

LIỆU PHÁP TẾ BÀO MIỄN DỊCH: HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Nguyễn Thị Ngọc Lan
Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Hiện nay, liệu pháp tế bào miễn dịch (Adoptive cell therapy) đang trở thành xu hướng trong điều trị ung thư, do khắc phục được những hạn chế của các phương pháp điều trị truyền thống như phẫu thuật, hóa trị và bức xạ. Tế bào miễn dịch là hệ thống bảo vệ tự nhiên của cơ thể chống lại các tế bào ung thư và virus. Khi phân tử miễn dịch nhận ra tế bào ung thư, chúng sẽ tiến hành tấn công và giết chết chúng. Do đó, liệu pháp tế bào miễn dịch giúp các bệnh nhân ung thư tăng cường sức đề kháng của cơ thể và giải quyết những khó khăn trong quá trình điều trị.

Liệu pháp tế bào miễn dịch trong điều trị ung thư

Ung thư đã và đang là một trong những vấn đề sức khỏe được quan tâm hàng đầu trên thế giới. Tại Việt Nam, mỗi năm ước tính có trên 180.000 ca mắc mới và trên 120.000 ca tử vong do ung thư, như vậy cứ 100.000 người thì có tới 159 người được chẩn đoán mắc mới ung thư và 106 người tử vong do ung thư. Để chống lại căn bệnh này, nhiều phương pháp đã được sử dụng mà phổ biến nhất phải kể tới là phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Thông thường bác sỹ sẽ kết hợp các phương pháp này để lên kế hoạch điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân, dựa trên đặc điểm của khối u cũng như tình trạng của người bệnh. Tuy nhiên, mỗi phương pháp đều tồn tại nhiều hạn chế, đặc biệt với những trường hợp phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn.

Những năm gần đây, với sự phát triển không ngừng của khoa học và công nghệ, các liệu pháp miễn dịch nói chung và liệu pháp tế bào miễn dịch nói riêng đã nổi lên như một hướng mới

điều trị hiệu quả nhiều loại ung thư, đồng thời khắc phục được các hạn chế của những phương pháp cổ điển. Một số liệu pháp đã được sự chấp thuận của các tổ chức y tế lớn trên thế giới như



Liệu pháp tế bào miễn dịch có tác dụng làm ngừng hoặc làm chậm sự phát triển của tế bào ung thư.

liệu pháp tế bào thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) trong điều trị ung thư máu, liệu pháp tế bào tua trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt hay liệu pháp thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong điều trị ung thư hạch tố.

Liệu pháp tế bào miễn dịch là liệu pháp sử dụng chính các tế bào của hệ thống miễn dịch để tấn công khối u. Trong quá trình hình thành và phát triển của khối u, sự tương tác giữa chúng và hệ thống miễn dịch thường trải qua 3 trạng thái, bao gồm: loại bỏ, cân bằng và trốn thoát. Ở trạng thái loại bỏ, các khối u đang phát triển sẽ bị hệ thống miễn dịch nhận diện từ đó ức chế sự hình thành mạch máu cũng như tiêu diệt tế bào khối u. Quá trình này thường đòi hỏi sự tham gia của nhiều thành phần trong hệ thống miễn dịch như các tế bào tua, đại thực bào tham gia thu thập, xử lý và trình diện kháng nguyên, các tế bào lympho, tế bào tự nhiên tham gia tiêu diệt tế bào ác tính và điều hòa đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên, một số tế bào khối u có thể vượt qua được giai đoạn loại bỏ và tiến tới giai đoạn cân bằng, ở trạng thái này, khả năng chống lại các tế bào miễn dịch của các tế bào khối u mạnh mẽ hơn. Đáng chú ý, tùy theo từng điều kiện khác nhau, khối u ở trạng thái cân bằng có thể trở lại trạng thái loại bỏ hoặc chuyển sang giai đoạn trốn thoát. Trong trạng thái trốn thoát, lúc này, các tế bào ung thư

đã thoát khỏi sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch và được nhân lên, dẫn đến các khối u có thể phát triển nhanh chóng. Trong quá trình này, hệ thống miễn dịch khó nhận diện được các tế bào khối u; các tế bào khối u có thể kháng lại các cuộc tấn công của hệ thống miễn dịch, môi trường khối u gây ra tình trạng ức chế hoạt động của các tế bào miễn dịch... Tuy nhiên, hệ thống miễn dịch vẫn tìm kiếm lại một phần sự phát triển của khối u. Những trạng thái về mối tương tác giữa khối u và hệ thống miễn dịch là nền tảng khoa học quan trọng để các bác sĩ sử dụng những liệu pháp tế bào miễn dịch phù hợp trong điều trị bệnh lý ung thư cho bệnh nhân.

