

## LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK ĐIỀU TRỊ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Tác giả:

Tiến sĩ – Bác sĩ Michael W. Trogisch,  
Chuyên gia nghiên cứu, phát triển và  
ứng dụng công nghệ tế bào gốc.

Lạc nội mạc tử cung là một bệnh phụ khoa thường gặp ở phụ nữ, ảnh hưởng đến sự biến đổi của nội tiết tố. Tỷ lệ mắc căn bệnh này lên đến khoảng 10% trên toàn thế giới, tương ứng với khoảng 200 triệu phụ nữ [1,2]. Bệnh xảy ra khi các tế bào niêm mạc tử cung được tìm thấy bên ngoài tử cung của người phụ nữ. Vị trí thường gặp của mô niêm mạc tử cung là vùng chậu (trong phúc mạc), buồng trứng và ống dẫn trứng, và trực tràng. Mô nội mạc tử cung thường bao gồm các tế bào mô đệm nội mạc tử cung, tế bào biểu mô nội mạc tử cung, hồng cầu và đại thực bào có chứa hemosiderin. Khi phụ nữ mắc bệnh này làm ảnh hưởng lớn tới chất lượng cuộc sống và gia đình đặc biệt là tâm lý. Do đó, cần phải có những liệu pháp giúp cải thiện vấn đề này. Liệu pháp tế bào NK đang nổi lên như tia hi vọng cho những phụ nữ mắc bệnh lạc nội mạc tử cung.

### Khái quát về căn bệnh lạc nội mạc tử cung (Endometriosis)

Lạc nội mạc tử cung gây ra viêm vùng chậu và biểu hiện phổ biến nhất là đau bụng kinh, đau vùng chậu mãn tính, đau khi đi tiểu, rối loạn đại tiện, tiểu khó cũng như hiếm muộn và vô sinh [3,4,5]. Các phương pháp điều trị hiện tại bao gồm thuốc giảm đau hoặc điều hòa nội tiết tố hoặc phẫu thuật [1,2,6]. Lạc nội mạc tử cung gây ra sự suy nhược cơ thể nghiêm trọng ở phụ nữ nhưng hiện nay vẫn chưa có phương pháp đặc hiệu cho căn bệnh này.

Lạc nội mạc tử cung là một bệnh phức tạp bắt nguồn từ nhiều yếu tố như di truyền, miễn dịch và môi trường sống và vẫn chưa được xác định rõ [1,7]. Nguồn gốc và cơ chế phát triển của tổn thương lạc nội mạc tử cung vẫn còn là một vấn đề gây tranh cãi [7,8]. Một trong những nguyên nhân tạo ra các mô trong nội mạc tử cung được cho là do các tế bào nội mạc

tử cung bị tróc ra trong thời kỳ kinh nguyệt và chảy ngược vào phúc mạc qua ống dẫn trứng [9].

### Sự thay đổi mức độ hoạt động của tế bào NK ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung

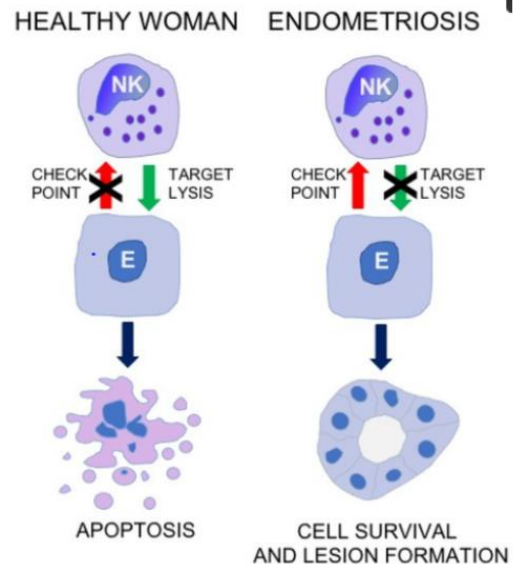
Căn bệnh này biểu hiện qua các phản ứng miễn dịch và các hoạt động tế bào bất thường bao gồm nhiễm khuẩn phúc mạc, kích hoạt đại thực bào (macrophage), rối loạn hoạt động của tế bào lympho và tế bào NK (tế bào giết tự nhiên) cùng với sự rối loạn điều hòa cytokine [10-12]

