

LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) là một loại ung thư máu hiếm gặp, xảy ra khi quá trình sản xuất các loại tế bào máu của cơ thể bị rối loạn. Các tế bào này không phát triển và phân chia đúng cách, dẫn đến sự biến đổi và tăng trưởng quá mức kiểm soát. Bệnh tiến triển nhanh, do đó việc phát hiện và điều trị sớm rất quan trọng. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, trong năm 2022 dự kiến sẽ có khoảng 20.000 người mới mắc AML và khoảng 11.500 người tử vong do căn bệnh này chỉ tính riêng ở Mỹ [1]. Đây là con số khá lớn và cho thấy căn bệnh này có sức lan tỏa cao. Mặc dù đã có những tiến bộ trong điều trị AML trong những năm qua, tái phát vẫn là một vấn đề lớn. Vì vậy, các lựa chọn điều trị mới được nghiên cứu để giải quyết các yêu cầu lâm sàng chưa được đáp ứng. Trong số các liệu pháp mới này, liệu pháp miễn dịch dựa trên tế bào giết tự nhiên (NK) được đưa ra như một lựa chọn tiềm năng để giải quyết các vấn đề này [2]. Tế bào NK là loại tế bào trong hệ thống miễn dịch của cơ thể và có khả năng phát hiện và tiêu diệt các tế bào ung thư. Với sự tiến bộ của công nghệ y tế, hy vọng rằng các liệu pháp mới sẽ giúp giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài tuổi thọ cho những người mắc AML. Tuy nhiên, việc điều trị căn bệnh này vẫn cần sự kỹ thuật cao và quan trọng là việc phát hiện sớm để có cơ hội chữa khỏi.

Đặc điểm của bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và tế bào NK trong máu

AML được gọi là bệnh bạch cầu dòng tủy vì nó ảnh hưởng đến một nhóm tế bào bạch cầu được gọi là tế bào tủy, thường phát triển thành nhiều loại tế bào máu trưởng thành, chẳng hạn như hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu [3]. Bệnh AML xảy ra khi một tế bào tủy xương phát triển những thay đổi trong vật liệu di truyền hoặc gene của nó. Thông thường, DNA bảo vệ cho tế bào phát triển với tốc độ đã định và chết vào một thời điểm. Trong bệnh AML, các đột biến bảo vệ cho tế bào tủy xương tiếp tục phát triển và phân chia.

Tủy xương tạo ra các tế bào chưa trưởng thành phát triển thành các tế bào bạch cầu bạch cầu được gọi là nguyên bào tủy [4]. Những tế bào bất thường này không thể hoạt động bình thường và chúng có thể tích tụ và lấn át các tế bào khỏe mạnh. Liệu pháp miễn dịch đã được công nhận là một chiến lược điều trị vô cùng hứa hẹn đối với nhiều bệnh ung thư bao gồm cả bạch cầu dòng tủy [2]. Trong điều kiện cơ thể, các tế bào miễn dịch và hệ thống miễn dịch đóng vai trò then chốt trong việc phát hiện và tiêu diệt các tế bào bị nhiễm mầm bệnh hoặc biến đổi. Liệu pháp miễn dịch dựa trên tế bào giết tự nhiên (NK) là một trong những chiến lược trị liệu miễn dịch mới gần đây, giải phóng sự ức chế miễn dịch của các tế bào NK để tấn công các loại ung thư khác nhau [5]. Với sự phát triển của liệu pháp tế bào NK và sự phát triển của các thao tác kỹ thuật, lĩnh vực liệu pháp miễn dịch các khối u ác tính về huyết học đã được mở rộng và tăng tốc trong những năm qua, NK là các tế bào bạch huyết tuyến đầu bảo vệ của hệ thống miễn dịch chống lại nhiễm trùng và các bệnh ác tính [6]. Các tế bào NK rất quan trọng trong cả hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. Tế bào NK hiện diện với tần suất cao trong máu ngoại vi, hạch bạch huyết, lá lách và tủy xương [7].

