

# PHƯƠNG PHÁP MỚI NGĂN NGỪA TẾ BÀO UNG THƯ GAN

Mới đây, các nhà khoa học thuộc Đại học Delaware và Illinois (Hoa Kỳ) đã tìm ra một phương pháp mới để tiêu diệt các tế bào ung thư gan (HCC) và ức chế sự phát triển của khối u. Đầu tiên, họ bắt hoạt một loại enzyme chủ chốt của tế bào là HK2. Sau đó, một loại thuốc mạnh là metformin được bổ sung vào. Sự kết hợp này đã làm tăng quá trình gây chết tế bào HCC và ngăn cản sự phát triển của khối u. Kết quả nghiên cứu góp phần mở ra hướng điều trị mới đối với bệnh ung thư gan - loại ung thư nguy hiểm đứng thứ ba với hơn 600 nghìn ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới và hiện đang rất khó chữa trị.

## Thao tác tế bào để diệt ung thư là chưa đủ

Các HCC có sự khác biệt về mặt sinh học với các tế bào gan bình thường và biểu hiện các enzyme chuyển hóa khác nhau. Do đó, hướng nghiên cứu được quan tâm là tìm kiếm một enzyme có mặt trong HCC và không nằm trong mô gan bình thường, đồng thời có thể sử dụng chúng để chọn lọc các tế bào HCC này. Hexokinase 2 (HK2) là một ứng cử viên cho phương pháp này. Hexokinase là nhóm enzyme xúc tác phản ứng đầu tiên trong quá trình chuyển hóa glucose bằng cách phosphoryl hóa glucose. Có 4 loại hexokinase được mã hoá bởi các gen riêng biệt trong tế bào động vật có vú bao gồm: HK1 được thể hiện phổ biến nhất ở mô người trưởng thành và được xem như một loại gen “quản gia”; HK2 là một dạng được biến đổi

và biểu hiện ở một số mô người trưởng thành (cơ xương, cơ tim, mô mỡ), mô của thai nhi và trong các tế bào ung thư; HK3 ít đặc trưng bởi vì biểu hiện ở mức thấp và bị ức chế ở nồng độ sinh lý của glucose; HK4 (hoặc glucokinase - GCK) được biểu hiện chủ yếu ở gan và tuyến tụy. HK1, HK2 và HK3 là các hexokinase ái lực cao, trong khi GCK là một hexokinase ái lực thấp. Cả HK1 và HK2 liên kết với màng ngoài ty thể và với kênh vận chuyển anion phụ thuộc vào điện áp (VDAC), chúng bị ức chế toàn bộ và giải phóng ra từ ty thể bởi chất xúc tác glucose-6-phosphate (G6P). Do đó, G6P cũng được sử dụng làm chất ức chế trong nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Đại học Delaware và Illinois.

Mặc dù hầu hết các tế bào ung thư đều có quá trình tái lập trình cơ chế chuyển hóa glucose

tế bào để đáp ứng nhu cầu đồng hóa của chúng, nhưng HCC có sự biểu hiện quá trình tái lập trình toàn diện nhất. Điều này được thể hiện thông qua quá trình tắt biểu hiện của các enzyme chức năng của các tế bào gan trưởng thành nhưng không cần thiết cho HCC và bật các enzyme cần thiết cho sự chuyển hóa glucose nhanh trong các tế bào khối u. Sự khác biệt lớn giữa HCC và các tế bào gan bình thường nằm tại các enzyme xúc tác khởi đầu quá trình chuyển hóa glucose. Bước này được xúc tác bởi GCK trong các tế bào gan bình thường nhưng enzyme này đã bị ức chế ở HCC và được thay thế bởi HK2. Do các loại thuốc có xu hướng tích tụ trong gan, một liều lượng tương đối thấp các chất ức chế HK2 (G6P) sẽ được chọn lọc bởi HCC chứ không phải các tế bào gan bình thường.

