

Tế bào tua trong điều trị ung thư và cơ chế sinh học phân tử

Nguyễn Thị Xuân*, Nguyễn Huy Hoàng

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

Ngày nhận bài 1/6/2016, ngày chuyển phản biện 9/6/2016, ngày nhận phản biện 12/7/2016, ngày chấp nhận đăng 20/7/2016

Tế bào tua (TBT) là tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp nhất tới các tế bào lympho T trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Ung thư (UT) là bệnh được gây ra bởi sự phân chia không kiểm soát được của tế bào do chúng lẫn tránh được sự kiểm soát của tế bào T gây độc. Để kiểm soát được bệnh UT, bên cạnh phương pháp điều trị bằng phẫu thuật, hóa trị và xạ trị thì liệu pháp miễn dịch đang được áp dụng rộng rãi. Một trong các liệu pháp miễn dịch được quan tâm nhất hiện nay là việc sử dụng TBT đã được hoạt hóa có chức năng như một vắc-xin chống lại bệnh UT. Liệu pháp này, trong một số trường hợp, khi áp dụng cho bệnh nhân UT giai đoạn cuối đã di căn có thể kéo dài thời gian sống được đến 10-15 năm. Hiện nay, trên thế giới (trong đó có Việt Nam), các nhà khoa học đã và đang tập trung xác định cơ chế phân tử và các gen chuyên biệt gây ra bệnh UT để định hướng điều trị bệnh hiệu quả. Một trong các nguyên nhân chính gây bệnh UT được công bố hiện nay đó là mức độ biểu hiện của phân tử cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) và phân tử programmed cell death protein 1 (PD-1) tăng cao để thu hút tế bào T điều hòa xuất hiện với số lượng lớn, đồng thời ức chế sự xuất hiện của tế bào T gây độc tại vị trí ung bướu, tạo ra hệ miễn dịch đối kháng trong cơ thể người bệnh. Ngoài ra, hoạt động bất thường của nhân tố phiên mã nuclear factor- κ B (NF- κ B) cũng là một trong những nguyên nhân gây ra UT do nó ảnh hưởng đến sự dịch mã hình thành các gen tham gia điều hòa quá trình sinh lý tế bào. Tín hiệu phân tử NF- κ B này được kích hoạt bởi sự tương tác giữa hầu hết các thụ thể trên bề mặt tế bào bạch cầu và yếu tố ligand đặc hiệu. Chính vì vậy, nghiên cứu phát hiện tín hiệu phân tử trong TBT cũng như các loại tế bào bạch cầu khác có vai trò kiểm soát sự phát triển của tế bào UT để xác định phương pháp chữa bệnh UT đạt hiệu quả đang là một thử thách với các nhà khoa học trong và ngoài nước.

Từ khóa: cytokine, liệu pháp tế bào tua, tế bào tua, trình diện kháng nguyên, ung thư.

Chỉ số phân loại 1.6

Đặt vấn đề

Trong nhiều trường hợp UT, các tế bào miễn dịch, đặc biệt là các loại tế bào trình diện kháng nguyên không phát huy được vai trò chủ đạo của nó, vì thế kháng nguyên ung bướu không được trình diện tới các tế bào lympho T và lympho B. Sự xuất hiện của các nhân tố khóa trên bề mặt của tế bào UT gây ra ức chế sự trả lời hệ miễn dịch dẫn tới sự phân chia không kiểm soát được của các tế bào UT. Hiện nay, một số nghiên cứu sử dụng liệu pháp tế bào diệt tự nhiên, TBT, đại thực bào và một số tế bào miễn dịch khác trong điều trị UT. Mặc dù vậy, liệu pháp TBT vẫn chiếm ưu thế hơn trong điều trị UT vì một số ưu điểm nổi trội mà các tế bào trình diện kháng nguyên khác không có. TBT là tế bào có khả năng trình diện kháng nguyên UT mạnh nhất tới tế bào lympho T. Các tế bào này khi thuần thực có khả năng giải phóng các cytokine và chemokine gây viêm để thúc đẩy hoạt hóa tế bào lympho T và lympho B thành tế bào hiệu quả. Khác với đại thực bào hay tế bào B, đặc điểm quan trọng nhất là TBT qua homing

