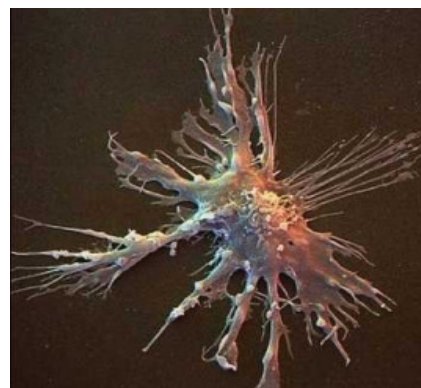


# Công nghệ tế bào tua - bước tiến mới trong điều trị bệnh ung thư

✧ H.M.

Việc điều trị bệnh ung thư (UT) bằng phương pháp xạ trị liều cao rồi cấy tế bào gốc để tái tạo hệ thống miễn dịch và máu cho bệnh nhân có nhiều kết quả khả quan. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là xạ trị liều cao có khả năng tiêu diệt cả tế bào lành tính khác. Làm thế nào để triệt tiêu được tế bào UT mà không làm hại đến các tế bào xung quanh? Giải pháp ít ai ngờ, lại nằm trong chính cơ thể con người - Tế bào tua.



Tế bào tua. Nguồn: realscience.us

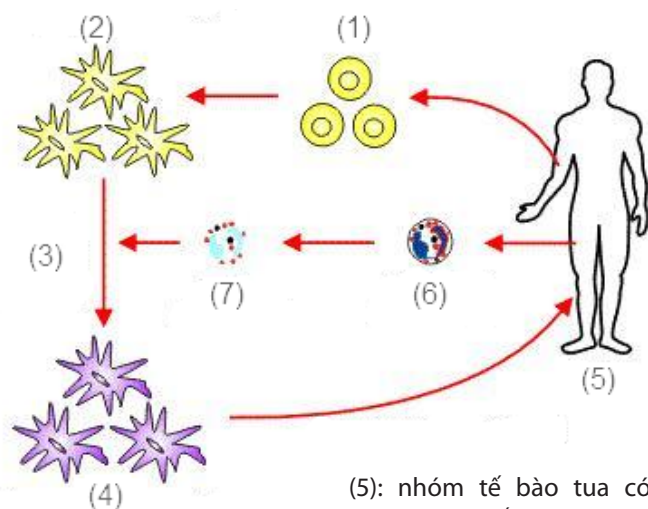
## Tế bào tua là gì

Tế bào tua (Dendritic cells) là tế bào mang kháng nguyên cho các tế bào lympho, có vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch của động vật có vú, kể cả người. Chỉ các tế bào tua mới có khả năng kích thích hình thành phản ứng miễn dịch ở tế bào lympho T trong trạng thái không hoạt động. Tế bào tua cũng đóng góp vào các chức năng của các tế bào lympho B và giúp duy trì bộ nhớ miễn dịch của các tế bào này. Tế bào tua sản xuất cytokine và các yếu tố khác thúc đẩy

hoạt hóa tế bào lympho B. Sau khi cơ thể có đáp ứng kháng thể đầu tiên, các tế bào tua dường như đóng góp vào "bộ nhớ" tế bào lympho B bằng cách hình thành nhiều phức hợp kháng thể - kháng nguyên. Nhờ đó, cơ thể có thể phản ứng nhanh trong trường hợp bị bệnh tương tự trong tương lai. Điều này cũng cho phép hệ thống miễn dịch "nhớ" lịch sử miễn dịch của căn bệnh đã bị nhiễm trước đây. Nhờ đó, các tế bào lympho B có thể cung cấp lâu dài nguồn kháng thể cho chính nó và cho các tế bào T.

Tế bào tua còn được tìm thấy trong các mô có tiếp xúc với môi trường bên ngoài như trên da (tế bào Langerhans) và trong mũi, phổi, dạ dày và ruột. Tế bào tua có thể tìm thấy ở nhiều cơ quan của các loài động vật, bao gồm cả trong máu người. Sau khi kích hoạt, tế bào tua di chuyển đến các mô bạch huyết để tương tác với các tế bào T và tế bào lympho B và giúp hình thành các phản ứng miễn dịch. Khi phát triển, tế bào tua hình thành các nhánh gọi là "tua", đó là lý do tại sao các tế bào này được đặt tên là tế bào tua. Nhờ cơ chế kích hoạt hệ miễn dịch, tế bào tua bên cạnh khả năng giúp các tế bào của hệ miễn dịch "tìm, diệt" tế bào UT ác tính, thì tế bào tua còn có khả năng kích thích tạo ra hệ thống miễn dịch cho người bệnh, nhằm ngăn chặn nguy cơ tái phát và di căn của tế bào ác tính trên cơ thể.