Nguyên lý chung của liệu pháp tế bào miễn dịch là sử dụng các kỹ thuật nuôi cấy tế bào bên ngoài cơ thể nhằm gia tăng số lượng và khả năng hoạt động của các loại tế bào miễn dịch, sau đó những loại tế bào này sẽ được truyền lại vào cơ thể để tăng cường khả năng chống lại các khối u nhờ hệ thống miễn dịch. Quy trình này thông thường gồm các bước chính sau: thu thập tế bào miễn dịch từ khối u hoặc tổ chức ngoại vi, sau đó nuôi cấy, tăng sinh, hoạt hóa hoặc biến đổi các tế bào miễn dịch và cuối cùng là truyền lại cho bệnh nhân. Trải qua hơn 50 năm phát triển kể từ khi khái niệm này lần đầu tiên được đề cập tới trong một bài báo

năm 1964 của Ludwick Gross, nghiên cứu này đã cho thấy việc chuyển các tế bào lympho có thể ức chế sự phát triển của ung thư sarcoma ở chuột¹. Ludwick Gross đã chuyển các tế bào T (tế bào có khả năng nhận dạng và tiêu diệt các tế bào ung thư) và B (tế bào sản xuất kháng thể để chống lại sự phát triển của ung thư) từ chuột miễn dịch vào chuột chưa miễn dịch và phát hiện ra rằng, khi chuyển tế bào lympho từ một chuột miễn dịch sang một chuột chưa miễn dịch, khả năng phát triển của ung thư sarcoma trong chuột chưa miễn dịch sẽ bị ức chế.

Hiện nay, đã có nhiều liệu pháp sử dụng tế bào miễn dịch được phát triển như tế bào lympho T gây độc (cytotoxic t lymphocyte therapy - CTL therapy), tế bào diệt tự nhiên (natural killer therapy - NK therapy), tế bào gamma-delta T ($\gamma\delta$ T cells therapy); tế bào lympho T biến đổi gen biểu hiện thụ thể TCR-T mới (T-cell receptor); tế bào tua (dendritic cell therapy).

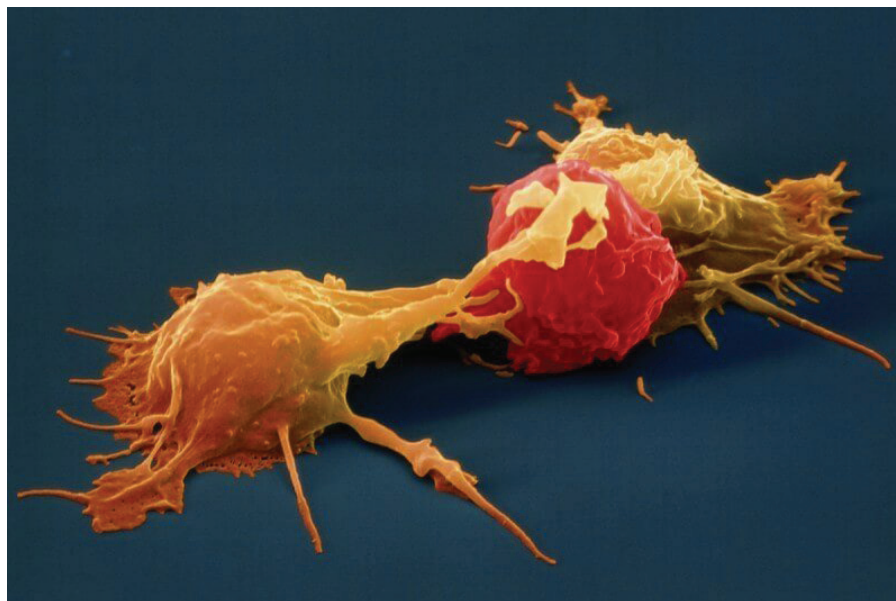
Một số liệu pháp tế bào miễn dịch điều trị ung thư nổi bật

Các liệu pháp tế bào miễn dịch trong điều trị ung thư bao gồm nhiều phương pháp khác nhau, tuy nhiên một số phương pháp nổi bật nhất hiện nay là:

¹Ludwik Gross (1964), "Attempt at classification of mouse leukemia viruses: mouse leukemia virus type a and the friend virus", *Acta Haematol.*, **32(2)**, pp.81-88.