receptor, có khả năng di chuyển lên tuyến yên, trung tâm đào tạo hàng loạt tế bào T gây độc để tiêu diệt các tế bào UT. Nghiên cứu điều trị UT bằng liệu pháp TBT là phương pháp kích hoạt hệ miễn dịch hoạt động trở lại trong cơ thể người bệnh. Các TBT tự thân được hoạt hóa bằng kháng nguyên UT và truyền trở lại cho người bệnh đã đạt được một số thành quả tốt đẹp trong điều trị bệnh UT. TBT bên cạnh khả năng “tìm, diệt” tế bào UT ác tính, kể cả tế bào gốc (TBG) UT, thì TBT còn có khả năng kích thích miễn dịch như một vắc-xin để ngăn chặn nguy cơ tái phát và di căn của tế bào ác tính trên cơ thể. Bên cạnh đó, nghiên cứu về cơ chế sinh học phân tử liên quan đến bệnh UT cũng rất cần thiết để xác định chính xác nguyên nhân gây ra bệnh UT đang là vấn đề cấp bách cần được giải quyết hiện nay.

Giới thiệu về TBT

TBT là tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp nhất tới tế bào lympho T để hoạt hóa chúng trong đáp ứng miễn dịch và giúp duy trì bộ nhớ miễn dịch của tế bào này [1]. Các TBT có mặt trong các cơ

*Tác giả liên hệ: Email: xuannt@igr.ac.vn

Dendritic cell therapy for cancer and underlying mechanism involved in cancer development

Summary

Dendritic cells (DCs) are the most potent antigen-presenting cells to prime naïve T cell for proper immune responses. The uncontrolled growth of cancer cells results from their successful invasion of the regulation of cytotoxic T lymphocytes. In addition to the most common types of cancer treatments such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy, immunotherapy has been considered a promising treatment. Currently, DC therapy is one of the most popular immunotherapies by using tumor antigen-pulsed DC vaccines against cancers. Patients with end-stage cancer treated with DC therapy may extend survival from 10 to 15 years. Researchers in the world, including Vietnam, have been focusing on determining the etiology of cancer with aim to control it. One of the major causes of cancer is the increased expression of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) and programmed cell death protein 1 (PD-1) affecting recruitment of a large number of regulatory T cells as well as abolishing the presence of cytotoxic T lymphocytes migrating to the tumor sites, resulting in an immune tolerance. In addition, the abnormal activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) is also an important risk factor for cancer, because its activation leads to the transcription of nuclear genes involved in regulating the cell physiological processes. This NF- κ B signaling is modulated by bindings between most receptors on immune cell surfaces and a specific ligands. Therefore, investigations of the precise molecular mechanism associated with the regulation of cancer development by DCs and other leukocytes and the efficiency in cancer therapy both have been major challenges for scientists worldwide.

Keywords: antigen presentation, cancer, cytokine, dendritic cell, dendritic cell therapy.

Classification number 1.6

quan lympho như lá lách và hạch bạch huyết, biểu mô da, các ống tiêu hóa, ống hô hấp và trong tế bào kẽ của hầu hết các cơ quan nhu mô, chính vì thế chúng dễ dàng tiếp xúc với nhiều loại kháng nguyên ngoại sinh. Tại các cơ quan ngoại biên này, TBT xử lý kháng nguyên thông qua khả năng thực bào để trở nên thuần thực với các đặc điểm như: (a) tăng biểu hiện các dấu ấn bề mặt như: phân tử phức hợp tương thích mô chính (MHC), các phân tử đồng kích thích như CD80, CD86, CD40 và CD54; (b) tăng sự giải phóng các cytokine và các chemokine gây viêm như các interleukin (IL)-12, IL-6, tumor necrosis factors (TNF)- α và C-C chemokine receptor type 7 (CCR-7). TBT thuần thực có đặc điểm mất khả năng kết dính và dễ dàng bị thu hút đến cơ quan lympho ngoại vi để trình diện kháng nguyên tới tế bào T và thúc đẩy hoạt hóa tế bào lympho T và B thành các tế bào hiệu quả trong đáp ứng miễn dịch [1].

