

NHỮNG GEN SINH UNG THƯ

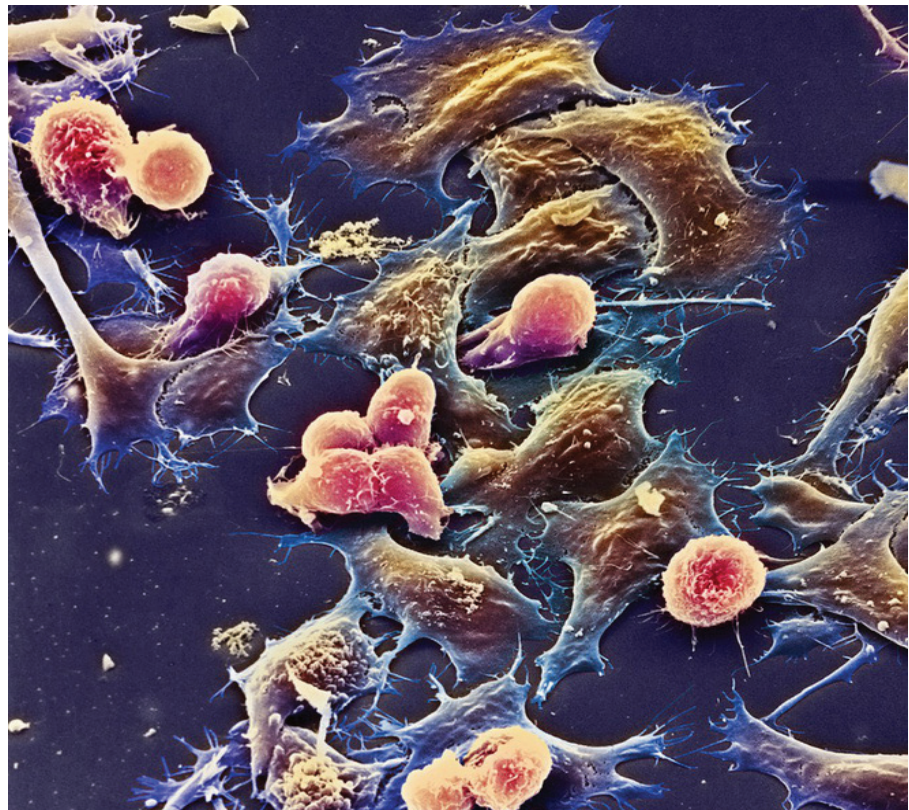
PGS.TS Nguyễn Văn Kinh

Cố vấn cao cấp Trung tâm Gen trị liệu, Bệnh viện Bạch Mai

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, số ca ung thư mắc mới tại Việt Nam không ngừng gia tăng, đến năm 2018 đã có gần 165.000 ca mắc mới/96,5 triệu dân, hơn 300.000 người đang phải chung sống với căn bệnh ung thư. Tỷ lệ tử vong do ung thư của Việt Nam tương đối cao (104,4/100.000 dân), xếp thứ 56/185 quốc gia và vùng lãnh thổ. Với tính chất đặc biệt nguy hiểm, việc hiểu biết về cơ chế và các gen sinh ung thư, cũng như những liệu pháp trị liệu đích sẽ giúp chúng ta có thêm sức mạnh trong cuộc chiến phòng chống căn bệnh chết người này.

Ung thư - sự tích tụ của những biến đổi di truyền

Ung thư là một bệnh di truyền, sờ dĩ như vậy vì dù mắc phải ung thư bằng cách nào đi nữa thì cuối cùng đều dẫn đến những biến đổi di truyền. Các tế bào khối u có sự sai khác với các tế bào tổ tiên của chúng là do các biến đổi di truyền tác động đến các gen điều hòa tăng trưởng. Có 2 lớp gen liên quan tới ung thư, đó là các gen sinh ung thư (oncogene) có chức năng điều hòa tăng trưởng dương và các gen kiểm chế khối u (tumor suppressor gene) điều hòa tăng trưởng âm. Các gen sinh ung thư tác động rộng lớn đến các thể loại khác nhau của sự sống và kích hoạt sự truyền tải các tín hiệu tăng trưởng từ ngoại vi tế bào tới nhân tế bào. Những chức năng tín hiệu này có thể bị gây nhiễu bởi nhiều dạng biến đổi di truyền, kết cục của sự thay đổi tín hiệu tăng trưởng thường là ung thư. Các gen kiểm chế khối u lại làm "sập bẫy" hiệu ứng tăng trưởng tế bào. Chức năng này bị mất đi do hậu quả của các đột biến, gây nên sự bất hoạt hoặc xóa