Tế bào NK trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy

Khả năng gây độc tế bào qua trung gian NK dựa trên “mất nhận biết” và “nhận biết nhân tạo” [8]. Chức năng này được điều chỉnh bởi một dãy phức hợp các thụ thể ức chế bề mặt [ví dụ: thụ thể ức chế globulin giết tự nhiên (KIR), thụ thể globulin bạch cầu (LIR) và CD94/NK nhóm 2A (NKG2A)] và thụ thể kích hoạt [ví dụ: KIRs, CD94/NKG2C, NKG2D và thụ thể gây độc tự nhiên (NCR)] cung cấp các tín hiệu ức chế và kích thích [7]. Có hai nhóm KIR gene đơn bội chính, được gọi là “A” và “B”, phân loại theo hàm lượng gen riêng biệt. Loại A chủ yếu chứa gen ức chế và chỉ một gen kích hoạt KIR2DS4. Loại B có gene ức chế, bên cạnh đó là một số lượng khác nhau của các gen kích hoạt [9].

Trong AML, ung thư có thể thoát nhận dạng qua trung gian tế bào do sự bất thường của tế bào NK và cả tế bào bạch cầu. Chức năng của NK được điều chỉnh chặt chẽ bởi các thụ thể ức chế và kích hoạt nên các biểu hiện mất cân bằng dẫn đến rối loạn chức năng [7]. Các nghiên cứu cho thấy sự kém biểu hiện thụ thể kích hoạt như NKG2D, NCR và phân tử phụ DNAX-1 (DNAM-1) và ức chế quá mức như KIR2DL2/L3 và NKG2A ở bệnh nhân AML so với đối chứng khỏe mạnh [10]. Điều đáng chú ý là sự biểu hiện của các thụ thể NK và phối tử của chúng trên tế bào bạch cầu cùng các tín hiệu xuất phát từ môi trường vi mô khối u được cho là có tác động đến kết quả lâm sàng và tái phát ở bệnh nhân AML [7]. Do đó, sự hiện diện của các tế bào NK bị rối loạn chức năng trong AML và mức độ liên quan đến tiên lượng của chúng cung cấp cơ sở cho việc sử dụng liệu pháp miễn dịch dựa trên tế bào NK để khôi phục khả năng gây độc tế bào của tế bào NK bị suy yếu chống lại AML.

Liệu pháp miễn dịch tế bào NK trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và các thử nghiệm lâm sàng

Chiến lược cấy truyền tế bào NK dựa trên các tác động có lợi của tế bào NK trong môi trường ghép tế bào tạo máu (HCT) đồng loài. Cấy ghép NK từ người hiến đồng loài được coi là một yếu tố dự đoán sự sống sót ở những người nhận, đặc biệt là từ những người hiến tặng có hàm lượng gen KIR B cao [11]. Sự phục hồi của tế bào NK sau HCT có liên quan đến kết quả cải thiện, trong khi chức năng NK bị suy giảm có thể là nguyên nhân tái phát [12]. Một nghiên cứu về hiệu quả của tế bào NK được kích hoạt bằng IL-15, IL-21 thông qua HCT cho thấy sự giảm tiến triển của bệnh bạch cầu với những người bệnh sau HCT nhưng không có tế bào NK [13]. Một nghiên cứu khác về NK vào ngày thứ 2, 7, 28 sau HCT có bổ sung NK qua các tế bào trung chuyển K562-mbIL21-41BBL cũng có hiệu quả trong việc kiểm soát tái phát bệnh bạch cầu [14]. Biểu hiện cao của NKp30 trên các tế bào NK của người hiến tặng là một yếu tố dự đoán giải phóng cytokine cao và tiến triển bệnh bạch cầu [14].

