

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ
KHOA Y

BỘ MÔN SINH LÝ BỆNH – MIỄN DỊCH



CHUYÊN ĐỀ MIỄN DỊCH HỌC
ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ

GV hướng dẫn: PGS.TS. TRẦN NGỌC DUNG

HỌC VIÊN: LẠI TRUNG TÍN

LỚP CKII.NỘI (2017-2019)

Cần Thơ, 2018

MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
NỘI DUNG	2
1. Tổng quan về bệnh lý ung thư	2
1.1. Định nghĩa	2
1.2. Tác nhân gây ung thư	2
1.3. Yếu tố gen liên quan đến ung thư.....	2
2. Đáp ứng miễn dịch trong ung thư	3
2.1. Có đáp ứng miễn dịch chống ung thư.....	3
2.2. Các kháng nguyên ung thư	4
2.2.1. Phân loại sớm nhất là theo kiểu biểu hiện của kháng nguyên	4
2.2.2. Phân loại hiện đại	5
2.3. Đáp ứng miễn dịch trong ung thư.....	10
2.3.1. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu trong ung thư.....	10
2.3.2. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu trong ung thư.....	103
2.4. Sự tương tác giữa khối u và đáp ứng miễn dịch của cơ thể.....	155
2.4.1. Tính bảo vệ của đáp ứng miễn dịch	155
2.4.2. Hoạt động né tránh của mô ung thư	166
3. Ứng dụng miễn dịch học trong ung thư học	199
3.1. Trong chẩn đoán ung thư.....	199
3.2. Trong điều trị và dự phòng ung thư.....	200
3.2.1. Cơ chế của liệu pháp miễn dịch trong ung thư	200
3.2.2. Một số liệu pháp miễn dịch chống ung thư đang được áp dụng trong lâm sàng hiện nay	200
KẾT LUẬN.....	222

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity Gây độc tế bào qua kháng thể phụ thuộc
APC	Antigen Presenting Cells Tế bào trình diện kháng nguyên
DCs	Dendritic Cells Tế bào Dendritic
DNA	Deoxyribonucleic Acid Acid Deoxyribonucleic
HLA	Human Leucocyte Antigen Kháng nguyên bạch cầu người
IFN	Interferon
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex Kháng nguyên phù hợp tổ chức
NKs	Natural Killers Tế bào giết tự nhiên
RNA	Ribonucleoid Acid
TGF- β	Transforming Growth Factor β Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β
TLRs	Toll-like Receptors Thụ thể giống Toll
TNF	Tumor necrosis factor Yếu tố hoại tử khối u

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1. Mô hình thực nghiệm cho thấy có vai trò của đáp ứng miễn dịch chống u.....	3
Hình 2. Vai trò của tế bào NK trong ung thư.....	10
Hình 3. Sự hoạt hóa của TB NK	11
Hình 4. Vai trò của đại thực bào trong ung thư.....	12
Hình 5. Vai trò của miễn dịch dịch thể trong ung thư.....	13
Hình 6. Quá trình trình diện chéo của tế bào tua cho lympho T _c CD8 ⁺	14
Hình 7. Tóm tắt một số cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của khối u.....	17
Hình 8. Sự ức chế và hoạt hóa tế bào T liên quan đến CTLA-4 và B7.....	17

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý ung thư đang là một vấn đề sức khỏe toàn cầu và là một trong số những nguyên nhân quan trọng về tỷ lệ mắc và chết ở người lớn và trẻ em. Khả năng gây chết người của ung thư là do sự phát triển không kiểm soát được trong các mô bình thường, gây ra sự suy yếu về chức năng và tổn hại mô đó. Biểu hiện lâm sàng của bệnh ung thư phản ánh một tình trạng khiếm khuyết trong điều hòa sự phát triển của tế bào, tình trạng đề kháng của tế bào khối u đối với sự chết theo lập trình, khả năng tế bào khối u có thể xâm nhập vào các mô và di căn đến vị trí xa và tình trạng né tránh đáp ứng miễn dịch bảo vệ cơ thể của khối u [5].

Ngày nay, với sự hiểu biết của con người về bản chất của các kháng nguyên ung thư đã mở ra một hướng đi mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Bởi vì, cũng giống như các kháng nguyên khác, khi kháng nguyên ung thư có mặt trong cơ thể cũng sẽ chịu sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch: nhận biết, chống lại nhằm loại trừ ra khỏi cơ thể để đảm bảo sự hằng định nội mô [1][7]. Khả năng các tế bào khối u bị xóa khỏi bởi đáp ứng miễn dịch được xem là một hướng đi mới trong lĩnh vực điều trị miễn dịch ung thư.

Thực tế, khái niệm “giám sát miễn dịch” của ung thư đã được Macfarlane Burnet đề ra trong những năm thập niên 1950, khẳng định đó là một tình trạng sinh lý của hệ thống miễn dịch để nhận diện và phá hủy những dòng tế bào chuyển dạng bất thường trước khi chúng hình thành khối u và loại bỏ khối u sau khi đã hình thành [5].

Sự hiện hữu của tình trạng “giám sát miễn dịch” được mô tả qua tỷ lệ tăng dần các khối u trong các mô hình trên động vật và trên người thí nghiệm hiệp đồng miễn dịch. Rõ ràng là hệ thống miễn dịch không đặc hiệu và đặc hiệu đều phản ứng chống lại nhiều khối u và việc khám phá ra sự phá hủy các khối u này một cách đặc hiệu vẫn còn là mục tiêu quan trọng của các nhà miễn dịch ung thư học. Để hiểu rõ thêm vai trò của đáp ứng miễn dịch trong ung thư cũng như những ứng dụng miễn dịch học trong chẩn đoán và điều trị ung thư, tôi thực hiện chuyên đề “Đáp ứng miễn dịch trong ung thư” nhằm hiểu được bản chất của ung thư và các nguyên nhân gây ung thư; vai trò của đáp ứng miễn dịch trong bệnh lý ung thư và ứng dụng của miễn dịch học trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư.

NỘI DUNG

1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH LÝ UNG THƯ

1.1. Định nghĩa

Ung thư là một quá trình bệnh lý, trong đó các tế bào ung thư tăng sinh, phân chia không được kiểm soát và có khả năng xâm lấn sang các tổ chức bên cạnh [3][6]. Các tế bào ung thư có thể di căn tới các phần khác của cơ thể thông qua đường máu và hệ bạch huyết.

Phần lớn tế bào ung thư bắt nguồn từ một tế bào bị đột biến và sau đó những tế bào con phải có những biến đổi tiếp theo do những đột biến khác trước khi trở thành tế bào ung thư (tiên triển theo dòng). Các thế hệ sau của tế bào bị biến đổi ác tính cũng có khả năng tạo nhiều dòng tế bào, tiếp tục phát triển không giới hạn do không kèm chế phân bào làm cho tế bào ung thư trở thành bất tử [2].

1.2. Tác nhân gây ung thư

- Yếu tố bên ngoài: yếu tố vật lý (tia X, tia Gamma,...), yếu tố hóa học (nicotin trong khói thuốc lá, Arsen, Nitrosamin, acid amin thơm, hydrocarbon đa vòng,...), yếu tố sinh học (virus viêm gan, virus Epstein Barr,...)

- Yếu tố bên trong: di truyền, rối loạn nội tiết, suy giảm miễn dịch,...

1.3. Yếu tố gen liên quan ung thư

Trong cơ thể người luôn tồn tại 2 hệ thống gen liên quan đến ung thư [2][6][10]:

- Nhóm gen kích thích sinh ung thư: là các oncogen còn gọi là gen sinh ung, bình thường tồn tại dưới dạng proto-oncogen (gen tiền sinh ung thư). Khi xảy ra đột biến (mất đoạn hoặc đột biến điểm, khuếch đại gen hoặc cấu trúc lại nhiễm sắc thể) sẽ biến đổi các proto-oncogen thành oncogen gây ung thư. Mặt khác, các retrovirus cũng có khả năng biến đổi bộ gen của mình, sau đó gắn vào DNA của tế bào vật chủ và hoạt động như một vec tơ mang oncogen sinh ung.

- Nhóm gen ức chế sự xuất hiện ung thư: Gen p53 mã hóa cho protein 53, đây là gen nhận biết các DNA bị tổn thương và gen sửa chữa DNA khi nó bị tổn thương,...khi các gen này bị mất chức năng hoặc biến dị sẽ làm thuận lợi cho ung thư phát triển.