Tế bào ung thư tuyến giáp.

bỏ gen. Các gen kiểm chế khối u được phát hiện trước tiên trong các bệnh lý ung thư di truyền. Những khiếm khuyết trong gen kiểm chế khối u được truyền lại qua dòng mầm có thể dẫn tới sự

gia tăng tỷ lệ mắc ung thư ở các thế hệ con cháu. Các gen kiểm chế khối u cũng giữ vai trò quan trọng trong các ung thư không di truyền, nhiều ung thư ở người cho thấy, có những khiếm khuyết

trong các gen kiểm chế khối u. Hầu hết các ung thư đều có nhiều biến đổi di truyền trong các gen sinh ung thư cũng như các gen kiểm chế khối u. Các *gen sinh ung thư* cảm ứng sự tăng trưởng vô độ thông qua một chức năng đặc biệt thu được. *Gen kiểm chế khối u* là những gen bình thường có chức năng làm chậm lại quá trình phân chia tế bào, sửa chữa những DNA bị lỗi, hoặc khởi động quá trình “chết theo chương trình” của tế bào. Khi những gen này hoạt động không bình thường, tế bào có thể phát triển và nhân lên vô độ, dẫn tới ung thư. Sự bất thường của gen ức chế khối u có thể là từ di truyền, nhưng đa số là do mắc phải. Sự khác biệt quan trọng giữa gen sinh ung thư và gen kiểm chế khối u trong bệnh ung thư đó là: gen sinh ung thư là kết quả của việc kích hoạt quá mức tiền gen sinh ung thư, còn gen kiểm chế khối u gây ung thư bởi chúng bị bất hoạt. Cả 2 dạng đột biến này cùng hợp lực với nhau tạo nên ung thư. Những sự biến đổi này là không hằng định nhưng sẽ tăng về số lượng khi khối u phát triển từ lành tính sang ngày càng ác tính hơn. Như vậy, ung thư là kết quả của sự tích tụ những biến đổi di truyền.

Gen sinh ung thư - oncogene

Oncogene là gen kiểm soát sự phát triển của tế bào, khi nó bị đột biến thì một tế bào bình thường sẽ chuyển thành tế bào ung thư. Dạng bình thường của gen sinh ung thư là tiền - gen sinh ung thư (proto-oncogene). Gen này có các chức năng sinh lý trong tế bào: giúp tế bào lớn lên và phân chia cũng như điều tiết đường

dẫn truyền tín hiệu tế bào để tế bào nhận các kích thích cho sự phân bào và chết theo lập trình. Khi bị đột biến thì những gen này gây nên sự tăng sinh tế bào mất kiểm soát, dẫn đến ung thư.

Các giai đoạn của sự dẫn truyền tín hiệu tế bào có thể mô tả như sau: bắt đầu từ bề mặt màng tế bào, các yếu tố tăng trưởng có trong máu hay trên bề mặt các tế bào khác đến gắn vào các receptor đặc hiệu. Sự gắn kết này làm thay đổi dạng receptor và tác động vào phần receptor nằm trong bào tương. Sự thay đổi dẫn đến tín hiệu được hoạt hóa xuyên qua màng tế bào, qua bào tương, đến nhân nhờ những phân tử protein trung gian. Cuối cùng, tín hiệu đến được nhân tế bào, gắn vào DNA ở điểm sao chép đặc biệt và làm tế bào thay đổi tình trạng tăng sinh của mình.

Mỗi protein là một phần của đường truyền tín hiệu tế bào, đều là sản phẩm của tiền - gen sinh ung thư. Nếu đột biến tiền - gen sinh ung thư xảy ra ở một điểm nào đó, làm gia tăng chức năng của protein trong đường dẫn truyền này thì tiền - gen sinh ung thư trở thành gen sinh ung thư. Đột biến trong tiền - gen sinh ung thư luôn xảy ra ở tế bào soma và không được di truyền, trừ một số ngoại lệ. Hiện đã có hàng ngàn gen sinh ung thư được tìm thấy. Chúng ta có thể tra cứu các gen sinh ung thư ở các website: atlasgeneticsoncology.org hoặc www.gentrielleu.vn.