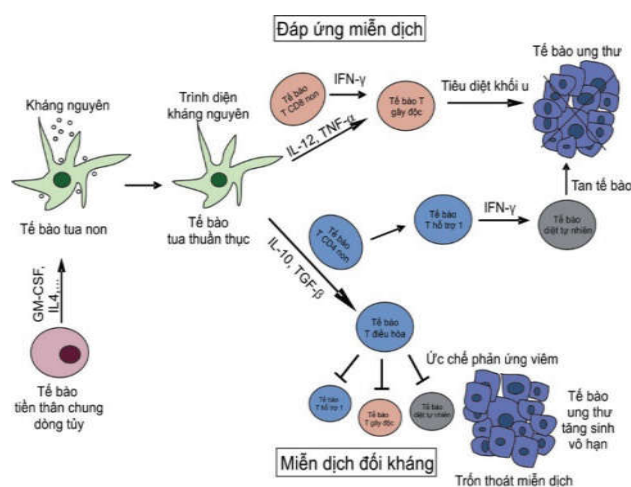
Mặt khác, TBT cũng là yếu tố quyết định điều hòa miễn dịch đối kháng nếu chúng nhận diện và xử lý kháng nguyên như một kháng nguyên nội sinh. Tương tự như xử lý kháng nguyên ngoại sinh, các TBT cũng tiếp xúc với kháng nguyên thông qua khả năng thực bào và mất đi khả năng kết dính. Tuy nhiên, biểu hiện của các phân tử bề mặt trên TBT gần như bị ức chế và sự giải phóng các cytokine kháng viêm (IL-10 và transforming growth factor beta (TGF- β)) tăng lên để thúc đẩy hoạt hóa tế bào T điều hòa (T regulatory) gây hiệu ứng miễn dịch đối kháng [1, 2]. Các tế bào UT áp dụng một trong những cách này gây ức chế sự trả lời hệ miễn dịch để lẩn tránh và phân chia nhanh trong cơ thể.

Có nhiều loại TBT khác nhau như TBT dòng tủy xuất thân từ tế bào tiền thân trong tủy xương, TBT lympho xuất thân từ tế bào tiền thân trong cơ quan lympho và TBT dạng viêm xuất phát từ tế bào bạch cầu đơn nhân (monocyte-derived inflammatory DC). Các TBT dòng lympho thường chỉ có mặt ở các cơ quan bạch huyết và xuất hiện rất ít ở các cơ quan khác. Khi các cơ quan này bị viêm, chúng được thu hút đến những nơi này [3]. Vai trò của các TBT dòng lympho với chức năng trình diện kháng nguyên và thúc đẩy hoạt hóa tế bào T tạo ra đáp ứng miễn dịch vẫn đang là vấn đề gây tranh cãi, chưa được công nhận. Các loại TBT có nhiều đặc điểm chung như khả năng kết dính, hoạt động trình diện kháng nguyên, khả năng thực bào và tính di động cao, tuy nhiên sự trả lời miễn dịch của chúng khi tiếp xúc với các yếu tố kháng nguyên là đặc hiệu đối với từng loại TBT [1]. TBT dòng lympho khi

tiếp xúc với virus sẽ giải phóng nhiều interferon (IFN) type 1 như IFN- α , IFN- β và TBT dòng tủy khi nhận ra các kháng nguyên lạ từ vi khuẩn sẽ giải phóng ra cytokine viêm TNF- α và tổng hợp nitric oxide (NO). Sự có mặt đa dạng của các cytokine và chemokine ảnh hưởng khác nhau đến quá trình thúc đẩy hoạt hóa tế bào lympho T và B tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu riêng của chúng [1].

Nghiên cứu về TBT trong điều trị UT

Tế bào UT là các tế bào tự thân, vì thế các tế bào miễn dịch nhận diện chúng như là một kháng nguyên nội sinh dẫn tới kích hoạt sự trả lời của hệ miễn dịch đối kháng. Chúng có đặc điểm tăng sinh và phát triển mạnh trong cơ thể theo một vài hướng có chọn lọc như sau: (a) trong khối u tồn tại tế bào T điều hòa có khả năng ức chế tế bào T gây độc, do vậy các tế bào UT có thể lẩn tránh sự trả lời miễn dịch với kháng nguyên lạ; (b) tế bào UT xuất hiện các nhân tố có vai trò khóa các thụ thể trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên, vì thế các tế bào này không trình diện được kháng nguyên cho tế bào T; (c) các tế bào UT có khả năng giải phóng ra cytokine kháng viêm như IL-10 và TGF- β để ức chế sự hoạt hóa tế bào lympho T và giải phóng ra protein Fas Ligand (FasL) để kích hoạt tín hiệu phân tử Fas/FasL trong các tế bào bạch cầu gây ra sự chết theo chương trình của các loại tế bào này nhằm ngăn chặn sự trả lời của hệ miễn dịch [4] (hình 1).



