

TỔNG QUAN (REVIEW) PHÁT TRIỂN THUỐC MỚI CHỐNG UNG THƯ DỰA TRÊN NỀN TẢNG DẤU ÁN SINH HỌC VÀ MIỄN DỊCH HỌC

Vũ Mạnh Hùng¹², Bùi quốc Tuấn¹³, Vũ Mạnh Hà¹⁴

Tóm tắt: Trong các phương pháp tiếp cận để điều trị ung thư hiệu quả, sự hiểu biết về dấu ấn sinh học của khối u và vai trò của hệ miễn dịch đóng một vai trò quan trọng. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân không đáp ứng hoặc nhanh chóng trở nên kháng với trị liệu. Sự kết hợp của dấu ấn sinh học và liệu pháp miễn dịch với các phương pháp trị liệu kinh điển như hóa trị, xạ trị hoặc phẫu thuật đang mở ra nhiều triển vọng. Cập nhật những kiến thức hiện đại về dấu ấn sinh học và miễn dịch học; hiểu biết cơ chế tránh thoát, kháng lại trị liệu miễn dịch để phát triển các thuốc mới và đề ra các chế độ trị liệu phù hợp là 2 trong số các hướng trị liệu rất tiềm năng. Xác định dấu ấn khối u trước khi điều trị, tìm hiểu đáp ứng miễn dịch của khối u trên từng bệnh nhân sẽ giúp cá thể hóa làm tăng hiệu quả chống ung thư và cải thiện kết quả điều trị.

Từ khóa: Ung thư, dấu ấn khối u, hệ miễn dịch, các cơ chế mới, phát triển thuốc mới, liệu pháp điều trị mới.

Summary: In approaches to effective cancer treatment, an understanding of tumor biomarkers and the role of the immune system plays an important role. However, many patients fail to respond or rapidly become resistant to therapy. The combination of biomarkers and immunotherapy with conventional therapies such as chemotherapy, radiation therapy or surgery is opening up many possibilities. Update modern knowledge on biomarkers and immunology. Understanding the mechanism of escape, resistance to immunotherapy to develop new drugs and propose appropriate therapeutic regimens are two of the very potential therapeutic directions. Determining tumor markers before treatment, understanding the tumor's immune response in each patient will help personalize to increase anti-cancer effectiveness and improve treatment outcomes.

Keywords: Cancer, tumor markers, immune system, new mechanisms, new drug development, new therapy modality.

¹² Phó giáo sư, Tiến sĩ -Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

¹³ Tiến sĩ - Trường Đại học Phenikaa

¹⁴ Dược sĩ - VQC Group

MỞ ĐẦU

Để điều trị bệnh ung thư, ngày nay y học có thể sử dụng một trong các phương pháp hoặc phối hợp nhiều phương pháp như: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị theo dấu ấn sinh học, miễn dịch liệu pháp, thuốc điều trị hướng đích, trị liệu bằng hormone và kháng hormone, cấy ghép tế bào gốc, liệu pháp tăng thân nhiệt cơ thể, quang động học, chống tân tạo mạch ...

Ngày nay, các phương pháp điều trị ung thư đã dần thay đổi cả về chiến lược và phương pháp, vận động và phát triển không ngừng theo sự tiến bộ của khoa học y, sinh, dược trong từng thời kỳ, gắn liền với các phát minh và các giải thưởng Nobel về y sinh học.

1. DẤU ẤN SINH HỌC, CƠ SỞ ĐỂ PHÁT TRIỂN THUỐC HƯỚNG ĐÍCH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Cho đến nay khoảng 50% số thuốc ung thư đã được lưu hành có thông tin về dấu ấn sinh học. Trong số 155 loại nhãn thuốc và FDA Hoa kỳ khuyến cáo về bổ sung thông tin kiểu gen, có 52 nhãn thuốc liên quan đến điều trị ung thư và là một trong những mảng phát triển nhanh nhất trong điều trị.

Dấu ấn sinh học (biomarker) là một chỉ số ở mức độ phân tử nhằm đo lường và đánh giá một quá trình sinh học bình thường của cơ thể, một quá trình bệnh lý hoặc đáp ứng dược học với các thuốc điều trị. Trong điều trị ung thư, dấu ấn sinh học được ứng dụng trong sàng lọc, chẩn đoán sớm, tiên lượng và dự đoán đáp ứng lâm sàng. Các dấu ấn sinh học dự đoán (predictive biomarkers) là cơ sở để cá thể hóa trong điều trị ung thư. Dấu ấn sinh học dự đoán đáp ứng thuốc điều trị ung thư có nguồn gốc từ tế bào vật chủ và/hoặc từ tế bào ung thư.

1.1. Các dấu ấn sinh học liên quan đến thay đổi dược động học của thuốc

Các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc đều có vai trò của nhiều loại protein. Khi gen mã hóa các protein này bị biến đổi (do đột biến hoặc đa hình gen) có thể làm thay đổi cấu trúc và /hoặc chức năng của protein tương ứng, dẫn đến thay đổi dược động học của thuốc. Điều đó giải thích những bệnh nhân có kiểu gen khác nhau sẽ có nồng độ thuốc trong tuần hoàn hệ thống hoặc trong mô, cơ quan... khác nhau, và do đó đáp ứng với cùng một thuốc cũng rất khác nhau.

