

VACCINE UNG THƯ LÀ GÌ? HIỆU QUẢ CỦA VACCINE UNG THƯ

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Vaccine được mô tả là một chất sinh học được thiết kế để bảo vệ con người khỏi bị nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc virus gây ra. Nó được cho là khuyến khích hệ thống miễn dịch của một người tạo ra các kháng thể tương tự như những gì sẽ được tạo ra nếu một người bị nhiễm bệnh. Quá trình tạo vaccine trước khi trải qua quá trình đánh giá, được cho là liên quan đến việc sử dụng một kháng nguyên hoặc chất gây miễn dịch mới được xác định trong quá trình nghiên cứu và phát triển nhằm tạo thành phần cho sản phẩm vaccine cuối cùng. Các kiến thức và hiểu biết về hệ thống miễn dịch và sự tương tác giữa vật chủ và mầm bệnh ngày càng hoàn thiện, nó giúp ổn định việc thiết kế vaccine một cách hợp lý. Nguyên tắc chung cho việc chế tạo vaccine là càng giống với dạng sinh vật gây bệnh thì phản ứng miễn dịch đối với vaccine càng tốt. Vaccine đang là bước tiến quan trọng trong việc phòng ngừa bệnh tật, giúp giảm thiểu gánh nặng cho xã hội đem lại cuộc sống tốt đẹp hơn cho cộng đồng. Vaccine ung thư cũng là một phần trong công cuộc phát triển ngành vaccine nhằm đem lại những lợi ích không chỉ phòng ngừa mà còn điều trị ung thư.

Vaccine ung thư là gì?

Vaccine là thuốc giúp cơ thể chống lại bệnh tật. **Chúng có thể “huấn luyện” hệ thống miễn dịch để tìm và tiêu diệt vi sinh vật và tế bào có hại** [1, 2]. Ngoài vaccin truyền thống chúng ta còn loại vaccin ung thư. Phương pháp tiếp cận vaccine ung thư khác với phương pháp tiếp cận vaccine truyền thống đối với bệnh truyền nhiễm nhằm mục đích tập trung vào việc loại bỏ bệnh đang hoạt động hơn là ngăn ngừa bệnh [3, 4].

Các loại vaccine và hợp chất đi cùng với chúng đã được nghiên cứu nhằm mục đích **kiểm soát gánh nặng ung thư ở bệnh nhân**, một trong số đó đã được chấp thuận sử dụng lâm sàng hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng. **Vaccine ung thư là một dạng liệu pháp miễn dịch có thể giúp “đào tạo” hệ thống miễn dịch về các tế bào ung thư “trông như thế nào” để hệ thống có thể nhận biết và loại bỏ chúng.**

Vaccine ung thư đã được khám phá trong hơn một thế kỷ, chúng mang lại nhiều hy vọng hơn so với vaccine chống lại các bệnh truyền nhiễm [5, 6]. Tuy nhiên, không giống như vaccine phòng bệnh truyền nhiễm, tập trung chủ yếu vào phòng bệnh, **vaccine ung thư tập trung chủ yếu vào điều trị bệnh.** Do đó, một tiêu chuẩn cao hơn nhiều để giải quyết vấn đề của vaccine ung thư do sự hiểu biết về bệnh ung thư đối với hệ thống miễn dịch trong cơ thể vẫn chưa được khám phá hết. Hơn nữa, những thách thức đối với vaccine ung thư cần giải quyết là hệ thống miễn dịch ở bệnh nhân thường bị tổn thương, bị ức chế hoặc lão hóa, không chỉ do khối u mà còn do tác hại của các liệu pháp trị liệu và tuổi cao của hầu hết bệnh nhân ung thư [7, 8].

Hai điểm khác biệt chung trong vaccine ung thư đã được nghiên cứu là những **vaccine nhắm vào các kháng nguyên khối u cụ thể thường là vaccine phân tử và những vaccine không phân biệt thường là vaccine tế bào** [9]. Các protein đặc hiệu của dòng tế bào có thể hữu ích để nhắm mục tiêu vì các kháng nguyên khối u đại diện cho “bản thân đã thay đổi”, nên việc tạo ra khả năng tự miễn dịch rất yếu. Do đó, vaccine ung thư đã được khám phá có thể tích hợp với sự trợ giúp của tế bào T nhiều hơn thông qua cơ chế trực tiếp hoặc gián tiếp. Đối với vaccine nhắm mục tiêu vào các phân tử cụ thể, một hiện tượng phức tạp của “lan truyền epitope” liên quan đến các phản ứng miễn dịch hiệu quả chống ung thư [10]. Tuy nhiên, những hiểu biết sâu về cơ chế vẫn là hạn chế trong công cuộc chế tạo vaccine ung thư.

