

CON ĐƯỜNG NGĂN CẢN CTLA-4 VÀ PD-1 TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

Trần Thị Thanh Hương

Trường Đại học Công nghệ Thông tin và Truyền thông – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Ung thư là một trong mười nhóm nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Với mục tiêu nghiên cứu phương pháp mới trong việc điều trị ung thư, chúng tôi đã tiếp cận liệu pháp miễn dịch ung thư. Trong những năm trở lại đây, liệu pháp miễn dịch ung thư là một “bước đột phá”, trong đó, phương pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch là một hướng đi đầy hứa hẹn. Chốt kiểm soát miễn dịch là các thụ thể bề mặt, có chức năng điều hòa các tín hiệu tế bào và kìm hãm hoạt động miễn dịch của lympho T, tuy nhiên chúng có thể bị các khối u khai thác để tạo ra trạng thái ức chế miễn dịch cho phép các khối u phát triển. Khi chúng tôi sử dụng phương pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch CTLA-4 và PD-1 thì các khối u giảm sự phát triển đáng kể. Điều đó đã mở ra một hướng đi mới đầy tiềm năng cho các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị ung thư mới, hiệu quả trong các trường hợp cụ thể.

Từ khóa: Ung thư; miễn dịch; PD1; CTLA-4; phối tử

Ngày nhận bài: 14/11/2019; Ngày hoàn thiện: 12/6/2020; Ngày đăng: 22/6/2020

THE CTLA-4 AND PD-1 BLOCKADE PATHWAY IN CANCER IMMUNOTHERAPY

Tran Thi Thanh Huong

TNU - University of Information and Communication Technology

ABSTRACT

Cancer is one of the top ten causes of death worldwide. With the goal of searching new methods of cancer treatment, we have approached cancer immunotherapy. In recent years, cancer immunotherapy has been a "breakthrough" in the treatment of cancer, in particular, the method of inhibiting the immune checkpoint is a promising direction. Checkpoints are surface receptors that regulate cell signals and inhibit the immune activity of T lymphocytes, but they can be exploited by tumors to create an immunosuppressive state for allow tumors to grow. When we using the method of inhibit immune checkpoint CTLA-4 and PD-1 then tumors reduce their growth significantly. That has opened up a potential new direction for clinicians in choosing new, effective cancer treatments in specific cases.

Keywords: Cancer; immunity; PD1; CTLA-4; ligand.

Received: 14/11/2019; Revised: 12/6/2020; Published: 22/6/2020

1. Mở đầu

Ngày nay, bệnh ung thư đã trở thành một vấn đề nhức nhối của toàn xã hội khi mà tỉ lệ số người mắc bệnh ngày một gia tăng. Thực tế này đòi hỏi cần có những phương pháp điều trị mới, hiệu quả và ít tác dụng phụ hơn so với các cách điều trị truyền thống như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị... Xuất phát từ ý tưởng sử dụng chính các cơ chế tự bảo vệ của cơ thể để chống lại tế bào ung thư, liệu pháp miễn dịch ngày nay được xem như một “bước đột phá” trong điều trị ung thư.

“Miễn dịch” là khả năng nhận ra và loại bỏ các tác nhân “lạ” với cơ thể – gọi là kháng nguyên (antigens) – để tự bảo vệ cơ thể trong quá trình phát triển và sinh tồn. Chốt kiểm soát miễn dịch (CTLA-4 và PD-1) là các thụ thể bề mặt, có chức năng điều hòa các tín hiệu tế bào và kim hãm hoạt động miễn dịch của lympho T. Trong vi môi trường ung thư, các tế bào ung thư thường tăng cường biểu hiện phối tử CTLA-4/CTLA4, PD1/phối tử PDL1 và do đó làm bất hoạt tế bào miễn dịch T tiếp cận tế bào ung thư - lympho T bị giảm chức năng (T-cell exhaustion) [1]. Do đó, ức chế hoạt động của các thụ thể chốt kiểm soát miễn dịch là một hướng nghiên cứu đầy tiềm năng trong điều trị.

