

Bảng 1. Ảnh hưởng của 3 đa hình *IL28B* với đáp ứng phác đồ 2 thuốc PEG-IFN + RBV

Kiểu gen HCV	Ảnh hưởng tới đáp ứng điều trị	TLTK
<i>Đa hình rs12979860</i>		
HCV 1	Kiểu gen <i>IL28B</i> là yếu tố dự đoán đáp ứng trước điều trị hiệu quả nhất; Kiểu gen rs12979860 CC liên quan đến việc tăng tỷ lệ đáp ứng SVR so với kiểu gen CT/TT.	[5, 16]
HCV 2, 3	Kiểu gen <i>IL28B</i> có khả năng dự đoán đáp ứng điều trị ở bệnh nhân HCV 2, 3, nhưng mức độ kém hơn so với ở bệnh nhân HCV 1, 4. Mối liên quan giữa kiểu gen <i>IL28B</i> với đáp ứng RVR rõ ràng hơn so với đáp ứng SVR. Những người có kiểu gen CC có xu hướng cho đáp ứng điều trị tốt hơn so với những người có kiểu gen CT/TT.	[16-21]
HCV 4	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>IL28B</i> và đáp ứng điều trị cao hơn so với ở bệnh nhân HCV kiểu gen 2, 3. Bệnh nhân kiểu gen CC có khả năng đạt tỷ lệ SVR, RVR cao hơn so với kiểu gen CT/TT và cũng cho thấy tỷ lệ tái phát thấp hơn. Những người mang ít nhất một bản sao của alen C (CT/CC) có tỷ lệ SVR cao hơn gấp khoảng 3 lần so với những người có kiểu gen TT.	[16, 22-24]

HCV 5	Kiểu gen <i>IL28B</i> không có giá trị dự đoán đáp ứng điều trị.	[25]
HCV 6	Kiểu gen <i>IL28B</i> có liên quan đến động lực học virus sớm. Người mang kiểu gen CC thuận lợi cho thấy sự suy giảm virus giai đoạn đầu (ngày 0-2) cao hơn đáng kể so với kiểu gen không thuận lợi.	[26]
<i>Đa hình rs809917</i>		
HCV 1	Kiểu gen TT có liên quan đến việc tăng khả năng đạt SVR so với kiểu gen GG/GT.	[5]
HCV 2, 3	Mối liên quan giữa kiểu gen <i>IL28B</i> với đáp ứng RVR rõ ràng hơn so với đáp ứng SVR. Những người có kiểu gen CC có xu hướng cho đáp ứng điều trị tốt hơn so với những người có kiểu gen CT/TT.	[18-20, 27, 28]
HCV 4	Alen T cho thấy tỷ lệ đạt SVR cao hơn so với không alen T.	[29]
HCV 5	Kiểu gen TT không liên quan đến các đáp ứng virus khi so sánh với kiểu gen TG/GG.	[25]
HCV 6	Kiểu gen TT có liên quan đến tăng đáng kể tỷ lệ SVR so với kiểu gen TG.	[30]
<i>Đa hình rs12980275</i>		
HCV 1, 4	Kiểu gen AA có khả năng đạt được SVR cao hơn so với kiểu gen AG/GG.	[31]
HCV 2, 3	Không có mối liên quan đáng kể giữa kiểu gen và tỷ lệ đạt SVR.	[31]

Một số đa hình IL28B khác

Bên cạnh ba đa hình được nghiên cứu phổ biến như trên, 7 đa hình *IL28B* khác (rs11881222, rs28416813, rs8105790,

rs8103142, rs4803219, rs7248668 và rs10853728) cũng chỉ ra mối liên quan giữa kiểu gen với đáp ứng điều trị với liệu pháp PEG-IFN + RBV [32, 33] (chi tiết ở Bảng 2);

Bảng 2. Ảnh hưởng của một số đa hình *IL28B* khác lên đáp ứng với phác đồ PEG-IFN [31, 32]

Đa hình	Ảnh hưởng của đa hình đến đáp ứng thuốc
rs11881222	Alen A có liên quan đến tăng đáp ứng điều trị với so với alen G.
rs28416813	Alen C có liên quan đến tăng đáp ứng điều trị so với alen G.
rs8105790	Alen C có liên quan với giảm đáp ứng so với alen T.
rs8103142	Alen T có liên quan với tăng đáp ứng điều trị so với alen C.
rs4803219	Alen C có liên quan với tăng đáp ứng điều trị so với alen T.
rs7248668	Alen G có liên quan đến tăng đáp ứng điều trị so với alen A.
rs10853728	Kiểu gen CG + GG có liên quan đến việc giảm đáp ứng so với kiểu gen CC.

Bệnh nhân viêm gan C có đồng nhiễm HIV

Trong số những bệnh nhân nhiễm virus suy giảm miễn dịch HIV, bệnh nhân đồng nhiễm với HCV tương đối phổ biến (chiếm 15-40%) [34]. Ở những bệnh nhân này, sự tiến triển của bệnh gan liên quan đến HCV diễn ra nhanh hơn, khiến HCV trở thành nguyên nhân gây suy giảm sức khỏe và tử vong quan trọng ở những người nhiễm HIV [35]. Đồng thời, bệnh nhân đồng nhiễm HIV-HCV cũng ít có khả năng đáp ứng với liệu pháp PEG-IFN α + RBV hơn so với bệnh

nhân nhiễm HCV đơn thuần [34]. Do đó, các yếu tố dự đoán đáp ứng với liệu pháp PEG-IFN α + RBV trở nên hữu ích trong việc xác định các phác đồ tốt nhất cho điều trị hiện tại. Một nghiên cứu ở 197 bệnh nhân người da trắng đồng nhiễm HCV/HIV được điều trị bằng PEG-IFN + RBV, cho thấy 7 đa hình gen *IL28B* có liên quan đến đáp ứng điều trị [36]. Ảnh hưởng của đa hình *IL28B* tới phác đồ PEG-IFN trên bệnh nhân viêm gan C đồng nhiễm HIV được tóm tắt trong Bảng 3;