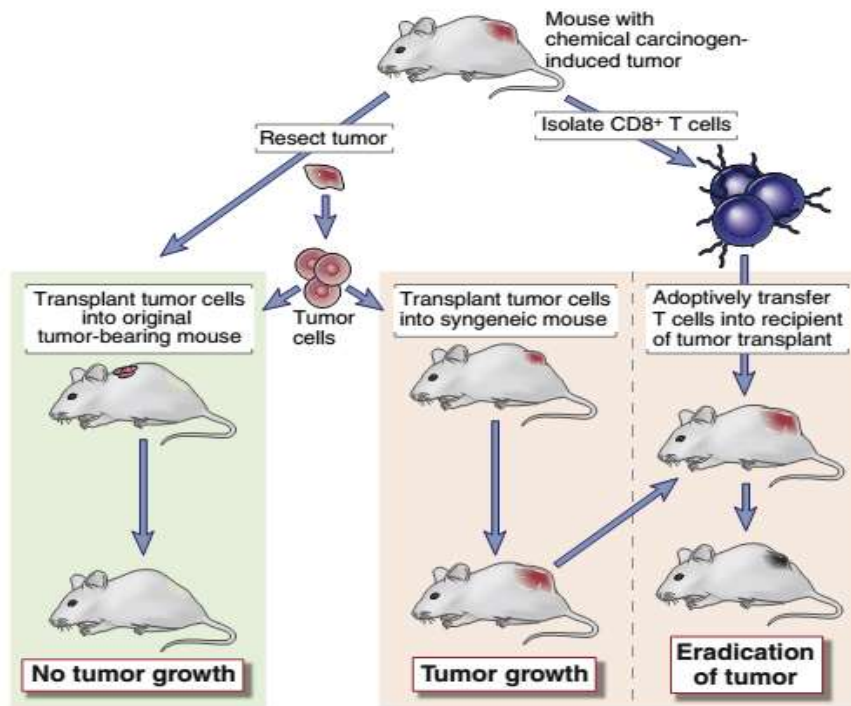
2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ

2.1. Có đáp ứng miễn dịch chống ung thư

Từ các quan sát lâm sàng và từ các mô hình thực nghiệm trên động vật cho thấy mặc dù các tế bào khối u đều xuất phát từ các tế bào của chủ nhưng mà chúng lại kích thích đáp ứng miễn dịch.

Bằng chứng là các nghiên cứu mô bệnh học cũng cho thấy nhiều loại khối u được bao bọc quanh bởi sự thâm nhập của các tế bào đơn nhân bao gồm lympho bào T, NK và đại thực bào. Đồng thời, các tế bào miễn dịch đã hoạt hóa này cũng có mặt tại các hạch lympho dẫn lưu từ vị trí của khối u phát triển [1],[5].

Việc mô tả thực nghiệm đầu tiên về các khối u có thể tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu xuất phát từ các nghiên cứu về khối u chuyển ghép trong những năm 1950.



Hình 1. Mô hình thực nghiệm cho thấy có vai trò của đáp ứng miễn dịch chống u

Chẳng hạn một khối u sarcoma có thể được tạo ra ở chuột bằng cách quét vào da nó một chất gây ung thư MCA (methylcholanthrene). Nếu cắt và ghép khối u này sang một chuột đồng gen khác thì khối u vẫn phát triển. Nhưng nếu lấy các tế bào từ khối u gốc này chuyển ghép trở lại cơ thể chuột ban đầu thì con chuột này loại thải mảnh ghép và khối u không phát triển. Con chuột đồng gen đã trở nên có miễn dịch chống lại khối u của nó thì

không có khả năng thải loại khối u do MCA được tạo ở con chuột khác. Thêm vào đó, các tế bào lympho T từ con chuột mang khối u có thể truyền sự miễn dịch bảo vệ chống khối u qua cho con chuột không có khối u trước đó. Vì thế, đáp ứng miễn dịch chống khối u bộc lộ rõ các đặc điểm của một đáp ứng miễn dịch thích nghi như tính đặc hiệu, trí nhớ miễn dịch và vai trò quan trọng của các lympho bào. Có thể thấy đáp ứng miễn dịch chống lại khối u đang tăng sinh một cách hiệu quả nhất dường như được thực hiện chủ yếu bởi các tế bào lympho T [1][5].

Ở người, khi quan sát trên lâm sàng người ta nhận thấy có nhiều điểm liên quan giữa miễn dịch và ung thư. Ví dụ: một số ung thư tự thoái lui (chorio epithelioma, melanoma, neuroloma) có thể có vai trò của miễn dịch, những trường hợp cơ thể không có globulin thì thường lymphoma phát triển hoặc lympho sarcoma thường xuất hiện trong thiếu máu dung huyết tự miễn,...[1].

Như vậy, từ quan sát trên lâm sàng, các mô hình thực nghiệm cũng như nghiên cứu mô bệnh học có thể khẳng định có sự tồn tại của đáp ứng miễn dịch trong việc nhận diện và đào thải các kháng nguyên ung thư.

2.2. Các kháng nguyên ung thư

Sự phát triển bất thường của các khối u ác tính là do các tác nhân nội sinh, ngoại sinh gây đột biến gen bình thường thành gen mất khả năng điều hòa sinh tổng hợp protein và phân triển tế bào. Vì vậy, các tế bào ung thư xuất hiện các protein mà tế bào bình thường không có hoặc có rất ít, nó trở thành các protein lạ và đóng vai trò là các kháng nguyên ung thư đối với túc chủ, là đích cho các tế bào hiệu ứng miễn dịch tự nhiên như tế bào NK và các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Các kháng nguyên ung thư này có thể được phân loại như sau:

2.2.1. Phân loại sớm nhất là theo kiểu biểu hiện của kháng nguyên

2.2.1.1. Kháng nguyên đặc hiệu khối u: là các kháng nguyên chỉ có ở tế bào u, không có ở tế bào bình thường.

2.2.1.2. Kháng nguyên liên quan đến khối u: là các kháng nguyên có biểu hiện ở cả tế bào u và tế bào bình thường. Trong hầu hết các trường hợp, các kháng nguyên liên quan đến khối u này là những thành phần của tế bào bình thường, nhưng sự biểu hiện của chúng bị khác đi và bị rối loạn ở khối u.

2.2.2. Phân loại hiện đại là dựa theo cấu trúc phân tử và nguồn gốc của kháng nguyên biểu hiện ở tế bào khối u và các kháng nguyên đó có gây ra đáp ứng miễn dịch hay không

2.2.2.1. Các sản phẩm của các gen đột biến

- Các gen sinh ung và các gen ức chế khối u bị đột biến tạo ra các protein mà khác biệt với các protein ở tế bào lành. Các sản phẩm protein này có thể kích thích gây ra các đáp ứng miễn dịch.

Nhiều khối u bộc lộ các gen mà các sản phẩm của chúng cần thiết cho sự chuyển dạng ác tính hoặc để duy trì kiểu hình thái ác tính. Thường những gen này được tạo ra do đột biến điểm, đột biến mất đoạn, chuyển vị trí của nhiễm sắc thể hoặc đột biến chèn gen của virus tác động đến các gen sinh ung thu hoặc các gen ức chế khối u. Những sản phẩm của các gen này là những protein nằm trong tế bào chất hoặc nằm trong nhân, được giáng hóa trong các thể proteasome hoặc được trình diện trên phân tử MHC I của tế bào khối u. Các protein này cũng có thể bước vào các con đường trình diện kháng nguyên MHC I hoặc MHC II ở các tế bào tua (DCs: dendritic cells), là những tế bào thực bào các tế bào u chết hoặc thực bào các mảnh thể được tạo ra trong cái chết lập trình của tế bào u. Bởi vì các gen đột biến này không có ở những tế bào lành bình thường nên các đoạn peptid của các sản phẩm protein ở trên không tạo ra sự dung thứ bản thân, trái lại chúng có thể kích thích các đáp ứng miễn dịch tế bào T của cơ thể chủ.

Do đó, một số bệnh nhân ung thư có các tế bào lympho TCD4⁺ và TCD8⁺ tuần hoàn đến để đáp ứng với các peptid được mã hóa từ các đột biến gen như gen RAS, hoặc những peptid giả định xuất phát từ những protein như Bcl/Abl được tạo ra do đột biến chuyển vị trí của nhiễm sắc thể liên quan đến u, cũng như các peptid được mã hóa từ các gen ức chế ung thư bị đột biến như gen p53 [5].

- Các kháng nguyên ung thư có thể do những gen bị đột biến ngẫu nhiên tạo ra mà sản phẩm của chúng không liên quan đến kiểu hình ác tính của khối u.