Các nhà nghiên cứu đã chia gen sinh ung thư thành 5 loại, đó là: 1) Các yếu tố tăng trưởng

(growth factors); 2) Receptor của yếu tố tăng trưởng (growth factor receptor); 3) Các thành phần trong bào tương của đường dẫn truyền tín hiệu tế bào; 4) Các yếu tố sao chép; 5) Các yếu tố điều hòa tế bào chết theo lập trình (apoptosis).

Retrovirus

Một số dạng virus khác nhau có liên quan đến sự phát triển ung thư trên người và động vật. Trên người thì liên quan chủ yếu tới các virus DNA. Trong số các retrovirus chỉ có HTLV1 (human T-lymphotropic virus) và HIV liên quan tới sinh ung thư, nhưng với cách thức hết sức vòng vèo. Trên động vật thì ngược lại, các tài liệu y văn đã ghi nhận một số retrovirus như là nguyên nhân trực tiếp gây nên các ung thư với 2 cơ chế khác nhau, được phân loại là “cấp” hoặc “chậm”. Nói một cách khác, chúng có thể được mệnh danh là “tải nạp” (transducing) hay “tác động cis” (cis-acting).

Các retrovirus biến nạp cấp

như ALV (avian leucosis virus) hoặc RSV (rous sarcoma virus) gây nên các bệnh bạch cầu, u lympho hoặc các sarcoma tiến triển nhanh sau khi vật chủ của chúng bị thâm nhiễm. Trên thực tế, các retrovirus biến nạp cấp thường được xác định trong thời gian dịch bệnh. Chúng thể hiện khả năng biến nạp các tế bào đích của chúng với cách thức trội, không cần bất kỳ đồng chất gây ung thư carcinogen (co-carcinogen) nào. Rất sớm sau khi được phát hiện ra vào đầu thế kỷ XX, chúng đã được dự báo là

có mang các gen gây biến nạp tế bào và cái tên gen sinh ung thư (oncogene) mà chúng được gọi là rất phù hợp. Sự tồn tại của những gen này chính thức được chứng minh vào nửa cuối thế kỷ XX và protein sinh ung thư đầu tiên là v-Src từ RSV đã được xác định đặc tính hóa sinh vào cuối những năm 1970. Cho tới nay đã có hơn 20 oncogene được phân lập từ các retrovirus và đã được xác định các đặc tính hóa sinh.

Các retrovirus biến nạp tác động chậm: như một quy luật, các retrovirus biến nạp tác động chậm lại có thẩm quyền sao chép và không tải nạp các oncogene. Thay vì chúng gây biến nạp bằng việc hợp nhất vào bên trong hoặc lân cận các gen tế bào và làm biến đổi sự biểu hiện của chúng, trong cách thức này, chúng chuyển đổi các gen tế bào từ tiền ung thư thành ung thư trong phương thức tác động cis. Sự hợp nhất của một retrovirus biến nạp chậm sẽ làm gián đoạn các yếu tố điều hòa âm của gen đích và/hoặc kích hoạt sự sao chép của nó bởi các trình tự điều hòa sao chép có chứa trong các lặp cuối dài (The long terminal repeat - LTR) của retrovirus.

Những gen sinh ung thư trên người

Không có retrovirus biến nạp cấp nào được quan sát thấy trên người và ngay cả việc kích hoạt các gen tế bào bởi retrovirus hoặc các virus có liên quan như là HBV. Tuy nhiên, trường hợp kích hoạt oncogene do điều trị có thể xảy ra khi trị liệu gen bệnh miễn dịch tổ hợp trầm trọng ở trẻ em. Trong trường hợp này, các

Bảng 1. Một số oncogene retrovirus quan trọng.