Hình 1: TBT kiểm soát hệ miễn dịch chống lại UT

Trong các nghiên cứu sử dụng TBT như một vắc-xin, các tế bào này cần được hoạt hóa bằng một kháng nguyên cụ thể từ tế bào ung bướu trước khi ghép vào cơ thể bệnh nhân gây hiệu ứng miễn dịch tiêu diệt các

tế bào UT và ngăn chặn nguy cơ tái phát/di căn của tế bào ác tính trong cơ thể [1]. Liệu pháp miễn dịch TBT chống lại bệnh UT đang được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm y tế trên thế giới. Các nghiên cứu tập trung xác định kháng nguyên đặc hiệu từ tế bào UT để tạo ra đáp ứng miễn dịch UT hiệu quả nhất bằng liệu pháp miễn dịch TBT, tiếp đó xác định các cơ chế phân tử liên quan đến quá trình gây bệnh và định hướng cách điều trị bệnh UT đạt hiệu quả.

Có 2 phương pháp sử dụng TBT trong điều trị UT, đó là phương pháp ngoại vi (ex-vivo) và phương pháp nội vi (in-vivo). Cả 2 phương pháp đều có khả năng làm giảm kích thước khối u và tăng trả lời hệ miễn dịch trong bệnh nhân UT.

Phương pháp ngoại vi: tế bào bạch cầu đơn nhân tách từ máu ngoại vi của bệnh nhân được phân lập, biệt hóa và nhân lên thành TBT bằng cách sử dụng các loại hoóc-môn sinh trưởng khác nhau như: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-4, TNF- α , và FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (Flt3L). Các TBT sau đó được xử lý với kháng nguyên là các peptide từ tế bào UT để hoạt hóa chúng và cuối cùng các tế bào này được truyền trở lại cho bệnh nhân để tạo ra hiệu ứng miễn dịch trị liệu. Đây là một trong những phương pháp được áp dụng phổ biến trong điều trị UT hiện nay.

Phương pháp nội vi: TBT sẽ không được lấy ra ngoài cơ thể, mà dùng các kháng thể chuyên biệt của TBT mang kháng nguyên ung bướu để truyền thẳng cho bệnh nhân.

Các nghiên cứu trên thế giới

Từ năm 1967, giáo sư Okamoto và cộng sự (Nhật Bản) đã sử dụng kháng nguyên OK-432 từ liên cầu khuẩn streptococcus để hoạt hóa TBT trong điều trị bệnh UT [5]. Đến năm 1995, liệu pháp TBT được sử dụng để chữa bệnh cho bệnh nhân UT tế bào hắc tố [6]. Hiện nay, các bác sĩ đã sử dụng liệu pháp miễn dịch TBT cho điều trị một số bệnh UT như: UT tuyến tụy [7], UT tuyến mật [8], UT phổi [9] và UT buồng trứng [10] đã đạt được thành công nhất định. Kết quả cho thấy rằng, các bệnh nhân UT giai đoạn cuối hoặc đã di căn sau khi hóa trị hoặc xạ trị được chữa bệnh bằng liệu pháp TBT sẽ kéo dài thời gian sống thêm khoảng 10-15 năm. Ngoài ra, các nghiên cứu khác còn cho thấy, những bệnh nhân được điều trị bằng TBT trình diện kháng nguyên qua phức hợp peptide MHC loại I tạo ra hiệu ứng miễn dịch chống UT thông qua

tế bào T gây độc thì kéo dài thêm được thời gian sống lâu hơn nữa [11, 12].