Hiện nay, các thuốc điều trị ung thư sử dụng cơ chế này chủ yếu tác động lên 2 loại chốt kiểm soát miễn dịch: CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) và PD-1 (Programmed cell death protein 1). Các kháng thể này (Ipilimumab) chống lại sự ức chế của CTLA-4 lên hoạt động của tế bào T, được FDA chấp thuận trong điều trị khối u ác tính [2] nhưng cũng kèm theo nguy cơ rối loạn hệ thống tự miễn bởi sự thâm nhiễm quá mức của lympho T vào cả các mô bình thường và phá hủy chúng [3], [4]. Mặt khác, kháng thể kháng PD-1 thường ngăn cản hiện tượng viêm lan rộng hơn là thu hút hoạt động tế bào T.

Trong bài báo này, chúng tôi thảo luận về hoạt động ức chế miễn dịch của CTLA-4 và

PD-1, về con đường mà các tế bào ung thư đã lợi dụng CTLA-4 và PD-1 để trốn tránh hệ miễn dịch cũng như cách ngăn cản hoạt động của CTLA-4 và PD-1 trong phương pháp miễn dịch chống ung thư.

2. Nội dung

2.1. Vai trò của hệ miễn dịch đối với ung thư

Hệ miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong cơ thể con người, nó được xem như một hàng rào bảo vệ cơ thể khỏi các tác nhân gây bệnh cho cơ thể, đặc biệt trong bệnh lý ung thư. Một số tế bào của hệ miễn dịch của cơ thể có thể phát hiện ra tế bào ung thư là bất thường và sẽ tiêu diệt chúng. Tuy nhiên, tuyến phòng thủ của hệ miễn dịch không có khả năng loại bỏ toàn bộ các tế bào ác tính có mặt trong cơ thể. Nhiều nghiên cứu khoa học cho thấy, khi hệ miễn dịch của cơ thể bệnh nhân yếu đi thì khả năng mắc bệnh ung thư ngày càng cao. Vì vậy, việc tận dụng và kích thích hệ miễn dịch của cơ thể là một chìa khóa quan trọng trong việc kiểm soát bệnh ung thư, ngăn chặn quá trình phát triển bệnh và tăng khả năng sống sót của bệnh nhân.

Hiện nay, một số phương pháp điều trị bệnh ung thư mới đang được nghiên cứu, hướng đến việc hạn chế hệ miễn dịch suy giảm, cũng như tăng cường chức năng của hệ miễn dịch, một trong số phương pháp này là liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch CTLA-4 và PD-1. Mục tiêu của liệu pháp này là nhằm ức chế con đường mà các tế bào ung thư lợi dụng để trốn tránh hệ miễn dịch của cơ thể.

2.2. Giới thiệu về tác động của CTLA-4 và PD-1 lên hệ miễn dịch

Một trong những nhiệm vụ quan trọng của hệ thống miễn dịch là phân biệt các thành phần của cơ thể và các yếu tố lạ ngoại lai. Điểm nổi bật nhất của quá trình này là nhận biết và bám với một thụ thể tế bào T (TCR- T-cell receptor) với một kháng nguyên được hiển thị trong phức hợp tương hợp mô chính (MHC-major histocompatibility complex) trên bề mặt của một tế bào trình diện kháng nguyên (APC- antigen-presenting cell).

Tế bào lympho T được sinh ra trong tuyến ức, nơi các tế bào chưa trưởng thành sinh sôi nảy nở và tạo ra một loạt các TCR thông qua sự tái hợp các đoạn gen TCR. Sau đó, các tế bào T được lựa chọn, loại tế bào nào phản ứng mạnh với các peptide tự xóa sẽ bị loại bỏ trong tuyến ức để ngăn chặn sự hoạt hóa tự động. Còn các tế bào T không đủ liên kết với MHC phải trải qua quá trình chết theo chương trình, nhưng chúng cũng có thể phản ứng yếu với các phân tử MHC và các peptide tự thân để không bị loại bỏ và được giải phóng dưới dạng các tế bào non để lưu thông qua máu, lá lách và các cơ quan bạch huyết. Ở đó, chúng tiếp xúc với các APC biệt hóa để hiển thị các kháng nguyên lạ (trong trường hợp bị nhiễm trùng) hoặc tự biến đổi thành các protein đột biến (trong trường hợp ác tính).

