Vắc xin mRNA: VŨ KHÍ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Đặng Xuân Thắng

Nhóm nghiên cứu Online Research Club, Nagasaki, Nhật Bản

Miễn dịch học ung thư đã chứng kiến những bước tiến vượt bậc trong thập kỷ qua, mang lại sự thay đổi sâu sắc và đầy hứa hẹn cho lĩnh vực điều trị ung thư. Trong số các chiến lược miễn dịch trị liệu đa dạng, vắc xin mRNA đã mở ra một kỷ nguyên mới cho điều trị các bệnh ác tính. Với hàng trăm thử nghiệm lâm sàng, cho đến nay đã chứng minh tiềm năng của vắc xin mRNA trên nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư phổi, vú, tuyến tiền liệt, hắc tố ác tính và cả những loại ung thư có tiên lượng khó khăn hơn như ung thư tụy và u não. Các vắc xin này hoạt động bằng cách mã hóa các kháng nguyên đặc hiệu của khối u và các phân tử kích thích miễn dịch, từ đó hoạt hóa hệ thống miễn dịch để nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư một cách chọn lọc. Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể, vắc xin mRNA vẫn còn tồn tại những thách thức đáng kể, đặc biệt là trong việc tối ưu hóa hiệu quả dẫn truyền và điều hòa chính xác đáp ứng miễn dịch.

Từ bối cảnh điều trị ung thư hiện nay

Ung thư vẫn là một thách thức nghiêm trọng đối với sức khỏe người dân toàn cầu. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), năm 2022 ung thư đã gây ra gần 10 triệu ca tử vong, trở thành nguyên nhân tử vong đứng thứ hai trên toàn cầu [1]. Cũng tại thời điểm đó, gần 20 triệu ca ung thư mới được ghi nhận trên toàn thế giới [1]. Con số này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về các phương pháp điều trị đổi mới nhằm đối phó với gánh nặng ung thư ngày càng gia tăng. Theo dự báo của Cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), số ca ung thư toàn cầu có thể tăng lên 35 triệu ca vào năm 2050 [2]. Ảnh hưởng kinh tế của bệnh cũng rất đáng lo ngại, với chi phí chăm sóc ung thư được ước tính vượt quá 25.000 tỷ USD trong 30 năm tới, nhấn mạnh sự cần thiết của các giải pháp điều trị hiệu quả và bền vững hơn [3].