Liệu pháp sử dụng tế bào lympho T gây độc: Trong phương pháp này, tế bào lympho T gây độc trong máu ngoại vi của bệnh nhân sẽ được thu thập. Do phần lớn những tế bào này chưa được tiếp xúc trực tiếp với các tế bào ung thư và thường ở trạng thái chưa hoạt hoá, ít có tính đặc hiệu với kháng nguyên ung thư, vì vậy, sau khi được thu thập, các tế bào lympho T được nuôi cấy cùng với các kháng nguyên đặc hiệu ung thư hoặc những kháng thể đa dòng CD3 và CD28 (các phân tử đóng vai trò quan trọng trong hệ miễn dịch của con người) để hoạt hoá và tăng độ miễn cảm với các tế bào ung thư. Kháng thể kháng CD3 cung cấp tín hiệu đầu tiên cho các tế bào lympho giúp chúng biệt hoá và tăng trưởng, tuy nhiên nếu chỉ có sự cung cấp tín hiệu thông qua thụ thể CD3 thì các tế bào lympho T sẽ dừng sự phát triển ở giai đoạn trước trưởng thành và sau đó đi vào con đường chết theo chương trình tế bào. Chính vì vậy, kháng thể kháng CD28 sẽ cung cấp tín hiệu thứ 2 bổ sung cho sự hoạt hoá tế bào và giúp các tế bào lympho T phát triển đến giai đoạn trưởng thành, nhờ đó tránh được hiện tượng chết theo chương trình tế bào. Sau đó, nhằm gia tăng số lượng các tế bào lympho T đủ lớn cho điều trị, đồng thời vẫn bảo toàn được các đặc tính, chức năng miễn dịch, tế bào lympho T sẽ được nuôi cấy trong môi trường có nhiều loại cytokin². Liệu pháp

²Một nhóm các phân tử protein hay glycoprotein, được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch và các tế bào khác trong cơ thể của con người.



Liệu pháp sử dụng tế bào diệt tự nhiên đa dạng về chức năng sinh học trong việc nhận biết và tiêu diệt các tế bào nhiễm virus.

tế bào lympho T gây độc có ưu điểm là tế bào tự thân của bệnh nhân và không bị chỉnh sửa gen nên chúng có độc tính thấp, an toàn trong điều trị, rất ít tác dụng không mong muốn.

Liệu pháp sử dụng tế bào diệt tự nhiên: Tế bào diệt tự nhiên là một dòng tế bào có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát miễn dịch của cơ thể giúp loại bỏ các tế bào bất thường trong cơ thể bao gồm các tế bào chuyển dạng ác tính, tế bào bị nhiễm virus... Tương tự như liệu pháp tế bào lympho T gây độc, trong phương pháp này, tế bào diệt tự nhiên được thu thập, nuôi cấy tăng sinh và không được can thiệp, chỉnh sửa về gen trước khi truyền trở lại cho bệnh nhân. Để phù hợp với đặc điểm của tế bào diệt tự nhiên, một số thay đổi trong quá trình hoạt hóa và việc bổ sung các loại cytokin cần thiết sẽ được

tiến hành. Điểm đáng chú ý của liệu pháp này là nhiều tế bào ác tính, hay tế bào nhiễm virus giảm biểu hiện MHC-I³ trên bề mặt để tránh sự phát hiện và tấn công của tế bào T gây độc, nhưng những tế bào bất thường này lại nhạy cảm với tế bào diệt tự nhiên bởi chính sự thiếu biểu hiện của kháng nguyên được trình diện bởi MHC-I, hơn nữa tế bào diệt tự nhiên có thể nhận diện phân tử bất thường hay các protein tự thân được tăng cường biểu hiện trên các tế bào chuyển dạng ác tính nhờ các thụ thể của chúng, do đó, liệu pháp này sẽ phần nào khắc phục được một số nhược điểm và hỗ trợ cho liệu pháp tế bào T gây độc. Hiện nay ở Việt Nam, những nghiên cứu đầu tiên sử dụng liệu pháp tế bào diệt tự

³Phân tử MHC lớp I hiện diện trên bề mặt tế bào của tất cả các tế bào có nhân và là một trong hai lớp chính của phân tử MHC.

nhiên tại các đơn vị nghiên cứu như Trường Đại học Y Hà Nội đã được thực hiện, mở ra cánh cửa cho việc nghiên cứu và áp dụng liệu pháp này tại nước ta.