Bên cạnh việc sử dụng kháng nguyên ung bướu để hoạt hóa TBT, các nghiên cứu khác còn sử dụng các tế bào UT đã bị bất hoạt để hoạt hóa TBT sử dụng trong điều trị bệnh trên những con chuột mang khối u dị ghép cũng đạt được những kết quả khả quan. Các tế bào UT này được xử lý bằng phương pháp chiếu tia UV gây tổn thương đến cấu trúc của DNA trong nhân tế bào và các tế bào sau đó sẽ bị hoại tử hoặc bị chết theo chương trình. Phương pháp sử dụng các chỉ thị phân tử đó là kháng thể Annexin V để phát hiện protein phosphatidylserine trên bề mặt tế bào và chỉ thị 7AAD để nhuộm nhân tế bào đã bị tổn thương, kết quả sẽ xác định được các tế bào UT này bất hoạt ở trạng thái hoại tử hay trạng thái chết theo chương trình. Một số công bố cho thấy, gây tổn thương DNA các loại tế bào UT da và UT tế bào lympho B để tạo ra những tế bào UT chết theo chương trình, sau đó chúng được phối trộn với TBT và ghép vào bệnh nhân UT sẽ tạo ra hiệu ứng miễn dịch thông qua tế bào T gây độc đã đạt được thành công lớn [13, 14]. Năm 1998, ở Mỹ một nghiên cứu sử dụng TBT được hoạt hóa bằng tế bào UT đã bị bất hoạt đó là tế bào UT vú dòng MT-901 hoặc UT mô mềm (sarcoma) dòng MCA-207 để ghép trên chuột mang khối u dị ghép, kết quả tạo miễn dịch đặc hiệu với thử thách UT lần kế tiếp và làm giảm sự di căn của UT phổi [15]. Hiện nay, phương pháp sử dụng TBT được hoạt hóa bằng tế bào UT mất hoạt tính gây độc để ghép cho chuột dị ghép mang ung bướu như UT tế bào hắc tố [16], UT vú [17], UT hạch [18] và nhiều loại UT khác đã đạt được hiệu quả rõ rệt. Tuy nhiên, chưa có công bố nào phân tích sử dụng nguồn TBT này để ghép trên bệnh nhân UT.

Các nghiên cứu ở Việt Nam

Ở Việt Nam, Phòng thí nghiệm nghiên cứu và ứng dụng TBG (Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh) đã và đang triển khai nghiên cứu sử dụng liệu pháp TBT trong điều trị UT vú từ năm 2010 cho đến nay. Các tế bào bạch cầu từ máu ngoại vi được phân lập và nuôi cấy để biệt hóa và nhân lên thành TBT sử dụng hoóc-môn sinh trưởng trong điều kiện sạch phòng thí nghiệm. Sau đó, các TBT khỏe mạnh được hoạt hóa bằng kháng nguyên ung bướu và sau đó ghép vào chuột mang khối u vú. Kết quả cho thấy, khi không kết hợp với các phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, hóa trị hay xạ trị, việc ghép TBT đã làm khối u vú của chuột giảm kích thước

đến hơn 80% so với ban đầu [19, 20]. Tuy nhiên, việc sử dụng TBT trong điều trị UT chỉ là bước thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, chưa thể áp dụng vào thực tế chữa bệnh trên bệnh nhân UT vú. Trong tương lai, cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn để xác định nguyên nhân và các cơ chế phân tử liên quan gây bệnh UT. Từ đó xác định hướng nghiên cứu cụ thể nhằm tìm ra thuốc điều trị bệnh UT đạt hiệu quả cao.

Các tín hiệu phân tử liên quan đến sự phát triển của UT

Một trong những cách để tế bào UT phân chia nhanh và lẩn tránh sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch thành công đã được phát hiện, đó là khả năng tăng mức độ biểu hiện của phân tử cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) và phân tử programmed cell death protein 1 (PD-1) trên bề mặt tế bào bạch cầu để thu hút sự xuất hiện của tế bào T điều hòa với số lượng lớn và tế bào T helper 17 cells (TH17) tới vị trí khối u tạo ra miễn dịch đối kháng, đồng thời ức chế sự phát triển của các loại tế bào T gây độc và tế bào diệt tự nhiên (NK cell) [21] với mục đích ngăn chặn hiệu ứng miễn dịch chống lại UT.

Bên cạnh đó, các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng, hoạt động của một số thụ thể như toll-like receptor (TLR), nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor (NLRs) và TGF- β receptor (TGF- β R) có mặt trên bề mặt tế bào bạch cầu có liên quan đến bệnh UT [22]. Nghiên cứu trên bệnh nhân UT tuyến tiền liệt đã liệt kê những biến đổi trên các gen như: TLR4, TLR1, TLR6 và TLR10 là các yếu tố rủi ro với bệnh [23, 24]. Tương tự, biến đổi trên gen TLR2 cũng là yếu tố rủi ro với bệnh UT kết trực tràng trên chuột [25]. Nghiên cứu về phân tử tín hiệu dòng dưới của TLR là MyD88 cho thấy, bất hoạt phân tử này làm giảm nguy cơ UT kết trực tràng, UT da và UT gan trên chuột [26, 27]. Với phương pháp sử dụng liệu pháp miễn dịch trong điều trị UT bạch cầu thể tủy dạng cấp, kháng nguyên ung bướu hoạt hóa TBT thông qua thụ thể TLR đã đạt hiệu quả cao trong điều trị bệnh [28]. Phân tích trên tín hiệu phân tử NLRs bao gồm điểm đa hình gen Nod2 là yếu tố rủi ro với bệnh UT kết trực tràng [29] và nghiên cứu trên chuột bị loại bỏ gen NLR family, pyrin containing 3 gene (NLRP3) mắc cảm với bệnh UT ruột già và UT kết trực tràng thông qua sự giải phóng cytokine IFN- γ và hoạt động của tín hiệu phân tử signal transducer and activator of transcription (STAT)-1 [30]. Ngoài ra, protein TGF- β được sản xuất bởi tế bào bạch cầu, khi tương tác với thụ thể TGF- β R