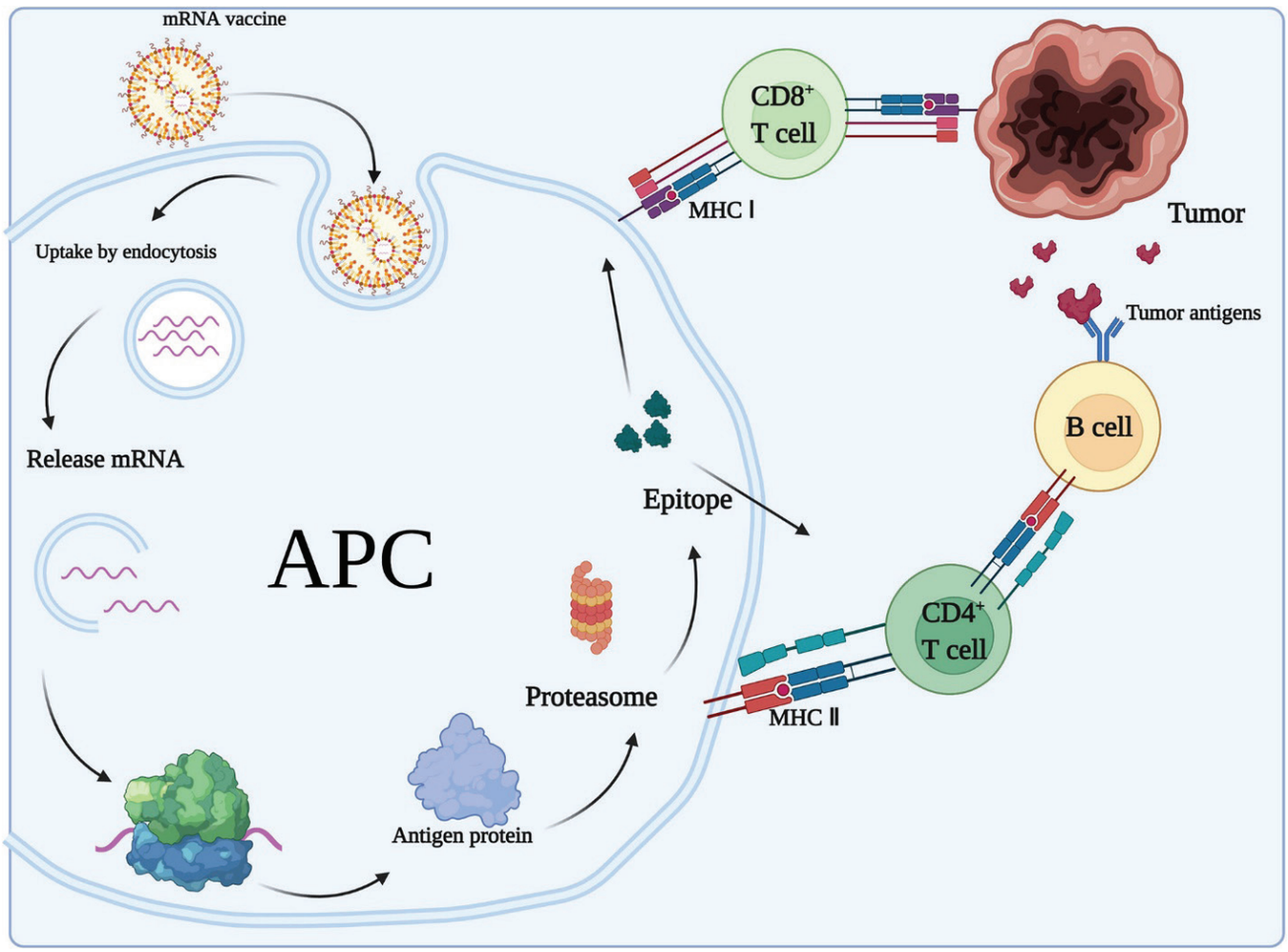
Các phương pháp điều trị ung thư hiện nay bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và liệu pháp nhắm trúng đích đã góp phần cải thiện đáng kể kết quả điều trị cho bệnh nhân trong vài thập kỷ qua. Tuy nhiên, các phương pháp này vẫn tồn tại nhiều hạn chế nghiêm trọng. Phẫu thuật thường xâm lấn và không khả thi đối với tất cả bệnh nhân, đặc biệt là những người ở giai đoạn tiến triển. Hóa trị và xạ trị, mặc dù có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, nhưng cũng gây tổn hại đến các tế bào lành, dẫn đến tác dụng phụ nghiêm trọng như buồn nôn, mệt mỏi và tăng nguy cơ nhiễm trùng. Các liệu pháp nhắm trúng đích, chẳng hạn như ức chế tyrosine kinase, kháng thể đơn dòng, hay liệu pháp nội tiết, dù chính xác hơn nhưng có thể dẫn đến hiện tượng kháng thuốc do đột biến gen hoặc thay đổi đường truyền tín hiệu, khiến hiệu quả giảm dần theo thời gian. Những thách thức này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về các liệu pháp cá thể hóa và ít xâm lấn hơn, có thể mang lại hiệu quả cao với tác dụng phụ tối thiểu.

Đại dịch COVID-19 đã cho thấy tiềm năng đột phá của công nghệ mRNA, đặc biệt thông qua thành công lâm sàng của các vắc xin mRNA do Pfizer-BioNTech và Moderna phát triển. Các vắc xin này đã thể hiện hiệu quả vượt trội trong phòng ngừa COVID-19, chủ yếu nhờ khả năng gây đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ trong thời gian ngắn. Thành công này đã mở ra hướng ứng dụng mới cho công nghệ mRNA trong điều trị ung thư, nơi nó hứa hẹn tạo ra các vắc xin cá thể hóa có khả năng nhắm đích các kháng nguyên đặc hiệu của khối u và tăng cường phản ứng miễn dịch chống lại tế bào ung thư [4].