Vaccine điều trị ung thư hoạt động như thế nào?

Ngoài hoạt động chống ung thư của hệ thống miễn dịch, các cơ chế trốn tránh miễn dịch như ức chế, và gây bất hoạt hệ thống miễn dịch trong cơ thể đã góp phần vào sự phát triển nhanh chóng của các khối u. Các cơ chế này bao gồm tránh sự giám sát miễn dịch, điều hòa giảm MHC lớp I, tăng cường các phân tử ức chế (CTLA-4, PD-1), và sản xuất các chất ức chế miễn dịch. Việc lựa chọn các chất hỗ trợ cho các chiến lược phát triển vaccine **không chỉ trực tiếp tăng cường khả năng miễn dịch chống khối u** mà còn chặn các trạm kiểm soát hoặc mạng lưới ức chế sẽ có khả năng loại bỏ khối u [11].

Một số kháng thể đơn dòng được nhắm mục tiêu là chất hỗ trợ tín hiệu chặn các phân tử ức chế trên tế bào T, gây cản trở tín hiệu do các phân tử kích thích, dẫn đến hoạt động và chức năng của tế bào T bị tổn hại. Phong tỏa PD-1, một con đường ức chế điểm kiểm soát khác đối với tế bào T cho thấy kết quả tương tự và kích thích kích hoạt tác nhân miễn dịch [12]. Những hạn chế với vaccine hỗ trợ đơn lẻ đang thúc đẩy các nhà điều tra ngày càng khám phá các loại vaccine hỗ trợ kết hợp. Điều này đặc biệt quan trọng vì các kháng nguyên ung thư thường có nguồn gốc tự kháng nguyên hoặc tự biến đổi, điều đó có nghĩa là **vaccine ung thư cũng được yêu cầu để khắc phục tình trạng dung nạp miễn dịch.** Hiện tại, một số sự kết hợp của các nhóm hợp chất hoặc các phân tử khác nhau đang được khám phá để mang lại hiệu quả mong muốn của vaccine.

Kháng nguyên, được tìm thấy trên bề mặt tế bào nếu được nhận biết là những chất mà cơ thể cho là có hại. Hệ thống miễn dịch tấn công các kháng nguyên và trong hầu hết các trường hợp, loại bỏ chúng. Điều này để lại cho hệ thống miễn dịch một “bộ nhớ” giúp nó chống lại các kháng nguyên đó trong tương lai. Vaccine điều trị ung thư giúp “huấn luyện” hệ thống miễn dịch tăng cường khả năng tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư.

Thông thường, các tế bào ung thư có một số phân tử gọi là kháng nguyên đặc hiệu ung thư trên bề mặt của chúng mà các tế bào khỏe mạnh không có. Khi một loại vaccine cung cấp các phân tử này cho một người, các phân tử này sẽ hoạt động như các kháng nguyên. Chúng ra lệnh cho hệ thống miễn dịch tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư có các phân tử này trên bề mặt của chúng [13].

Những thách thức của việc sử dụng vaccine ung thư trong điều trị

Tạo ra vaccine điều trị hiệu quả là một thách thức lớn vì: Tế bào ung thư ức chế hệ thống miễn dịch. Đây là cách ung thư có thể bắt đầu và phát triển. Các nhà nghiên cứu đang sử dụng thêm nhiều hợp chất kết hợp với vaccine để cố gắng khắc phục vấn đề này. Chất bổ trợ là một chất được thêm vào vaccine để cải thiện phản ứng miễn dịch của cơ thể. Các tế bào ung thư bắt đầu từ các tế bào khỏe mạnh của một người. Kết quả là, các tế bào ung thư có thể không "có vẻ" gây hại cho hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch có thể bỏ qua các tế bào thay vì tìm và chống lại chúng.