sẽ kích hoạt tín hiệu này để ngăn chặn sự phát triển của UT giai đoạn đầu, nhưng ở giai đoạn muộn hơn thì hoạt động của tín hiệu này lại có ảnh hưởng gián tiếp làm cho tế bào UT phát triển thuận lợi hơn do khả năng kích hoạt và thu hút các loại tế bào T điều hòa tới vị trí ung bướu [31]. Hoạt động của phân tử tín hiệu dòng dưới của TGF- β R là protein Smad khi được kích hoạt sẽ ức chế sự tăng trưởng của tế bào UT. Chính vì thế, biểu hiện bất thường của protein Smad là nhân tố rủi ro cao với các bệnh như: UT ruột kết, UT tuyến tụy và UT vùng đầu và cổ [32].

Các thụ thể trên bề mặt tế bào bạch cầu tương tác với các ligand phù hợp sẽ kích hoạt các phân tử tín hiệu dòng dưới như: tín hiệu mitogen-activated protein kinases (MAPK) và nhân tố phiên mã nuclear factor- κ B (NF- κ B) dẫn tới sự phiên mã các loại gen điều hòa các quá trình sinh lý trong tế bào [33, 34]. Do đó, khoảng 20% các bệnh viêm nhiễm ở thể mạn tính gây ra UT trên người do hoạt động bất thường của nhân tố phiên mã NF- κ B gây ra và hoạt động của tín hiệu phân tử MAPK trong các tế bào bạch cầu, đặc biệt là TBT, làm tăng đáp ứng miễn dịch chống UT.