Để ngăn chặn hiện tượng tự miễn, có rất nhiều con đường kiểm tra miễn dịch để điều chỉnh sự kích hoạt của tế bào T, ở nhiều bước trong quá trình miễn dịch, quá trình này gọi là sự dung nạp ngoại biên. Trung tâm của quá trình này là hai con đường kiểm tra chốt miễn dịch: kháng nguyên số 4 liên kết với tế bào lympho T gây độc đối với tế bào (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) - CTLA-4 và sự chết theo chương trình thứ 1 (programmed death 1) - PD-1.

CTLA-4 và PD-1 hoạt động ở các giai đoạn khác nhau của phản ứng miễn dịch. CTLA-4 được coi là thủ lĩnh của nhóm ức chế chốt miễn dịch, vì nó có khả năng ức chế sự tự hoạt hóa của các tế bào T ở giai đoạn đầu kích hoạt tế bào T non, điển hình là trong các hạch bạch huyết. PD-1 điều chỉnh các tế bào T được kích hoạt ở giai đoạn sau của phản ứng miễn dịch, chủ yếu ở các mô ngoại biên.

Một khái niệm cốt lõi trong liệu pháp miễn dịch ung thư là các tế bào khối u - là loại sẽ được các tế bào T nhận ra, đã phát triển các cách để trốn tránh hệ thống miễn dịch của vật chủ bằng cách tận dụng sự dung nạp ngoại biên [5]. Vì vậy, một số loại thuốc mới ức chế các con đường kiểm soát chốt miễn dịch đã

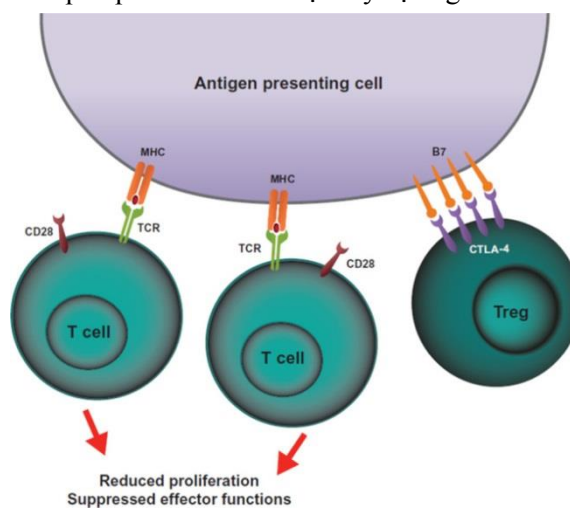
được chấp thuận để điều trị bệnh ung thư là: ipilimumab (chống CTLA-4), pembrolizumab (chống PD-1) và nivolumab (chống PD-1).

2.3. Con đường hoạt động của CTLA-4

Sự kích hoạt tế bào T là một quá trình phức tạp đòi hỏi nhiều hơn một tín hiệu kích thích. TCR liên kết với MHC cung cấp tín hiệu đặc hiệu để kích hoạt tế bào T, nhưng cần có thêm các tín hiệu đồng kích thích. Sự liên kết của các phân tử B7-1 (CD80) hoặc B7-2 (CD86) trên APC với các phân tử CD28 trên tế bào T dẫn đến tạo ra tín hiệu trong tế bào T.

Chỉ cần một nửa số liên kết CD28: B7 cũng đủ để tăng sinh tế bào T, tăng tỷ lệ sống của tế bào T và sự khác biệt thông qua việc sản xuất các cytokine tăng trưởng như interleukin-2 (IL-2), tăng chuyển hóa năng lượng và tăng cường điều hòa gen sống sót của tế bào.

