

Cuộc chiến chống ung thư và Giải Nobel Y học 2018

TS Nguyễn Đức Thái

Giải Nobel Y học năm nay được trao cho 2 nhà khoa học Tasuku Honjo (Nhật Bản) và James P. Allison (Mỹ), vì những đóng góp trong việc nghiên cứu hệ kiểm chế miễn dịch (PD-1/CTLA4), khẳng định giá trị và tầm quan trọng của ứng dụng miễn dịch trị liệu đối với bệnh ung thư. Bài viết sẽ giúp bạn đọc hiểu rõ hơn về PD-1/CTLA4 và cơ hội của các bệnh nhân ung thư tại Việt Nam.

Tuy luôn được coi là quan trọng, nhưng trong nhiều năm qua miễn dịch trị liệu đã gặp phải những thách thức lớn vì tính kém hiệu quả của các vắc xin trị ung thư như Sipuleucel-T (Provenge) kháng PAP antigen trong ung thư tiền liệt tuyến, hay thất bại khi dùng kháng thể kích hoạt CD28 cho hệ miễn dịch... Các kết quả này đã gây ra sự ngờ vực của các nhà đầu tư và những công ty dược phẩm uy tín đối với liệu pháp miễn dịch trị liệu.

Thành quả nghiên cứu của GS Honjo và GS Allison đã chỉ ra rằng, kháng PD-1/CTLA-4 sẽ giải phóng tế bào T để chúng có thể tiêu diệt khối u một cách mạnh mẽ đối với nhiều loại ung thư từ các thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng trên người. Những kết quả này đã mang lại niềm tin và thu hút nhiều công ty dược lớn vào cuộc với sự cạnh tranh cao. Cho tới nay trên thị trường đã có 7 sản phẩm trị liệu nhiều loại ung thư từ các nghiên cứu PD-1/CTLA4. Đó là thuốc sinh học thế hệ mới mạnh mẽ và an toàn hơn, thay thế hay bổ sung cho các trị liệu dùng thuốc ung thư kháng kinase hay kháng xâm lấn của ung thư qua đường máu. Tuy nhiên, các thuốc kháng PD-1/CTLA4 vẫn còn có những giới hạn như chưa mang lại thành công, hoặc gây tác dụng phụ cho bệnh nhân nên cần được nghiên cứu chuyên sâu hơn để tìm giải pháp ứng dụng an toàn và hiệu quả.

Đặc tính và chức năng của PD-1/CTLA4

Có hai chương trình điều hòa miễn dịch khi cơ thể tiếp cận các kháng nguyên lạ, đó là hệ kích hoạt (stimulatory checkpoint) để chống lại các yếu tố ung thư, nhiễm trùng gồm các thụ thể như: CD40, CD27, OX40, CD28..., trong đó OX40 đang được kết hợp với CpG làm vắc xin chống ung thư; hệ kiểm chế (inhibitory checkpoint) để giữ hệ miễn dịch không phản ứng thái quá gây quá mẫn. PD-1/CTLA4 là 2 trong số 10 đối tác của hệ kiểm chế miễn dịch, đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới. Người ta tin rằng PD-1/CTLA4 có cùng chức năng kiểm chế tế bào T để tránh phản ứng quá mẫn gây ra các bệnh tự miễn, tuy nhiên giữa chúng có nhiều điểm khác biệt quan trọng trong đặc tính và hiệu năng, ví dụ như:

- Dưới tác động của kháng nguyên virus hay ung thư, CTLA4 hoạt hóa trong các hạch bạch huyết nên rất quan trọng trong giai đoạn đầu của các tế bào T nguyên sơ; PD-1 chỉ hoạt hóa khi các tế bào T ở ngoại vi nên có tầm hoạt động rộng hơn.

- CTLA4 chỉ tìm thấy ở tế bào T, PD-1 được tìm thấy ở tế bào T và nhiều loại tế bào khác. Tương tự, hoạt chất CTLA4 (CTLA4 ligand) chỉ được tạo ra từ các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) gồm tế bào tua (DC), đại thực bào (macrophage), tế bào B (B), nhưng PD-1 ligand có ở nhiều loại tế bào khác nhau. Như vậy phổ hoạt động của PD-1 rộng

hơn, nên việc ứng dụng PD-1 hiện nay nổi trội hơn CTLA4, đặc biệt cho trị liệu ung thư.