Liệu pháp sử dụng tế bào gamma-delta T: Trong cơ thể, phần lớn tế bào lympho T biểu hiện thụ thể alpha, beta (TCR- $\alpha\beta$), chỉ một nhóm nhỏ khoảng 1-5% biểu hiện thụ thể gamma-delta (TCR- $\gamma\delta$). Phân tích hoạt động gen ở tế bào $\gamma\delta$ T cho thấy, các tế bào này có thể trực tiếp nhận biết và tiêu diệt các tế bào ác tính một cách độc lập với sự trình diện bởi MHC-I, điều này giúp cho chúng điều trị ung thư một cách an toàn, ít tác dụng không mong muốn. Những năm gần đây, với việc áp dụng các công nghệ mới như kỹ thuật biến đổi gen đã mở ra thêm nhiều hướng nghiên cứu tiềm năng cho liệu pháp tế bào $\gamma\delta$ T trong tương lai.

Liệu pháp sử dụng tế bào lympho T biến đổi gen biểu hiện thụ thể TCR-T mới: Trong liệu pháp này, dòng tế bào lympho T đặc hiệu khối u được phân lập và trình tự gen TCR của chúng được xác định. Sau đó, các trình tự gen TCR này được tải nạp vào các tế bào lympho T ngoại vi từ bệnh nhân. Bằng cách áp dụng các kỹ thuật mới, liệu pháp TCR-T đã khắc phục được những nhược điểm trong việc thu thập và hoạt hóa tế bào lympho T đặc hiệu khối u của liệu pháp lympho T gây độc. Năm 2022, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ

(FDA) đã chấp thuận cho loại thuốc đầu tiên sử dụng liệu pháp TCR-T là Kimmtrak (thuốc dạng dịch tiêm) trong điều trị ung thư hắc tố di căn mắt. Sự kiện này đánh dấu mốc quan trọng trong việc sử dụng rộng rãi hơn liệu pháp TCR-T trong điều trị ung thư trên thế giới. Bên cạnh những ưu điểm đạt được, liệu pháp TCR-T vẫn còn tồn tại một số hạn chế như tính đặc hiệu đơn dòng làm hạn chế hiệu quả của việc đáp ứng tính đồng nhất với khối u.

Liệu pháp sử dụng tế bào tua: Trong khi các liệu pháp nêu trên tập trung vào tăng sinh, hoạt hóa và biến đổi các dòng tế bào hiệu lực có khả năng trực tiếp tiêu diệt tế bào ác tính, liệu pháp này tập trung vào dòng tế bào có khả năng tóm bắt và trình diện các kháng nguyên của khối u. Liệu pháp tế bào tua sử dụng phương pháp nuôi cấy bên ngoài cơ thể, được tiến hành bằng cách thu thập tế bào tua từ máu bệnh nhân (máu ngoại vi hoặc máu cuống rốn...), sau đó cho chúng tiếp xúc với kháng nguyên của khối u trong người bệnh, từ đó kích hoạt để tạo thành nhóm có hoạt tính chống ung thư mạnh. Các hoạt tính này được truyền trở lại cho bệnh nhân để gây hiệu ứng miễn dịch trị liệu. Tuy nhiên, một trở ngại gặp phải của phương pháp nuôi cấy bên ngoài cơ thể là việc thu thập tế bào tua thường khó khăn do số lượng tế bào thu được thường không nhiều. Với sự phát triển của khoa học và công

nghệ, những năm trở lại đây các nhà khoa học cũng đã nghiên cứu và cho phép kích hoạt tế bào tua bên trong cơ thể một cách có hiệu quả, giúp tiết kiệm thời gian và chi phí điều trị cho bệnh nhân. Những nghiên cứu này cho thấy, việc sử dụng liệu pháp tế bào tua hoàn toàn khả thi, an toàn và tạo miễn dịch tốt, đang trở thành một lĩnh vực nghiên cứu đầy hứa hẹn.

*
* *

Hiện nay, việc sử dụng các liệu pháp miễn dịch nói chung và liệu pháp tế bào miễn dịch nói riêng trong ung thư đã nhận được sự quan tâm của các nhà khoa học cũng như các bác sỹ lâm sàng trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, có nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp tế bào miễn dịch đã được tiến hành bởi một số đơn vị uy tín như Trường Đại học Y Hà Nội, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh)... Bên cạnh những ưu điểm đạt được, hiện nay, liệu pháp tế bào miễn dịch vẫn còn nhiều trở ngại cần vượt qua như hiệu quả điều trị đối với các khối u rắn còn hạn chế, chi phí điều trị cao... Mặc dù vậy, với sự phát triển không ngừng của khoa học và công nghệ, có thể tin tưởng rằng, liệu pháp tế bào miễn dịch sẽ trở thành hướng điều trị ung thư hiệu quả và phổ biến trong một tương lai không xa ✍