CTLA-4 tương đồng CD28 nhưng có ái lực cao hơn nhiều đối với B7 [6]; tuy nhiên, không giống như CD28, sự bám của CTLA-4 với B7 không tạo ra tín hiệu kích thích. Số lượng các liên kết CD28:B7 so với liên kết CTLA-4:B7 sẽ xác định liệu một tế bào T sẽ trải qua quá trình kích hoạt hay dị ứng.



Hình 1. Hoạt động của CTLA-1 [1]

Hình 1 mô tả về cách biểu hiện của CTLA-4 trên Tregs. Sự biểu hiện liên tục của CTLA-4 trên Tregs có thể gây ra sự nội hóa của các phân tử B7 trên tế bào trình diện kháng

nguyên. Khi phân tử CD28 bị thiếu chất đồng kích thích B7 thì tế bào T bị giảm hoạt hóa và giảm chức năng hiệu ứng.

Bản thân CTLA-4 phải tuân theo quy luật đặc biệt là sự định cư trong tế bào. Trong các tế bào T non dạng nghỉ CTLA-4 nằm chủ yếu trong khoang nội bào. Tín hiệu kích thích làm cho cả TCR và CD28: B7 liên kết với nhau, tạo tín hiệu điều hòa CTLA-4 di chuyển lên bề mặt tế bào bằng cách xuất ra ngoại bào các túi chứa CTLA-4 [7]. Quá trình này hoạt động thành một vòng phản hồi, tín hiệu TCR nào mạnh hơn sẽ tạo ra sự chuyển vị CTLA-4 nhiều hơn lên bề mặt tế bào. Trong trường hợp tín hiệu âm tính, thông qua liên kết CTLA-4:B7, việc kích hoạt các tế bào T sẽ được ngăn chặn bằng cách ức chế sản xuất IL-2 và ức chế chu kỳ tế bào.

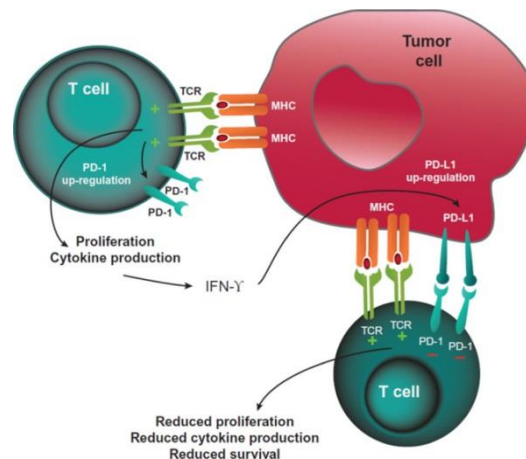
2.4. Con đường hoạt động của PD-1

PD-1 là một thành viên của họ B7/CD28 của các thụ thể đồng kích thích. Nó điều hòa sự hoạt hóa của tế bào T thông qua liên kết với các phối tử của nó, phối tử PD-L1 và PD-L2. Tương tự như tín hiệu CTLA-4, liên kết PD-1 ức chế sự tăng sinh tế bào T và interferon-(IFN), yếu tố hoại tử khối u, sự sản xuất IL-2 và làm giảm sự sống của tế bào T [8].

Nếu một tế bào T gặp phải sự liên kết với TCR và PD-1 trùng khớp, các tín hiệu do PD-1 tạo ra sẽ ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa các chất trung gian truyền tín hiệu TCR chính, chấm dứt tín hiệu TCR sớm và giảm kích hoạt các tế bào T. Sự biểu hiện của PD-1 là dấu hiệu đặc trưng của các tế bào T đã cạn kiệt, phải trải qua mức độ kích thích cao hoặc bị giảm sự trợ giúp của tế bào T CD4⁺. Tình trạng cạn kiệt này xảy ra trong các bệnh nhiễm trùng mãn tính và ung thư, được đặc trưng bởi rối loạn chức năng tế bào T.

