

TẾ BÀO T: HY VỌNG MỚI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

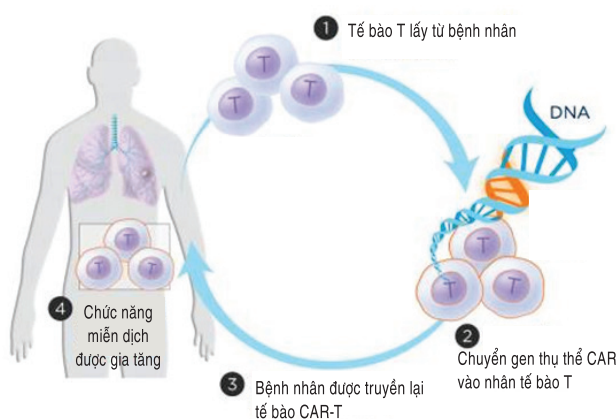
TS Nguyễn Đức Thái

Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Việc sử dụng liệu pháp tế bào miễn dịch biến đổi gen (tế bào T) để tiêu diệt các tế bào ung thư đang được các nhà khoa học kỳ vọng là sẽ mở ra một cuộc cách mạng trong điều trị ung thư. Đã có những nghiên cứu cho thấy, tế bào T tồn tại trong cơ thể người ít nhất 14 năm và hoạt động như một loại vắc xin ngăn ngừa ung thư tái phát; 94% số bệnh nhân bị bệnh bạch cầu (tiên lượng chỉ còn sống được vài tháng) sau khi được truyền tế bào T biến đổi đã không còn tế bào ung thư... Bài viết giới thiệu về liệu pháp điều trị sử dụng tế bào T và 2 công nghệ chủ chốt TCR và CAR-T đang được các nhà y học trên thế giới tập trung nghiên cứu phát triển.

Những tín hiệu tích cực

Tế bào T là một trong những thành phần quan trọng của hệ miễn dịch. Chúng có khả năng tiêu diệt các loại tế bào ung thư, nhiễm virus và vi khuẩn có hại khi các mầm bệnh này xâm nhập vào cơ thể. Về cơ bản, liệu pháp tế bào T là liệu pháp sử dụng những tế bào của bệnh nhân và được thay đổi để nhận dạng tốt hơn các tế bào ung thư (hình 1).



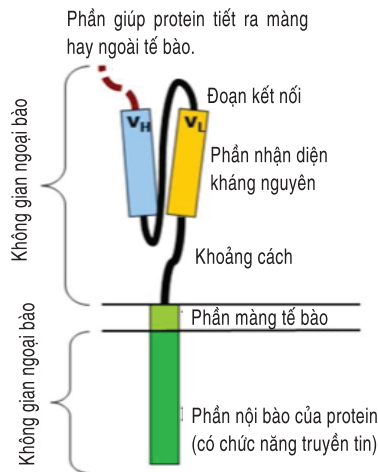
Hình 1. Tiến trình lấy tế bào T ở bệnh nhân; chuyển gen để tạo tế bào TCR hay CAR-T; tăng sinh các tế bào này và truyền lại cho người bệnh.

Những cải tiến này ở trong vùng nhận diện kháng nguyên (single chain variable fragment - scfv) ung

thư và phần truyền tin (intracytoplasmic) tế bào để kích hoạt mạnh hơn khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư. Những tế bào T chuyển gen này có khả năng giúp điều trị các bệnh nhân đã bị kháng thuốc hay tái phát. Nghiên cứu mới đây của các nhà khoa học thuộc Viện Khoa học San Raffaele (Milan, Italy) cũng cho thấy, các tế bào T có khả năng tồn tại ít nhất 14 năm sau khi được đưa vào cơ thể bệnh nhân ung thư. Các tế bào này sẽ hoạt động như một loại vắc xin ngăn ngừa ung thư tái phát. “Có thể coi tế bào T như một loại sinh dục, có thể sống trong cơ thể chúng ta suốt đời. Khi còn nhỏ, chúng ta được tiêm vắc xin để bảo vệ khỏi bệnh tật thì tế bào T cũng hoạt động theo cơ chế như vậy. Không chỉ tiêu diệt mầm bệnh, tế bào T còn có khả năng ghi nhớ, sẵn sàng ứng phó nếu ung thư quay trở lại” - GS Chiara Bonin, người đứng đầu nhóm nghiên cứu cho biết.

TCR và CAR-T

Có một số phương pháp khác nhau trong việc dùng tế bào T để tiêu diệt ung thư như sử dụng tế bào T hoạt hóa để kích hoạt tế bào T; trực tiếp trích ly tế bào lympho từ các khối u (TILs - Tumor Infiltrating Lymphocytes)... Tuy nhiên, tiến bộ hơn cả là các phương pháp tạo các dòng tế bào T nhân tạo qua kỹ thuật chuyển gen trong phòng thí nghiệm. Trong đó 2 kỹ thuật quan trọng nhất là: TCR (T Cell Receptor) tạo tế bào TCR-engineered T và



Hình 2. Cấu trúc CAR gồm nhiều đoạn gen: ScvF nhận diện antigen; Intracytoplasmic truyền tin vào nhân tế bào để tạo độc chất hủy diệt ung thư. Các phần khác giữ ổn định vị trí của CAR trên màng tế bào.