Bảng 3. Ảnh hưởng của các đa hình *IL28B* tới phác đồ PEG-IFN cho bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HIV [36]

Đa hình	Ảnh hưởng của đa hình đến đáp ứng điều trị
rs8099917	Kiểu gen TT liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen GG/GT.
rs4803217	Kiểu gen CC liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen AA/AC.
rs11881222	Kiểu gen AA liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen AG/ GG.
rs12979860	Kiểu gen CC liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen CT/TT.
rs8103142	Kiểu gen TT liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen CC/CT.
rs28416813	Kiểu gen CC liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen CG/GG.
rs8113007	Kiểu gen AA liên quan đến tăng đáp ứng so với kiểu gen AT/TT.

ii) Phác đồ 3 thuốc (PEG-IFN + RBV + 1 DAA)

Vào năm 2011, khi các thuốc chống virus tác dụng trực tiếp (DAA) đầu tiên được phê duyệt để điều trị HCV kiểu gen 1, sự kết hợp giữa PEG-IFN và RBV không còn là tiêu chuẩn trị liệu ở nhiều nơi trên thế giới. Nhiều loại DAA ra đời và cho tỷ lệ đạt SVR tăng gấp nhiều lần so với liệu pháp 2 thuốc trước đây (như với Telaprevir hay boceprevir, cho đáp ứng cao gấp gần 2 lần) [37]. Sự có mặt của DAA, vai trò dự đoán đáp ứng của kiểu gen *IL28B* đã bị giảm bớt và đặt ra câu hỏi về sự cần thiết của các xét nghiệm di truyền liên quan đến *IL28B* trong điều trị lâm sàng. Sự cần thiết của xét nghiệm kiểu gen *IL28B* phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kiểu gen virus (ở HCV 2, 3, hay 5, kiểu gen *IL28B* cho ít liên quan hay không liên quan đến đáp ứng điều trị),

tình trạng hiện tại của bệnh nhân [11], khả năng chi trả, mức độ chịu đựng các tác dụng phụ của bệnh nhân và thời gian điều trị. Điều trị bằng liệu pháp 3 thuốc yêu cầu chi phí cao hơn và dẫn đến nhiều tác dụng phụ, khiến nhiều trường hợp phải ngừng điều trị. Do đó, kiểu gen *IL28B* vẫn có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn những bệnh nhân có xác suất đáp ứng cao với điều trị phác đồ kép PEG-IFN + RBV, đặc biệt là ở những quốc gia chưa được phê duyệt sử dụng các DAA hay các quốc gia đang/kém phát triển, chi phí sử dụng các DAA vượt quá khả năng của bệnh nhân [38]. Bảng tóm tắt ảnh hưởng của đa hình gen *IL28B* tới phác đồ 3 thuốc (PEG-IFN + RBV + DAA) trong điều trị viêm gan C mạn tính được trình bày trong Bảng 4;

Bảng 4. Ảnh hưởng của đa hình gen *IL28B* tới phác đồ 3 thuốc (PEG-IFN + RBV + DAA)

Đa hình <i>IL28B</i>	Ảnh hưởng của đa hình tới đáp ứng điều trị	TLTK
<i>Phác đồ PEG-IFN + RBV + telaprevir</i>		
rs12979860	Kiểu gen CC liên quan đến khả năng đạt tỷ lệ SVR cao hơn các kiểu gen còn lại. Ảnh hưởng của đa hình với đáp ứng SVR hạn chế hơn với những bệnh nhân tái phát với phác đồ PEG-IFN + RBV trước đó. Đa hình rs12979860 liên quan đến SVR ở bệnh nhân HCV 1, 3 và 4, không cho thấy mối liên quan ở HCV 2.	[39-41]
rs8099917	Kiểu gen TT cho tỷ lệ đạt SVR cao hơn so với kiểu gen TG/GG. Đa hình rs8099917 liên quan đến SVR ở bệnh nhân HCV 1, 3 và 4, không cho thấy mối liên quan ở HCV 2.	[40-42]
<i>Phác đồ PEG-IFN + RBV + simprevir</i>		
rs12979860	Kiểu gen CC có liên quan đến việc tăng đáp ứng điều trị so với kiểu gen CT + TT.	[43]
rs8099917	Ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đây hoặc tái phát virus, kiểu gen TT cho khả năng dự đoán SVR tốt hơn so với kiểu gen TG/GG. Ở bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trước đó, kiểu gen <i>IL28B</i> không có ý nghĩa dự đoán.	[44]
<i>Phác đồ PEG-IFN + RBV + boceprevir</i>		

rs12979860	Ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đây, kiểu gen CC liên quan chặt chẽ hơn với khả năng đạt SVR so với kiểu gen TT/CT. Ở bệnh nhân thất bại với điều trị trước đó, kiểu gen <i>IL28B</i> không có ý nghĩa trong dự đoán khả năng đạt SVR, nhưng vẫn có ý nghĩa trong dự đoán đáp ứng IFN (tải lượng virus giảm $\geq 1 \log_{10}$ ở tuần thứ 4).	[45]
<i>Phác đồ PEG-IFN + RBV + daclatavir</i>		
rs12979860	Kiểu gen thuận lợi CC cho tỷ lệ đạt đáp ứng SVR cao hơn so với kiểu gen CT và TT.	[46]

iii) Phác đồ 4 thuốc (PEG-IFN + RBV + 2 DAA)
 Phác đồ 4 thuốc chứa 2 thuốc DAA kết hợp với PEG-IFN + RBV đang được nghiên cứu phát triển. Bệnh nhân mang kiểu gen đáp ứng tốt *IL28B* có thể được điều trị bằng DAA kép cộng với PEG-IFN + RBV trong thời gian ngắn (6-12 tuần) [47].