Các dấu ấn sinh học liên quan đến *dược động học* thường giúp dự đoán độc tính của thuốc. Chẳng hạn 5-fluorouracil (5-FU) sự thay đổi độc tính của thuốc trên bệnh nhân đa hình gen mã hóa enzym chuyển hóa 5-FU. 5-FU là một trong những chất được sử dụng trong nhiều phác đồ hóa trị liệu ung thư như đại trực tràng, dạ dày, thực quản và ung thư vú. 5-FU không chỉ diệt đến các tế bào ung thư mà còn diệt tế bào lành, nồng độ 5-FU cao trong huyết tương sẽ gây độc cho cơ thể. Các tác dụng phụ của 5-FU gồm viêm loét đường tiêu hóa, khó thở, rụng tóc, giảm bạch cầu tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội, giảm tiểu cầu xuất huyết, có thể phải ngừng điều trị. Trong cơ thể, enzym chuyển hóa 5-FU là dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD), có nhiều ở gan. enzym này phân giải 80% lượng 5-FU khi sử dụng ở liều chuẩn. Có hơn 50 loại biến thể của gen mã hóa cho enzym này (gen DPYD). Trong đó, đáng kể là đột biến ở intron 14

(IVS 14 + 1 G > A), Với allen tương ứng là DPYD*2A. Đột biến này xảy ra trên vùng ranh giới của exon 14 và intron 14, tạo ra protein bất hoạt. Khoảng 3-5% dân số có kiểu gen dị hợp tử (mang một allen biến thể DPYD*2A), giảm hoạt tính enzym DPP, giảm chuyển hóa 5-FU, tăng nồng độ thuốc trong máu[1]. Những người mang kiểu gen này nguy cơ gặp tai biến nặng khi dùng 5-FU. Những bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp tử này được khuyến cáo khi điều trị bằng 5-FU cần dùng liều khởi đầu thấp hơn 50% của liều khởi đầu tiêu chuẩn; những bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp đa hình khuyến cáo chuyển sang các phác đồ điều trị khác.

Bên cạnh nhiều dấu ấn sinh học liên quan đến dược động học giúp dự đoán độc tính của thuốc điều trị ung thư, các dấu ấn cũng có thể giúp dự đoán hiệu quả điều trị, đặc biệt đối với các dược chất là tiền thuốc khi phải qua chuyển hóa pha I để trở thành dạng có hoạt tính. Trong lâm sàng xét nghiệm kiểu gen CYP2D6 là để lựa chọn những bệnh nhân phù hợp với tamoxifen. Tamoxifen là một chất kháng estrogen chọn lọc được sử dụng để điều trị ung thư vú di căn trên những phụ nữ trước và sau mãn kinh. Tamoxifen là một tiền thuốc, khi chuyển hóa qua gan bởi enzym CYP2D6, được chuyển thành 4-hydroxytamoxifen và endoxifen với hoạt tính kháng estrogen cao hơn hàng chục lần so với tamoxifen. Do đó, tác dụng của Tamoxifen trên những bệnh nhân mang kiểu hình CYP2D6 chuyển hóa kém sẽ giảm đi do giảm sự tạo thành endoxifen và 4-hydroxytamoxifen. Gen CYP2D6 có tính đa hình di truyền cao. Được biết có hơn 71 kiểu allen của gen CYP2D6, trong đó có những allen gây giảm hoặc mất hoạt tính của enzym CYP2D6, ví dụ như CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*10... Đánh giá ảnh hưởng của sự đa hình gen CYP2D6 và tác dụng của tamoxifen thử nghiệm ngẫu nhiên lâm sàng pha III trên những bệnh nhân ung thư vú sau mãn kinh có ER* đã cho thấy khi điều trị với Tamoxifen bệnh nhân mang CYP2D6 kiểu hình chuyển hóa trung bình hoặc kém có thời gian sống thêm ngắn hơn so với những bệnh nhân mang kiểu hình bình thường [2].

Cùng với các gen mã hóa enzym *chuyển hóa thuốc*, sự đa hình của các gen mã hóa protein *vận chuyển* đóng vai trò quan trọng trong các quá trình hấp thu, phân bố, thải trừ thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng trong điều trị ung thư. Chẳng hạn Pgp, một protein vận chuyển có ở ruột, gan, thận, não, nhau thai... tham gia vận chuyển nhiều thuốc hóa trị liệu ung thư như etoposid, teniposid, doxorubicin, vinblastin, vincristin, daunorubicin, irinotecan, baclitaxel, docetaxel... Gen ABCB1 mã hóa cho Pgp có tính đa hình cao, nên một số biến thể thường gặp của gen này làm giảm số lượng Pgp được tổng hợp, do đó, gây tích lũy thuốc và làm tăng độc tính. Cho đến nay, các kết quả nghiên cứu lâm sàng về liên quan giữa đa hình gen ABCB1 với đáp ứng điều trị của thuốc ung thư còn nhiều điểm khác nhau, do sự khác biệt về chủng tộc, cỡ mẫu, phác đồ điều trị [3]. Vì thế các allen biến thể của gen này chưa được coi là dấu ấn sinh học để cá thể hóa trong điều trị ung thư.