Trên mô hình ung thư thực nghiệm ở trên, khi chuyển ghép khối u do chất sinh ung thư gây ra sang cá thể khác, những kháng nguyên ung thư lúc này được gọi là kháng nguyên ghép đặc hiệu u, đó là những đột biến của các protein của tế bào tước chủ. Cùng một chất gây ung thư giống nhau, nhưng các khối u ở loài gặm nhấm được tạo ra lại khác nhau và biểu lộ

những kháng nguyên ghép đặc hiệu u khác nhau. Các kháng nguyên này cũng được xác định về cấu trúc, đó là các peptid của các protein bản thân bị đột biến được trình diện trong phức hợp với MHC I có thể kích thích các tế bào lympho T gây độc (T_c) ($CD8^+$). Các kháng nguyên này rất đa dạng bởi vì các chất gây ung thư có thể gây đột biến ngẫu nhiên bất kỳ gen nào đó của tủy chủ, và con đường trình diện kháng nguyên qua MHC I có thể phơi bày nhiều peptid từ bất kỳ protein bào tương bị đột biến của tủy chủ trong mỗi khối u.

Gần đây, các nghiên cứu về trình tự gen của các ung thư ở người cho thấy nhiều loại khối u có một số lượng lớn các đột biến đặc hiệu u, đa số các gen này được cho là không liên quan với sự phát triển và kiểu hình ác tính của ung thư.

2.2.2.2. Những protein của tế bào không bị đột biến nhưng được biểu lộ bất thường

- Các kháng nguyên ung thư mà gây đáp ứng miễn dịch, có thể là những protein của tế bào bình thường nhưng được biểu lộ một cách bất thường ở tế bào u.

Nhiều loại kháng nguyên như thế đã được xác định ở người, chẳng hạn trong u hắc tố (melanoma) có kháng nguyên tyrosinase – một enzyme có vai trò quan trọng trong sinh tổng hợp melanin được biểu hiện nhiều trong tế bào u hắc tố, kích thích các dòng lympho T gây độc (T_c) ($CD8^+$) và lympho T giúp đỡ (T_h) ($CD4^+$) nhận diện peptid của tyrosinase. Điều đáng nói, trường hợp này có sự mất dung thứ bản thân đối với kháng nguyên tyrosinase. Lý do giải thích cho điều này có thể là vì bình thường tyrosinase được tạo ra với một lượng rất thấp và có mặt trong một số ít các tế bào bình thường nên không thể được nhận diện bởi hệ miễn dịch và không tạo dung thứ cho nó. Vì thế khi có tăng biểu lộ nhiều ở các tế bào u hắc tố, dẫn đến kích thích đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Dựa trên cơ sở lý luận này, có thể áp dụng tạo các vaccin chống lại u hắc tố thông qua tạo tế bào lympho T chống tyrosinase đặc hiệu.

- Các kháng nguyên tinh hoàn: là những kháng nguyên được biểu lộ nhiều trong giao tử và ngoại phôi bì và trong nhiều loại ung thư nhưng không có trong các mô sinh dưỡng bình thường. Những kháng nguyên này được gọi là MAGE protein, chúng được biểu lộ trong nhiều khối u như ung thư bàng quang, vú, da, phổi, tiền liệt tuyến và trong một số sarcom cũng như trong tinh hoàn bình thường. Hơn 40 họ kháng nguyên tinh hoàn đã được xác định và khoảng $\frac{1}{2}$ các kháng nguyên này được mã hóa.

2.2.2.3. Các kháng nguyên của virus sinh ung thư

- Các sản phẩm của virus sinh ung thư thực hiện chức năng như các kháng nguyên khối u và kích thích đáp ứng miễn dịch tế bào T đặc hiệu để xóa bỏ khối u.

Các virus mang DNA được xem là có liên quan đến sự phát triển của nhiều loại khối u ở người và động vật thực nghiệm. Ví dụ: virus EBV (Epstein-Barr virus) có liên quan đến u lympho B, ung thư vòm mũi họng; HPV (Human papillomavirus) liên quan với ung thư cổ tử cung, họng miệng và một số vị trí khác; KSHV/HHV-8 một nhóm herpesvirus liên quan ung thư sarcoma Kaposi mà còn có liên quan với những khối u mạch; Papovavirus gây ung thư ở động vật như virus polyoma ở loài gặm nhấm, SV40 (simian virus 40) ở khỉ, và adenovirus gây ra nhưng u ác tính ở loài gặm nhấm bị thiếu hụt miễn dịch.

Ở hầu hết các khối u do các virus DNA, các kháng nguyên protein của virus mã hóa được tìm thấy trong nhân, bào tương hoặc màng tế bào của tế bào khối u. Các protein virus được tổng hợp nội sinh này có thể được xử lý và trình diện qua MHC I trên bề mặt tế bào khối u vì chúng là các kháng nguyên lạ với cơ thể.

Sự nhận biết đáp ứng miễn dịch chống các virus ngăn chặn các loại ung thư liên quan đến các virus này đã dẫn đến sự xuất hiện của các loại vaccine chống virus sinh ung thư như vaccin chống HPV phòng ngừa ung thư cho nữ và nam; vaccin chống virus HBV phòng ngừa ung thư gan.

Bên cạnh đó, các virus RNA sinh ung (là các retrovirus – virus sao chép ngược) cũng là những nguyên nhân quan trọng gây ung thư ở động vật. Những sản phẩm sinh ung của các retrovirus có những đặc tính kháng nguyên mạnh như những gen sinh ung của tế bào bị đột biến và cũng kích thích đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Ở người có 1 loại retrovirus được biết rõ là HTLV-1 (human T cell lymphotropic virus 1) là nguyên nhân của bệnh lymphoma dòng tế bào T CD4⁺ ác tính (ATL) và chúng cũng chưa có vai trò nào trong đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại sự phát triển của khối u, có thể do các virus này xâm nhập vào TCD4⁺ và làm thay đổi chức năng của các tế bào này, đồng thời bệnh nhân ATL thường có sự suy giảm miễn dịch sâu sắc.

2.2.2.4. Kháng nguyên phôi thai ung thư

Các kháng nguyên phôi thai ung thư là những protein được bộc lộ nồng độ cao ở các tế bào ung thư và trong phôi thai phát triển bình thường nhưng không có ở mô trưởng thành.

Các gen mã hóa cho các protein kháng nguyên này bị im lặng trong quá trình phát triển và bị mất kiểm hãm trong tình trạng chuyển dạng ác tính. Xét về giá trị, các kháng nguyên này có ý nghĩa là những marker hỗ trợ chẩn đoán bệnh tốt nhưng chưa phải là đích của miễn dịch chống ung thư, bởi lẽ chúng không có mặt ở tại khối u mà còn có trong máu ở những tình trạng viêm khác nhau và bình thường cũng có một lượng rất thấp các kháng nguyên này thậm chí biểu lộ tại mô trường thành bình thường. Có hai kháng nguyên phôi thai ung thư được xác định rõ là AFP (anpha-fetal protein) và CEA (carcinoembryonic antigen).

- CEA (hay CD66) là một protein màng được glycat hóa, thuộc siêu họ Ig, có chức năng như một phân tử dính gian bào, biểu hiện CEA cao bình thường chỉ có ở tế bào ruột, tụy và gan trong suốt 2 kỳ tam cá nguyệt đầu tiên, biểu hiện mức độ thấp ở niêm mạc đại tràng người trưởng thành và giai đoạn cho con bú. Biểu hiện CEA tăng trong các trường hợp ung thư đại tràng, tụy, dạ dày, vú và cũng có nồng độ tăng cao trong huyết thanh ở những bệnh nhân này. Nhưng CEA không phải là marker chẩn đoán vì không đặc hiệu, nó có thể tăng trong những tình trạng không có u như viêm ruột hoặc viêm gan mạn tính.

- AFP là một glycoprotein tuần hoàn bình thường được tổng hợp và bài tiết trong bào thai tại túi noãn hoàng và gan. Nồng độ bình thường cao từ 2-3mg/mL. Nồng độ của nó tăng ở những bệnh nhân ung thư tế bào gan, các khối u tế bào mầm và đôi khi ở ung thư dạ dày, ung thư tụy. Sự tăng của AFP trong huyết thanh là 1 chỉ điểm của tình trạng ung thư gan hoặc ung thư tế bào mầm mức độ nặng hoặc tình trạng tái phát của ung thư sau điều trị. Nhưng cũng giống như CEA, AFP huyết thanh không phải là marker tốt để chẩn đoán ung thư vì nó cũng có thể tăng trong trường hợp không có u tân sinh như xơ gan [1][5].

2.2.2.5. Những kháng nguyên glycoprotein và glycolipid bị thay đổi

Hầu hết các khối u ở người hoặc thực nghiệm đều bộc lộ nồng độ cao hơn bình thường hoặc biểu lộ những dạng bất thường của các glycoprotein và glycolipid, chúng có thể là các marker rất cần thiết cho chẩn đoán và là đích của trị liệu ung thư.