3.1.2. Phác đồ PEG-IFN- λ

Trong một nghiên cứu giai đoạn IIb đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của PEG-IFN- λ so với PEG-IFN- α ở các đối tượng HCV chưa từng điều trị. Có 346/526 bệnh nhân đã được xác định

kiểu gen *IL28B* với đa hình rs12979860. Đáp ứng điều trị được cải thiện tốt hơn trong nhóm PEG-IFN- λ so với nhóm PEG-IFN- α trên tất cả các kiểu gen *IL28B*. Cho thấy tiềm năng ứng dụng lớn của PEG-IFN- λ trong điều trị trên lâm sàng. Trong nhóm PEG-IFN- λ , đáp ứng được cải thiện rõ rệt ở kiểu gen CC so với kiểu gen không CC (ở liều 120 μg , 73% so với 45,7%; liều 180 μg , 81,8% so với 42,1%; liều 240 μg , 82,4% so với 50%) cho thấy vai trò của kiểu gen *IL28B* được mở rộng hơn và có thể vẫn sẽ tiếp tục đóng vai trò tiên lượng điều trị cho các phác đồ chứa PEG-IFN- λ [48].

Bảng 5. Ảnh hưởng của đa hình gen *IL28B* tới các thuốc chống virus tác dụng trực tiếp

Phác đồ	Đa hình	Ảnh hưởng	TLTK
Deleobuvir, faldaprevir	rs12979860	Kiểu gen CC cho tỷ lệ đạt SVR12 cao hơn so với kiểu gen không CC.	[49]
Ledipasvir, sofosbuvir	rs12979860	Kiểu gen CC cho tỷ lệ đạt SVR cao hơn so với kiểu gen CT/TT. Những người có kiểu gen TT có khả năng tái phát cao gấp 4,5 lần so với những người có rs12979860 CC.	[50, 51]
	rs8099917	Kiểu gen TT có liên quan đáng kể đến tỷ lệ đạt SVR12.	[52]
Sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir	rs12979860	Những bệnh nhân kiểu gen không thuận lợi (CT/TT) có khả năng tái phát cao hơn khoảng 5 lần so với kiểu gen CC.	[53]
Daclatasvir, sofosbuvir	rs12979860	Kiểu gen CC liên quan đến tỷ lệ đạt SVR cao hơn. Kiểu gen TT cho thấy tỷ lệ mắc virus HCV và tái phát cao hơn.	[54]
	rs8099917	Kiểu gen TT liên quan đến tỷ lệ đạt SVR cao hơn. Kiểu gen GG cho thấy tỷ lệ mắc virus HCV và tái phát cao hơn.	[54]
Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir, RBV	rs12979860	Có liên quan đáng kể giữa kiểu gen <i>IL28B</i> và sự thay đổi Hb, sự có mặt của ít nhất một alen T không thuận lợi khiến bệnh nhân ít được bảo vệ khỏi nguy cơ thiếu máu hơn so với kiểu gen CC thuận lợi.	[55]
Elbasvir, grazoprevir	rs12979860	Kiểu gen CC cho tỷ lệ đạt SVR cao hơn so với nhóm có kiểu gen không CC.	[56]

3.1.3. Phác đồ không IFN

Các thử nghiệm của phác đồ không có IFN được FDA phê chuẩn gần đây bao gồm paritaprevir (ABT-450) được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir, dasabuvir và ribavirin, đã chỉ ra: Với HCV kiểu gen 1 và không có xơ gan, cả bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc thất bại trong điều trị trước đó đều có tỷ lệ đáp ứng virut cao hơn 95% [57, 41]. Tại Việt Nam, theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan C của Bộ Y Tế, lựa chọn điều trị ban đầu là các phác đồ sử dụng DAA [11].

Liệu pháp DAA làm mối liên quan giữa kiểu gen *IL28B* và đáp ứng điều trị HCV giảm đi rõ rệt, nhưng những dữ liệu mới cho thấy, kiểu gen *IL28B* sẽ vẫn phù hợp với chiến lược điều trị mới, bao gồm cả liệu pháp không có IFN [58]. Trên thực tế, kiểu gen *IL28B* không sử dụng đơn thuần để dự đoán đáp ứng điều trị, mà cần đặt trong bối cảnh cụ thể, cùng với các đặc điểm khác như tải lượng virut, kiểu gen HCV và kèm theo nhiều yếu tố có tác dụng dự đoán khác như *IP10*, bổ sung vitamin D,... để cung cấp thêm nhiều thông tin có ý nghĩa cho dự đoán đáp ứng, tối ưu về chi phí và thời gian điều trị [59]. Ảnh hưởng của đa hình *IL28B* tới các thuốc chống virut tác dụng trực tiếp trong điều trị viêm gan C mạn tính được tổng kết trong Bảng 5.