Các khối u ngày càng phát triển và to lên sẽ khó có thể loại bỏ nếu chỉ sử dụng vaccine. Đây là lý do tại sao các bác sĩ thường tiêm vaccine ung thư cùng với các phương pháp điều trị khác. Những người bị bệnh hoặc lớn tuổi hơn có thể có hệ thống miễn dịch yếu. Cơ thể của họ có thể không tạo ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ sau khi họ được tiêm phòng ngừa. Điều đó giới hạn hiệu quả của vaccine. Ngoài ra, một số phương pháp điều trị ung thư có thể làm suy yếu hệ thống miễn dịch của một người. Điều này giới hạn mức độ cơ thể có thể đáp ứng với vaccine. Vì những lý do này, một số nhà nghiên cứu cho rằng vaccine điều trị ung thư có thể hoạt động tốt hơn đối với các khối u nhỏ hơn hoặc ung thư ở giai đoạn đầu. Thông thường việc chế tạo vaccine điều trị ung thư có những thách thức lớn bao gồm:

- **Vấn đề ức chế miễn dịch:** Đầu tiên và quan trọng nhất, hệ thống miễn dịch của bệnh nhân ung thư hoạt động trong một môi trường khác về cơ bản với nhiều thách thức trong việc thúc đẩy phản ứng miễn dịch so với những người khỏe mạnh [14]. Ngoài sự phát triển khối u, hệ thống miễn dịch của bệnh nhân ung thư bị tổn hại cả bởi cơ chế đặc hiệu của liệu pháp và đặc hiệu của khối u. Các biện pháp can thiệp bằng bức xạ và hóa trị liệu thường nhắm vào các tế bào miễn dịch tự tái tạo trong quá trình tiêu diệt các tế bào ung thư đang phân chia nhanh chóng.

Ngoài ra, bản thân các khối u sử dụng nhiều cơ chế khác nhau để "lật đổ" và ức chế hệ thống miễn dịch.

- **Vấn đề kháng nguyên:** Không giống như mầm bệnh truyền nhiễm, các khối u không biểu hiện các kháng nguyên ngoại lai được xác định rõ ràng có thể dễ dàng được nhắm mục tiêu, mặc dù một số kháng nguyên mới hoặc kháng nguyên mới có thể phát sinh do đột biến đặc hiệu của khối u [15]. Nhắm mục tiêu các khối u đã thành lập bằng vaccine trị liệu là một thách thức lớn.
- **Phản ứng phụ:** Các tác dụng phụ có thể khác nhau tùy theo loại vaccine ung thư, và mục tiêu chính xác của vaccine đó là gì, và cũng có thể bị ảnh hưởng bởi vị trí và loại ung thư cũng như sức khỏe tổng thể của bệnh nhân. Các tác dụng phụ tiềm ẩn liên quan đến vaccine ung thư có thể là do phản ứng miễn dịch bị định hướng sai trong đó hệ thống miễn dịch nhắm vào các tế bào khỏe mạnh biểu hiện cùng các protein mục tiêu. Các tác dụng phụ thường gặp liên quan đến vaccine ung thư hiện đang được phê duyệt có thể bao gồm nhưng không giới hạn như: chán ăn, đau lưng, mệt mỏi/khó chịu, sốt, các triệu chứng giống cúm, nhức đầu, đau khớp, đau cơ, buồn nôn, và đau dây thần kinh [16].

Vaccine ung thư được FDA cấp phép

Có một vài loại vaccine ngăn ngừa ung thư được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận:

- Vaccine HPV, là loại vaccine tạo cho cơ thể khả năng đáp ứng miễn dịch chống lại sự xâm nhập và gây bệnh của virus Human Papilloma (HPV) ở người [17]. FDA đã phê duyệt vaccine HPV để ngăn ngừa: Ung thư cổ tử cung, âm đạo và âm hộ; Ung thư hậu môn; Mụn cóc sinh dục.
- Vaccine viêm gan B. Vaccine này bảo vệ chống lại virus viêm gan B (HBV) [17]. Virus này có thể gây ung thư gan.
- FDA đã phê duyệt sipuleucel-T (Provenge) cho những người bị ung thư tuyến tiền liệt di căn [18].