Chúng là các phân tử như ganglioside, kháng nguyên nhóm máu và chất nhầy. Một số khía cạnh về kiểu hình ác tính của ung thư, sự xâm lấn của khối u và cách thức di căn của ung thư, có thể cho thấy những đặc tính bề mặt tế bào thay đổi là do sự tổng hợp các glycoprotein và glycolipid bất thường. Có một sự tăng cao của các kháng thể nhận diện các lõi peptid hoặc carbohydrat của các phân tử kháng nguyên này trong huyết thanh. Mặc dù

hầu hết các epitop được nhận diện bởi các kháng thể này không biểu lộ đặc hiệu tại khối u, nhưng mà chúng có nồng độ cao ở tế bào khối u hơn so với ở tế bào lành bình thường. Lớp kháng nguyên này là đích của liệu pháp trị liệu ung thư bằng kháng thể đặc hiệu.

Gangliosid bao gồm GM₂, GD₂ và GD₃ là các glycolipid biểu hiện rất cao ở u nguyên bào thần kinh, u hắc tố và nhiều sarcom khác. Vì biểu hiện chọn lọc ở khối u của các phân tử kháng nguyên này nên là đích trị liệu hấp dẫn đặc hiệu ung thư bằng liệu pháp kháng thể.

Các chất nhầy là những phân tử glycoprotein trọng lượng phân tử cao có chứa các chuỗi cạnh carbohydrat liên kết O (O-linked) trên lõi polypeptide. Các khối u thường có rối loạn biểu hiện của các enzym tổng hợp những chuỗi cạnh carbohydrat này, làm xuất hiện những epitop đặc hiệu u trên các chuỗi carbohydrat hoặc trên lõi polypeptid biểu lộ bất thường. Rất nhiều chất nhầy được tập trung nghiên cứu cho chẩn đoán và điều trị như CA-125, CA-19-9, biểu lộ ở ung thư buồng trứng, và MUC-1 biểu lộ ở ung thư vú và đại tràng.

Không như nhiều chất nhầy khác, MUC-1 là một protein màng toàn vẹn, bình thường chỉ biểu lộ ở trên bề mặt biểu mô tuyến vú phía trên cùng, một vị trí khuất lấp khỏi hệ thống miễn dịch. Tuy nhiên, trong ung thư tuyến vú, các phân tử này được biểu lộ ở kiểu không phân cực và có chứa những epitop peptid và carbohydrat mới đặc hiệu u. Có thể phát hiện được bằng các kháng thể đơn dòng của chuột. Các epitop peptid này gây ra cả đáp ứng tế bào T và đáp ứng dịch thể ở bệnh nhân ung thư và những nỗ lực tạo các vaccin chứa các MUC-1 epitop gây miễn dịch này.

2.2.2.6. Các kháng nguyên biệt hóa đặc hiệu mô

- Các khối u có thể biểu lộ những phân tử mà bình thường chỉ có ở các tế bào gốc ung thư, không có biểu lộ ở các tế bào mô khác.

Các kháng nguyên này gọi là các kháng nguyên biệt hóa vì chúng đặc hiệu cho những dòng hoặc những giai đoạn biệt hóa của nhiều loại tế bào khác nhau. Chúng là những đích trị liệu miễn dịch ung thư đầy tiềm năng và để xác định mô gốc ung thư.

Ví dụ, nhiều kháng nguyên của u hắc tố là đích của CTLs (tế bào T_c) (CD8⁺) ở bệnh nhân ung thư là các kháng nguyên của sự biệt hóa tế bào hắc tố, chẳng hạn tyrosinase. Hoặc trong lymphoma tế bào B được xác định bằng phát hiện các marker bề mặt đặc trưng của dòng tế bào này như CD10 (còn gọi là CALLA-common acute lymphoblastic leukemia antigen) và CD20. Các phân tử kháng thể chống lại các kháng nguyên này được dùng cho

liệu pháp miễn dịch trị liệu, thành công nhất có thể thấy đó là anti-CD20 (rituximab) điều trị ung thư lympho B non-Hodgkin.

Tuy vậy, các kháng nguyên biệt hóa cũng là các phân tử của bản thân bình thường, nên thường có tính gây đáp ứng miễn dịch yếu ở cá thể ung thư.

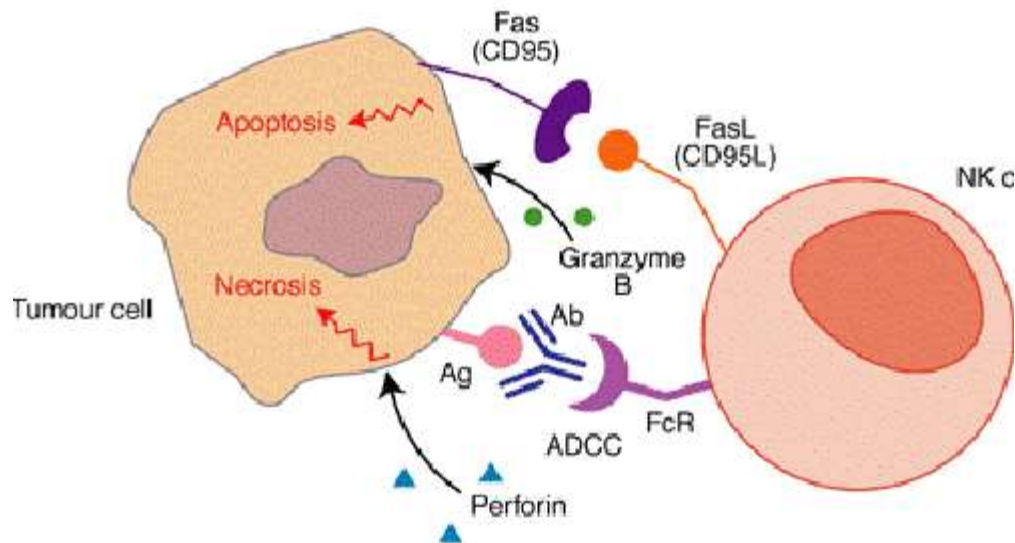
2.3. Đáp ứng miễn dịch trong ung thư

Đáp ứng miễn dịch chống ung thư có 2 loại: đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

2.3.1. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu trong ung thư

2.3.1.1. Vai trò của tế bào giết tự nhiên (NK) trong ung thư

Các tế bào NK giết được nhiều loại tế bào u, đặc biệt là các tế bào nào giảm biểu hiện MHC I và biểu lộ các chất gắn kết (ligands) với các thụ thể hoạt hóa tế bào NK.



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

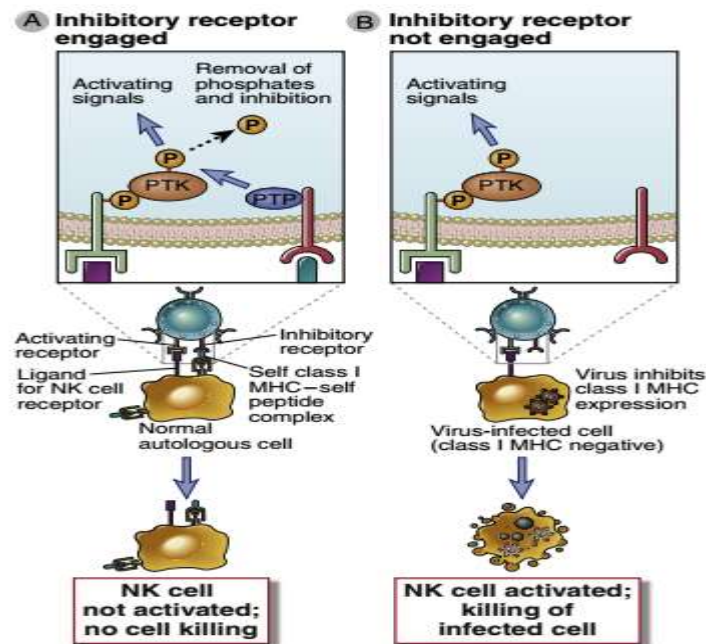
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

Hình 2. Vai trò của tế bào NK trong ung thư

Trên in vitro, các tế bào NK có thể giết các tế bào bị nhiễm virus hoặc những dòng tế bào u nào đó, đặc biệt các ung thư hệ tạo máu. Các tế bào NK cũng đáp ứng với sự vắng mặt của MHC I bởi vì sự nhận diện MHC I giúp tạo ra những tín hiệu ức chế tế bào này. Các tế bào u mất biểu lộ MHC I làm cho khối u trở thành đích tốt của tế bào NK.