- Vì CTLA4 hoạt hóa mạnh ở tế bào Treg (T điều hòa hay đối kháng) và được chứng minh có liên hệ trực tiếp đến chức năng của Treg, nên CTLA4 là đối tác quan trọng cho các nghiên cứu bệnh miễn nhiễm. Vai trò của PD-1 trong Treg là thứ yếu, chưa được biết nhiều.

- Từ các đặc tính và khác biệt trên của PD-1/CTLA4, việc kết hợp kháng thể bất hoạt hóa CTLA4 ở Treg và chống PD-1 ở tế bào T sẽ tạo hiệu quả mạnh nhất để chống và tiêu diệt tế bào ung thư.

Cũng như nhiều tín hiệu tế bào của hệ miễn dịch, cơ chế của PD-1/CTLA4 rất phức tạp. Tựu chung là chúng làm giảm kích hoạt của thụ thể tế bào T (TCR) khi HLA trình diện kháng nguyên ung thư, dẫn đến hậu quả giảm các cytokine cần thiết cho tế bào T tăng sinh và hoạt động.

Trị liệu

PD-1: như đã đề cập ở trên, so với CTLA4, PD-1 và PD-1 ligand có phổ rộng nên nhiều công ty dược lớn (Bristol Meyer, Merk, Roche, Pfizer) đã đầu tư phát triển các loại thuốc nhằm vào PD-1 cho trị liệu ung thư phổi, máu, hắc tố da, thậm chí đối với cả trường hợp nghiêm trọng như lây lan hay tái phát. Kháng PD-1 làm gia tăng hoạt tính của nội interferon, nên cũng được dùng kết hợp với thuốc chống HIV cho điều trị bệnh AIDS.

Điểm lý thú là, thuốc kháng PD-1 giúp các đại thực bào xâm lấn não và tiêu hóa các protein của tế bào thần kinh hư hoại, nên cũng có khả năng trị bệnh Alzheimer (đang được một số nơi nghiên cứu).

CTLA4: các kháng thể (Ipilimumab) chống lại sự ức chế của CTLA-4 lên hoạt động của tế bào T giúp mở trời tế bào T được dùng để điều trị ung thư da. Kháng thể kích hoạt CTLA4, Orelvekin (abatacept), có khả năng chống bệnh tự miễn như phong thấp, hoặc dùng khi thay các tạng phủ để chống phản ứng đào thải.

Không ít ý kiến đánh giá PD-1 cao hơn CTLA4 vì nhiều thành tựu và ứng dụng quan trọng cho y học.

Những giới hạn và phản ứng bất lợi

Tuy là thuốc sinh dược thể hệ mới, nhưng kháng PD-1/CTLA4 chưa phải là thuốc chống ung thư hoàn hảo hay tối ưu, dù giá trị liệu rất cao (trên 100.000 USD cho 3 tháng chữa trị), vì những lý do sau:

- Một số lượng không nhỏ bệnh nhân không có đáp ứng nếu chỉ dùng thuốc kháng PD-1. Quy trình trị liệu thường cần kết hợp với các thuốc khác như trị liệu đích, hóa và xạ trị.

- Các tế bào ung thư có thể kháng thuốc PD-1 gây hậu quả là bướu sinh sản nhanh hơn (thường xảy ra khoảng 10% đối với bệnh nhân trên 65 tuổi).

- Các phản ứng phụ khác rất giống như khi trị liệu dùng interferon, vì thuốc PD-1 kích hoạt tổng hợp interferon.

Những điều chỉnh cần thiết

Một trong những dữ kiện quan trọng để đánh giá và quyết định dùng thuốc cho trị liệu ung thư là theo dõi các dấu ấn sinh học của thuốc. Qua nhiều nghiên cứu, một số dấu ấn sau được xác định bệnh nhân có tiên liệu tốt hay không tốt khi dùng thuốc PD-1: nồng độ PD-1 ligand trong

máu bệnh nhân cao; các tín hiệu đường truyền JAK, STAT và tổng hợp interferon rõ ràng và mạnh; phân tích bộ gen của bướu có nhiều đột biến (điều này liên quan đến neo-antigen có khả năng kích hoạt T cell làm hoạt hóa PD-1).