1.2. Các dấu ấn sinh học liên quan đến dược lực học của thuốc

Phần lớn các dấu ấn sinh học thuộc nhóm này đều liên quan đến những thay đổi đặc trưng cho dược động học khối u, đều có nguồn gốc từ tế bào ung thư. Mức độ nhạy cảm với một thuốc điều trị ung thư chịu ảnh hưởng đáng kể bởi những khác biệt về protein đích của thuốc hoặc các

protein có ở tế bào ung thư. Các thuốc gắn liền với loại dấu ấn sinh học này thường là các thuốc hướng đích phân tử. Bằng việc tác động vào đích phân tử trên tế bào ung thư, các thuốc sẽ ngăn chặn con đường truyền tín hiệu tăng sinh và do đó ngăn chặn sự phát triển của khối u.

Diễn hình về sự thay đổi protein đích là dấu ấn sinh học xác định hiệu quả điều trị là các dạng biến đổi của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI). EGFR là một thụ thể trên màng tế bào, khi gắn với receptor đặc hiệu, sẽ khởi động chuỗi truyền tín hiệu nội bào dẫn đến sự tăng trưởng tế bào. Những đột biến gen EGFR dẫn tới sự tăng biểu hiện và tăng hoạt động của thụ thể EGFR chính là một cơ chế bệnh sinh quan trọng dẫn tới tăng sinh tế bào, tạo thành khối u. Do đó, thụ thể EGFR là một protein đích quan trọng trong điều trị ung thư, với nhóm thuốc TKI giúp ức chế chuỗi truyền tín hiệu tăng sinh tế bào. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 15% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ở châu Âu và khoảng 30-50% ở châu Á có mang đột biến gen EGFR dạng hoạt hóa, làm tăng nhạy cảm của khối u với các thuốc TKI. Tuy nhiên có những loại đột biến gen EGFR dẫn đến tình trạng kháng thuốc TKI, mặc dù xuất hiện với tần suất nhỏ hơn. Đã được chứng minh có sự khác biệt và đáp ứng thuốc giữa các bệnh nhân mang các kiểu gen EGFR khác nhau. Do đó, đột biến gen EGFR được coi là một dấu ấn sinh học quan trọng đối với việc điều trị ung thư phổi, đặc biệt ở châu Á, nơi có tần suất đột biến gen EGFR cao. Do đó, xét nghiệm gen EGFR đã được khuyến cáo bởi nhiều tổ chức quốc tế. Dấu ấn sinh học về *dược lực học* của thuốc bao gồm sự biến đổi của các gen mã hóa cho protein đích, sự biến đổi của gen mã hóa cho một số protein gián tiếp tham gia vào quá trình truyền tín hiệu để đích có tác dụng. KRAS là một protein tham gia vào quá trình truyền tín hiệu từ thụ thể EGFR. Trong ung thư đại trực tràng, các biến thể của gen KRAS là dấu ấn sinh học hiệu quả để dự đoán tác dụng của các thuốc kháng thể đơn dòng kháng EGFR. Gen KRAS là một thành viên hệ gen RAS mã hóa cho protein KRAS. KRAS được gắn ở phía trong màng tế bào và là cầu nối cho các yếu tố hoạt hóa ở tầng trên (tín hiệu từ các yếu tố tăng trưởng) và các đích phía dưới (tín hiệu tăng sinh, sống sót và biệt hóa); là một chất truyền tin tầng dưới của EGFR, KRAS có vai trò trong việc khởi phát và tiến triển của ung thư phổi và ung thư đại trực tràng. Khi đột biến KRAS xảy ra, phân tử protein KRAS ở trạng thái hoạt hóa liên tục, dẫn đến các phân tử truyền tin ở tầng dưới luôn hoạt động để duy trì tín hiệu tăng sinh tế bào. Đột biến KRAS đóng vai trò quan trọng cả trong hình thành ung thư cũng như đề kháng với thuốc. Hiện nay, khoảng 3000 đột biến gen KRAS đã được công bố, trong đó phổ biến nhất là đột biến thay thế nucleotid ở codon 12 và codon 13. Sự hiện diện của đột biến gen KRAS là một yếu tố tiên lượng xấu và giúp dự đoán hiện tượng kháng với các thuốc điều trị ức chế EGFR. Các kháng thể đơn dòng kháng EGFR thường được sử dụng cho điều trị ung thư đại trực tràng là panitumumab và cetuximab, thường liên kết mạnh với thụ thể, khiến cho yếu tố tăng trưởng không thể tiếp cận thụ thể. Khi đột biến gen KRAS xảy ra, KRAS có khả năng tự phát tín hiệu nội bào để kích hoạt trở lại các con đường, không phụ thuộc tín hiệu từ EGFR.

Một nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn dùng cetuximab cho thấy: 100% nhóm bệnh nhân có đáp ứng tốt không mang đột biến gen KRAS, trong khi đó 68% nhóm

bệnh nhân không đáp ứng mang đột biến KRAS. Nhiều nghiên cứu khác, bao gồm cả những phân tích meta cũng đã chỉ ra rằng những bệnh nhân ung thư đại trực tràng mang đột biến gen KRAS có đáp ứng điều trị kém và do đó không được hưởng lợi ích điều trị khi dùng cetuximab hoặc panitumumab. Do đó, Hiệp hội ung thư đại trực tràng đã khuyến cáo cần xét nghiệm phát hiện đột biến KRAS trước khi chỉ định điều trị với cetuximab hoặc panitumumab [4].