Một số khối u có biểu lộ các phân tử MIC-A, MIC-B và ULB là những ligand của thụ thể hoạt hóa NKG2D trên tế bào NK. Thêm vào đó, các tế bào NK có thể hướng đích đến giết các tế bào u bị phủ kháng thể IgG thông qua các thụ thể Fc trên bề mặt của nó (chẳng hạn Fc γ III hay CD16).

Khả năng các tiêu diệt tế bào u của tế bào NK được tăng cường lên thông qua tiết các cytokin như IFN- γ , IL-15, IL-12 và hiệu ứng chống u của các cytokin này một phần lại kích thích hoạt động của tế bào NK. Tế bào NK được hoạt hóa bởi IL-2 gọi là tế bào sát thủ LAK (lymphokine-activated killer) là những tế bào giết tế bào u mạnh mẽ hơn các NK chưa được hoạt hóa [5].



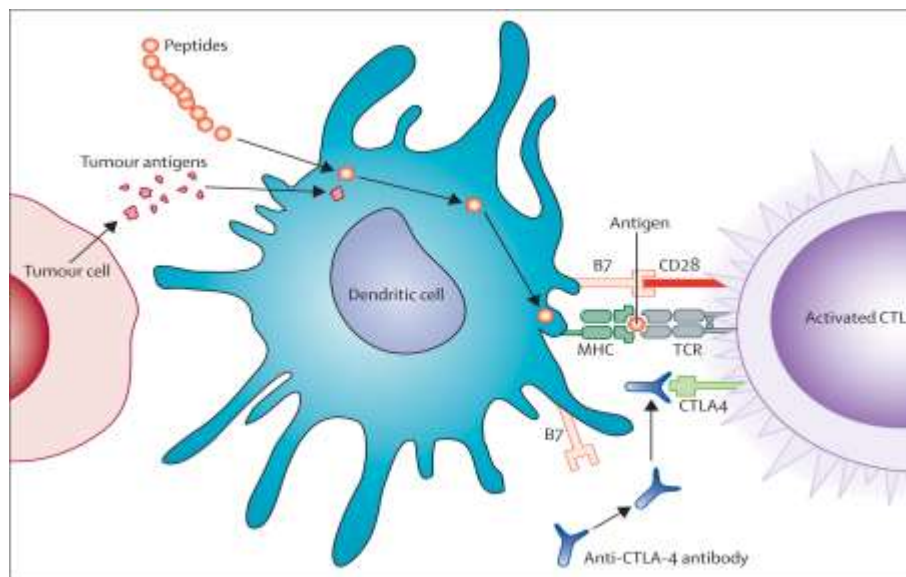
Hình 3. Sự hoạt hóa của tế bào NK

Tuy vậy, vai trò của NK trên in vivo thì chưa rõ. Một số bệnh nhân có sự thiếu hụt tế bào NK thì có tỷ lệ tăng mắc u lympho do EBV nhiều hơn.

2.3.2.2. Vai trò của tế bào đại thực bào (Macrophage) trong ung thư

Các tế bào đại thực bào có khả năng ức chế hoặc thúc đẩy sự phát triển lan rộng của khối u tùy theo tình trạng hoạt hóa của chúng.

Các tế bào Macrophage điển hình cổ điển là M1 có thể giết các tế bào u. Tuy nhiên cơ chế hoạt hóa chúng thì vẫn chưa rõ. Có lẽ là M1 có các thụ thể TLRs (toll-like receptors) và các thụ thể khác của miễn dịch bẩm sinh giúp nhận diện các phân tử DAMPs (damage-associated molecular patterns) từ các tế bào ung thư sắp chết và còn có cơ chế hoạt hóa M1 thông qua cytokin IFN- γ của các tế bào T đặc hiệu u. Các tế bào M1 này có thể giết tế bào u bằng nhiều cơ chế sử dụng giống như trong giết các vi sinh vật gây nhiễm. Một trong số đó là sản xuất chất NO (nitrit oxid) được quan sát thấy trên in vitro và in vivo [5][11].



Hình 4. Vai trò của đại thực bào trong ung thư

Cũng có những bằng chứng cho thấy các tế bào đại thực bào có vai trò thúc đẩy khối u phát triển và đó là các tế bào có kiểu hình M2. Chúng tiết ra các yếu tố phát triển VEGF (yếu tố phát triển nội mô mạch máu), yếu tố TGF- β (yếu tố phát triển chuyển dạng beta) và nhiều chất hòa tan khác giúp cho sự tân sinh mạch máu của khối u.

2.3.2.3. Vai trò của bạch cầu ái toan trong ung thư

Vai trò của bạch cầu ái toan trong ung thư chưa được nghiên cứu nhiều. Trong đáp ứng miễn dịch tế bào nói chung và đặc biệt đáp ứng miễn dịch tế bào chống ung thư nói riêng, bạch cầu ái toan hoạt hóa nhờ có lymphokin của TDTH (Delayed Type Hypersensitivity T lymphocytes).

Bạch cầu ái toan tăng tiết histaminase gây giảm histamine là một chỉ điểm của sự phát triển và tiến triển của ung thư.

Một vai trò quan trọng của bạch cầu ái toan trong ung thư là thực bào và tiêu diệt các tế bào ung thư cũng theo cơ chế có tác dụng bổ thể và phụ thuộc kháng thể. Bạch cầu ái toan chứa MBP (Major basic protein), ECP (Eosinophile Cationic protein), neurotoxin có tác dụng gây tổn thương mô ung thư.

2.3.1. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu trong ung thư

2.3.1.1. Đáp ứng miễn dịch dịch thể trong ung thư

Vai trò của đáp ứng miễn dịch dịch thể trong ung thư không rõ bằng đáp ứng miễn dịch tế bào, song thực tế đã chứng minh được trong ung thư có kháng thể đặc hiệu.

Một số người có khối u có thể tạo ra các kháng thể chống lại hàng loạt các kháng nguyên u. Ví dụ, bệnh nhân u lympho liên quan với EBV thì trong huyết thanh có kháng thể chống lại các kháng nguyên do virus này mã hóa biểu lộ trên bề mặt của tế bào u lympho. Các kháng thể này có thể giết các tế bào u thông qua hoạt hóa bổ thể hoặc theo cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), các tế bào đại thực bào hoặc NK (Nature killer) có thụ thể Fc của kháng thể thực hiện sự giết tế bào u. Tuy vậy, khả năng các kháng thể có thể loại trừ được khối u phần lớn vẫn còn là in vitro, còn rất ít những minh chứng cho thấy khả năng của đáp ứng miễn dịch dịch thể chống khối u hiệu quả.

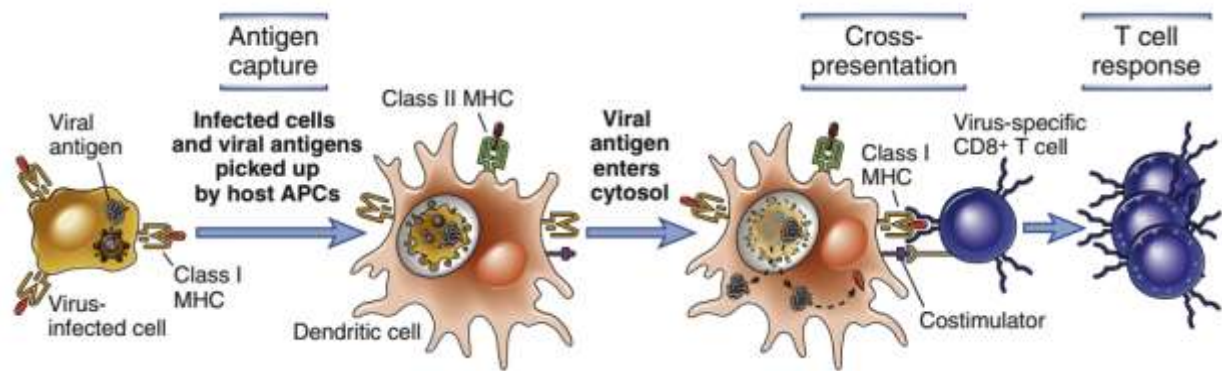


Hình 5. Vai trò của miễn dịch dịch thể trong ung thư

2.3.1.2. Vai trò của lympho T trong ung thư

Cơ chế cơ bản của đáp ứng miễn dịch thích nghi bảo vệ chống lại khối u là do tế bào T_c giết các tế bào u. Khả năng của T_c $CD8^+$ có thể thực hiện sự giám sát miễn dịch thông qua nhận diện và đủ mạnh để giết chết các tế bào ác tính có biểu lộ các peptid của các kháng nguyên khối u được trình diện qua phân tử MHC I. Đây cũng là một chứng cứ để tiên lượng khối u, chẳng hạn thường gặp trong ung thư đại tràng khi quan sát thấy có nhiều các tế bào T_c hiện diện trong khối u thì tiên lượng bệnh tốt hơn. Hơn nữa, các tế bào đơn nhân của viêm thâm nhập vào các khối u rắn ở người gọi là các lympho thâm nhập hướng u (TILs: tumor-infiltrating lymphocytes), có các T_c $CD8^+$ có khả năng giết khối u đó. Quan trọng là, không khả năng phát hiện các lympho T_c $CD8^+$ đặc hiệu u ở một số bệnh nhân có thể là do các cơ chế điều hòa được khối u đó lợi dụng. Một trong số các thử nghiệm lâm sàng gần đây đáng ấn tượng nhất là khóa (block) các con đường tín hiệu ức chế này và vì thế loại bỏ được các phanh hãm của các đáp ứng miễn dịch, dẫn đến kết quả phát triển các đáp ứng tế bào T mạnh chống lại khối u hiệu quả hơn [5][10].