Sự rối loạn hoạt động tế bào NK cụ thể là ức chế hoạt động cũng như giảm tỉ lệ sống của tế bào NK. Sự phát triển và hình thành mô nội mạc tử cung có mối liên hệ chặt chẽ với việc giảm hoạt động của tế bào NK [13-16]. Sự hoạt động của tế bào NK có mối liên hệ chặt chẽ với các phản ứng miễn dịch xảy ra trong cơ thể. Hoạt động của tế bào NK phụ thuộc vào các phân tử ở các điểm kiểm soát miễn dịch [17-19]. Các điểm kiểm soát miễn dịch này có vai trò báo hiệu sự xâm nhập của các tế bào lạ, chẳng hạn như tế bào ung thư.

Khi tế bào NK bị ức chế hoạt động, sẽ tạo điều kiện cho các tế bào nội mạc tử cung hình thành nên mô trong nội mạc tử cung. Hình 1 là minh họa so sánh vai trò của tế bào NK trong hệ thống miễn dịch, khi tế bào NK bị ức chế hoạt động, hệ thống miễn dịch mất cân bằng, mô nội mạc tử cung sẽ hình thành.

Sự ức chế hoạt động và giảm tỉ lệ sống của tế bào NK ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung lần đầu tiên được báo cáo bởi Oosterlynck và cộng sự. Họ sử dụng tế bào K562 (là một dòng tế bào bạch cầu nhạy cảm với tế bào NK), để đo mức độ hoạt động của NK ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung và so sánh mức độ này ở người không mắc bệnh [20]. Kết quả được đưa ra rằng mức độ hoạt động của tế bào NK đối với tế bào K562 ở phụ nữ mắc bệnh lạc nội mạc tử cung là thấp hơn đáng kể cả trong máu ngoại vi và dịch màng bụng.

Tỉ lệ CD56+ và CD16+ trong máu ngoại vi, hai loại marker đặc trưng cho sự biểu hiện tế bào NK, cũng giảm đáng kể ở người mắc bệnh [21]. Một nghiên cứu gần đây về liệu pháp tế bào NK tự thân ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung đã được tiến hành tại Bệnh viện Nhân dân Thẩm Quyển, Trung Quốc.



Hình 1. Hoạt động của tế bào NK khi hoạt động bình thường và khi bị ức chế gây ra hình thành mô nội mạc tử cung

Nghiên cứu này đang thử nghiệm giai đoạn 1 trên 60 phụ nữ được chẩn đoán mắc bệnh lạc nội mạc tử cung giai đoạn III-IV. Một nửa số người tham gia sẽ được điều trị theo phương pháp tiêu chuẩn với chất chủ vận hormone giải phóng gonadotrophin kết hợp với liệu pháp bổ sung thuốc tây y, trong khi nửa còn lại sẽ nhận liệu pháp tương tự kết hợp với liệu pháp tế bào NK tự thân.

Các chỉ số sẽ được đánh giá để so sánh hiệu quả của hai loại điều trị, bao gồm các tác dụng phụ xuất hiện trong điều trị, nồng độ hormone nội tiết, mức độ đau và tỷ lệ mang thai. Hiện kết quả cho thấy liệu pháp NK đem lại hiệu quả tích cực cho bệnh nhân. Mã số của thử nghiệm lâm sàng là NCT03948828. Nghiên cứu cho thấy hoạt động của tế bào NK quyết định khả năng miễn dịch của phụ nữ trong việc loại bỏ các tổn thương nội mạc tử cung.