2. ỨNG DỤNG NHỮNG THÀNH TỰU MIỄN DỊCH HỌC TRONG PHÁT TRIỂN THUỐC MỚI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

2.1. Các tế bào của hệ miễn dịch không đặc hiệu và hệ miễn dịch đặc hiệu

Tất cả các tế bào của hệ miễn dịch đều bắt nguồn từ các tế bào gốc tạo máu đa năng (HSC) ở tủy xương. HSC phân chia tạo ra các tế bào tiền thân tủy chung (CMP) và tế bào tiền thân bạch huyết (CLP). CMP tạo ra các bạch cầu (trung tính, đơn nhân, ái kiềm, ái toan), dưỡng bào, tế bào đuôi gai (DC) giữ vai trò miễn dịch bẩm sinh, hồng cầu và mẫu tiểu cầu. Còn CLP sinh ra các tế bào lympho T, lympho B giữ vai trò miễn dịch đặc hiệu và tế bào giết tự nhiên (NK).

Miễn dịch không đặc hiệu: Tác nhân kích hoạt hệ miễn dịch không đặc hiệu là các protein từ thành tế bào vi khuẩn, nội độc tố và acid nucleic gây bệnh. Các tế bào miễn dịch này hoạt động không cần kháng nguyên kích hoạt trước và là tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại các tín hiệu từ mầm bệnh hoặc tế bào khối u.

Miễn dịch đặc hiệu: Để hoạt động, các tế bào miễn dịch đặc hiệu cần được kích hoạt trước bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Các tế bào T và B của hệ miễn dịch đặc hiệu còn có chức năng như một bộ nhớ miễn dịch đối với các mầm bệnh. Bộ nhớ này cho phép tăng cường sự đáp ứng miễn dịch khi cơ thể tái tiếp xúc với các kháng nguyên hoặc mầm bệnh. Đây là cơ sở của chức năng kiểm soát miễn dịch.

Thành phần tế bào của hệ miễn dịch không đặc hiệu bao gồm bạch cầu (trung tính, ái toan, ái kiềm, đơn nhân và đại thực bào), dưỡng bào, tế bào giết tự nhiên (NK) và tế bào đuôi gai (DC) với vai trò hàng đầu trong việc loại bỏ các tác nhân vi sinh và kích hoạt đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên trong trường hợp thất bại.

Chức năng chính của bạch cầu là bảo vệ cơ thể chống lại các vi sinh xâm nhập. Tuy nhiên, các yếu tố môi trường vi mô tại vị trí viêm của khối u có thể tạo ra những thay đổi đáng kể về kiểu hình và trạng thái chức năng của các tế bào bạch cầu góp phần khởi phát và tiến triển của khối u [5].

Đặc điểm của miễn dịch đặc hiệu là tính đặc hiệu với kháng nguyên và khả năng hình thành trí nhớ miễn dịch, dẫn đến đáp ứng miễn dịch nhanh và mạnh hơn khi tái tiếp xúc với cùng một kháng nguyên. Trái với đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu, khởi phát ngay lập tức, đáp ứng miễn dịch đặc hiệu xảy ra chậm hơn, vì các tế bào lympho sau khi được kích hoạt phải tăng sinh để đạt được số lượng cần thiết. Có 2 loại đáp ứng miễn dịch đặc hiệu là dịch thể và qua trung gian tế bào. Đáp ứng miễn dịch dịch thể xảy ra qua trung gian tế bào lympho B chống lại các kháng nguyên ngoại bào, trong máu và dịch cơ thể. Miễn dịch qua trung gian tế bào

được thực hiện bởi các tế bào lympho T chống lại các mầm bệnh nội bào được trình diện dưới dạng các quyết định kháng nguyên trên các phân tử MHC.

Các tế bào lympho là trung tâm của hệ miễn dịch đặc hiệu, chiếm khoảng 25% tổng số tế bào bạch cầu trong máu. Có 3 loại tế bào lympho lưu hành trong máu ngoại biên là tế bào lympho T, tế bào lympho B và các tế bào lympho bản thể (Innate Lymphoid Cell - ILC) [6].

2.2. Khởi động và kiểm soát các đáp ứng miễn dịch

2.2.1. Xử lý và trình diện kháng nguyên

Kháng nguyên có thể bắt nguồn từ các mầm bệnh (vi khuẩn, virus và các vật ký sinh) hoặc từ các protein của các tế bào chuyển dạng ác tính. Kháng nguyên được chia thành 2 loại: nội sinh hoặc ngoại sinh. Thông thường chúng được xử lý bởi các quá trình hóa sinh xảy ra bên trong tế bào, sau đó được trình diện cho các tế bào T, tế bào B các tế bào NK. Phân tử thiết yếu liên quan đến việc trình diện kháng nguyên cho hệ miễn dịch gọi là phức hợp dung nạp chủ yếu của mô (MHC), ở người gọi là kháng nguyên bạch cầu (HLA), có trên màng các tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Khi được trình diện, TCR cùng với các đồng thụ thể CD8 hoặc CD4 trên bề mặt tế bào T sẽ gắn với phức hợp kháng nguyên-MHC để khởi động đáp ứng miễn dịch.

Phân tử MHC có hai loại cơ bản, lớp I và lớp II. Các phân tử MHC I hiện diện trên bề mặt của hầu hết các tế bào sinh dưỡng (SC) có vai trò gắn kết với các epitop kháng nguyên để trình diện các tế bào T gây độc tế bào (T-CD8 hay tế bào NK). Phân tử MHC II chỉ có ở bề mặt các APC, chuyên trình diện kháng nguyên cho các tế bào T hỗ trợ (T-CD4).