Đáp ứng của T_c $CD8^+$ đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u có thể cần sự trình diện chéo các kháng nguyên khối u do tế bào tua (DCs: dendritic cells) thực hiện. Vì đa số các tế bào khối u không phải là các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) do đó không biểu lộ các yếu tố đồng kích thích cần để khởi hoạt đáp ứng tế bào T hoặc không biểu lộ các phân tử MHC lớp II cần cho kích thích các tế bào lympho T giúp đỡ (T_h) để khởi động sự biệt hóa của T_c $CD8^+$ hướng u. Đáp ứng của tế bào T như thế nào với khối u được khởi động qua các tế bào khối u hay qua các kháng nguyên của chúng được xử lý trong các tế bào (APCs) chẳng hạn DCs. Các peptid đó được các tế bào DCs trình diện qua MHC I cho lympho T_c $CD8^+$ và đồng thời các APCs cũng biểu lộ các phân tử đồng kích thích tạo các tín hiệu cần thiết cho sự hoạt hóa biệt hóa lympho T $CD8^+$ trở nên đặc hiệu chống u. Cơ chế này gọi là sự trình diện bắt chéo hay mồi chéo. Khi đó các tế bào lympho T_c $CD8^+$ đặc hiệu u sinh ra, chúng có thể nhận diện và giết các tế bào u ngay không cần các tín hiệu của sự đồng kích thích nữa. Cơ chế này có thể giúp ứng dụng thực tiễn trong việc phát triển các tế bào DCs từ bệnh nhân ung thư, ủ các tế bào này với kháng nguyên hoặc tế bào u, rồi sử dụng chúng như một loại vaccin để kích thích các đáp ứng tế bào T chống lại ung thư.



Hình 6. Quá trình trình diện chéo của tế bào tua cho lympho $T_c CD8^+$

Vai trò của lympho giúp đỡ (T_h) ($CD4^+$) trong đáp ứng miễn dịch ung thư vẫn còn chưa rõ ràng. Có thể chúng cũng có vai trò trong đáp ứng miễn dịch chống ung thư bằng cách tạo các cytokin cần cho biệt hóa các tế bào $T_c CD8^+$ trở thành các lympho $T_c CD8^+$ hiệu ứng và $T_c CD8^+$ nhớ. Bên cạnh đó, các lympho $T_h CD4^+$ đặc hiệu kháng nguyên u có thể tiết ra các cytokin như TNF và $IFN-\gamma$ làm có thể làm tế bào u tăng biểu lộ MHC I và nhạy cảm với sự ly giải của lympho T gây độc ($T_c CD8^+$). Đồng thời, $IFN-\gamma$ cũng có thể hoạt hóa đại thực bào để giết các tế bào u.

2.4. SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA KHỐI U VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA CƠ THỂ

2.4.1. Tính bảo vệ của đáp ứng miễn dịch

Đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với kháng nguyên ung thư cũng như đối với các kháng nguyên lạ khác là đáp ứng mang tính chất bảo vệ cơ thể, nhằm loại trừ kháng nguyên đó ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, trong ung thư có trường hợp kháng thể kết hợp với kháng nguyên ung thư và phức hợp này bám tế bào NK, tế bào K (nhờ thụ thể dành cho Fc) lại phong bế hoạt động của các tế bào này. Vì vậy, kháng thể được tạo ra bởi đáp ứng miễn dịch không những không bảo vệ cơ thể mà còn tạo điều kiện cho khối u phát triển nhanh hơn (hiện tượng tạo thuận)

Mặt khác, tính bảo vệ của đáp ứng miễn dịch thường không thể ngăn được hoàn toàn sự phát triển của khối u. Có nhiều lý do giải thích đáp ứng miễn dịch không thể xóa bỏ các tế bào chuyển dạng bất thường

Đầu tiên là, nhiều khối u có những cơ chế đặc hiệu tránh né đáp ứng miễn dịch của túc chủ (sẽ đề cập phần sau)

Hai là, các tế bào khối u xuất phát từ các tế bào túc chủ và có nhiều điểm giống với tế bào bình thường. Vì vậy, nhiều khối u có khuynh hướng kích thích miễn dịch yếu. Những khối u có tính kích thích đáp ứng miễn dịch mạnh thường gồm các khối u do virus sinh ung thư vì những protein của virus là các kháng nguyên lạ so với túc chủ. Có nhiều khối u tự phát gây ra đáp ứng miễn dịch yếu thậm chí không thể phát hiện ra được. Điều này có thể là do khối u phát triển có những đột biến mà làm giảm đi tính kích thích đáp ứng miễn dịch mạnh của các khối u này. Do đó, tầm quan trọng của giám sát miễn dịch và đáp ứng miễn dịch ung thư thay đổi theo từng loại ung thư.

Ba là, sự phát triển nhanh và lan rộng của khối u có thể làm lấn át khả năng của hệ miễn dịch để kiểm soát khối u một cách hiệu quả. Cho thấy các tế bào ác tính cần phải bị nhỏ tận gốc là điều cần thiết.

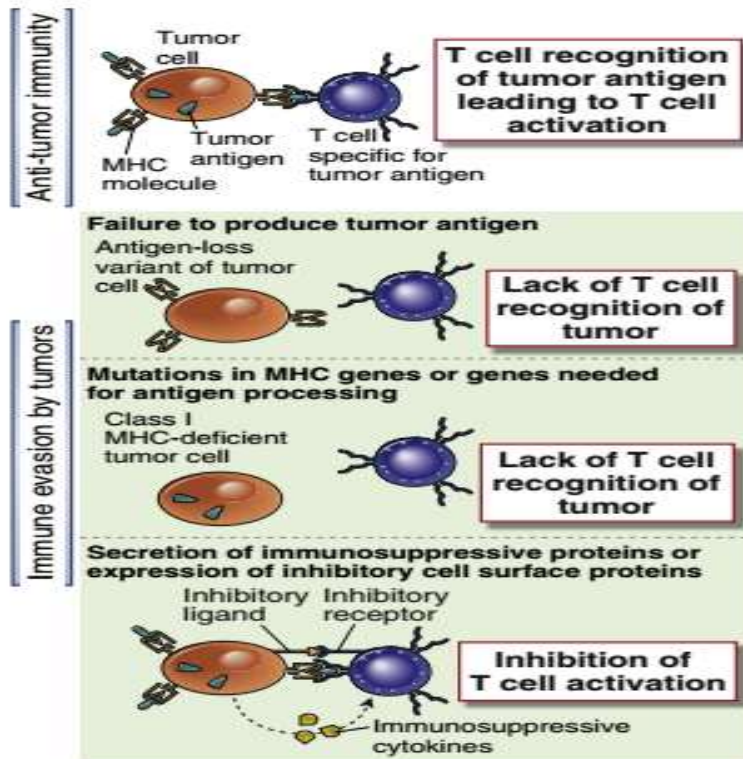
2.4.2. Hoạt động né tránh của mô ung thư

Nhiều loại khối u phát triển nhiều cơ chế giúp chúng né tránh được các đáp ứng miễn dịch chống u (hình 5) Các cơ chế này được chia thành 2 nhóm: do bản thân tế bào u và do thông qua các tế bào khác. Việc tìm hiểu về các cơ chế né tránh của khối u rất quan trọng để giúp tạo ra những phương thức mới làm ngăn ngừa sự né tránh miễn dịch để làm tăng tính sinh kháng nguyên của khối u và tối ưu hóa các đáp ứng miễn dịch của túc chủ mang ung thư.

2.4.2.1. Trốn thoát sự nhận diện miễn dịch bằng cách mất sự biểu lộ kháng nguyên

- Các đáp ứng miễn dịch đối với các tế bào u tạo ra các áp lực chọn lọc mà kết quả là các tế bào u biến đổi với kiểu giảm tính sinh kháng nguyên sống sót và phát triển nhanh chóng, quá trình này gọi là chỉnh sửa miễn dịch của khối u (tumor immunoediting).