Bảng 6. Ảnh hưởng của đa hình *IL28B* đến đáp ứng điều trị với IFN ở bệnh nhân bị tăng sinh tủy ác tính [66]

Đa hình	Nhóm bệnh nhân	Ảnh hưởng của đa hình
rs12979860	PV + ET	Kiểu gen CC liên quan đến đạt tỷ lệ CR cao hơn so với kiểu gen không CC.
	PV	Kiểu gen CC liên quan đến đạt tỷ lệ CR cao hơn so với kiểu gen không CC.
	ET	Liên quan giữa đa hình với tỷ lệ CR không có ý nghĩa thống kê.
rs12980275	PV + ET	Kiểu gen AA liên quan đến đạt tỷ lệ CR cao hơn so với kiểu gen không AA.
	PV	Kiểu gen AA liên quan đến đạt tỷ lệ CR cao hơn so với kiểu gen không AA.
	ET	Liên quan giữa đa hình với tỷ lệ CR không có ý nghĩa thống kê.
rs8099917	PV + ET, PV, ET	Liên quan giữa đa hình với tỷ lệ CR không có ý nghĩa thống kê.

(PV: bệnh đa hồng cầu nguyên phát. ET: tăng tiểu cầu tiên phát)

3.3. Thuốc điều trị tăng sinh tủy ác tính

Bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV), tăng tiểu cầu tiên phát (ET) và xơ hóa tủy xương thuộc nhóm bệnh tăng sinh tủy ác tính. Các bệnh

3.2. Thuốc điều trị viêm gan B

Hiện tại, có hai phác đồ điều trị khác nhau cho bệnh nhân viêm gan virus B (HBV) mạn: dùng thuốc nucleot(s)ide analogues (NA) (thời gian điều trị kéo dài, có thể suốt đời) hoặc dùng PEG-IFN (48 tuần). Nguyên tắc điều trị: Lựa chọn ban đầu là các thuốc NAs, chỉ nên dùng các phác đồ có PEG-IFN đối với một số trường hợp đặc biệt [60]. Khi so với NA, điều trị với IFN tỏ ra hiệu quả hơn bởi nó cho tỷ lệ tái phát thấp hơn và có khả năng thải trừ kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) [61]. Tuy nhiên dùng IFN cho đáp ứng không giống nhau giữa các bệnh nhân, đồng thời còn gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng [62-64]. Do đó, lựa chọn bệnh nhân có xác suất đáp ứng cao là cần thiết, nhằm áp dụng thành công phác đồ IFN trong thực hành lâm sàng.

Mối liên quan giữa đa hình *IL28B* với đáp ứng điều trị HBV vẫn chưa thực sự rõ ràng. Một số nghiên cứu chỉ ra hai đa hình (rs12979860 và rs8099917) có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị HBV với phác đồ có IFN, đặc biệt ở nhóm dương tính với kháng nguyên e của virut viêm gan B (HbeAg) [65].

này liên quan đến các biến chứng mạch máu và có nguy cơ tiến triển lâu dài thành bệnh bạch cầu cấp tính [67]. Trong bệnh tăng sinh tủy ác tính, IFN- α cho thấy tiềm năng trong việc điều chỉnh bệnh hiệu quả, được chứng minh có tác dụng

trong việc cảm ứng các đáp ứng huyết học và phân tử, làm giảm các biến cố về mạch máu [68, 69]. Tuy nhiên, do lo ngại về khả năng dung nạp của bệnh nhân, các IFN- α vẫn chưa được sử dụng phổ biến trong điều trị bệnh tăng sinh tủy ác tính [70]. Các nhà nghiên cứu đã tìm cách đánh giá tác động tiên lượng của đa hình *IL28B* đến đáp ứng điều trị bằng IFN- α trong bệnh tăng sinh tủy ác tính.

Nghiên cứu của Marie Lindgren và cộng sự đã tóm tắt ảnh hưởng của kiểu gen *IL28B* đến đáp ứng huyết học khi sử dụng IFN- α , tiến hành trên cả 3 đa hình rs12979860, rs8099917 và rs12980275 (Bảng 6) [66].

4. Ảnh hưởng của đa hình *IL28B* tới đáp ứng thuốc trên quần thể người Việt Nam

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về ảnh hưởng của đa hình *IL28B* đến đáp ứng thuốc mới chỉ tiến hành trên các bệnh nhân viêm gan C. Một nghiên cứu của Phạm Hoàng Phiệt và cộng sự tiến hành phân tích đa hình *IL28B* trên những bệnh nhân viêm gan C ở phía nam Việt Nam, với biến thể rs12979860 (trên 407 bệnh nhân) và rs8099917 (trên 214 bệnh nhân) nhằm tìm hiểu tần suất alen của 2 biến thể này [71]. Kết quả thu được: với rs12979860: kiểu gen CC chiếm 78,1%, kiểu gen CT chiếm 19,9% và kiểu gen TT chiếm 2%. Với rs8099917: kiểu gen TT, GT và GG tương ứng là 79%, 16,8% và 4,2%. Đây được xem là công trình nghiên cứu đầu tiên công bố về tần suất alen của 2 biến thể rs12979860 và rs8099917 ở bệnh nhân viêm gan C tại Việt Nam. Tỷ lệ các alen cho đáp ứng tốt tương đối cao (gần 90%), có sự tương đồng với các quần thể ở Đông Á và Đông Nam Á [71]. Nghiên cứu khác của Phạm Thị Thu Thủy và cộng sự cũng đã tiến hành trên bệnh nhân HCV kiểu gen 1 và 6, với đa hình rs12979860 (được phân tích bằng kỹ thuật Realtime PCR) nhằm đánh giá mối liên quan giữa đa hình *IL28B* với đáp ứng điều trị, cho thấy: Những người mang kiểu gen CC cho tỷ lệ đạt RVR cao hơn so với kiểu gen CT/TT ở cả 2 kiểu gen HCV 1 và 6 (80% CC so với

57,14% CT/TT ở kiểu gen 1 và 84,09% CC so với 50% CT/TT ở kiểu gen 6). Trong khi đó, kiểu gen CC dự đoán cho tỷ lệ đạt SVR cao hơn so với kiểu gen CT/TT chỉ quan sát được ở HCV kiểu gen 1 và không được chỉ ra ở HCV kiểu gen 6 (80% CC so với 53,57% CT/TT). Tỷ lệ tái phát với kiểu gen CT của SNP rs 12979860 có thể cao hơn kiểu gen CC trong cả 2 kiểu gen 1 và 6 [72].