Sau khi phân tử mRNA được phát hiện vào năm 1961, nhiều nghiên cứu nổi bật đã tập trung vào việc xác định cấu trúc, chức năng và cơ chế chuyển hóa của mRNA trong tế bào nhân thực. Sau đó, khái niệm về liệu pháp dựa trên mRNA (mRNA-based therapy) được đề xuất, dựa trên khả năng mã hóa các protein chức năng nội sinh của mRNA, chẳng hạn như kháng nguyên, thụ thể kháng nguyên, protein ức chế khối u và cytokine. Đặc biệt, với một số đột phá quan trọng trong công nghệ phiên mã *in vitro*, báo cáo đầu tiên chứng minh mRNA phiên mã *in vitro* có thể tổng hợp protein thành công trong cơ thể sống được công bố năm 1990, đặt nền móng cho sự phát triển của vắc xin mRNA [5].

Đến cơ chế tác động đột phá

Các vắc xin điều trị ung thư được thiết kế để nhắm mục tiêu vào các kháng nguyên khối u nhằm kích hoạt cả đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể, từ đó ức chế sự phát triển của khối u và tiêu diệt tế bào ung thư. Các kháng nguyên khối u (TAs) được phân loại thành kháng nguyên liên quan đến khối u (TAAs) và kháng nguyên đặc hiệu khối u (TSAs). TAAs là những protein không bị đột biến, nhưng được biểu hiện quá mức hoặc bất thường trong tế bào ung thư. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng sử dụng vắc xin nhắm tới TAAs cho đến nay chỉ đạt được thành công hạn chế. Một trong những nguyên nhân là một số TAAs cũng được biểu hiện ở tế bào bình thường, làm tăng nguy cơ gây độc tự miễn do vắc xin. Ngược lại, các TSAs được biểu hiện riêng biệt trên tế bào ung thư và thường không có mặt trong tế bào bình thường. Trong nhóm này, tân kháng nguyên là các TSAs mới hình thành, bắt nguồn từ tính bất ổn di truyền của tế bào



Đáp ứng miễn dịch thích ứng với vắc xin mRNA. Nguồn: frontiersin.org.

ung thư. Các tân kháng nguyên có ái lực cao hơn đối với phức hợp hòa hợp mô chủ yếu và tính sinh miễn dịch mạnh hơn. Chúng được biểu hiện đặc hiệu trên tế bào ung thư và kích hoạt đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T đặc hiệu khối u, đồng thời giảm thiểu độc tính "ngoài đích". Chính vì những đặc tính này, tân kháng nguyên đã trở thành mục tiêu chính của các loại vắc xin ung thư trong những năm gần đây. Vắc xin mRNA hoạt động bằng cách truyền tải thông tin di truyền mã hóa các TAs dưới dạng phân tử mRNA.

Tuy nhiên, khác với DNA, mRNA không cần phải đi vào nhân tế bào, vì quá trình dịch mã của mRNA diễn ra trực tiếp trong bào tương. Sự biểu hiện tạm thời của kháng nguyên được mã hóa bởi mRNA cho phép kiểm soát tốt hơn mức độ phơi nhiễm kháng nguyên, đồng thời giảm nguy cơ phơi nhiễm kháng nguyên kéo dài [6]. Phương pháp này nhắm trúng đích các tế bào ung thư một cách chính xác, đồng thời tận dụng hệ thống miễn dịch nội sinh của cơ thể để tiêu diệt tế bào ác tính, từ đó mang lại tiềm năng cải thiện kết quả điều trị với ít tác dụng phụ hơn [5].

Sau khi tiêm vắc xin mRNA, các protein được mã hóa sẽ được dịch mã và trình diện cho hệ miễn dịch, từ đó kích hoạt đáp ứng miễn dịch thu được. Các protein được mã hóa bởi mRNA được tổng hợp và sau đó được các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) thu nhận thông qua cơ chế vi thực bào, nội bào hóa hoặc thực bào.