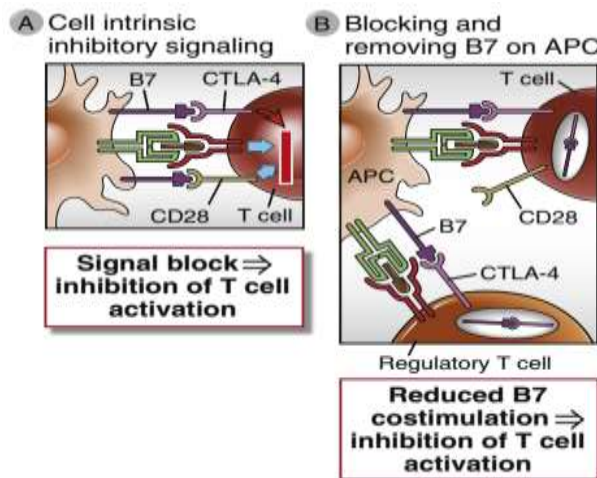
- Bên cạnh đó, sự giảm biểu lộ MHC I của tế bào u giúp chúng không bị nhận diện bởi lympho T_cCD8⁺.



Hình 7. Tóm tắt một số cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của khối u

2.4.2.2. Ức chế chủ động đáp ứng miễn dịch

- Các khối u có thể thực hiện các cơ chế ức chế mà kìm nén các đáp ứng miễn dịch. Chẳng hạn, thông qua 2 con đường tín hiệu ức chế hoạt động tế bào T như CTLA-4 và PD-1



Hình 8. Sự ức chế và hoạt hóa tế bào T liên quan đến CTLA-4 và B7

Các tế bào u biểu lộ nồng độ thấp yếu tố B7 – là protein gắn kết với CTLA-4 (hình 6). CTLA-4 là một protein thụ thể thuộc họ CD28 trên tế bào T có con đường tín hiệu tạo ra sự ức chế hoạt động tế bào T được thấy trong quá trình dung thứ tế bào T. Tuy các tế bào u biểu lộ yếu tố B7 nồng độ thấp nhưng ở nồng độ này cũng đủ để tạo ra ái lực cao với thụ thể CTLA-4, dẫn đến ức chế tế bào T trong đáp ứng miễn dịch chống u khiến tế bào u né tránh được đáp ứng miễn dịch.

PD-1 là protein thụ thể trên tế bào T có liên quan đến sự ức chế hoạt động của nó. PD-L1 là protein biểu lộ nhiều trên các tế bào u, là chất gắn kết với thụ thể PD-1.

- Các tế bào u tiết ra các chất làm ức chế đáp ứng miễn dịch chống u. Chẳng hạn, nhiều khối u tiết ra TGF- β gây ức chế sự tăng sinh và hiệu ứng chức năng của các lympho và đại thực bào.

- Sự có mặt của tế bào T điều hòa ($T_{reg} = T_{regulator}$) ức chế đáp ứng của tế bào T đối với u. Bằng chứng trên nhiều mô hình ung thư trên chuột và ở những bệnh nhân ung thư, có sự hiện diện rất nhiều các lympho T_{reg} thâm nhập trong khối u.

- Vai trò của các đại thực bào liên quan đến u có thể thúc đẩy sự phát triển và sự né tránh của khối u bằng cách thay đổi vi môi trường và ức chế các đáp ứng của tế bào T. Đó là những đại thực bào với kiểu hình M2, chúng tiết ra các cytokin như IL-10, prostaglandin E2 làm suy yếu hoạt động và các chức năng hiệu ứng của lympho T. Đồng thời, lại tiết ra các yếu tố phát triển như TGF- β , VEGF giúp cho sự tăng sinh mạch máu và thúc đẩy sự phát triển của khối u.

- Các tế bào ức chế dòng tủy (MDSCs – myeloid-derived suppressor cells) là những tế bào tiền thân dòng tủy chưa trưởng thành được chiêu mộ tập trung từ tủy xương đến các hạch lympho, hoặc trong máu, hoặc đến khối u và ức chế các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi chống u.

MDSCs là tập hợp của các tế bào tiền thân khác nhau của tế bào tua, tế bào đa nhân trung tính và của tế bào đơn nhân. Sự chiêu mộ chúng là do đáp ứng hóa hướng động với các yếu tố như IL-6, VEGF, mảnh bổ thể C5a, prostaglandin E2. Các tế bào này có thể tiết IL-10 gây ức chế đáp ứng của các tế bào miễn dịch bẩm sinh. Hoặc ức chế trực tiếp và gián tiếp sự tăng sinh và biệt hóa tế bào lympho T thông qua tiết các chất có gốc oxid hóa tự do như peroxinitrit, indolamin 2,3-dioxygenase (là chất làm giáng hóa tryptophan – acid amin

cần cho sự phát triển của tế bào T), hoặc làm tăng sinh các tế bào T_{reg} chuyển đổi $T_H CD4^+$ theo hướng T_H2 nhiều thay vì là theo hướng T_H1 . Sự thay đổi về vai trò của quần thể $T_H CD4$ dẫn đến thay đổi hướng đáp ứng miễn dịch chống u không có hiệu quả.

2.4.2.3. Một số cơ chế “né tránh” khác

- Cơ chế dung nạp kháng nguyên: một số kháng nguyên ung thư gặp lúc mới sinh hoặc tế bào ung thư trình diện các kháng nguyên dạng dung nạp (kháng nguyên liều cao hoặc không có các đồng yếu tố thích hợp) cho hệ thống miễn dịch, làm hệ thống miễn dịch không coi các kháng nguyên đó là lạ nên không kích thích gây đáp ứng miễn dịch [5]

- Hiện tượng “lén qua”: với một lượng kháng nguyên quá ít làm cơ thể không thể nhận diện được, không đủ kích thích hệ miễn dịch. Nhưng sau một thời gian, các tế bào ung thư âm thầm phát triển, khi hệ thống miễn dịch nhận diện được thì khối u đã phát triển quá lớn.

- Tạo các “màng che kháng nguyên”: các tế bào ung thư bộc lộ các phân tử glycolyx gồm có acid sialic và mucopolysaccharid tạo ra màng che làm hệ thống miễn dịch không nhận diện được. Một số ung thư lẩn tránh bằng cách kích hoạt hệ thống đông máu nên chúng tự khoác cho mình 1 cái “kén fibrin”

3. ỨNG DỤNG MIỄN DỊCH HỌC TRONG UNG THƯ HỌC

3.1. Trong chẩn đoán ung thư

Các nhà nghiên cứu đã dùng các kỹ thuật khác nhau để xác định kháng nguyên trên bề mặt tế bào ung thư bằng các kháng thể đặc hiệu có trong huyết thanh của bệnh nhân hoặc súc vật thí nghiệm đã có miễn dịch với loại ung thư đó. Kháng thể kháng kháng thể đặc hiệu được đánh dấu bằng huỳnh quang, đồng vị phóng xạ hoặc enzym. Ví dụ: dùng kháng thể đánh dấu huỳnh quang để phát hiện IgA trong huyết thanh người bị ung thư vòm họng, yếu tố chống VCA (viral capsid antigen), EA (early antigen) và EBNA (Epstein Barr Nuclear antigen) ở các dòng tế bào bắt tử do nhiễm vi rút Epstein Barr. Gần đây, người ta dùng kháng thể đơn dòng để xác định loại tế bào ở các giai đoạn biệt hóa khác nhau của leucose, lymphoma, xác định các dấu ấn đặc biệt trong từng mô ung thư như kháng thể chống phân tử MHC của TCD4, CD3 của TCD8,... Trên In vivo, người ta sử dụng kháng thể đặc hiệu có gắn đồng vị phóng xạ tiêm vào cơ thể, kháng thể này sẽ đến tập trung tại nơi có kháng nguyên đặc hiệu. Theo dõi vị trí tập trung của phóng xạ có thể xác định được mô ung thư. Bên cạnh đó, việc xét nghiệm các kháng nguyên ung thư phôi thai như AFP

(Alphafetoprotein), CEA (carcino embryonic antigen) cũng góp phần giúp chẩn đoán một số bệnh lý ung thư liên quan.

3.2. Trong điều trị và dự phòng ung thư

3.2.1. Cơ chế của liệu pháp miễn dịch trong ung thư [11]

- Kích thích các đáp ứng chống lại ung thư bằng cách tăng số lượng các tế bào miễn dịch hoặc tăng sản xuất các yếu tố trung gian ly giải khối u.