Một nghiên cứu nghiên cứu tăng dần liều lượng của các tế bào NK đã chứng minh tỷ lệ sống sót có liên quan chặt chẽ với số lượng tế bào NK được truyền [15]. Mặc dù phương pháp mang lại tỷ lệ chữa khỏi AML cao, nhưng nó có liên quan đến tử vong liên quan đến GvHD. Do đó, cấy truyền tế bào NK thông thường dường như là một lựa chọn lý tưởng như là phương pháp điều trị hỗ trợ và thay thế. Miller và cộng sự [16] là người đầu tiên tiến hành chuyển tế bào NK ở bệnh nhân AML trưởng thành không có HCT, truyền tế bào NK cần ức chế miễn dịch với cyclophosphamide/ fludarabine liều cao là một hướng điều trị an toàn với sự tăng sinh và kích hoạt tế bào NK thành công trong AML. Trong những năm qua, những thay đổi của phương pháp này đã dẫn đến những tiến bộ đáng chú ý, từ việc chọn người hiến tặng theo sự không phù hợp phôi từ KIR, thanh lọc tế bào NK bằng cách sử dụng sự suy giảm CD3, sau đó là làm giàu CD56 để tránh tác dụng phụ do các tế bào còn sót lại gây ra. Cấy truyền tế bào NK thông thường là một chiến lược khả thi đối với AML không chỉ giúp thuyên giảm bệnh mà còn duy trì khả năng giải phóng cytokine. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I đã đánh giá tính khả thi và an toàn của việc chuyển các dòng tế bào NK-92 của người đã hoạt hóa sang bệnh nhân mắc AML. Bên cạnh đó, một nghiên cứu đã cho thấy tính khả thi của các tế bào NK được tạo ra từ tế bào gốc tạo máu và tế bào tiền thân CD34 + (HSPC) được phân lập từ máu cuống rốn được bảo quản lạnh (UCB) trong mô hình AML tiền lâm sàng [7]. Nghiên cứu đầu tiên dùng các NK có nguồn máu dây rốn điều trị bệnh nhân AML cao tuổi cho thấy sự tăng sinh và trưởng thành hơn trong cơ thể cũng như không gây ra độc tính liên quan đến tế bào NK [17]. Ngoài ra có một số phương pháp nhằm làm biến đổi gene tế bào NK trong cấy ghép thông thường để tăng hiệu quả, ở đây là liệu pháp tế bào CAR-NK. Ngày nay, hoạt động của các tế bào CAR-NK đang được nghiên cứu rộng rãi trong nhiều mô hình khối u, nhưng các ứng dụng trong AML tương đối hạn chế và chủ yếu ở giai đoạn tiền lâm sàng [7]. Sự lựa chọn tối ưu các dấu hiệu đặc hiệu bệnh bạch cầu có thể được nhắm mục tiêu bởi các tế bào CAR-NK là một trở ngại lớn, vì AML có một số dấu hiệu kiểu hình với các tế bào gốc tạo máu (HSC) bình thường. Những kinh nghiệm khi nghiên cứu CAR-NK trong điều trị trong AML cần được khai thác nhiều hơn trong tương lai, bao gồm tối ưu hóa mục tiêu và cấu trúc của tế bào CAR-NK cũng như điều tra bệnh nhân phù hợp cho loại liệu pháp

miễn dịch này. Một nghiên cứu lâm sàng ban đầu về cấy truyền đồng loài sau tăng sinh tế bào NK bằng cách dùng của người hiến tặng điều trị cho bệnh nhân AML tiên lượng kém bằng hóa trị liệu ức chế miễn dịch bao gồm cyclophosphamide và methylprednisolone [18]. Hơn 25% bệnh nhân AML trong nghiên cứu này đã thuyên giảm hoàn toàn sau khi ca cấy ghép, với những người hiến tặng không phù hợp có tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn cao hơn so với những người phù hợp, một phát hiện cho thấy khả năng tương tác của tế bào NK. Một nghiên cứu lâm sàng bắt đầu vào năm 2009 đã kiểm tra tác động của liều cao (cao hơn 10–20 lần so với liều đã sử dụng trước đó) HCT với người hiến tặng là người thân và HCT đối với bệnh nhân ung thư bạch cầu kháng hóa trị cho thấy có sự giảm đáng kể tiến triển của AML sau khi điều trị [19]. Mặc dù chỉ một phần ba số bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn sau khi điều trị, nhưng điều này vẫn có ý nghĩa vì những bệnh nhân này đã kháng hóa chất và ung thư không còn có thể điều trị bằng các liệu pháp thông thường [19].