Kháng nguyên nội bào được xử lý và trình diện cho hệ miễn dịch dưới dạng các peptide gọi là epitope (NK) vùng tương tác kháng nguyên - kháng thể). Con đường này được gọi là con đường MHC lớp I, đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động các đáp ứng miễn dịch với virus, các vi khuẩn nội bào và các kháng nguyên liên quan đến ung thư. Các epitope được trình diện bởi các phân tử HLA lớp I được các tế bào T-CD8 nhận ra và đáp ứng bằng cách: (1) tăng sinh; (2) sản xuất cytokine; (3) sản xuất các phân tử gây độc tế bào để tiêu diệt các tế bào chuyển dạng.

Kháng nguyên ngoại bào bị bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (tức là tế bào đuôi gai, đại thực bào) hoặc tế bào B, được xử lý thành các epitope và trình diện cho các tế bào T-CD4 thông qua con đường MHC lớp II. Tế bào T-CD4 sau khi được kích hoạt sẽ tạo ra các cytokine có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch [6].

2.2.2. Các tế bào trình diện kháng nguyên (APC)

Các APC là một nhóm tế bào đa dạng về hình thái và chức năng, có nguồn gốc từ tủy xương, chuyên trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho, đặc biệt là tế bào T. Chúng bao gồm tế bào đuôi gai (DC), bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào Langerhans da và các thành phần của hệ thống võng nội mô. Các tế bào lympho B cũng có thể bắt giữ kháng nguyên thông qua các IgM và trình diện kháng nguyên cho các tế bào T. Đặc điểm chính của APC là biểu hiện các phân tử của MHC lớp I và lớp II cùng với các phối tử cần thiết khác để kích hoạt tế

bào T (như B7-1, B7-2/CD80, CD86). Sau khi kích hoạt, APC chế tiết các cytokine gây ra các đáp ứng đặc hiệu của các tế bào mà chúng trình diện kháng nguyên. Ngoài việc xử lý và trình diện kháng nguyên, APC có thể điều hòa việc kích hoạt hệ miễn dịch thông qua các thụ thể bề mặt tế bào miễn dịch không đặc hiệu, góp phần xác định xem kháng nguyên được trình diện có liên quan đến mầm bệnh hay không.

Sự tương tác giữa các tế bào B đóng vai trò trình diện kháng nguyên với tế bào T cũng rất quan trọng vì chúng có liên quan đến chu trình khuếch đại và hỗ trợ lẫn nhau trong việc trình diện và đáp ứng kháng nguyên. Quá trình này được bắt đầu bằng cách bắt giữ kháng nguyên thông qua IgM trên tế bào B và tiêu hóa chúng nhờ quá trình nhập nội bào. Sau đó là sự ly giải protein kháng nguyên để trình diện cho các tế bào T dưới dạng oligopeptide liên kết với các phân tử MHC. Sự kiện này sẽ kích hoạt tế bào T, làm chúng tiết các cytokine điều chỉnh ngược lại sự biệt hóa tế bào B và sản xuất kháng thể [7].

2.2.3. Chốt kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint)

Chốt kiểm soát miễn dịch là những cơ chế giúp điều chỉnh các đáp ứng miễn dịch nhằm tránh cho hệ miễn dịch bị kích hoạt quá mức hoặc tấn công các tế bào mang kháng nguyên bản thể. Cơ chế kiểm soát miễn dịch được thực hiện nhờ sự tương tác giữa các phân tử chốt kiểm soát miễn dịch (ICM) có trên màng các tế bào T với các phối tử có trên các tế bào ở vi môi trường. Có hai loại phân tử kiểm soát miễn dịch là (1) kích hoạt và (2) ức chế các đáp ứng miễn dịch. Có 7 phân tử kiểm soát kích hoạt miễn dịch là: CD27, CD40, OX40, GITR, CD137, CD28 và ICOS. 11 phân tử kiểm soát ức chế miễn dịch bao gồm: A2AR, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), BTLA (CD272), CTLA-4 (CD152), KIR, IDO, LAG3, PD-1, TIM-3, VISTA. Các phân tử kiểm soát miễn dịch còn được gọi là các thụ thể đồng kích thích hoặc đồng ức chế, tương ứng với tín hiệu chúng phát ra [8].

Tế bào T cần hai tín hiệu để được kích hoạt hoàn toàn. Tín hiệu thứ nhất, mang tính đặc hiệu với kháng nguyên, xuất hiện khi có sự tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-MHC với thụ thể tế bào T (TC-R). Tín hiệu thứ hai độc lập với kháng nguyên, xuất hiện do sự tương tác giữa thụ thể đồng kích thích với các phối tử của nó. Trong trường hợp không có tín hiệu thứ hai, các tế bào lympho không đáp ứng hiệu quả với kháng nguyên, bị bất hoạt về chức năng hoặc kháng lại sự kích hoạt tiếp theo của các kháng nguyên. Hai thụ thể đồng kích thích được biết đến là CD28 và ICOS. Các phối tử chính của CD28 là B7-1 (CD80) và B7-2 (CD86) [9].