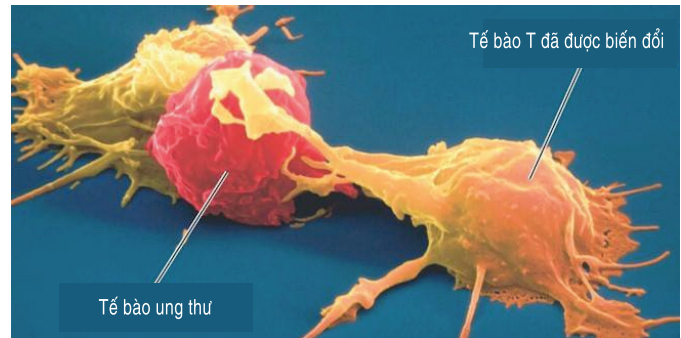
CAR (Chimeric Antigen Receptor) tạo tế bào CAR-T. Đây là 2 tế bào T biến đổi có khả năng chống tế bào ung thư rất mạnh.

So với thuốc sinh học đặc trị hiện nay như kháng thể đơn dòng, TCR-engineered T và CAR-T cũng có khả năng trị liệu trúng đích (targeted therapy), nhưng vượt trội về tính trị liệu cá thể do dùng tế bào T của bệnh nhân. Trong tương lai gần sẽ có các dòng tế bào T kháng nguyên chuyên biệt của mỗi người bệnh. Trong trị liệu ung thư máu, tế bào TCR-engineered T hay CAR-T rất mạnh, có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư ngay cả trong trường kháng hóa trị, xạ trị hay đã lây lan. Đặc biệt, hai tế bào này có thể tự sinh sản và tồn tại lâu dài trong cơ thể để chống lại ung thư tái phát (nguyên nhân chính khiến trị liệu ung thư hiện nay thất bại).

Về ứng dụng, TILs tuy có hiệu năng cao, nhưng việc ly trích từ các bướu có nhiều giới hạn về số lượng tế bào, không đồng nhất và khó bảo tồn; do đó các nhà nghiên cứu tập trung hơn vào hướng tạo dòng tế bào T dùng TCR hay CAR vì có thể nhân số lượng lớn thành được phẩm.

Bước đầu tiên để tạo dòng tế bào T dùng TCR hay CAR là xác định các kháng nguyên ung thư. Tác dụng của TCR-engineered T và CAR-T càng mạnh và an toàn khi các kháng nguyên càng đặc hiệu. Các kháng nguyên của những virus gây ung thư gan, tử cung, đầu cổ là các mục tiêu rất tốt và nhiều tiềm năng vì tế bào ung thư thường biểu hiện các kháng nguyên này khi bị virus xâm nhập. Tế

bào T có độ bám thấp với các kháng nguyên nên bước tiếp theo, các nhà nghiên cứu phải “tinh luyện” khả năng nhận diện kháng nguyên ung thư bằng cách gây đột biến và chọn lọc TCR-engineered T có ái lực cao, hoặc tạo kháng thể đơn dòng và dùng phần nhận diện kháng nguyên scvF cho CAR-T. Với phương pháp này, một số phòng thí nghiệm và công ty công nghệ sinh học đã tạo thành công nhiều dòng TCR và CAR-T có khả năng nhận diện một số kháng nguyên ung thư quan trọng cho những bệnh ung thư máu, da, vòm họng, thực quản, phổi, gan, ruột, tử cung và đầu cổ. Với việc giải mã bộ gen ung thư của bệnh nhân, nhiều kháng nguyên mới do đột biến sẽ mang lại cho TCR-engineered T và CAR-T sự toàn diện và mạnh mẽ hơn trong tương lai.



Hình 3. Các tế bào TCR-engineered T hay CAR-T nhận diện tế bào ung thư và tiêu diệt chúng.

Sự nhận diện kháng nguyên cũng kích thích tăng trưởng của tế bào T và có thể tồn tại lâu dài trong cơ thể

Một số thách thức chính và những bước đi đầu tiên ở Việt Nam

Theo dõi diễn biến từ các thử nghiệm lâm sàng, các nhà nghiên cứu nhận thấy một số vấn đề cần được quan tâm, tìm giải pháp khắc phục, đó là:

- Trong trị liệu các khối u, TCR và CAR-T cần phải vượt qua những rào cản như hàng rào tế bào sợi, tế bào T đối kháng, các độc tố, cytokines của tế bào ung thư...