- Giảm cơ chế gây kìm hãm các đáp ứng miễn dịch

- Thay đổi tế bào khối u để tăng khả năng miễn nhiễm và làm cho chúng nhạy cảm hơn với các đáp ứng miễn dịch

- Tăng kích thích chức năng tủy xương sản xuất các tế bào miễn dịch với GM-CSF.

3.2.2. Một số liệu pháp miễn dịch chống ung thư đang được áp dụng trong lâm sàng hiện nay [1][8][9]

- Liệu pháp kháng thể: Kháng thể đơn dòng Rituximab trong điều trị U Lympho Non Hodgkin. Đây là kháng thể đầu tiên được FDA chấp nhận trong các thử nghiệm lâm sàng. Kháng thể Rituximab gắn đặc hiệu vào kháng nguyên CD20 trên màng tế bào lympho B và khởi đầu quá trình miễn dịch gián tiếp làm tiêu tế bào lympho B. Cơ chế tiêu tế bào có thể bao gồm độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), và gây chết tế bào tự nhiên. Sau cùng, các nghiên cứu trên in vitro đã chứng minh rằng rituximab làm các dòng u limphô tế bào B ở người kháng thuốc nhạy cảm hơn với tác động độc tế bào của một vài thuốc hoá trị.

- Liệu pháp Cytokin: người ta sử dụng các cytokin để trị liệu ung thư vì căn cứ vào khả năng của chúng làm tăng một hoặc nhiều thành phần chức năng miễn dịch của tế bào. Một số ví dụ cụ thể: IL2 là glycoprotein có khả năng hoạt hóa tế bào NK và/hoặc các tế bào lympho T và biệt hóa tế bào LAK. TNF được dùng để trị các ung thư nguyên phát. IFN α có tác dụng chống tăng sinh tế bào ung thư trên in vitro, làm tăng khả năng ly giải tế bào ung thư của NK và tăng bậc lộ MHC lớp 1 ở nhiều loại tế bào khác nhau. Các yếu tố phát triển kích thích tạo máu (GM-CSF, G-CSF) làm tăng miễn dịch chống ung thư, rút ngắn thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính sau hóa trị liệu hoặc sau ghép tủy xương tự thân vì chúng có tác dụng kích thích trưởng thành bạch cầu hạt.

- Liệu pháp miễn dịch trị liệu vay mượn: là phương pháp truyền các tế bào miễn dịch nuôi cấy được trong phòng thí nghiệm có tác dụng chống ung thư cho vật chủ bị ung thư đó. Ví dụ người ta nuôi cấy tế bào lympho được phân lập từ máu bệnh nhân bị ung thư bạch cầu trong môi trường có IL2 đậm độ cao, sau 3-5 ngày sẽ thu được tế bào LAK, sau đó tiêm tế bào LAK này cho bệnh nhân, tế bào LAK này có khả năng làm tan tế bào ung thư mà không làm tan các tế bào thường.

- Vaccin trị liệu ung thư: vaccin điều trị ung thư được sử dụng để điều trị ung thư đã phát triển. Chúng được chỉ định để trì hoãn hoặc ngừng phát triển tế bào ung thư, làm khối u co lại, để ngăn ngừa ung thư tái phát hoặc để loại bỏ tế bào ung thư mà không được điều trị triệt để bằng các hình thức điều trị khác.

Các vaccin điều trị ung thư hoạt động bằng cách kích hoạt các tế bào T gây độc nhận biết và loại bỏ các loại ung thư hoặc bằng cách tạo ra các kháng thể gắn kết với các phân tử trên bề mặt các tế bào ung thư. Hiện tại, liệu pháp này đã được chấp nhận điều trị tại một số nước Âu, Mỹ. Vào tháng 4 năm 2010, FDA đã phê chuẩn vắc xin điều trị ung thư đầu tiên. Vắc xin này, sipuleucel-T (Provenge®), được chấp thuận sử dụng ở một số nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt di căn. Nó sử dụng để kích thích phản ứng miễn dịch với phosphatase tuyến tiền liệt (PAP), một kháng nguyên được tìm thấy trên hầu hết các tế bào ung thư tiền liệt tuyến. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sipuleucel-T làm tăng sự sống còn của nam giới với một loại ung thư tiền liệt tuyến khoảng 4 tháng [9]

Vào tháng 10 năm 2015, FDA đã chấp thuận phương pháp điều trị vi rút ly giải khối u đầu tiên, Talimogene laherparepvec (T-VEC, hoặc Imlygic®) để điều trị một số bệnh nhân u hắc tố di căn không thể phẫu thuật. Ngoài việc lây nhiễm và ly giải các tế bào ung thư khi tiêm trực tiếp vào các khối u hắc tố, T-VEC còn gây ra đáp ứng ở những tổn thương không tiêm, điều này chứng tỏ nó gây ra phản ứng miễn dịch kháng thể tương tự như các vắc xin chống lại bệnh ung thư khác [9]

Ngày nay, cùng với sự phát triển của ngành sinh học phân tử và miễn dịch học, mối quan hệ giữa đáp ứng miễn dịch và ung thư ngày càng được hiểu biết rõ hơn. Qua đó, bên cạnh các phương pháp điều trị ung thư cổ điển như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, y học hiện đại đã áp dụng thêm các liệu pháp điều trị mới, đánh trúng bản chất của nguyên nhân sinh ung thư góp phần mở ra một cơ hội mới cho các bệnh nhân ung thư trên toàn thế giới.

KẾT LUẬN

Hiện tại, ung thư vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, với tỷ lệ mới mắc ngày càng gia tăng tại các nước đang phát triển. Về mặt lý luận, miễn dịch học và ung thư có mối liên hệ qua lại rất chặt chẽ, bằng các công trình nghiên cứu và mô hình thực nghiệm đã chứng minh các đáp ứng miễn dịch của cơ thể có tính chất bảo vệ cơ thể chống lại các tế bào ung thư. Việc nắm vững các đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với ung thư sẽ là cơ sở căn bản cho việc áp dụng các liệu pháp điều trị có hiệu quả, trong đó liệu pháp miễn dịch đang là một hướng đi mới. Năm 2013, Tạp chí Science của Mỹ - Tạp chí khoa học nổi tiếng thế giới đã đánh giá: Điều trị ung thư bằng tăng cường miễn dịch tự thân là công nghệ đột phá trong điều trị bệnh ung thư của thế giới. Tại Việt Nam, một số trung tâm lớn đã triển khai tách chiết, nuôi cấy các tế bào miễn dịch ở một số bệnh nhân ung thư và bước đầu đã cho kết quả rất khả quan. Trong tương lai, việc sử dụng các kháng thể đơn dòng như một phương tiện vận chuyển các thuốc, chất phóng xạ, hóa chất,... đến đúng vị trí khối u sẽ ngày càng phát triển, bằng phương pháp này sẽ giảm bớt được lượng thuốc và ít hoặc không ảnh hưởng đến các mô lân cận. Như vậy, bên cạnh ngành sinh học phân tử ứng dụng liệu pháp gen trong điều trị ung thư, miễn dịch học cũng không ngừng phát triển góp phần mở ra cơ hội sống cho các bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Phan Thị Thu Anh (2008), *Miễn dịch và ung thư*, NXB Trường Đại học Y Hà Nội, trang 174-191
2. Trần Thị Minh Diễm (2003), *Sinh lý bệnh rối loạn phát triển tổ chức - Bài giảng sinh lý bệnh học* - Đại học Y khoa Huế, trang 101-105.
3. Nguyễn Bá Đức (2011), *Bài giảng ung thư học*-Đại học Y Hà Nội, NXB Y học, trang 9-13.
4. Đỗ Trung Phần (2003), *Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu*, NXB Y học, trang 153-158.

TIẾNG ANH

5. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai (2015), *Cellular and molecular immunology* 8th edition, Saunders-Elsevier, pp. 383 – 390.
6. Brian O Sullivan (2015), *UICC Manual of Clinical Oncology*, Wiley Blackwell, 9th Edition
7. Frank C Hay, Olwin M R Westwoot (2002), *Practical Immunogy*, Wiley Blackwell, 4th Edition
8. Fauci, Brauwald (2008), *Principles of Cancer Treatment, Harrison s Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, chapter 81
9. National Cancer Institute, Cancer Vaccin, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet>
10. O.J. Finn (2012), *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*, Ann Oncol (2012) 23 (suppl_8): viii6-viii9.
11. Peter Wood (2006) *Understanding Immunology*, Publisher: Benjamin Cummings (2nd Edition)
12. Ronald B Herberman M.D (1990), *Tumor Immunology and its application to the Diagnosis of Cancer*, Annals of Clinical and Laboratory Science, Vol 4, No.5.