Oncogene	Virus	Mẫu	Dạng khối u	Định vị trong TB	Chức năng hóa sinh chính
Sir	Simian sarcoma virus	Khỉ	Sarcoma	Ngoại bào	Yếu tố tăng trưởng
erbB	Avian erythroblast virus	Gà	Bệnh bạch cầu	Màng TB	Tyrosine kinase
fms	Feline sarcoma virus (chủng SM)	Mèo	Bệnh bạch cầu	Màng TB	Tyrosine kinase
kit	Feline sarcoma virus (chủng HZ2)	Mèo	Sarcoma	Màng TB	Tyrosine kinase
Src	Rous sarcoma virus	Gà	Sarcoma	Màng trong TB	Tyrosine kinase
Abl	Abelson murine leukemia virus	Chuột	Bệnh bạch cầu	TB chất	Tyrosine kinase
raf	Murine sarcoma virus (chủng 3611)	Chuột	Sarcoma	Màng trong TB, TB chất	Tyrosine kinase
Ha-ras	Harvey sarcoma virus	Chuột	Sarcoma	Màng trong TB	Protein gắn GTP
Ki-ras	Kirsten sarcoma virus	Chuột	Sarcoma	Màng trong TB	Protein gắn GTP
akt	AKT8 virus	Chuột	Thymoma	Màng trong TB	Protein gắn kinase
myc	Một số Avian myelocytomatosis virus	Gà	Bệnh bạch cầu	Nhân	Yếu tố sao chép
myb	Avian myeloblastosis virus	Gà	Bệnh bạch cầu	Nhân	Yếu tố sao chép
Re	Avian reticuloendothelosis	Gà tây	Bệnh bạch cầu	Nhân	Yếu tố sao chép
fos	Murine osteosarcoma	Chuột	Sarcoma xương	Nhân	Yếu tố sao chép
jun	Avian sarcoma virus	Gà	Sarcoma	Nhân	Yếu tố sao chép
erbA	Avian erythroblastosis	Gà	Bệnh bạch cầu	Nhân	Yếu tố sao chép
tax	HTLV1	Người	Bệnh bạch cầu, u lympho	Nhân	Điều hòa sao chép

TB: tế bào.

retrovirus mang gen trị liệu đã hợp nhất vào locus tiền - gen ung thư *MLO2*. Đây rõ ràng là một ngoại lệ, do vậy việc làm sáng tỏ các cơ chế mà retrovirus gây nên các ung thư trên động vật sẽ cung cấp nhiều thông tin hữu ích để hiểu rõ về các ung thư ở người. Tuy vậy, nếu các gen trong hệ gen người hầu như không bao giờ bị kích hoạt bởi các retrovirus để trở thành oncogene thì những

trình tự gen người tương đồng với các oncogene virus và động vật cũng có thể bị kích hoạt bởi những cơ chế khác ở người. Ngay sau khi phát hiện ra các oncogene tế bào, nhiều bệnh lý ung thư trên người đã được tiến hành sàng lọc về những biến đổi sinh ung thư trong những gen này. Thực sự thì có rất nhiều gen liên quan với tư cách là các oncogene trong ung thư người.

Bảng 2. Một số gen sinh ung thư quan trọng trong ung thư người.

Oncogene	Dạng u	Cơ chế hoạt hóa	Định vị TB	Chức năng hóa sinh chính
<i>TGFR</i>	Nhiều carcinoma	Biểu hiện quá mức	Ngoại bào	Yếu tố tăng trưởng
<i>FGF1</i>	Nhiều u đặc	Biểu hiện quá mức	Ngoại bào	Yếu tố tăng trưởng
<i>WNT1</i>	Carcinoma chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Ngoại bào	Yếu tố tăng trưởng
<i>IGF2</i>	Nhiều UT	Biểu hiện quá mức	Ngoại bào	Yếu tố tăng trưởng
<i>ERBB1</i>	Carcinoma chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Màng TB	Tyrosine kinase
<i>KIT</i>	UT tinh hoàn, u mô đệm đường tiêu hóa	Đột biến	Màng TB	Tyrosine kinase
<i>RET</i>	Tuyến giáp và các UT tuyến nội tiết khác	Đột biến	Màng TB	Tyrosine kinase
<i>MET</i>	Carcinoma thận	Đột biến, biểu hiện quá mức	Màng TB	Tyrosine kinase
<i>IGFR1</i>	Carcinoma gan	Đột biến, biểu hiện quá mức	Màng TB	Tyrosine kinase
<i>SMO</i>	UT da và não	Đột biến	Màng TB	Receptor gắn G
<i>HRAS</i>	Nhiều UT	Đột biến	Màng trong TB	Protein gắn GTP
<i>NRAS</i>	Nhiều UT	Đột biến	Màng trong TB	Protein gắn GTP
<i>KRAS</i>	Nhiều carcinoma	Đột biến	Màng trong TB	Protein gắn GTP
<i>BRAF</i>	Melanoma, UT kết tràng...	Đột biến	Màng trong TB	Tyrosine kinase
<i>PI3K</i>	Các UT chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Màng trong TB, TB chất	Phospholipid kinase
<i>CTNNB1</i>	Carcinoma kết tràng, gan...	Đột biến	Màng trong TB, TB chất, nhân	Hoạt hóa sao chép
<i>MYC</i>	Nhiều UT	Chuyển vị, biểu hiện quá mức, đột biến	Nhân	Yếu tố sao chép
<i>MYCN</i>	UT chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Nhân	Yếu tố sao chép
<i>MYCL</i>	Carcinoma chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Nhân	Yếu tố sao chép
<i>RELA</i>	Bệnh bạch cầu	Chuyển vị	Nhân	Yếu tố sao chép
<i>MDM2/HDM2</i>	Sarcoma và các u đặc khác	Biểu hiện quá mức	Nhân, TB chất	Điều hòa sao chép/ubiquitin ligase
<i>SKP2</i>	UT chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Nhân, TB chất	Ubiquitin ligase
<i>CCND1</i>	Nhiều UT	Biểu hiện quá mức	Nhân	Điều hòa chu kỳ TB
<i>CCND2</i>	UT chọn lọc	Biểu hiện quá mức	Nhân	Điều hòa chu kỳ TB
<i>CDK4</i>	UT chọn lọc	Biểu hiện quá mức, đột biến	Nhân	Điều hòa chu kỳ TB
<i>BCL2</i>	U nang, u lympho, nhiều UT khác	Chuyển vị, biểu hiện quá mức	Ty thể	Điều hòa chu kỳ apoptosis