Trong những năm gần đây, do hiệu quả vượt trội của các chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (ICI) trong điều trị khối u, nên các thụ thể đồng ức chế được quan tâm và nghiên cứu. Tiêu biểu trong nhóm này là kháng nguyên tế bào T gây độc tế bào 4 (CTLA-4) và protein gây chết tế bào theo chương trình 1 (PD-1). Các phối tử chính của CTLA-4 là B7-1 (CD80) và B7-2 (CD86), của PD-1 là PD-L1 và PD-L2. Trong điều kiện bình thường, các phối tử này tương tác với các phân tử kiểm soát ức chế miễn dịch tương ứng để hệ miễn dịch không khởi động các đáp ứng chống lại các protein bản thể hoặc làm suy giảm các tín hiệu kích thích miễn dịch 1

(do sự tương tác giữa TCR với phức hợp kháng nguyên-MHC) từ đó tránh cho hệ miễn dịch bị kích thích quá mức làm kiệt sức tế bào T [10].

2.3. Tránh thoát các đáp ứng miễn dịch làm giảm hiệu quả điều trị

Mặc dù cả miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch đặc hiệu đều có thể tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống ung thư, nhưng hầu hết các khối u tiên triển vẫn tránh thoát được sự kiểm soát và phá hủy của hệ miễn dịch [11,12]. Đáng chú ý là, nhiều cơ chế tránh thoát được tạo ra khi các tế bào ung thư đang bị hệ miễn dịch tấn công. Hơn nữa, chúng diễn ra ở nhiều cấp độ khác nhau trong hầu hết các cơ chế của đáp ứng miễn dịch. Các cơ chế giúp khối u tránh thoát hệ miễn dịch của cơ thể chia thành ba nhóm gồm (1) mất tính kháng nguyên, (2) mất khả năng sinh miễn dịch và (3) tạo ra một môi trường vi mô ức chế miễn dịch.

2.3.1. Mất tính kháng nguyên của khối u

Hệ miễn dịch được coi như một lực lượng bảo vệ vật chủ cực kỳ quan trọng chống lại các vi sinh truyền nhiễm, virus và sự phát triển của các tế bào biến đổi ác tính. Tế bào NK và tế bào T gây độc, tế bào CD8 là những loại tế bào miễn dịch chính có khả năng tiêu diệt những tác nhân mà chúng xác định là nhiễm bệnh hoặc ung thư. Các phân tử MHC I hiện diện trên bề mặt của gần như tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể động vật có vú là yếu tố cơ bản điều tiết hoạt động của các tế bào miễn dịch này qua cơ chế trình diện kháng nguyên [13].

Trong ung thư, đột biến làm thay đổi cấu trúc của protein tế bào dẫn đến sự hiện diện của các kháng nguyên trở thành yếu tố lạ với hệ miễn dịch. Các phân tử MHC I là yếu tố quan trọng điều hòa hoạt động tế bào NK và trình diện các kháng nguyên này cho các tế bào T gây độc, tế bào CD8. Sau khi có sự tương tác giữa phức hợp kháng nguyên-MHC I với các thụ thể tế bào T (TCR), tế bào T được kích hoạt để tìm kiếm và phá hủy các tế bào mang kháng nguyên đột biến. Sự thay đổi trong các phân tử MHC I sẽ ảnh hưởng đến cả chức năng miễn dịch tế bào T và NK. Do đó, một trong những phương thức chính để tế bào khối u có thể thoát khỏi sự nhận diện miễn dịch là thay đổi sự hiện diện của kháng nguyên [12]. Những cơ chế làm mất tính kháng nguyên của khối u gồm (1) Mất hoặc giảm biểu hiện MHC I; (2) Khiếm khuyết trong xử lý kháng nguyên và (3) Mất hoặc giảm biểu hiện kháng nguyên đặc hiệu khối u [14].

2.3.2. Mất khả năng miễn dịch chống khối u

Tế bào ung thư rất thành thực trong việc thích nghi và phát triển các cơ chế đề kháng miễn dịch để tồn tại. Các khối u có thể vẫn giữ tính kháng nguyên của chúng và bị hệ miễn dịch nhận ra nhưng vẫn có thể thoát khỏi sự loại bỏ bằng cách sử dụng nhiều cách để giảm đáp ứng miễn dịch chống lại chúng. Hệ miễn dịch có các cơ chế điều tiết cực kỳ phức tạp để đảm bảo rằng các tế bào miễn dịch không nhắm mục tiêu là các tế bào bản thể lành. Chúng chỉ được kích hoạt khi cần thiết và trong một thời gian thích hợp. Hai loại tế bào chính phá hủy khối u là T CD8 và tế bào NK có nhiều thụ thể kích thích và ức chế điều chỉnh chức năng. Những thụ thể này được gọi là các chốt kiểm soát miễn dịch, đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh chức năng tự dung nạp và đáp ứng. Các tế bào T còn biểu hiện ở bề mặt của chúng nhiều thụ thể

đồng kích thích và đồng ức chế khác quyết định hướng đáp ứng miễn dịch. Những cơ chế làm mất khả năng miễn dịch chống khối u gồm: Tăng biểu hiện của các chốt kiểm soát miễn dịch có chức năng ức chế; giảm các tín hiệu đồng kích thích và mất đáp ứng với tín hiệu tế bào chết theo chương trình [15].