## Phương pháp trị liệu DC ngoại vi



- (1): tế bào tua được lấy từ máu bệnh nhân
- (2): tế bào tua chưa trưởng thành
- (3): các yếu tố tăng sinh được thêm vào
- (4) tế bào tua trưởng thành

- (5): nhóm tế bào tua có hoạt tính chống UT được truyền trở lại cho bệnh nhân
- (6): tách tế bào UT từ bệnh nhân
- (7): chiết xuất kháng nguyên cũng từ ung bướu của người bệnh

Nguồn: Cell Culture Technology Group, Research Centre, Germany

## Sử dụng tế bào tua trong điều trị UT

Theo TS. Nguyễn Đức Thái - Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và Ứng dụng Tế bào gốc (Đại học Khoa học Tự nhiên TP.HCM), về trị liệu, phương pháp ngoại vi (ex-vivo) và phương pháp nội vi (in-vivo) đang được sử dụng để điều trị bệnh bằng tế bào tua. Với phương pháp ngoại vi, tế bào tua từ máu bệnh nhân được nuôi cấy và cho tiếp cận với kháng nguyên. Các tế bào tua sẽ được tăng sinh, sau đó là kích hoạt để tạo thành nhóm tế bào tua có hoạt tính chống UT, được truyền trở lại cho bệnh nhân để gây hiệu ứng miễn dịch trị liệu.

Về phương pháp nội vi (in-vivo), tế bào tua sẽ không được lấy ra ngoài cơ thể để nuôi cấy thành tế bào tua trị UT, mà dùng các kháng thể chuyên biệt của tế bào tua mang kháng nguyên ung bướu để truyền thẳng cho bệnh nhân. Cả hai phương pháp đều đưa đến kết quả là khối u bị giảm kích thước và khả năng miễn dịch của bệnh nhân được tăng lên.

Mặt khác để tạo ra kháng nguyên UT cho tế bào tua, hiện nay các nhà khoa học sử dụng các phương pháp phổ biến sau:

- *Sử dụng vắc-xin có nguồn gốc từ kháng nguyên nhân tạo:* liệu pháp này sử dụng các kháng nguyên nhân tạo như WT-1 peptide. Bằng cách này, có thể tạo ra thuốc mà không cần phẫu thuật cắt bỏ tế bào UT từ cơ thể bệnh nhân. Tuy nhiên, phương pháp này yêu cầu kết hợp với kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA).
- *Sử dụng vắc-xin có nguồn gốc từ các tế bào UT của bệnh nhân:* vắc-xin được sử dụng trong liệu pháp này được sản xuất thông qua chiết xuất kháng nguyên từ các tế bào trong cơ thể bệnh nhân. Như vậy, việc điều trị được thiết kế riêng cho từng bệnh nhân cụ thể.
- *Điều trị tại chỗ:* thuốc chủng ngừa tế bào tua được tiêm trực tiếp vào khu vực UT.