Tính an toàn và triển vọng của vắc xin mRNA

Vắc xin mRNA mang lại nhiều ưu điểm nổi bật: khả năng thiết kế và sản xuất nhanh chóng, tính linh hoạt cao trong việc chỉnh sửa trình tự để nhắm đến các kháng nguyên cụ thể, cùng tiềm năng phát triển liệu pháp cá thể hóa phù hợp với hồ sơ khối u riêng biệt của từng bệnh nhân. Thông qua việc tận dụng bộ máy dịch mã của tế bào người, các vắc xin này kích thích sự tạo kháng nguyên đặc hiệu khối u nội sinh, từ đó khơi gợi phản ứng miễn dịch mạnh mẽ và có chọn lọc chống lại tế bào ung thư [4]. Tính an toàn của vắc xin mRNA được thể hiện qua khả năng mã hóa đồng thời nhiều kháng nguyên, cùng với tính không tích hợp vào bộ gen, dễ phân hủy sinh học, và không có nguy cơ gây đột biến chèn. mRNA được tạo ra thông qua phiên mã in vitro hoàn toàn không chứa thành phần tế bào hoặc virus gây bệnh, do đó không có khả năng gây nhiễm trùng. Phần lớn các vắc xin mRNA đang được thử nghiệm lâm sàng hiện nay đều dung nạp tốt, chỉ ghi nhận một số phản ứng nhẹ tại vị trí tiêm. Đặc biệt, vắc xin mRNA không có nguy cơ tích hợp vào bộ gen của vật chủ, khiến chúng trở thành một phương pháp điều trị tiềm năng đầy hứa hẹn. Một lợi thế khác của vắc xin ung thư mRNA là tốc độ sản xuất nhanh, nhờ công nghệ sản xuất mRNA đã đạt đến mức độ trưởng thành cao, cho phép phát triển vắc xin mới trong thời gian ngắn.

Việc phát hiện và xác định các kháng nguyên mới gần đây cũng đã thúc đẩy sự ra đời của các liệu pháp vắc xin cá thể hóa. Nhiều thử nghiệm lâm sàng do BioNTech và Moderna thực hiện đã chứng minh hiệu quả kháng u mạnh mẽ của vắc xin cá thể hóa trong điều trị nhiều loại u đặc, mở ra kỷ nguyên mới của liệu pháp vắc xin ung thư điều trị. Nhược điểm chính của vắc xin RNA là RNA dễ bị phân hủy. Tuy nhiên, nhiều biện pháp sửa đổi cấu trúc hóa học của mRNA và cải tiến công nghệ bao gói đã được phát triển nhằm tăng độ ổn định của phân tử mRNA [6]. Tính khả thi của liệu pháp này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng. Hiện nay, nhiều loại vắc xin ung thư mRNA đang được phát triển cho các hướng điều trị ung thư khác nhau, và các kết quả này đã được tổng hợp trong nhiều báo cáo trước đây.

Có thể khẳng định, vắc xin ung thư mRNA đại diện cho một hình thức liệu pháp miễn dịch mạnh mẽ và linh hoạt. Với số lượng thử nghiệm lâm sàng ngày càng tăng, đặc biệt trong lĩnh vực vắc xin cá thể hóa, khả năng phát triển vắc xin mRNA đặc hiệu cho từng loại ung thư đang dần trở thành hiện thực. Tuy nhiên, liệu pháp mRNA vẫn cần được nghiên cứu sâu hơn. Các hướng nghiên cứu tương lai nên tập trung vào phát triển công nghệ ổn định hóa mRNA, loại bỏ tạp chất, và tối ưu hóa hệ thống dẫn truyền an toàn, hiệu quả. Đồng thời, cần mở rộng các thử nghiệm lâm sàng trên nhiều loại khối u khác nhau, và phát triển thêm các vắc xin cá thể hóa nhằm nâng cao tỷ lệ sống sót và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] World Health Organization (2024), *Global Cancer Burden Growing, Amidst Mounting Need for Services*, https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services, accessed 1 January 2024.

[2] Nature (2023), *Cancer Will Cost the World $25 Trillion Over Next 30 Years*, https://www.nature.com/articles/d41586-023-00634-9, accessed 30 March 2023.

[3] A.V. Yaremenko, M.M. Khan, X. Zhen, et al. (2025), "Clinical advances of mRNA vaccines for cancer immunotherapy", *Med*, **6(1)**, DOI: 10.1016/j.medj.2024.11.015.

[4] Q. Fu, X. Zhao, J. Hu, et al. (2025), "mRNA vaccines in the context of cancer treatment: From concept to application", *J. Transl. Med*, **23(12)**, DOI: 10.1186/s12967-024-06033-6.

[5] Y.L. Vishweshwaraiah, N.V. Dokholyan (2022), "mRNA vaccines for cancer immunotherapy", *Front. Immunol.*, **13**, DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029069.

[6] Z. Deng, Y. Tian, J. Song, et al. (2022), "mRNA vaccines: The dawn of a new era of cancer immunotherapy", *Front. Immunol.*, **13**, DOI: 10.3389/fimmu.2022.887125.