2.3.3. Ức chế miễn dịch của vi môi trường khối u

Tế bào khối u có nhiều tương tác phức tạp với các loại tế bào vật chủ ở môi trường của khối u dẫn đến việc hình thành môi trường vi mô và điều khiển chúng trở thành những yếu tố thúc đẩy khối u phát triển và ức chế các đáp ứng miễn dịch chống u. Các tế bào lành nằm trong vùng lân cận với khối u như nguyên bào sợi, nội mô, ngoại mạch, mỡ và lympho đều bị ảnh hưởng. Khối u tác động đến các tế bào này bằng cách sản xuất các cytokine, chemokine, các yếu tố tăng trưởng và các enzym, biến chúng trở thành yếu tố hỗ trợ cho sự phát triển của khối u trong tất cả các giai đoạn sinh ung thư. Vi môi trường khối u hỗ trợ và thúc đẩy quá trình sinh ung thư bằng cách (1) Tiết các cytokine ức chế miễn dịch và (2) Thu hút các tế bào ức chế miễn dịch [16].

2.4. Phát triển thuốc chống ung thư thông qua cơ chế kiểm soát miễn dịch

Các phân tử trị liệu thông qua cơ chế của hệ miễn dịch gồm (1) phong tỏa chốt kiểm soát miễn dịch, (2) liệu pháp cytokine, (3) liệu pháp tế bào và (4) liệu pháp miễn dịch khác.

2.4.1. Các phân tử phong tỏa chốt kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitor - ICI)

Các chốt kiểm soát miễn dịch coi như có chức năng hãm tự nhiên của cơ thể để giảm đáp ứng miễn dịch và ngăn ngừa tự miễn. Tế bào khối u lợi dụng con đường này để thoát khỏi hệ miễn dịch bằng cách biểu hiện các phân tử tương tác với các tế bào T, khiến chúng mất khả năng diệt bào. Do đó, các chốt kiểm soát miễn dịch, tiêu biểu là PD-1, PD-L1, CTLA-4 trở thành mục tiêu trị liệu nhằm phát triển các phân tử thuốc mới chống ung thư.

Chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch đầu tiên được phát triển là ipilimumab, một kháng thể chống CTLA-4, được dùng để điều trị các u hắc tố di căn (không thể phẫu thuật cắt bỏ) với kết quả tốt. Dù có hiệu quả điều trị, những tác dụng phụ có thể gặp gồm tiêu chảy, viêm đại tràng, rối loạn nội tiết, thậm chí tử vong.

Pembrolizumab và nivolumab là hai ICI đầu tiên được FDA chấp thuận có tác dụng ngăn chặn tương tác giữa PD-1 (biểu hiện trên tế bào T) với các phối tử PD-L1 và PDL2 (biểu hiện trên tế bào khối u và tế bào dòng tủy). Những liệu pháp này có hiệu quả và kết quả lâu dài tương tự như liệu pháp chống CTLA-4 mà không có tác dụng phụ đáng kể.

Các liệu pháp kết hợp chống PD-1 và chống CTLA-4 trong điều trị u ác tính di căn đã giúp cho bệnh nhân có thời gian sống thêm kéo dài hơn so với đơn trị liệu.

2.4.2. Phát triển các phân tử từ cytokine

Có 2 cytokine được FDA chấp thuận là IL-2 và IFN- α . IL-2 chống lại khối u ác tính di căn và ung thư thận, IFN- α là liệu pháp hỗ trợ chống lại khối u ác tính giai đoạn III [15].

2.4.3. Phát triển các liệu pháp dùng tế bào

Liệu pháp chuyển tế bào nuôi (ACT) đã được phát triển. Với ACT, tiến hành phân lập các tế bào lympho xâm nhập khối u (TIL) ban đầu từ khối u hiện có, nuôi cấy với IL2 để phát triển trong điều kiện *ex vivo*. Khi số lượng tăng lên, quần thể tế bào này được thử nghiệm *in vitro* về hoạt tính chống lại khối u ban đầu của bệnh nhân. Sau đó, được truyền trở lại cho bệnh nhân để kích thích phản ứng miễn dịch *in vivo*. ACT đã tạo ra các đáp ứng tốt ở bệnh nhân ung thư di căn. Liệu pháp này về lý thuyết có thể được sử dụng để điều trị các loại ung thư khác nhau, nhưng hiệu quả của nó mới chỉ được chứng minh ở một số loại ung thư. Đã được phát triển các phương pháp ACT khác bằng cách sử dụng các tế bào T đặc hiệu cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các tế bào T có thụ thể kháng nguyên TCR tái tổ hợp hoặc các phân tử khảm (CAR). Những nghiên cứu sử dụng tế bào NK được coi là hướng nghiên cứu mới của liệu pháp tế bào [16].

2.4.4. Phát triển các liệu pháp miễn dịch dẫn đến kích hoạt hoặc ly giải khối u

Để tăng cường sự nhận biết miễn dịch, do khả năng tránh thoát của tế bào ung thư, một số tiếp cận khác như xạ trị, virus ly giải khối u (OV) và vaccine ung thư đã được phát triển nhằm hỗ trợ cho các liệu pháp miễn dịch.

Xạ trị làm tăng biểu hiện kháng nguyên thông qua việc giết chết tế bào khối u và tăng biểu hiện MHC I trên các tế bào khối u còn lại. Kết quả, hoạt tính của tế bào T gây độc đối với khối u được tăng cường. Xạ trị cũng được chứng minh làm tăng biểu hiện của PD-L1 [17].

Virus ly giải khối u là loại virus tự nhiên hoặc đã được biến đổi gen, có khả năng sao chép một cách chọn lọc và tiêu diệt tế bào ung thư mà không gây tổn thương cho các mô lành. Sự giải phóng các kháng nguyên từ tế bào ung thư bị ly giải giúp tăng cường nhận diện miễn dịch và kích hoạt sự phá hủy qua trung gian tế bào. OV cũng có thể được gắn thêm các gen mã hóa cho các chất điều biến miễn dịch như GM-CSF hoặc kháng nguyên liên quan khối u (TAA) để tăng cường chức năng của chúng.