Ngoài PD-1/CTLA4, hiện có những nghiên cứu đánh giá các thụ thể điều hòa miễn dịch khác như OX40, CD27, CD40... nhằm gia tăng hiệu năng diệt ung thư của tế bào T, hoặc tìm hiểu chức năng của PD-1 ở các tế bào miễn dịch khác gồm đại thực bào, tế bào B... nhằm cộng hưởng với tế bào T giúp chống ung thư mạnh mẽ hơn.

Kết luận

Miễn dịch trị liệu chống ung thư đang là hướng nghiên cứu quan trọng nhất so với các phương pháp và công nghệ khác từ thành tựu của thuốc PD-1/CTLA4. Càng phát triển, miễn dịch trị liệu càng khẳng định giá trị tối ưu qua thành tựu gần đây của CAR-T. CAR-T vượt trội hơn PD-1/CTLA4 vì nhiều ưu điểm, trong đó có khả năng tồn tại lâu dài trong cơ thể dưới dạng tế bào T có trí nhớ (T memory) chỉ từ một lần trị liệu. Với những tiến bộ này, xã hội kỳ vọng có thể quản lý được bệnh ung thư trong tương lai như đã đạt được cho trị liệu bệnh AIDS qua sự kết hợp của nhiều loại thuốc, hoặc chữa khỏi một số bệnh ung thư nhờ vào khả năng diệt tế bào ung thư cuối cùng của CAR-T.

Thuở nhỏ, tôi rất thích xem phim Tây du ký, và gay cấn nhất là khi Phật bà Quan âm mở vòng kim cô để Tôn Ngộ Không có thể tung hoành vùng thiết bồng diệt yêu, hàng ma. Nói một cách ví von, PD-1/CTLA4 chính là vòng kim cô để kiểm soát Tôn Ngộ Không, còn GS Honjo và GS Allison là Quan âm và Đường Tam Tạng, sau bao khổ công nghiên cứu đã có quyền năng mở vòng kim cô để tế bào T (ví như Tôn Ngộ Không) có toàn lực tiêu diệt các tế bào ung thư ma quái đang cướp đi sự sống quý

giá của con người.

Xã hội trân trọng và cảm ơn đóng góp lớn lao của GS Honjo và GS Allison trong nỗ lực chống chọi với căn bệnh thời đại của nhân loại. Điều đáng mừng là các thành quả nghiên cứu của 2 GS này cũng đã bước đầu được ứng dụng tại Việt Nam trong 1-2 năm trở lại đây. Tại Trường Đại học Y Hà Nội, GS Tạ Thành Văn (một học trò của GS Honjo) đã ứng dụng liệu pháp tế bào miễn dịch trị liệu tự thân để điều trị cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, một số loại thuốc ra đời từ công trình nghiên cứu của GS Honjo và GS Allison cũng đã được lưu hành từ đầu năm 2018 và được sử dụng tại một số bệnh viện như: K Hà Nội, Ung bướu TP Hồ Chí Minh, Chợ Rẫy... Đặc biệt, chuỗi Hội thảo Y sinh và ứng dụng lâm sàng (TransMed-VN) được các nhà khoa học Việt Nam ở trong nước và nước ngoài tổ chức hàng năm (từ 2016), đã dành phần lớn hoạt động để phổ biến các công nghệ mới này về Việt Nam. Mong rằng trong thời gian tới, cộng đồng khoa học Việt Nam sẽ “đồng tâm, hiệp lực” phát triển miễn dịch trị liệu, mang công nghệ hiện đại nhất đến với bệnh nhân ung thư trong nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://www.nature.com/articles/nri.2017.108>.
2. <https://jhoonline.biomedcentral.com/.../10.../s13045-017-0541-9>.
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883082/>.
4. B.D. Curti, M. Kovacsics-Bankowski, N. Morris, E. Walker, L. Chisholm, K. Floyd, J. Walker, I. Gonzalez, T. Meeuwssen, B.A. Fox, T. Moudgil, W. Miller, D. Haley, T. Coffey, B. Fisher, L. Delanty-Miller, N. Rymarchyk, T. Kelly, T. Crocenzi, E. Bernstein, R. Sanborn, W.J. Urbani, A.D. Weinberg (2013), “OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients”, *Cancer Res.*, **73(24)**, pp.7189-7198.
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4570079/>.