Sự phân phối các phối tử PD-1 cũng khác với các phối tử cho CTLA-4. Các phối tử B7 của CTLA-4 được thể hiện nhờ các APC chuyên biệt, thường cư trú trong các hạch bạch huyết hoặc lách [9]; còn PD-L1 và PD-L2 được thể

hiện rộng rãi hơn. PD-L1 được biểu hiện trên bạch cầu, trên các tế bào không tạo máu và trong các mô không có lympho và có thể được tạo ra trên các tế bào nhu mô nhờ các cytokine gây viêm (IFN-) hoặc đường dẫn tín hiệu khối u. Sự biểu hiện của PD-L1 cũng được tìm thấy trên nhiều loại khối u khác nhau và có liên quan đến sự gia tăng số lượng tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TILs). PD-L2 chủ yếu được biểu hiện trên các tế bào đuôi gai và bạch cầu đơn nhân, nhưng có thể được tạo ra trên nhiều loại tế bào miễn dịch và tế bào phi miễn dịch khác, tùy thuộc vào môi trường vi mô cục bộ. PD-1 có ái lực gắn kết cao hơn so với PD-L2 và sự khác biệt này có thể khiến cho các phối tử này đóng góp khác biệt cho các phản ứng miễn dịch. Sự ức chế liên kết PD-L2 dẫn đến tăng cường hoạt động Th2, trong khi PD-L1 liên kết với CD80 đã được chứng minh là ức chế phản ứng tế bào T [10].



Hình 2. Hoạt động của PD-1

Các tế bào khối u có thể biểu hiện PD-L1 do tác động của các cytokine gây viêm. Liên kết PD-L1 ức chế tín hiệu tích cực qua trung gian TCR, dẫn đến giảm sự tăng sinh, giảm bài tiết cytokine và giảm tỷ lệ sống của tế bào khối u.

Những tác động sinh học khác nhau này có khả năng góp phần vào sự khác biệt trong hoạt động và độc tính giữa các kháng thể hướng vào PD-1 (ngăn chặn sự gắn kết với cả hai phối tử), trái ngược với những tác dụng

hướng vào PD-L1 và do đó có ý nghĩa điều trị tiềm năng. PD-L1 đã được chứng minh là góp phần chuyển đổi các tế bào T CD4⁺ non thành tế bào Tregs (regulatory T cells) và ức chế phản ứng của tế bào T bằng cách thúc đẩy cảm ứng, duy trì Tregs [11].

2.5. Phương pháp ức chế chốt CTLA-4 và PD-1 trong điều trị ung thư

Cả liên kết CTLA-4 và PD-1 đều có tác động tiêu cực tương tự nhau đối với hoạt động của tế bào T. Không giống như CTLA-4, được giới hạn trong các tế bào T, PD-1 được thể hiện rộng hơn cả các tế bào T, tế bào B và tế bào tủy được kích hoạt. Trong khi CTLA-4 hoạt động trong suốt pha khởi của sự hoạt hóa tế bào T thì PD-1 hoạt động trong pha đáp ứng, chủ yếu là trong các mô ngoại biên.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy, khối u giảm sự phát triển khi ức chế đường dẫn CTLA-4 hoặc PD-1, điều này giúp các nhà nghiên cứu hướng đến phương pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch trong điều trị ung thư. Các kháng thể đơn dòng ngăn chặn CTLA-4 hoặc PD-1 hiện đã được chấp thuận cho khối u ác tính, ung thư phổi và đang được phát triển cho các loại khối u khác, bao gồm ung thư thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đầu và cổ. Các tác nhân đặc biệt khác nhằm mục tiêu PD-L1 cũng đang được phát triển [12], [13].

Cơ chế chính xác mà các kháng thể chống CTLA-4 tạo ra phản ứng chống ung thư vẫn chưa rõ ràng, mặc dù nghiên cứu cho thấy rằng, khi ức chế CTLA-4 sẽ ảnh hưởng đến giai đoạn môi miễn dịch bằng cách hỗ trợ kích hoạt và tăng sinh số lượng tế bào T đáp ứng cao hơn và giảm sự ức chế qua trung gian Tregs của các phản ứng tế bào T.