5. Kết luận

Tổng quan này cung cấp một cái nhìn tổng thể về đa hình gen *IL28B* và ảnh hưởng của chúng tới đáp ứng thuốc trong điều trị viêm gan B, viêm gan C và tăng sinh tủy ác tính. Tần số biến thể có sự khác biệt giữa các nhóm dân tộc khác nhau, là cơ sở giải thích cho sự khác biệt về đáp ứng thuốc giữa các nhóm dân tộc. Một số biến thể alen có liên quan đến đáp ứng thuốc trong điều trị, do đó việc biến thể xuất hiện với tần số cao hay thấp giúp dự đoán mức độ đáp ứng thuốc tốt hay kém khác nhau.

Ảnh hưởng của đa hình *IL28B* được nghiên cứu rõ nhất trong điều trị viêm gan C. Trong đó, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra kiểu gen của virus là một yếu tố ảnh hưởng đến khả năng dự đoán đáp ứng của đa hình *IL28B*, đặc biệt là ở phác đồ tiêu chuẩn PEG-IFN + RBV. Hiện chưa có khuyến cáo liên quan đến điều chỉnh liều cụ thể dựa trên kiểu gen *IL28B*. Kiểu gen *IL28B* có ý nghĩa trong việc dự đoán đáp ứng thuốc trước điều trị, là cơ sở để lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp (bao gồm thành phần phác đồ và thời gian trị liệu). Tuy nhiên, chúng ta cũng cần tiến hành thêm các nghiên cứu lâm sàng với những kiểu gen virus phổ biến ở người Việt Nam để đánh giá tốt hơn mức độ ảnh hưởng của đa hình *IL28B* đối với các phác đồ điều trị viêm gan C trên người Việt Nam.

Lời cảm ơn

Trân trọng cảm ơn Đại học Quốc gia Hà Nội đã tài trợ kinh phí đề tài mã số QG.18.60 cho nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- [1] V. M. Lauschke, M. I. Sundberg, The Importance of Patient - Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 17, No. 10, 2016, pp. 1714, <https://doi.org/10.3390/ijms17101714>.
- [2] E. Vesell et al., Genetic and Environmental Factors Affecting Drug Disposition in man, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 22, No. 5, 1977, pp. 659-679, <https://doi.org/10.1002/cpt1977225part2659>.
- [3] M. J. Sorich, R. A. McKinnon, Personalized Medicine: Potential, Barriers and Contemporary Issues, *Current Drug Metabolism*, Vol. 13, No. 7, 2012, pp. 1000-1006, <https://doi.org/10.2174/138920012802138615>.
- [4] C. M. Lange, S. Zeuzem, IL28B Single Nucleotide Polymorphisms in the Treatment of Hepatitis C, *Journal of Hepatology*, Vol. 55, No. 3, 2011, pp. 692-701, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.006>.
- [5] Y. Luo, C. Jin, Z. Ling, X. Mou, Q. Zhang, C. Xiang, Association Study of IL28B: Rs12979860 and Rs8099917 Polymorphisms With SVR in Patients Infected with Chronic HCV Genotype 1 to PEG-IFN/RBV Therapy using Systematic Meta-Analysis, *Gene*, Vol. 513, No. 2, 2013, pp. 292-296, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.030>.
- [6] A. Muir et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for IFNL3 (IL28B) Genotype and PEG Interferon-A-Based Regimens, *Clinical Pharmacology Therapeutics*, Vol. 95, No. 2, 2014, pp. 141-146, <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.203>.
- [7] The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), Drug Label Annotations, <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134952671/label/Annotation/>, 2020 (accessed on: April 10th, 2020).
- [8] A. Jazwinski, A. Muir, IL28B: Implications for Clinical Practice, *Current Hepatitis Reports*, Vol. 11, No. 1, 2012, pp. 15-22, <https://doi.org/10.1007/s11901-011-0118-y>.
- [9] Ensembl, Variant Table https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Variation_Gene/Table?db=core;g=ENSG00000197110;r=19:39243553-39245129/, 2020 (accessed on: April 20th, 2020).
- [10] Ensembl, Explore This Variant, <https://asia.ensembl.org/index.html/>, 2020 (accessed on: April 20th, 2020).
- [11] Ministry of Health, Technical Guidelines on HCV Diagnosis and Treatment, Ministry of Health, Hanoi, 2016 (in Vietnamese).
- [12] A. J. V. D. Meer et al., Association between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis, *Jama*, Vol. 308, No. 24, 2012, pp. 2584-2593, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.144878>.
- [13] J. J. Feld, J. H. Hoofnagle, Mechanism of Action of Interferon and Ribavirin in Treatment of Hepatitis C, *Nature Genetics*, Vol. 436, No. 7053, 2005, pp. 967-972, <https://doi.org/10.1038/nature04082>.
- [14] D. Ge et al., Genetic Variation in IL28B Predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance, *Nature Genetics*, Vol. 461, No. 7262, 2009, pp. 399-401, <https://doi.org/10.1038/nature08309>.
- [15] J. Fischer et al., Combined Effects of Different Interleukin-28B Gene Variants on the Outcome of Dual Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Type 1 Infection, *Hepatology*, Vol. 55, No. 6, 2012, pp. 1700-1710, <https://doi.org/10.1002/hep.25582>.
- [16] E. Cariani et al., Interleukin 28B Polymorphisms As Predictors of Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C: Systematic Review and Meta-Analysis, *The Pharmacogenomics Journal*, Vol. 16, No. 1, 2016, pp. 18-29, <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.28>.
- [17] Z. Jia, Y. Ding, S. Tian, J. Niu, J. Jiang, Test of IL28B Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Pegifn and Ribavirin Depends on HCV Genotypes: Results from A Meta-Analysis, *Plos One*, Vol. 7, No. 9, 2012, pp. e45698, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045698>.
- [18] A. Moghaddam et al., IL28B Genetic Variation and Treatment Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection, *Hepatology*, Vol. 53, No. 3, 2011, pp. 746-754, <https://doi.org/10.1002/hep.24154>.
- [19] E. Mohammed et al., IFNL3 Polymorphisms Predict Response to Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype 2/3 Infection, *Journal of Hepatology*, Vol. 61, No.2, 2014, pp. 235-241, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.039>.
- [20] T. M. Scherzer et al., Early Virologic Response and IL28B Polymorphisms in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Treated with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin, *Journal of Hepatology*, Vol. 54, No. 5, 2011, pp. 866-871, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.024>.