Tóm lại, một trong những trở ngại lớn đối với việc phát triển vaccine ung thư hiệu quả là nhắm mục tiêu vào các kháng nguyên khối u có thể biến đổi để trốn tránh phản ứng miễn dịch. Các phương pháp tiếp cận hỗ trợ kết hợp hiện đang được phát triển và sẽ được tối ưu hóa như một liệu pháp đầy hứa hẹn để tạo ra phản ứng chống khối u mạnh mẽ.

Đồng thời, các kỹ thuật mới trong dự đoán và giải trình tự các khối u riêng lẻ đang cho phép xác định hiệu quả các kháng nguyên cho các bệnh nhân cụ thể. Trong những năm tới, khả năng kết hợp giữa vaccine ung thư và những thành phần hỗ trợ được gắn vào sẽ kích thích miễn dịch mạnh **với việc xác định các mục tiêu kháng nguyên hiệu quả cho từng bệnh nhân** có thể tạo ra một cuộc cách mạng trong việc phát triển vaccine phòng và điều trị ung thư "được cá nhân hóa" hiệu quả hơn.

Tài liệu tham khảo:

1. King, A., *Vaccines beyond antibodies: Spurred by pandemic research, are T-cell vaccines moving closer to reality?* EMBO Rep, 2021. **22**(11): p. e54073.
2. Mallory, M.L., L.C. Lindesmith, and R.S. Baric, *Vaccination-induced herd immunity: Successes and challenges.* J Allergy Clin Immunol, 2018. **142**(1): p. 64-66.
3. Bolhassani, A., S. Safaiyan, and S. Rafati, *Improvement of different vaccine delivery systems for cancer therapy.* Mol Cancer, 2011. **10**: p. 3.
4. Peak, C.M., et al., *Prolonging herd immunity to cholera via vaccination: Accounting for human mobility and waning vaccine effects.* PLoS Negl Trop Dis, 2018. **12**(2): p. e0006257.
5. Banichereau, J. and K. Palucka, *Immunotherapy: Cancer vaccines on the move.* Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(1): p. 9-10.
6. Sabado, R.L. and N. Bhardwaj, *Cancer immunotherapy: dendritic-cell vaccines on the move.* Nature, 2015. **519**(7543): p. 300-1.
7. Li, X., et al., *Chitin, chitosan, and glycolated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine.* Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 387023.
8. Gilboa, E., *The promise of cancer vaccines.* Nat Rev Cancer, 2004. **4**(5): p. 401-11.
9. Coban, C., et al., *Molecular and cellular mechanisms of DNA vaccines.* Hum Vaccin, 2008. **4**(6): p. 453-6.
10. Pardoll, D., *Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention.* Semin Oncol, 2015. **42**(4): p. 523-38.
11. Phua, K.K., et al., *Intranasal mRNA nanoparticle vaccination induces prophylactic and therapeutic anti-tumor immunity.* J Control Release, 2015. **213**: p. e66-7.

12.Stecher, C., et al., *PD-1 Blockade Promotes Emerging Checkpoint Inhibitors in Enhancing T Cell Responses to Allogeneic Dendritic Cells*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 572.

13.Andersen, B.M. and J.R. Ohlfest, *Increasing the efficacy of tumor cell vaccines by enhancing cross priming*. Cancer Lett, 2012. **325**(2): p. 155-64.

14.Polak, M.E., et al., *Melanoma vaccines: The problems of local immunosuppression*. Hum Immunol, 2009. **70**(5): p. 331-9.

15.Bowen, W.S., et al., *Current challenges for cancer vaccine adjuvant development*. Expert Rev Vaccines, 2018. **17**(3): p. 207-215.

16.Bayas, J.M., L. Costas, and A. Munoz, *Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects*. Gynecol Oncol, 2008. **110**(3 Suppl 2): p. S11-4.

17.Griesenauer, R.H. and M.S. Kinch, *An overview of FDA-approved vaccines & their innovators*. Expert Rev Vaccines, 2017. **16**(12): p. 1253-1266.

18.Madan, R.A. and J.L. Gulley, *Sipuleucel-T: harbinger of a new age of therapeutics for prostate cancer*. Expert Rev Vaccines, 2011. **10**(2): p. 141-50.

The logo for BioMed Clinic & Lab features the text "BioMed" in a large, light blue, sans-serif font, with "Clinic & Lab" in a smaller, similar font below it. A green curved line starts under the "i" in "BioMed" and sweeps upwards and to the right, ending under the "B" in "BioMed".

BioMed
Clinic & Lab