- Như mọi loại thuốc, TCR và CAR-T có những phản ứng phụ cần lưu tâm. Do có tính kích hoạt miễn dịch cao nên các tế bào T này có thể gây viêm; IL-6 là cytokine viêm có tần suất rất cao trong trị liệu CAR-T (thuốc kháng Sultiximab được dùng để ngăn chặn tác dụng phụ này). Trong một số trường



Hình 4. GS John Connolly (thứ 3 từ trái qua) và các nhà khoa học Việt Nam.

hợp, CAR-T huỷ hoại các cơ quan khác do kháng nguyên không đặc hiệu gây thương tích. Có trường hợp tử vong do dùng chung với hoá trị. Tuy nhiên, rất nhiều phản ứng phụ đã được hạn chế trong thời gian gần đây và cộng đồng y dược ngày càng tự tin vào những sản phẩm mới từ công nghệ TCR và CAR-T trong năm 2017.

- TCR và CAR-T có thể tồn tại nhiều năm trong cơ thể, và đây là hiệu ứng rất tốt để ngăn ngừa tái phát của tế bào ung thư, mà các trị liệu khác không có. Tuy nhiên, việc này cũng có thể gây phản ứng viêm mạn tính, do đó cần có cơ chế loại trừ sau khi dùng.

- Trị liệu TCR, CAR-T dùng tế bào T của bệnh nhân nên có ưu điểm là an toàn, không bị đào thải. Mặc dù vậy, việc tạo chất lượng GMP (Tiêu chuẩn thực hành sản xuất tốt áp dụng để quản lý trong các ngành thực phẩm, dược phẩm, thiết bị y tế...) cho tế bào T của từng người bệnh thường rất tốn kém. Các nhà khoa học đang mong muốn tạo ra dòng tế bào T có thể dùng cho mọi bệnh nhân.

Trong trường hợp Việt Nam, sẽ rất tốn kém để chúng ta xây dựng công nghệ TCR hay CAR-T. Chúng ta còn nhiều hạn chế cả về kiến thức, kinh nghiệm và công nghệ nhưng chắc chắn chúng ta không thể thờ ơ với công nghệ quan trọng này, đặc biệt là khi tỷ lệ bệnh nhân ung thư ở Việt Nam ngày càng tăng. Mới đây, Đại học Y Hà Nội đã bắt đầu có sự hợp tác với Nhật Bản trong lĩnh vực này. Một số đơn vị khác cũng bắt đầu quan tâm và tìm hướng

triển khai. Cuối năm 2016, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh và một số bệnh viện ở phía Nam đã tổ chức hội thảo khoa học đầu tiên về công nghệ TCR và CAR-T với sự tham gia của GS John Connolly (chuyên gia đầu ngành về tế bào T trị liệu ung thư của Singapore). Từ hội thảo này và qua hợp tác với GS Connolly, một nhóm các nhà khoa học Việt Nam đang triển khai triển kế hoạch nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng CAR-T và VST (tế bào T kháng virus kháng nguyên) cho một số bệnh ung thư. Đây là một dự án nhiều thử thách, nhưng rất cần thiết và đáng để các nhà khoa học Việt Nam dốc tâm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. H.J. Jackson, Sarwish Rafiq, R.J. Brentjens (2016), "Driving CAR T-cells forward", *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, pp.370-383.
2. W. Qasim, M. Brunetto, A.J. Gehring, S.A. Xue, A. Schurich, A. Khakpoor, H. Zhan, P. Ciccorossi, K. Gilmour, D. Cavallone, F. Moriconi, F. Farzhenah, A. Mazzoni, L. Chan, E. Morris, A. Thrasher, M.K. Maini, F. Bonino, H. Stauss, A. Bertolotti (2015), "Immunotherapy of HCC metastases with autologous T cell receptor redirected T cells, targeting HBsAg in a liver transplant patient", *J Hepatol*, **62**(2), pp.486-91.
3. J. Scholler, et al. (2012), "Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells", *Transl. Med*, **4**, pp.132-153.
4. X.S. Zhong, M. Matsushita, J. Plotkin, I. Riviere and M. Sadelain (2010), "Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8+ T cell-mediated tumor eradication", *Mol. Ther*, **18**, pp.413-420.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686372>.
6. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>.
7. <http://www.tessatherapeutics.com/>.
8. <http://www.liontcr.com/>.
9. <http://biopharmguy.com/l.../company-by-location-stem-cells.php>.
10. <https://www.statnews.com/2016/07/08/immune-therapies-juno-cancer/>.
11. <http://www.medscape.com/viewarticle/872765>.
12. <https://www.statnews.com/2016/12/28/car-t-brain-cancer/>.
13. <http://baoquocte.vn/hy-vong-chua-ung-thu-tu-te-bao-mien-dich-bien-doi-gen-27402.html>.
14. <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/15/cancer-extraordinary-results-t-cell-therapy-research-clinical-trials>.