- [21] J. Stenkvist, A. Sönnnerborg, O. Weiland, HCV RNA Decline in Chronic HCV Genotype 2 and 3 During Standard of Care Treatment According to IL28B Polymorphism, *Journal of Viral Hepatitis*, Vol. 20, No. 3, 2013, pp. 193-199, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01645.x>.
- [22] T. Asselah et al., IL28B Polymorphism is Associated with Treatment Response in Patients with Genotype 4 Chronic Hepatitis C, *Journal of Hepatology*, Vol. 56, No. 3, 2012, pp. 527-532, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.09.008>.
- [23] S. D. Nicola et al., Interleukin 28B Polymorphism Predicts Pegylated Interferon Plus Ribavirin Treatment Outcome in Chronic Hepatitis C Genotype 4, *Hepatology*, Vol. 55, No. 2, 2012, pp. 336-342, <https://doi.org/10.1002/hep.24683>.
- [24] M. Derbala et al., Interleukin-28 and Hepatitis C Virus Genotype-4: Treatment-Induced Clearance and Liver Fibrosis, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 18, No. 47, 2012, pp. 7003-7008, <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.7003>.
- [25] N. Antaki et al., IL28B Polymorphisms do not Predict Response to Therapy in Chronic Hepatitis C with HCV Genotype 5, *Gut*, Vol. 61, No. 11, 2012, pp. 1640-1641, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302019>.
- [26] S. Akkarathamrongsin et al., Early Viral Kinetics During Hepatitis C Virus Genotype 6 Treatment According to IL28B Polymorphisms, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20, No. 30, 2014, pp. 10599-10605, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10599>.
- [27] C. Bucci et al., Favourable IL28B Polymorphisms Are Associated with A Marked Increase in Baseline Viral Load in Hepatitis C Virus Subtype 3a Infection and Do Not Predict A Sustained Virological Response After 24 Weeks of Therapy, *Journal of General Virology*, Vol. 94, No. 6, 2013, pp. 1259-1265, <https://doi.org/10.1099/vir.0.051052-0>.
- [28] M. L. Yu et al., Role of Interleukin-28B Polymorphisms in the Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection in Asian Patients, *Hepatology*, Vol. 53, No. 1, 2011, pp. 7-13, <https://doi.org/10.1002/hep.23976>.
- [29] O. G. Shaker, N. A. Sadik, Polymorphisms in Interleukin-10 and Interleukin-28 B Genes in E Gypitian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4 and Their Effect on the Response to Pegylated Interferon/Ribavirin-Therapy, *Journal of Gastroenterology Hepatology*, Vol. 27, No. 12, 2012, pp. 1842-1849, <https://doi.org/10.1111/j.14401746.2012.07273.x>.
- [30] W. K. Seto et al., Role of IL 28B and Inosine Triphosphatase Polymorphisms in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 6 Infection, *Journal of Viral Hepatitis*, Vol. 20, No. 7, 2013, pp. 470-477, <https://doi.org/10.1111/jvh.12047>.
- [31] H. Zheng, M. Li, B. Chi, X. X. Wu, J. Wang, D. W. Liu, IL28B Rs12980275 Variant As A Predictor of Sustained Virologic Response to Pegylated-Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinics Research in Hepatology Gastroenterology*, Vol. 39, No. 5, 2015, pp. 576-583, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.01.009>.
- [32] J. Chen et al., IL28B Genetic Variations Are Associated with High Sustained Virological Response (SVR) of Interferon-A Plus Ribavirin Therapy in Taiwanese Chronic HCV Infection, *Genes Immunity*, Vol. 12, No. 4, 2011, pp. 300-309, <https://doi.org/10.1038/gene.2011.1>.
- [33] Y. Tanaka et al., Genome-Wide Association of IL28B with Response to Pegylated Interferon-A and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C, *Nature Genetics*, Vol. 41, No. 10, 2009, pp. 1105-1109, <https://doi.org/10.1038/ng.449>.
- [34] M. P. Vincent Soriano et al., Care Of Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus: 2007 Updated Recommendations from the HCV-HIV International Panel, *Aids*, Vol. 21, No. 9, 2007, pp. 1073-1089, <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3281084e4d>.
- [35] C. S. Graham et al, Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 33, No. 4, 2001, pp. 562-569, <https://doi.org/10.1086/321909>.
- [36] M. D. Castellarnau et al., Deciphering the Interleukin 28B Variants That Better Predict Response to Pegylated Interferon-A And Ribavirin Therapy in HCV/HIV-1 Coinfected Patients, *Plos One*, Vol. 7, No. 2, 2012, pp. e31016, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031016>.
- [37] I. M. Jacobson et al., Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 364, No. 25, 2011, pp. 2405-2416, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>.
- [38] V. Vadwai, B. R. Das, IL28B Genotyping: A Step Towards HCV-Personalized Therapy, *International Journal of Gastroenterology Research and Practice*, Vol. 2014, No. 2014, pp. 16, <https://doi.org/10.5171/2014.212341>.