Kết luận

Hiện nay, việc sử dụng các liệu pháp miễn dịch trong điều trị UT đang nhận được sự quan tâm rất lớn của các nhà khoa học trên thế giới bởi tính hiệu quả, an toàn và không gây đau đớn cho người bệnh. Phương pháp sử dụng TBT như một vắc-xin trong điều trị UT được áp dụng rộng rãi do chúng có một số ưu điểm so với các tế bào miễn dịch khác như: khả năng xử lý và trình diện kháng nguyên hiệu quả nhất tới tế bào T và đặc tính sản xuất một số cytokine gây viêm với số lượng lớn hơn rất nhiều so với các loại tế bào trình diện kháng nguyên khác như: đại thực bào và tế bào diệt tự nhiên. Chính vì thế, hoạt động của TBT gây hoạt hóa tế bào lympho T và lympho B thành các tế bào hiệu quả gây hiệu ứng miễn dịch tốt nhất. Liệu pháp sử dụng TBT trong điều trị UT sau khi phẫu thuật, xạ trị và hóa trị đã và đang được thử nghiệm lâm sàng nhằm tiến tới áp dụng trị liệu thường quy để tiêu diệt tế bào UT ác tính và kích thích tạo ra hệ thống miễn dịch cho người bệnh, nhằm ngăn chặn nguy cơ tái phát và di căn của tế bào ác tính và kéo dài sự sống cho người bệnh UT giai đoạn cuối thêm được 10-15 năm. Tuy nhiên, khoa học cần có những nghiên cứu sâu hơn nữa để có thể tìm ra phương pháp chữa bệnh UT một cách triệt để và liệu pháp TBT là một hướng đi đúng đắn nhất hiện nay.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) thông qua đề tài mã số 106-YS.06-2013.21. Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] J. Banchereau, F. Briere, C. Caux, J. Davoust, S. Lebecque, Y.J. Liu, B. Pulendran, K. Palucka (2000), "Immunobiology of dendritic cells", *Annu Rev Immunol*, **18**, pp.767-811.
- [2] I. Volovitz, S. Melzer, S. Amar, J. Bocsi, M. Bloch, S. Efroni, Z. Ram, A. Tarnok (2016), "Dendritic Cells in the Context of Human Tumors: Biology and Experimental Tools", *Int Rev Immunol*, **35**, pp.116-135.
- [3] H. Yoneyama, K. Matsuno, Y. Zhang, T. Nishiwaki, M. Kitabatake, S. Ueha, S. Narumi, S. Morikawa, T. Ezaki, B. Lu, C. Gerard, S. Ishikawa, K. Matsushima (2004), "Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules", *Int Immunol*, **16**, pp.915-928.
- [4] X. Yu, Y. Li, Y. Yu, J. Lei, G. Wan, F. Cao (2016), "Associations between FAS rs2234767 and FASL rs763110 polymorphisms and the risk of lung cancer: a meta-analysis of 39,736 subjects", *Onco Targets Ther*, **9**, pp.2049-2056.
- [5] H. Okamoto, S. Shoin, S. Koshimura, R. Shimizu (1967), "Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci", *Jpn J Microbiol*, **11**, pp.323-326.
- [6] A.B. Bakker, G. Marland, A.J. de Boer, R.J. Huijbens, E.H. Danen, G.J. Adema, C.G. Figdor (1995), "Generation of antimelanoma cytotoxic T lymphocytes from healthy donors after presentation of melanoma-associated antigen-derived epitopes by dendritic cells in vitro", *Cancer Res*, **55**, pp.5330-5334.
- [7] M. Okamoto, M. Kobayashi, Y. Yonemitsu, S. Koido, S. Homma (2016), "Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan", *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, **7**, pp.133-138.
- [8] M. Kobayashi, T. Sakabe, H. Abe, M. Tani, H. Takahashi, A. Chiba, E. Yanagida, Y. Shibamoto, M. Ogasawara, S. Tsujitani, S. Koido, K. Nagai, S. Shimodaira, M. Okamoto, Y. Yonemitsu, N. Suzuki, M. Nagaya (2013), "Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer", *J Gastrointest Surg*, **17**, pp.1609-1617.
- [9] H. Takahashi, M. Okamoto, S. Shimodaira, S. Tsujitani, M. Nagaya, T. Ishida, J. Kishimoto, Y. Yonemitsu (2013), "Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumour-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers", *Eur J Cancer*, **49**, pp.852-859.
- [10] M. Kobayashi, A. Chiba, H. Izawa, E. Yanagida, M. Okamoto, S. Shimodaira, Y. Yonemitsu, Y. Shibamoto, N. Suzuki, M. Nagaya (2014), "The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for recurrent ovarian cancer", *J Ovarian Res*, **7**, pp.48.
- [11] E. Sato, S.H. Olson, J. Ahn, B. Bundy, H. Nishikawa, F. Qian, A.A. Jungbluth, D. Frosina, S. Gnajatic, C. Ambrosone, L.J. Kepner, T. Odunsi, G. Ritter, S. Lele, Y.T. Chen, H. Ohtani, L.J.

Old, K. Odunsi (2005), "Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer", *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**, pp.18538-18543.

[12] J. Tel, G. Schreibelt, S.P. Sittig, T.S. Mathan, S.I. Buschow, L.J. Cruz, A.J. Lambeck, C.G. Figdor, I.J. de Vries (2013), "Human plasmacytoid dendritic cells efficiently cross-present exogenous Ags to CD8+ T cells despite lower Ag uptake than myeloid dendritic cell subsets", *Blood*, **121**, pp.459-467.

[13] O. Manches, G. Lui, J.P. Molens, J.J. Sotto, L. Chaperot, J. Plumas (2008), "Whole lymphoma B cells allow efficient cross-presentation of antigens by dendritic cells", *Cytotherapy*, **10**, pp.642-649.

[14] G. Pietra, R. Mortarini, G. Parmiani, A. Anichini (2001), "Phases of apoptosis of melanoma cells, but not of normal melanocytes, differently affect maturation of myeloid dendritic cells", *Cancer Res*, **61**, pp.8218-8226.

[15] R.C. Fields, K. Shimizu, J.J. Mule (1998), "Murine dendritic cells pulsed with whole tumor lysates mediate potent antitumor immune responses in vitro and in vivo", *Proc Natl Acad Sci USA*, **95**, pp.9482-9487.

[16] N. Werthmoller, B. Frey, R. Wunderlich, R. Fietkau, U.S. Gaipf (2015), "Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor zVAD-fmk induces anti-tumor immunity in a HMGB1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner", *Cell Death Dis*, **6**, pp.e1761.