Việc ức chế hoạt động của tế bào NK có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của lạc nội mạc tử cung, gây ra sự lẫn lộn, tăng sinh và sống sót của hệ miễn dịch tổn thương. Nghiên cứu chi tiết về vai trò của tế bào NK trong bệnh lạc nội mạc tử cung sẽ giúp phát triển các chiến lược điều trị mới để mang lại sự cải thiện về chất lượng cuộc sống cho người bệnh và giải quyết vấn đề vô sinh do lý do này. Tương lai có thể khám phá các thụ thể ức chế NK làm mục tiêu điều trị, chống lại sự biểu hiện quá mức của chúng trong bệnh lạc nội mạc tử cung.

Tế bào NK được coi như một hàng rào bảo vệ và cảnh báo khi có xâm lấn tế bào bất thường, khi mức độ hoạt động của tế bào NK giảm, các tế bào bị tích tụ ở tử cung sẽ tạo thành mô, gây ra sự đau đớn cho phụ nữ mắc bệnh này. Mức độ hoạt động và tỷ lệ sống của tế bào NK có thể dùng như một phương pháp chuẩn đoán bệnh lạc nội mạc tử cung ở phụ nữ. Nhiều nghiên cứu cần được thực hiện để đánh giá thêm về mối liên hệ giữa hoạt động của tế bào NK đối với việc hình thành mô nội mạc tử cung, gây ra căn bệnh lạc nội mạc tử cung.

#### Tài liệu tham khảo:

1. Ścieżyńska, A., Komorowski, M., Soszyńska, M., & Malejczyk, J. (2019). NK cells as potential targets for immunotherapy in endometriosis. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1468.
2. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Vigano, P. (2018). Endometriosis (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 4(1), 9.
3. Sinaii, N., Plumb, K., Cotton, L., Lambert, A., Kennedy, S., Zondervan, K., & Stratton, P. (2008). Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and sterility*, 89(3), 538-545.
4. Da Broi, M. G., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility.
5. Tomassetti, C., & D'Hooghe, T. (2018). Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 51, 25-33.
6. Parasar, P., Ozcan, P., & Terry, K. L. (2017). Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Current obstetrics and gynecology reports*, 6, 34-41.
7. Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V., & Martin, D. C. (2019). Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility*, 111(2), 327-340.
8. Baranov, V., Malysheva, O., & Yarmolinskaya, M. (2018). Pathogenomics of endometriosis development. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1852.
9. Sampson, J. A. (1927). Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 14, 422-469.
10. Gazvani, R., & Templeton, A. (2002). Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 123(2), 217-226.
11. Ulukus, M., & Arici, A. (2005). Immunology of endometriosis. *Minerva ginecologica*, 57(3), 237-248.
12. Symons, L. K., Miller, J. E., Kay, V. R., Marks, R. M., Liblik, K., Koti, M., & Tayade, C. (2018). The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends in molecular medicine*, 24(9), 748-762.
13. Matarese, G., De Placido, G., Nikas, Y., & Alviggi, C. (2003). Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?. *Trends in molecular medicine*, 9(5), 223-228.
14. Sikora, J., Mielczarek-Palacz, A., & Kondera-Anasz, Z. (2011). Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Current medicinal chemistry*, 18(2), 200-208.
15. Thiruchelvam, U., Wingfield, M., & O'Farrelly, C. (2015). Natural killer cells: key players in endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 74(4), 291-301.
16. Jeung, I., Cheon, K., & Kim, M. R. (2016). Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis. *BioMed research international*, 2016.
17. Chen, Z., Yang, Y., Liu, L. L., & Lundqvist, A. (2019). Strategies to augment natural killer (NK) cell activity against solid tumors. *Cancers*, 11(7), 1040.
18. Beldi-Ferchiou, A., & Caillat-Zucman, S. (2017). Control of NK cell activation by immune checkpoint molecules. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2129.
19. Sivori, S., Vacca, P., Del Zotto, G., Munari, E., Mingari, M. C., & Moretta, L. (2019). Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cellular & molecular immunology*, 16(5), 430-441.
20. Oosterlynck, D. J., Cornillie, F. J., Waer, M., Vandeputte, M., & Koninckx, P. R. (1991). Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and sterility*, 56(1), 45-51.