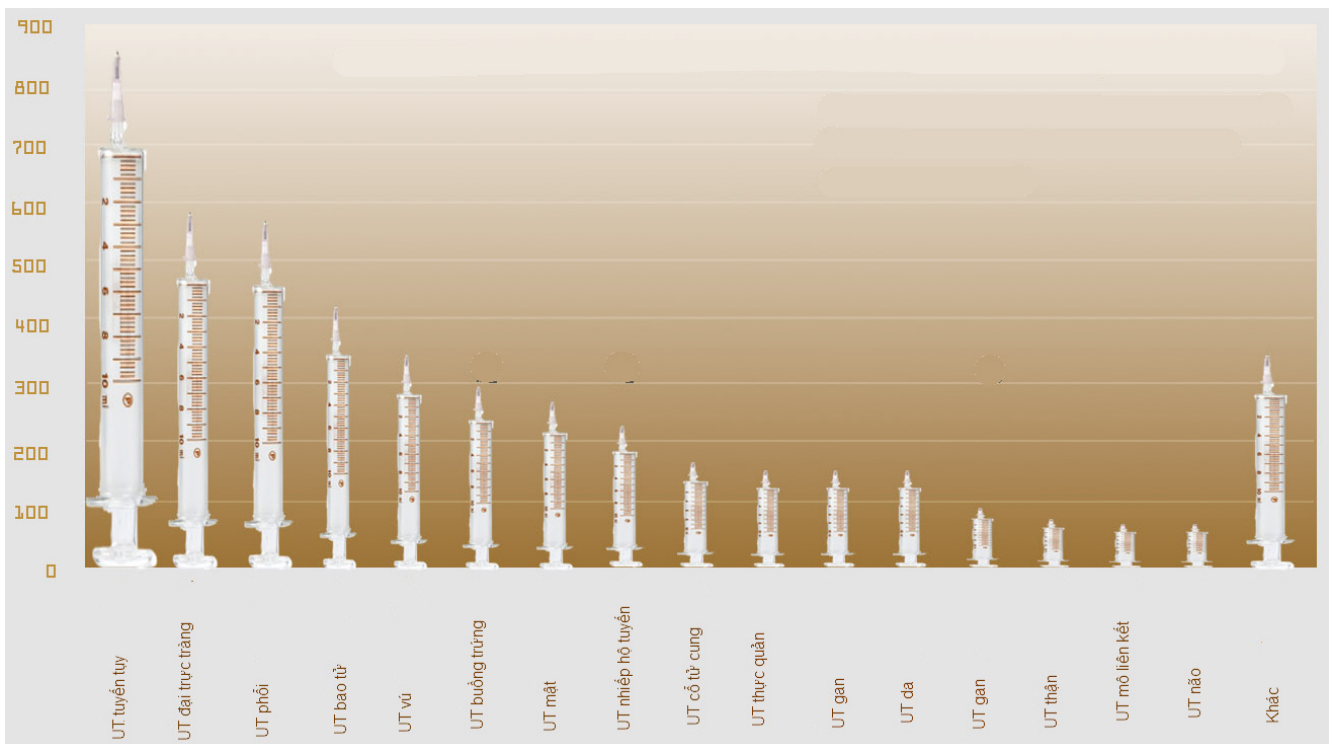
Trong thử nghiệm ở mô hình súc vật, tế bào tua có khả năng tạo miễn dịch cao đối với các khối u và ứng dụng trị liệu tế bào tua cho các bệnh nhân ung bướu đã mang lại những kết quả tốt đẹp. Hiện nay đã có nhiều

thử nghiệm lâm sàng có sử dụng liệu pháp tế bào tua trong điều trị các bệnh UT như tiền liệt tuyến, buồng trứng, u nguyên bào xốp, u ác tính, UT hạch, và UT biểu mô tế bào thận.... Trong thực hành, trị liệu tế bào tua có độ an toàn cao so với các trị liệu UT khác, vì các trị liệu như hóa trị và xạ trị thường gây những phản ứng phụ nguy hại. Liệu pháp này còn có thể góp phần điều trị các căn bệnh UT không thể phẫu thuật khối u như UT tủy, não... Nhờ các công dụng chữa bệnh của tế bào tua mà liệu pháp sử dụng tế bào tua trong điều trị bệnh đã đoạt giải Nobel năm 2011.

### Nghiên cứu về tế bào tua trên thế giới

Tế bào tua đã được tìm thấy lần đầu tiên bởi Ralph Steinman vào năm 1973 tại Đại học Rockefeller. Vào thời điểm đó, Steinman và Zanvil A. Cohn đã nghiên cứu tế bào lá lách để tìm hiểu cơ chế phản ứng miễn dịch trong cơ quan lympho lớn của chuột. Họ biết rằng sự phát triển hệ miễn dịch ở lá lách của chuột cần cả hai tế bào lympho và "tế bào hỗ trợ". Các tế bào hỗ trợ lúc đó được cho là các đại thực bào. Tuy nhiên, Steinman và Cohn lại nhìn thấy các tế bào có hình dạng bất thường, giống như có "gai", Steinman đặt tên chúng là tế bào tua. Ông sau đó phát hiện ra rằng các tế bào tua có mặt tại tất cả các lympho bào và hầu hết các mô không phải lympho bào.

Vào năm 1979, Steinman đã tìm cách tăng mật độ các tế bào tua. Sau khi đủ số lượng các tế bào tua, ông tiến hành nghiên cứu chức năng của các tế bào này. Những



Số lượng của từng loại bệnh UT được chữa thành công trong 4.950 ca bệnh UT dưới sự hợp tác giữa công ty Tella và công ty Emergency Assistance Japan. **Nguồn:** emergency.co.jp

ngiên cứu cho thấy tế bào tua có vai trò kích thích mạnh trong chức năng miễn dịch. Do các tế bào tua phân bố ít hơn, phải cho đến những năm 1980, chúng mới được nhìn nhận như tế bào chuyên trình diện kháng nguyên. Đến năm 1992, Steinman, cùng với các đồng nghiệp ở châu Âu và Nhật Bản, đã phát triển phương pháp để tạo ra một số lượng lớn các tế bào tua. Nhờ đó, các nhà nghiên cứu có thể thực hiện rất nhiều nghiên cứu về tế bào tua, giúp khám phá nhiều khả năng kỳ diệu của tế bào này.