UT: ung thư; TB: tế bào.

Tổng hợp các nghiên cứu cho tới nay, chúng ta có thể tóm lược về gen sinh ung thư như sau:

- Nhóm các gen sinh ung thư thứ nhất đã được phát hiện trong những hệ gen của các retrovirus biến nạp cấp, gây nên các ung thư máu hoặc ung thư mô mềm ở các vật chủ của chúng là động vật có vú hay gia cầm. Chúng tác động với cách thức trội và làm biến đổi các đặc tính tăng trưởng cũng như hình thái học trên các tế bào đích đặc hiệu ở trung mô hoặc hệ thống tạo máu.

- Nhóm các gen sinh ung thư thứ hai bao gồm các tiền gen sinh ung thư của vật chủ (host proto-oncogene), nó trở nên kích hoạt khi được cài thêm vào các retrovirus biến nạp chậm, làm gián đoạn sự điều hòa của chúng.

- Chèn retrovirus chỉ là một trong các cơ chế có thể hoạt hóa các tiền - gen ung thư thành gen sinh ung thư tác động trội. Các cơ chế khác bao gồm chuyển vị nhiễm sắc thể, khuếch đại gen và đột biến điểm. Những cơ chế này làm biến đổi sự điều hòa và/hoặc chức năng của các tế bào, qua đó kích hoạt để tiền - gen ung thư thành gen sinh ung thư. Như một hệ quả của những sự biến đổi này, các sản phẩm protein của chúng trở nên biểu hiện quá mức hoặc mất điều hòa và/hoặc trở nên hoạt hóa quá mức hoặc định vị sai trong tế bào.

- Các gen sinh ung thư (oncogene) của các retrovirus biến nạp cấp trên thực tế cũng bắt nguồn từ các gen của vật chủ và trở nên mất điều hòa hoặc hoạt hóa quá mức do biểu hiện

các lặp cuối dài của retrovirus và do các đột biến. Một số gen như NRAS, KRAS, ERBB1 và MYC tương đồng với oncogene virus “khởi dậy” sự biểu hiện quá mức hoặc gây đột biến trong các ung thư ở người.

- Nhiều tiền - gen ung thư điều hòa sự tăng sinh, sự biệt hóa tế bào cũng như sự sống sót của chúng ở trạng thái bình thường. Một số thì tác động với tư cách là các yếu tố tăng trưởng ngoại bào, một số lại như các receptor và một số là các yếu tố thích nghi (adaptor) hay yếu tố chuyển đổi (transducer) màng tế bào trong các thác tín hiệu xuất phát từ các receptor yếu tố tăng trưởng hay các receptor màng. Một lớp lớn các sản phẩm của tiền - gen ung thư là các protein kinase, chúng bao gồm các receptor yếu tố tăng trưởng có hoạt tính tyrosine kinase chính yếu. Các kinase khác thì định vị ở tế bào chất. Một nhóm lớn khác các tiền - gen ung thư bao gồm các yếu tố sao chép hoạt động trong nhân. Do vậy, các oncogene có thể được xếp loại theo sự định vị tế bào và/hoặc theo các chức năng hóa sinh của chúng. Thực sự là, có một lượng vô cùng lớn các tiền - gen ung thư thực hiện chức năng tương tác với các mạng lưới tín hiệu đơn, cốt lõi là thác MAPK kinase phân bào, chúng gắn với yếu tố tăng trưởng báo hiệu sự sao chép ở nhân trong chu kỳ tế bào, tuy nhiên nó cũng ảnh hưởng tới sự sinh tổng hợp protein và bộ khung tế bào.