OV đầu tiên được FDA chấp thuận là T-Vec, một loại virus herpes type 1 được gắn GM-CSF, để điều trị u hắc tố tiến triển. Các loại virus ly giải khối u khác như Pexa-Vec chống ung thư biểu mô tế bào gan, G47D chống u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư tiền liệt tuyến và CG0070 chống ung thư bàng quang [18].

Vaccine ung thư là một cách tiếp cận khác trong việc tạo ra các tế bào T đặc hiệu khối u ở các khối u có đáp ứng miễn dịch kém. Khi sử dụng như đơn trị liệu, hầu hết các vaccine ung thư mang lại lợi ích lâm sàng còn hạn chế. Nguyên nhân do các cơ chế ức chế miễn dịch phức tạp trong môi trường vi mô khối u (TME). Tuy nhiên, sự kết hợp giữa vaccine trị ung thư với các chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch đã cho những kết quả tốt [19].

3. KẾT LUẬN

Ngày nay để điều trị bệnh ung thư, có thể sử dụng một trong các phương pháp hoặc phối hợp đồng thời nhiều phương pháp như: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị dựa vào nghiên cứu

các dấu ấn sinh học, điều trị trúng đích, miễn dịch liệu pháp, trị liệu hormone và kháng hormone, cấy ghép tế bào gốc, liệu pháp tăng thân nhiệt cơ thể, quang động học... Trong đó điều trị theo dấu ấn sinh học và liệu pháp miễn dịch có vai trò quan trọng rất lớn trong lâm sàng. Các khối u bị tấn công liên tục bởi vật chủ trong quá trình phát triển, dẫn đến hình thành sự tiến hóa của các cơ chế tránh thoát miễn dịch. Miễn dịch liệu pháp là một bổ sung cực kỳ hiệu quả trong cuộc chiến chống ung thư. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân không đáp ứng hoặc nhanh chóng trở nên kháng với trị liệu miễn dịch. Có thể thấy các khối u tiếp tục thích ứng với áp lực lựa chọn miễn dịch ở tất cả các giai đoạn phát triển. Sự kết hợp điều trị theo dấu ấn sinh học, liệu pháp miễn dịch với các phương pháp trị liệu kinh điển như hóa trị, xạ trị hoặc phẫu thuật mang đến nhiều kết quả rất tốt. Những hiểu biết sâu về dấu ấn sinh học đối với các cá thể, mỗi loại khối u, về hệ miễn dịch, cơ chế tránh thoát miễn dịch và cơ chế kháng lại liệu pháp miễn dịch chống ung thư là cần thiết để áp dụng các phương pháp phối hợp trị liệu. Mặt khác, dấu ấn sinh học của mỗi loại khối u, đặc tính miễn dịch khối u của từng bệnh nhân là nền tảng để phát triển các phân tử thuốc mới nhằm cá thể hóa liệu pháp chống ung thư, làm tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ bất lợi cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] K. E. Caudle, C. F. Thorn, T. E. Klein (2013), “Clinical 10. Ettinger D. S., Wood D. E. (2017), “Non-small cell lung pharmacogenetics implementation consortium guidelines cancer, Version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and oncology”, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 15(4), 504-535. fluoropyrimidine dosing”, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 94(6), 640- 11. Allegra C. J., Jessup J. M., Somerfield M. R. (2009), 645.
- [2] Zembutsu H., Nakamura S., Akashi-Tanaka S. (2017), “Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 on response to tamoxifen therapy for breast cancer: A prospective multicenter study”, *Clin. Cancer Res.*, 23(8), 2019-2026.
- [3] Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. (2010), “Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment”, *Ann. Oncol.*, 21 Suppl 5, v93-97.
- [4] C. Rodriguez-Antona, M. Taron (2015), "Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer Robert RR, David DC. The human immune response. In *Clinical immunology: Principles and Practice 5th Edition* (Chief Eds. Robert R. Rich).
- [5] Dorothy EL, Sarah EB. Organization of the immune system. In *Clinical immunology: Principles and Practice 5th Edition* (Chief Eds. Robert R. Rich).
- [6] Toor SM, Sasidharan Nair V, Decock J, Elkord E. Immune checkpoints in the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 2019.
- [7] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227-42.
- [8] Shi T, Ma Y, Yu L, et al. Cancer Immunotherapy: A focus on the regulation of immune checkpoints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5)..

- [9] Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(10):715-727.
- [10] Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(4):687-692.
- [11] Hanahan D, Coussens L. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309-322.
- [12] Sharma P et al. *Cell.* 2017;168(4):707-723.
- [13] Zahavi DJ, Weiner LM. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019; 164:61-100.
- [14] Liu Y, Cao X. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(5):509-22.
- [15] Waldmann TA. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(12)
- [16] Lee SL, Al-Shamkhani A, Mirnezami A. *Br J Surg.* 2019;106(10):1273-1282.
- [17] Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. *BMC Med.* 2016; 14:73.
- [18] Nouri Rouzbahani F et al. *Pak J Biol Sci.* 2018;21(3):135-150.
- [19] Lee SL, Al-Shamkhani A, Mirnezami A. *Br J Surg.* 2019;106(10):1273-1282.