Tỷ lệ đáp ứng khi ức chế đường dẫn PD-1 (33% đến 34% (pembrolizumab) cao hơn so với CTLA-4 (12% (ipilimumab)) trong khối u ác tính tiến triển khi thử nghiệm giai đoạn III. Tỷ lệ bệnh nhân sống sau 1 năm là 68-74% khi dùng pembrolizumab cao hơn so với 58% khi dùng ipilimumab.

Về mặt lý thuyết, việc ngăn chặn cả CTLA-4 và PD-1 hoặc PD-L1 có thể gây ra sự tăng sinh tế bào T cao hơn trong phản ứng miễn dịch, phục hồi các phản ứng miễn dịch của các tế bào T được kích hoạt trước đó đã cạn kiệt và giảm Tregs ức chế miễn dịch.

Các nghiên cứu pha III cho thấy, phản ứng chống ung thư được tăng cường khi sử dụng tác nhân ngăn chặn kép so với tác nhân ngăn chặn đơn: tỷ lệ đáp ứng tăng lên và tỷ lệ sống sót được cải thiện khi kết hợp ipilimumab-nivolumab so với việc chỉ sử dụng ipilimumab ở các bệnh nhân có khối u ác tính [14].

Sự kết hợp ngăn chặn CTLA-4 và PD-1 với mục đích tăng hiệu quả là rất đáng mong đợi, tuy nhiên điều trị kết hợp có thể có nhiều độc tính hơn. Khi sử dụng thuốc ức chế chốt miễn dịch đồng thời ở những bệnh nhân bị u ác tính không được điều trị trước đó hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ tái phát thì tỷ lệ bị phát ban, ngứa, rối loạn tiêu hóa do thuốc là 54-55%, trong khi tỷ lệ này là 24-27% khi chỉ dùng ipilimumab và 15-16% khi chỉ dùng nivolumab [14]-[16].

Một nghiên cứu so sánh giữa Pembrolizumab (anti-PD-1) và Ipilimumab (anti-CTLA-4) trong điều trị khối u ác tính cho thấy tính hiệu quả và an toàn hơn ở phác đồ sử dụng kháng thể kháng PD-1 mỗi 2 tuần và 3 tuần, với tỉ lệ sống còn không có tiến triển bệnh trong 6 tháng lần lượt là 47,3% và 46,4% so với 26,5% của Ipilimumab. Tỉ lệ này tăng lên ở thời điểm 12 tháng, với 74,1% (phác đồ 2 tuần) và 68,4% (3 tuần) của Pembrolizumab so với 58,2% của Ipilimumab, đi kèm với tỉ lệ tác dụng phụ là 19,9% (Ipilimumab) và Pembrolizumab mỗi 2 tuần và 3 tuần lần lượt là 13,3% và 10,1% [17].

Hiện nay, đã có 3 loại thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch được FDA cho phép sử dụng, đó là: ipilimumab (YERVOY), Nivolumab (OPDIVO) và pembrolizumab (Rx), mỗi loại đều có cảnh báo các yếu tố nguy cơ khi sử dụng thuốc như sau:

YERVOY (ipilimumab) được chỉ định để điều trị khối u ác tính không thể cắt bỏ hoặc di căn. YERVOY có thể gây ra các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch nghiêm trọng và gây tử vong do tế bào T được kích hoạt và tăng sinh. Những phản ứng qua trung gian miễn dịch có thể ảnh hưởng đến bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể; trong đó, nghiêm trọng và phổ biến nhất là viêm ruột, viêm gan, viêm da (bao gồm cả hoại tử biểu bì), bệnh thần kinh và bệnh nội tiết. Phần lớn các phản ứng qua trung gian miễn dịch ban đầu biểu hiện trong quá trình điều trị, tuy nhiên, một số xảy ra vài tuần đến vài tháng sau khi ngừng YERVOY [12].