[17] I.M. Meraz, D.J. Savage, V. Segura-Ibarra, J. Li, J. Rhudy, J. Gu, R.E. Serda (2014), "Adjuvant cationic liposomes presenting MPL and IL-12 induce cell death, suppress tumor growth, and alter the cellular phenotype of tumors in a murine model of breast cancer", *Mol Pharm*, **11**, pp.3484-3491.

[18] S.K. Hira, I. Mondal, P.P. Manna (2015), "Combined immunotherapy with whole tumor lysate-pulsed interleukin-15-activated dendritic cells and cucurbitacin I promotes strong CD8(+) T-cell responses and cures highly aggressive lymphoma", *Cytotherapy*, **17**, pp.647-664.

[19] S.T. Nguyen, H.L. Nguyen, V.Q. Pham, G.T. Nguyen, C.D. Tran, N.K. Phan, P.V. Pham (2015), "Targeting specificity of dendritic cells on breast cancer stem cells: in vitro and in vivo evaluations", *Onco Targets Ther*, **8**, pp.323-334.

[20] P.V. Pham, N.T. Nguyen, H.M. Nguyen, L.T. Khuat, P.M. Le, V.Q. Pham, S.T. Nguyen, N.K. Phan (2014), "A simple in vitro method for evaluating dendritic cell-based vaccinations", *Onco Targets Ther*, **7**, pp.1455-1464.

[21] T. Kitamura, B.Z. Qian, J.W. Pollard (2015), "Immune cell promotion of metastasis", *Nat Rev Immunol*, **15**, pp.73-86.

[22] H. Clevers (2004), "At the crossroads of inflammation and

cancer", *Cell*, **118**, pp.671-674.

[23] E.M. El-Omar, M.T. Ng, G.L. Hold (2008), "Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer", *Oncogene*, **27**, pp.244-252.

[24] J. Sun, F. Wiklund, S.L. Zheng, B. Chang, K. Balter, L. Li, J.E. Johansson, G. Li, H.O. Adami, W. Liu, A. Tolin, A.R. Turner, D.A. Meyers, W.B. Isaacs, J. Xu, H. Gronberg (2005), "Sequence variants in Toll-like receptor gene cluster (TLR6-TLR1-TLR10) and prostate cancer risk", *J Natl Cancer Inst*, **97**, pp.525-532.

[25] H. Yang, H. Zhou, P. Feng, X. Zhou, H. Wen, X. Xie, H. Shen, X. Zhu (2010), "Reduced expression of Toll-like receptor 4 inhibits human breast cancer cells proliferation and inflammatory cytokines secretion", *J Exp Clin Cancer Res*, **29**, p.92.

[26] W.E. Naugler, T. Sakurai, S. Kim, S. Maeda, K. Kim, A.M. Elsharkawy, M. Karin (2007), "Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production", *Science*, **317**, pp.121-124.

[27] S. Rakoff-Nahoum, R. Medzhitov (2007), "Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88", *Science*, **317**, pp.124-127.

[28] M. Subklewe, C. Geiger, F.S. Lichtenegger, M. Javorovic, G. Kvalheim, D.J. Schendel, I. Bigalke (2014), "New generation dendritic cell vaccine for immunotherapy of acute myeloid leukemia", *Cancer Immunol Immunother*, **63**, pp.1093-1103.

[29] J.H. Cho (2008), "The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease", *Nat Rev Immunol*, **8**, pp.458-466.

[30] M.H. Zaki, K.L. Boyd, P. Vogel, M.B. Kastan, M. Lamkanfi, T.D. Kanneganti (2010), "The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis", *Immunity*, **32**, pp.379-391.

[31] M. Saitoh (2015), "Epithelial-mesenchymal transition is regulated at post-transcriptional levels by transforming growth factor-beta signaling during tumor progression", *Cancer Sci*, **106**, pp.481-488.

[32] J. Fang, H. Xu, C. Yang, S. Kayarthodi, R. Matthews, V.N. Rao, E.S. Reddy (2014), "Molecular Mechanism of Activation of Transforming Growth Factor Beta/Smads Signaling Pathway in Ets Related Gene-Positive Prostate Cancers", *J Pharm Sci Pharmacol*, **1**, pp.82-85.

[33] F. Arce, G. Kochan, K. Breckpot, H. Stephenson, D. Escors (2012), "Selective activation of intracellular signalling pathways in dendritic cells for cancer immunotherapy", *Anticancer Agents Med Chem*, **12**, pp.29-39.

[34] L.M. Coussens, Z. Werb (2002), "Inflammation and cancer", *Nature*, **420**, pp.860-867.