Một thử nghiệm lâm sàng thử nghiệm điều trị AML ở bệnh nhân là trẻ em thông qua cấy truyền tế bào NK thông thường sau tăng sinh ghi nhận hiệu quả tối thiểu, cho thấy rằng giai đoạn phát triển AML trung gian hoặc tiêu chuẩn nhi khoa có thể không được áp dụng với hình thức điều trị này [20].

Một thử nghiệm lâm sàng sử dụng CAR-NK có nguồn gốc từ máu dây rốn, không phù hợp với HLA để điều trị bệnh ung thư bạch cầu dòng tủy tái phát và khó điều trị đã cho kết quả thuyên giảm hoàn toàn ở 73% bệnh nhân [21]. Tất cả các bệnh nhân trong thử nghiệm này đều phản ứng nhanh với liệu pháp CAR-NK mà không có tác dụng phụ tiêu cực đáng kể. Khả năng tăng sinh của CAR-NK cũng được theo dõi và tiếp tục phát hiện các đặc tính trong tối đa 12 tháng sau khi cấy truyền [21]. Mặc dù các phương pháp đem lại hiệu quả nhất định nhưng vẫn cần nhiều các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của việc cấy truyền NK, với việc khám phá liều lượng và nguồn tế bào NK tối ưu, thời điểm tối ưu liên quan đến HCT và các liệu pháp kết hợp tiềm năng.

Tài liệu tham khảo:

1. EICHHORST, Barbara, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic

lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet oncology*, 2016, 17.7: 928-942.

2. FARKONA, Sofia; DIAMANDIS, Eleftherios P.; BLASUTIG, Ivan M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. *BMC medicine*, 2016, 14.1: 1-18.

3. AskMayoExpert. Acute myeloid leukemia (adult). Mayo Clinic; 2020.

4. Hoffman R, et al. Clinical manifestations and treatment of acute myeloid leukemia. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Elsevier; 2018.

5. FANG, Fang; XIAO, Weihua; TIAN, Zhigang. NK cell-based immunotherapy for cancer. In: *Seminars in immunology*. Academic Press, 2017. p. 37-54..

6. SPITS, Hergen, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nature reviews immunology*, 2013, 13.2: 145-149.

7. XU, Jing; NIU, Ting. Natural killer cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13.1: 1-20.

8. LJUNGGREN, Hans-Gustaf; KÄRRE, Klas. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunology today*, 1990, 11: 237-244.

9. HANDGRETINGER, Rupert; LANG, Peter; ANDRÉ, Maya C. Exploitation of natural killer cells for the treatment of acute leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2016, 127.26: 3341-3349.

10. COSTELLO, Régis T., et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2002, 99.10: 3661-3667.

11. RUGGERI, Loredana, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2007, 110.1: 433-440.

12. PITTARI, G., et al. Early evaluation of natural killer activity in post-transplant acute myeloid leukemia patients. *Bone marrow transplantation*, 2010, 45.5: 862-871.

13. CHOI, Inpyo, et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic cell transplantation: a dose-escalation study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, 20.5: 696-704.

-
14. CIUREA, Stefan O., et al. Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo–expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2017, 130.16: 1857-1868.
 15. LEE, Dean A., et al. Haploidentical natural killer cells infused before allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: a phase I trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016, 22.7: 1290-1298.
 16. MILLER, Jeffrey S., et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 2005, 105.8: 3051-3057.
 17. DOLSTRA, Harry, et al. Successful transfer of umbilical cord blood CD34+ hematopoietic stem and progenitor-derived NK cells in older acute myeloid leukemia patients. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23.15: 4107-4118.
 18. MILLER, Jeffrey S., et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 2005, 105.8: 3051-3057.
 19. CHOI, Inpyo, et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen–haploidentical hematopoietic cell transplantation: a dose-escalation study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, 20.5: 696-704.
 20. NGUYEN, Rosa, et al. A phase II clinical trial of adoptive transfer of haploidentical natural killer cells for consolidation therapy of pediatric acute myeloid leukemia. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2019, 7: 1-7..
 21. LIU, Enli, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.6: 545-553.