OPDIVO (Nivolumab) là một kháng thể ngăn chặn thụ thể PD-1 được chỉ định điều trị cho bệnh nhân bị khối u không thể cắt bỏ hoặc khối u ác tính di căn và bệnh nhân tiến triển bệnh sau khi dùng ipilimumab.

Bệnh nhân có thể bị viêm phổi nặng hoặc bệnh phổi kẽ, có thể dẫn tới tử vong khi điều trị OPDIVO. Qua kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở 574 bệnh nhân có khối u đặc, viêm phổi miễn dịch gây tử vong xảy ra ở 0,9% (5/574) bệnh nhân dùng OPDIVO [13].

Rx (pembrolizumab)

Khi sử dụng Rx, có thể gây nên hiện tượng đào thải mảnh ghép, xuất hiện các phản ứng liên quan đến truyền dịch, bao gồm các phản ứng nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng liên quan đến truyền dịch bao gồm cứng, ớn lạnh, khô khè, ngứa, đỏ bừng, phát ban, hạ huyết áp, thiếu oxy và sốt.

Đã có báo cáo về hiện tượng viêm tuyến yên khi dùng thuốc. Có thể xảy ra rối loạn tuyến giáp, theo dõi sự thay đổi chức năng tuyến giáp (khi bắt đầu điều trị, định kỳ trong quá trình điều trị và theo chỉ định lâm sàng), các dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng của rối loạn tuyến giáp.

Trong hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở bệnh nhân đa u tủy, việc bổ sung

pembrolizumab vào một chất tương tự thalidomide cộng với dexamethasone dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong; điều trị bệnh nhân đa u tủy bằng kháng thể chặn PD-1 hoặc PD-L1 kết hợp với chất tương tự thalidomide cộng với dexamethasone không được khuyến cáo ngoài các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát [18].

Ở Việt Nam, Pembrolizumab là thuốc miễn dịch mới được cấp phép sử dụng trong thực hành lâm sàng điều trị ung thư từ cuối năm 2017 và đang được sử dụng ở một số bệnh viện. Tuy nhiên, chi phí cho một chu kỳ điều trị khá lớn, khoảng 60-120 triệu đồng và mỗi chu kỳ cách nhau từ 3-4 tuần. Mặc dù triển vọng về hiệu quả của phương pháp điều trị này rất lớn, nhưng không phải bệnh nhân ung thư nào cũng có chỉ định điều trị bằng phương thức này.

3. Kết luận

Các chốt kiểm tra miễn dịch CTLA-4 và PD-1 điều hòa kích hoạt tế bào T để duy trì sự dung nạp ngoại biên, chúng có thể bị các khối u khai thác để tạo ra trạng thái ức chế miễn dịch, cho phép các khối u phát triển thay vì bị loại bỏ bởi hệ thống miễn dịch. Phối tử CTLA-4 và PD-1 được tìm thấy chủ yếu ở mô bạch huyết và trong các mô ngoại biên, chúng tỏ rằng CTLA-4 hoạt động sớm trong cảm ứng dung nạp và PD-1 hoạt động muộn để duy trì sự tồn tại lâu dài.

Các chất ức chế CTLA-4 và PD-1 hoặc phối tử của nó, PD-L1, có thể khôi phục các phản ứng miễn dịch chống ung thư, dẫn đến lợi ích lâu dài ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân được điều trị.

Đến nay, 3 chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch đã được phê duyệt để sử dụng trong khối u ác tính; 2 trong số 3 cũng được chấp thuận cho bệnh ung thư phổi. Những thuốc này và các thuốc ức chế CTLA-4, PD-1 và PD-L1 đang được phát triển lâm sàng cho nhiều chỉ định [1].