Từ khám phá đầu tiên cho tới nay, đã có gần 100.000 báo cáo khoa học về tế bào tua với những kết quả có ý nghĩa quan trọng về nghiên cứu và ứng dụng trị liệu. Với đà phát triển của ngành miễn dịch học, có rất nhiều nghiên cứu về ứng dụng tế bào tua trị liệu UT. Hiện nay, theo cơ sở dữ liệu về sáng chế (SC) của Google Patent có 1.480 SC liên quan đến tế bào tua. Năm 1993, giáo sư Ralph Steinman cùng Kayo Inaba, Gerold Schuler đã đăng ký sáng chế đầu tiên (WO 1993020185 A1) về tế bào tua có tên "Phương pháp in vitro gia tăng các tiền tế bào tua và sử dụng chúng để tạo hệ miễn dịch". Gần đây nhất là SC số CN 104277094 A công bố ngày 14/1/2015 mang tên "Tế bào tua hướng đến peptide đích và ứng dụng".

Cũng theo TS. Nguyễn Đức Thái, hiện đang có rất nhiều nghiên cứu nhằm cải tiến hiệu năng trị liệu tế bào tua như: cải tiến kỹ thuật tạo tế bào tua và tìm kiếm những chủng loại tế bào tua có đặc tính kích hoạt tế bào T và lympho B mạnh nhất; kết hợp với các loại cytokine và tá dược đặc hiệu để hỗ trợ tế bào tua trong chức năng kích hoạt hệ miễn dịch; nghiên cứu về tương tác của tế bào tua và tế bào T điều hòa,... đang đóng góp những dữ kiện quan trọng trong mục tiêu tối ưu hóa chức năng của tế bào tua, tránh các điều kiện khiến tế bào tua trở thành tế bào đối kháng có thể gây hiệu ứng tự nhiễm và đào thải trong cơ thể...

Ngoài ra, năm 2011 các nhà khoa học cũng đã phát triển của một loại vaccine trị UT từ tế bào tua gọi là



Giáo sư Ralph Steinman. Nguồn: emergency.co.jp

Provence (tên chung sipuleucel-T), được phát triển bởi một công ty công nghệ sinh học tại Seattle, dùng để kích hoạt hệ thống miễn dịch của cơ thể chống lại UT tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, giá của vaccine này rất đắt, khoảng 93.000 USD cho mỗi bệnh nhân.

### Nghiên cứu về tế bào tua tại Việt Nam

Chi phí điều trị bằng liệu pháp tế bào tua ở nước ngoài cao, nhưng tại Việt Nam, Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và Ứng dụng Tế bào gốc đã nghiên cứu sử dụng tế bào tua để điều trị UT, dự kiến chi phí cho việc điều trị chỉ mất khoảng 5.000 USD (khoảng hơn 100 triệu) đến 20.000 USD/quy trình (khoảng 400 triệu đồng). Liệu pháp này đã được tiến hành nghiên cứu thử nghiệm trên chuột mang UT vú. Kết quả cho thấy, khi không kết hợp với các phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, hóa trị hay xạ trị, việc ghép tế bào tua đã làm khối u vú của chuột giảm kích thước đến 87,5% so với khối u ban đầu. Năm 2015, đề tài này dự kiến sẽ được nghiệm thu và sau đó sẽ được triển khai giai đoạn tiếp theo để có thể điều trị lâm sàng, nhằm đem lại những hy vọng mới cho người bị UT.

Ngoài ra, cũng có khá nhiều nghiên cứu khác về tế bào tua đã được tiến hành tại Việt Nam, ví dụ như đề tài nghiên cứu "Nghiên cứu quy trình sản xuất tế bào tua (dendritic cell-DC) trong trị liệu và bước đầu thử nghiệm trên động vật" do Viện Pasteur TP. HCM chủ trì và TS. Cao Thị Bảo Vân là chủ nhiệm đề tài năm 2011. Các đề tài KH&CN cấp Nhà nước tuyển chọn thực hiện trong năm 2011 cũng chú trọng đến công nghệ mới này như Nghiên cứu phân lập và sử dụng tế bào miễn dịch (tế bào tua) để tiêu diệt tế bào UT vú; Nghiên cứu đặc điểm dịch tế học, yếu tố nguy cơ, phương pháp chẩn đoán và điều trị UT da; Nghiên cứu thử nghiệm điều trị chuột bị UT vú bằng tế bào gốc UT vú và tế bào tua... Mặc dù công nghệ còn rất mới, nhưng các nhà khoa học Việt Nam đã có những kết quả nghiên cứu đáng ghi nhận trong lĩnh vực này. □



Nghiên cứu tại Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và Ứng dụng Tế bào gốc. Nguồn: ĐH Quốc gia TP.HCM