Trong nghiên cứu của mình, Dannielle DeWaal và cộng sự đã sử dụng phương pháp quang phổ khối để phân tích các tế bào ung thư và xác định dòng trao đổi chất nội bào có hoặc không có HK2. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tại các tế bào HCC biểu hiện GCK nhưng bị loại bỏ HK2, tỷ lệ axit ngoại bào không được phục hồi, đồng thời quá trình hình thành khối u không diễn ra, điều đó lý giải tại sao các tế bào HCC cần sự biểu hiện của HK2. Tuy nhiên, thử nghiệm gây đột biến các protein HK2 khiến chúng không thể gắn lên màng ty thể cũng cho kết quả tương tự. Có thể thấy sự liên kết với ty thể của các hexokinase nằm gần kênh VDAC là cần thiết cho quá trình sử dụng ATP từ các phản ứng phosphoryl oxy hóa (OXPHO) để phosphoryl hóa glucose. Tại các tế bào thiếu hụt HK2, mặc dù dòng vận chuyển glycolytic đã giảm mạnh, nhưng dòng glutamine lại thay đổi không đáng kể. Đáng chú ý là cả dòng vận chuyển các nhóm triphosphate đã được oxy hóa và chưa oxy hóa cũng không thay đổi.

Bên cạnh đó, mặc dù kết quả nghiên cứu không phát hiện thấy sự thay đổi đáng kể về dòng glucose đối với con đường sinh tổng hợp serine trên HCC loại bỏ gen HK2 (HK2 KD), nhưng các tế bào này đã tăng cường sự trao đổi serine/glycine ngoại bào lên gấp đôi. Kết quả này cho thấy sự cần thiết của các carbon đơn phân tử được tạo ra trong quá trình chuyển đổi từ serine thành glycine. Sự thiếu hụt serine làm

giảm đáng kể sự tăng sinh của các tế bào HK2 KD.

Với các kết quả nêu trên, nhóm tác giả cho rằng việc bất hoạt hướng đích HK2 chỉ có tác động ngăn cản sự phát triển tế bào ung thư. Để tiêu diệt HCC cần thêm công cụ khác hỗ trợ.

### **Cần sự kết hợp với metformin**

Mặc dù không có sự thay đổi tần số chu trình Krebs, nhưng các tế bào HK2 KD có sự gia tăng OXPHO và không phụ thuộc vào chu kỳ của chu trình Krebs. Sự gia tăng OXPHO này được giảm đi nếu tế bào được phơi nhiễm với metformin - một loại phức hợp ức chế ty thể nhóm I được chấp nhận trong điều trị tiểu đường. Metformin chủ yếu nhắm vào gan, các tế bào gan có sự biểu hiện các kênh vận chuyển cation hữu cơ OCT1, kênh vận chuyển metformin là tương đối cao. Do đó, sự điều trị kết hợp giữa HK2 KD và metformin có thể hướng đích chọn lọc tới các tế bào HCC và đặc biệt là có khuynh hướng tích tụ vào gan trước tiên. Sự kết hợp của HK2 KD và metformin ức chế hoạt động của con đường tín hiệu mTORC1 và đồng thời làm tăng đáng kể biểu hiện của gen REDD1, một con đường ức chế mTORC1 thông qua kích hoạt gen TSC2. Thêm vào đó, thử nghiệm ức chế biểu hiện REDD1 trong nghiên cứu của Dannielle DeWaal và cộng sự đã cho thấy sự suy giảm ức chế mTORC1 trên những tế bào HK2 KD phơi nhiễm metformin. Do đó, mặc dù có thể có các cơ chế khác để HK2 KD và metformin ức chế

mTORC1, nhưng con đường ức chế thông qua kích thích biểu hiện REDD1 là một cơ chế chính. Đáng chú ý, các nghiên cứu trước đây cho thấy, quá trình kích thích sự biểu hiện REDD1 được gây ra bởi metformin theo cách độc lập AMPK và phụ thuộc p53. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này lại chỉ ra sự kích thích của REDD1 ngay cả trong các tế bào mang đột biến gen p53.

Tóm lại, sự ức chế biểu hiện HK2 của tế bào HCC gây ức chế sự hình thành khối u. Khi ức chế HK2, dòng vận chuyển glucose tới pyruvate và lactate bị ức chế, tuy nhiên chu trình Krebs vẫn hoạt động. Sự hấp thụ serine và bài tiết glycine tăng lên cho thấy nhu cầu carbon đơn tăng lên, điều này khiến tế bào HCC dễ bị tổn thương hơn khi serine bị thiếu hụt. Sự suy giảm quá trình glycolysis do metformin kết hợp với quá phosphoryl oxy hóa mạnh đã làm tăng quá trình gây chết tế bào và ngăn cản sự phát triển khối u. Nghiên cứu đã cho thấy HK2 là đích tác động lý tưởng trên HCC, đặc biệt là khi kết hợp với metformin. Tuy nhiên, các chất ức chế phân tử đặc hiệu đối với HK2 vẫn cần được nghiên cứu thêm ✍

### **Đức Hiếu**

(lược dịch theo Nature Communications)