Như vậy, con đường ức chế chốt kiểm soát miễn dịch là một hướng đi mới đầy tiềm năng

cho các nhà nghiên cứu. Ngoài sử dụng kháng thể đơn thuần, người ta còn sử dụng kháng thể kết hợp, ngăn cản đồng thời hai chốt miễn dịch nòng cốt là CTLA-4 và PD-1.

Ngày 1 tháng 10 năm 2018, giải thưởng Nobel Y học 2018 được trao cho 2 nhà khoa học James P. Allison (Mỹ) và Tasuku Honjo (Nhật Bản) về phương pháp điều trị ung thư bằng cơ chế “ức chế miễn dịch âm tính” đã mở ra nguyên lý mới trong điều trị bệnh ung thư. Bằng việc phát hiện ra loại protein CTLA-4 và protein PD-1 hai nhà khoa học trên đã tìm ra cơ chế giải phóng ức chế của tế bào ung thư, làm cho tế bào miễn dịch nhận biết được và tiêu diệt tế bào ung thư.

Hiện nay, trên thế giới thuốc từ phương pháp này đang được phát triển, điển hình là những thử nghiệm thuốc ở Viện Nghiên cứu Ung thư (Mỹ) và Đại học Kyoto (Nhật Bản). Còn ở Việt Nam, do đây là thành tựu mới nên chúng ta chưa tiếp cận được nhiều mà mới chỉ cử một số cán bộ sang Hàn Quốc để làm việc trực tiếp với nhóm học trò của ông Honjo về nghiên cứu trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. E. I. Buchbinder, and A. Desai, “CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition,” *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 39, no. 1, pp. 98-106, 2016.
- [2]. J. G. Egen, M. S. Kuhns, and J. P. Allison, “CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy,” *Nat Immunol*, vol. 3, pp. 611-618, 2002.
- [3]. R. V. Parry et al., “CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms,” *Mol Cell Biol*, vol. 25, pp. 9543-9553, 2005.
- [4]. F. Fallarino, P. E. Fields, and T. F. Gajewski, “B7-1 engagement of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 inhibits T cell activation in the absence of CD28,” *J. Exp. Med.*, vol. 188, pp. 205-210, 1998.
- [5]. I. P. Oschke, D. Mougiakakos, and R. Kiessling, “Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system,” *Cancer Immunol Immunother*, vol. 60, pp. 1161-1711, 2011.
- [6]. C. A. Chambers et al., “CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy,” *Annu. Rev. Immunol*, vol. 19, pp. 565-594, 2001.
- [7]. P. S. Linsley et al., “Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement,” *Immunity*, vol. 4, pp. 535-543, 1996.
- [8]. M. E. Keir et al., “PD-1 and its ligands in tolerance and immunity,” *Annu Rev Immunol*, vol. 26, pp. 677-704, 2008.
- [9]. B. T. Fife, and J. A. Bluestone, “Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways,” *Immunol Rev.*, vol. 224, pp. 166-182, 2008.
- [10]. E. N. Rozali et al., “Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression,” *Clin. Dev. Immunol*, vol. 2012, pp. 320-328, 2012.
- [11]. L. Wang et al., “Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, pp. 9331-9336, 2008.
- [12]. Bristol-Myers Squibb Company Yervoy (Ipilimumab) [package insert], *Princeton, NJ*: Bristol-Myers Squibb Company, 2013.
- [13]. Bristol-Myers Squibb Company. Opdivo (Nivolumab) [package insert], *Princeton, NJ*: Bristol-Myers Squibb Company; 2015.
- [14]. J. S. Weber et al., “Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 16, pp. 375-384, 2015.
- [15]. M. A. Postow et al., “Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, pp. 2006-2017, 2015.
- [16]. S. J. Antonia et al., “Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, p. 7503, 2015.
- [17]. E. L. Masteller et al., “Structural analysis of CTLA-4 function in vivo,” *J. Immunol*, vol. 164, pp. 5319-5327, 2000.
- [18]. Merck & Co Inc. Keytruda (Pembrolizumab) [package insert], *Whitehouse Station, NJ*: Merck & Co Inc; 2015.