- [39] F. About et al., Impact of IL28B, APOH and ITPA Polymorphisms on Efficacy and Safety of TVR-Or BOC-Based Triple Therapy in Treatment-Experienced HCV-1 Patients with Compensated Cirrhosis from the ANRS CO20-CUPIC Study, *PLoS One*, Vol. 10, No. 12, 2015, pp. e0145105, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145105>.
- [40] G. Calisti et al., IL28B Genotype Predicts Response to Chronic Hepatitis C Triple Therapy with Telaprevir or Boceprevir in Treatment Naïve and Treatment-Experienced Patients Other Than Prior Partial- and Null-Responders, *Springer Plus*, Vol. 4, No. 1, 2015, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1137-x>.
- [41] S. Susser et al., Predictive Value of Interferon-Lambda Gene Polymorphisms for Treatment Response in Chronic Hepatitis C, *Plos One*, Vol. 9, No. 11, 2014, pp. e112592, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112592>.
- [42] A. Tsubota et al., Impact of IL28B Polymorphisms on 24-Week Telaprevir-Based Combination Therapy for Asian Chronic Hepatitis C Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b, *Journal of Gastroenterology Hepatology*, Vol. 29, No. 1, 2014, pp. 144-150, <https://doi.org/10.1111/jgh.12402>.
- [43] M. Manns et al., Simeprevir with Pegylated Interferon Alfa 2a or 2b Plus Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (QUEST-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial, *The Lancet*, Vol. 384, No. 9941, 2014, pp. 414-426, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60538-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9).
- [44] M. Nakayama, H. Kobayashi, K. Fukushima, M. Ishido, Y. Komada, K. Yoshizawa, Predictive Factors for 24 Weeks Sustained Virologic Response (SVR24) and Viral Relapse in Patients Treated with Simeprevir Plus Peginterferon and Ribavirin, *Hepatology International*, Vol. 10, No. 1, 2016, pp. 158-168, <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9654-9>.
- [45] F. Poordad et al., Factors that Predict Response of Patients with Hepatitis C Virus Infection to Boceprevir, *Gastroenterology*, Vol. 143, No. 3, 2012, pp. 608-618, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.011>.
- [46] C. Hézode et al., Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa and Ribavirin for Treatment-Naïve Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Infection: A Randomised Study, *Gut*, Vol. 64, No. 6, 2015, pp. 948-956, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307498>.
- [47] A. Thompson et al., GS-5885 + GS-9451 + Peginterferon and Ribavirin (Pr) for Six or 12 Weeks Achieves a High SVR12 in Treatment Naïve Genotype 1 IL28B CC Patients, *Journal of Hepatology*, Vol. 58, No. Suppl 1, 2013, pp. S29, [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(13\)60066-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(13)60066-5).
- [48] S. Zeuzem et al., Pegylated Interferon-Lambda (Pegifn- Λ) Shows Superior Viral Response with Improved Safety and Tolerability Versus Pegifn-A-2a in HCV Patients (G1/2/3/4): EMERGE Phase IIB Through Week 12, *Journal of Hepatology*, Vol. 54, No. Suppl 1, 2011, pp. S538, [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(11\)61362-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(11)61362-7).
- [49] S. Zeuzem et al., Faldaprevir and Deleobuvir for HCV Genotype 1 Infection, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 369, No. 7, 2013, pp. 630-639, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213557>.
- [50] T. R. O'Brien, S. Kottlilil, J. J. Feld, T. R. Morgan, R. M. Pfeiffer, Race or Genetic Makeup for Hepatitis C Virus Treatment Decisions?, *Hepatology*, Vol. 65, No. 6, 2017, pp. 2124-2125, <https://doi.org/10.1002/hep.29057>.
- [51] R. M. Pfeiffer et al., Subgroup Differences in Response to 8 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C, *Open Forum Infectious Diseases*, Vol. 1, No. 3, 2014, pp. 1-4, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu110>.
- [52] N. Akuta et al., Retreatment Efficacy and Predictors of Ledipasvir Plus Sofosbuvir to HCV Genotype 1 in Japan, *Journal of Medical Virology*, Vol. 89, No. 2, 2017, pp. 284-290, <https://doi.org/10.1002/jmv.24617>.
- [53] T. R. O'Brien, S. Kottlilil, R. M. Pfeiffer, IFNL4 Genotype is Associated with Virologic Relapse After 8-Week Treatment with Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir, *Gastroenterology*, Vol. 153, No. 6, 2017, pp. 1694-1695, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.069>.
- [54] A. J. Khan, V. A. Saraswat, P. Ranjan, D. Parmar, T. S. Negi, S. Mohindra, Polymorphism in Interferon Λ 3/Interleukin-28B Gene and Risk to Noncirrhotic Chronic Hepatitis C Genotype 3 Virus Infection and Its Effect on the Response to Combined Daclatasvir and Sofosbuvir Therapy, *Journal of Medical Virology*, Vol. 91, No. 4, 2019, pp. 659-667, <https://doi.org/10.1002/jmv.25359>.
- [55] A. Vasanthakumar et al., Reduced ITPase Activity and Favorable IL28B Genetic Variant Protect Against Ribavirin-Induced Anemia in Interferon-Free Regimens, *Plos One*, Vol. 13, No. 5, 2018, pp. e0198296, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198296>.