- Tín hiệu yếu tố tăng trưởng và thác MAPK được điều tiết rất chặt chẽ trong các tế bào bằng phương thức điều hòa thông tin

phản hồi (feed back) và đời sống bán phần ngắn (short half-life) của các trạng thái kích hoạt. Các đột biến oncogene làm cho các protein oncogene phụ thuộc vào các tín hiệu đầu vào, làm gián đoạn điều hòa thông tin phản hồi hoặc kéo dài trạng thái kích hoạt của chúng.

- Có một số ít trường hợp các oncogene đơn (single oncogene) đã đủ hiệu lực để biến nạp hoàn toàn một tế bào trở thành ác tính. Hơn nữa, một oncogene đơn cũng đã “ban tặng” một số diện mạo kiểu hình ác tính và hợp tác với các gen khác hay làm khiếm khuyết sự kiểm chế khối u để hoàn tất sự biến nạp.

- Với các ung thư ở người, trong quá trình tiến triển đã tích lũy rất nhiều biến đổi di truyền và biến đổi epigenetics. Ở một dạng ung thư điển hình thì có nhiều gen biểu hiện quá mức và cũng có nhiều gen kích hoạt quá mức. Tuy nhiên, chỉ có một phần rất nhỏ trong số này là cần cho sự sống sót và duy trì tăng trưởng của ung thư, chúng cũng được coi là các oncogene.

Việc phát hiện ra đường dẫn truyền tín hiệu tế bào và gen sinh ung thư đã mang lại những hiểu biết mới về cơ chế sinh ung thư. Với những hiểu biết này, một hệ thống những cơ sở logic cho một liệu pháp điều trị mới đã được hình thành, đó là liệu pháp trị liệu đích (targeted therapy). Trong liệu pháp điều trị này, người ta đã chỉ ra được những vị trí đích để các loại thuốc nhắm vào đó, đó là các yếu tố ngăn cản receptor của yếu tố tăng trưởng, ngăn cản đường dẫn truyền tín hiệu tế

bào... Một số thuốc đã được đưa vào áp dụng lâm sàng, còn một số thuốc đang được thử nghiệm ở những giai đoạn khác nhau và mang lại nhiều hứa hẹn cho việc điều trị ung thư ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Kinh, Nguyễn Tuấn Anh (2015), *Sinh học phân tử ung thư áp dụng cho lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
2. Amada Harvey (2013), *Cancer cell signalling*, Wiley Blackwell.
3. David A. Frank (2012), *Signaling pathways in cancer pathogenesis and therapy*, Springer.
4. David N. Cooper, Jian - Min Chess (2012), *Mutations in human genetic disease*, Jeneza, Croatia.
5. Fabrizio d' Adda di Fagagna, Susanna Chiocea (2013), *Advances in molecular oncology*, Springer.
6. Howard L. Kaufman, Scott Wadler, Karen Antman (2008), *Molecular targeting in oncology*, Humana Press.
7. Ian Tannock, Richard Hill, Robert Bristow, Lea Harrington (2013), *The basic science of oncology*, Mc Graw Hill Education.
8. John D. Haley, William J. Gullick (2008), *EGFR signaling networks in cancer therapy*, Humana Press.
9. Joseph E. Roulston, John M.S. Bartlett (2004), *Molecular diagnosis of cancer*, Humana Press.
10. Mehmet Gunduz, Esra Gunduz (2011), *Breast cancer, carcinogenesis, cell growth and signaling pathways*, Silvia Vlase.
11. Tom Strachan, Andrew Read (2010), *Human molecular genetics*, 4th Edition, Garland Science.
12. Wolfgang Arthur Schulz (2005), *Molecular biology of human cancer*, Springer.