- [56] H. Ahmed et al., Meta-Analysis of Grazoprevir Plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection, *Annals of Hepatology*, Vol. 17, No. 1, 2018, pp. 18-32, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7532>
- [57] J. J. Feld et al., Treatment of HCV with ABT-450/R–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin, *New England Journal of Medicine*, Vol. 370, No. 17, 2014, pp. 1594-1603, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315722>.
- [58] S. Padmanabhan, *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*, Elsevier, London, 2014.
- [59] A. Osinusi, S. Naggie, The Role of IL28B Genotype Testing in The Era of Direct Acting Antiviral Agents, *European Gastroenterology Hepatology Review*, Vol. 1, No. 2, 2012, pp. 33-39.
- [60] Ministry of Health, *Technical Guidelines on HBV Diagnosis and Treatment*, Ministry of Health, Hanoi, 2019 (in Vietnamese).
- [61] Y. Yano et al., Factors Associated with the Decrease in Hepatitis B Surface Antigen Titers Following Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: Is Interferon and Adefovir Combination Therapy Effective?, *Biomedical Reports*, Vol. 7, No. 3, 2017, pp. 257-262, <https://doi.org/10.3892/br.2017.944>.
- [62] H. L. Y. Chan et al., A Randomized, Controlled Trial of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Comparing Pegylated Interferon-A2b and Lamivudine with Lamivudine Alone, *Annals Of Internal Medicine*, Vol. 142, No. 4, 2005, pp. 240-250, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00006>.
- [63] H. L. Janssen et al., Pegylated Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Lamivudine for Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B: A Randomised Trial, *The Lancet*, Vol. 365, No. 9454, 2005, pp. 123-129, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17701-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17701-0).
- [64] G. K. Lau et al., Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and The Combination for Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B, *New England Journal of Medicine*, Vol. 352, No. 26, 2005, pp. 2682-2695, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043470>.
- [65] Z. Zhao et al., The Impact Of IFNL3 Genotype on Interferon Treatment Outcome in Patients Chronically Infected with Hepatitis B Virus: A Meta-Analysis, *Microbial Pathogenesis*, Vol. 134, 2019, pp. 103598, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103598>.
- [66] M. Lindgren et al., Genetic Variation in IL 28B (IFNL 3) and Response to Interferon-Alpha Treatment in Myeloproliferative Neoplasms, *European Journal of Haematology*, Vol. 100, No. 5, 2018, pp. 419-425, <https://doi.org/10.1111/ejh.13034>.
- [67] P. J. Campbell, A. R. Green, The Myeloproliferative Disorders, *New England Journal of Medicine*, Vol. 355, No. 23, 2006, pp. 2452-2466, <https://doi.org/10.1056/NEJMra063728>.
- [68] R. T. Silver, J. J. Kiladjian, H. C. Hasselbalch, Interferon and The Treatment of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Myelofibrosis, *Expert Rev Hematol*, Vol. 6, No. 1, 2013, pp. 49-58, <https://doi.org/10.1586/ehm.12.69>.
- [69] R. T. Silver, K. Vandris, J. J. Goldman, Recombinant Interferon-Alpha May Retard Progression of Early Primary Myelofibrosis: A Preliminary Report, *Blood*, Vol. 117, No. 24, 2011, pp. 6669-6672, <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-320069>.
- [70] M. Lindgren et al., A Retrospective Cohort Study of Interferon-A Therapy in Myeloproliferative Neoplasms; Adverse Events, Thromboembolic Incidence and Causes of Termination of Therapy, *Blood*, Vol. 124, No. 21, 2014, pp. 1861, <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.1861.1861>.
- [71] P. H. Phiet et al., Rs12979860 and Rs8099917 Single Nucleotide Polymorphism of IL28B Gene in South Vietnam Patients Infected with Hepatitis C Virus, *Journal of Hepatobiliary Vietnam*, Vol. 21, 2012, pp. 9-16 (in Vietnamese).
- [72] P. T. T. Thuy et al., The Different Impacts of IL28B Genotype in Treatment Vietnamese Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 6, *Journal of Hepatobiliary Vietnam*, Vol. 29, 2014, pp. 108-109 (in Vietnamese).

Danh mục từ viết tắt

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CR	Complete hematologic remissions	Tỷ lệ lui bệnh huyết học hoàn toàn
DAA	Direct acting antivirals	Các thuốc kháng virus trực tiếp
ET	Essential thrombocythemia	Tăng tiểu cầu tiên phát
HCV	Hepatitis C Virus	Virus viêm gan C
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Virus suy giảm miễn dịch ở người
IFN	Interferon	Interferon
IL	Interleukin	Interleukin
NR	Null Response	Không đáp ứng với điều trị
PV	Polycythemia vera	Bệnh đa hồng cầu nguyên phát
RBV	Ribavirin	Ribavirin
ARN	Ribonucleic acid	Axit Ribonucleic
RVR	Rapid Virological Response	Đáp ứng virus nhanh
SNP	Single nucleotide polymorphism	Đa hình đơn nucleotit
SVR	Sustained virological response	Đáp ứng virus bền vững