

LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed

Viêm khớp là một bệnh lý khá phổ biến, xuất hiện khi các khớp trên cơ thể bị viêm. Bệnh có thể ảnh hưởng đến nhiều loại khớp như đầu gối, ngón tay, cổ tay và mắt cá chân. Viêm khớp khiến cho các vùng này sưng đau và cứng lại, gây ra không ít phiền toái cho người bệnh.

Có hơn 100 loại viêm khớp được xác định trong y khoa. Tuy nhiên, hai dạng phổ biến nhất là viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp [1]. Viêm xương khớp là do sự tổn thương của mô sụn trong các kết quả liên kết xương-khớp; trong khi đó, viêm khớp dạng thấp liên quan đến các triệu chứng như sốt rét hoặc suy giảm chức năng gan.

Điều trị của bệnh phụ thuộc vào từng trường hợp làm cho người bệnh giảm thiểu triệu chứng và điều chỉnh lại cuộc sống hàng ngày để giúp dễ chịu hơn. Chi phí điều trị có thể rất cao tùy thuộc vào loại viêm khớp và phương thức điều trị được chọn. Việc tìm kiếm sự chăm sóc y tế kịp thời và hiệu quả có thể giúp người bệnh đạt được chất lượng cuộc sống tốt hơn. Gần đây, cả hai vai trò bảo vệ và bất lợi của tế bào NK trong viêm khớp (RA) đã được báo cáo. Hiểu rõ hơn về tế bào NK vai trò trong RA có thể giúp phát triển các chiến lược điều trị mới để điều trị RA hoặc các bệnh tự miễn dịch khác.

Đặc điểm bệnh viêm khớp và tế bào NK

Viêm khớp thường được chẩn đoán sau các bài kiểm tra thể chất, xét nghiệm máu và chụp X-quang. Chụp X-quang có thể chẩn đoán viêm xương khớp và kiểm tra các bất thường như gai xương, trong khi xét nghiệm máu có thể kiểm tra các kháng thể trong viêm khớp. Năm 2021 Global RA Network 2021 đã báo cáo cho thấy hơn 350 triệu người bị viêm khớp trên toàn cầu. Tại Hoa Kỳ, cứ 4 người trưởng thành thì có 1 người bị viêm khớp (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Người ta ước tính rằng vào năm 2040, 78 triệu người Mỹ trưởng thành sẽ bị viêm khớp [1].

Sự tương tác giữa hệ thống miễn dịch và bệnh viêm khớp đã được nghiên cứu cho các chiến lược điều trị mới.

RA là một bệnh viêm mãn tính được xác định bởi tình trạng viêm màng hoạt dịch dẫn đến phá hủy sụn và xương [3]. Sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và môi trường có thể góp phần gây ra RA. RA phổ biến ở phụ nữ hơn nam giới [4]. Các tế bào giết tự nhiên (NK) được xác định bởi khả năng tự động tiêu diệt các tế bào khối u và các tế bào bị nhiễm virus [2]. **Tế bào NK là quần thể tế bào lymphoid lớn thứ ba cùng với tế bào T và B.** Có khoảng 2 tỷ tế bào NK ở người trưởng thành và chúng hầu hết được tìm thấy trong máu, tủy xương (BM), lá lách, gan, tuyến ức, phổi, và tử cung trong thời kỳ mang thai. Các tế bào NK có thể tiêu diệt các khối u và các tế bào bị nhiễm virus thông qua quá trình chết theo chương trình. Các tế bào NK có nguồn gốc từ các tế bào gốc tạo máu trong BM.

Ở người, các tế bào NK đã được xác định theo kiểu hình là các tế bào lympho CD3-/CD56+ có thể được chia nhỏ thành các tế bào CD56dim CD16+ (chiếm 90%) và CD56brightCD16-. Các tiểu quần thể này khác nhau về khả năng gây độc tế bào và cấu hình cytokine [5]. Các tế bào NK cũng thể hiện phối tử gây ra quá trình chết theo chương trình liên quan đến TNF (TRAIL) và FasL, là những chất trung gian quan trọng của quá trình chết theo chương trình. TRAIL chỉ được biểu hiện bởi các tiểu quần thể tế bào NK, thường được biểu hiện sau khi được kích thích bởi IL-2, IFN- α / β hoặc IL-15 [5].

Các tế bào NK cũng tạo ra các cytokine, trong đó IFN- γ cực kỳ quan trọng cả trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng. Nó có cả tác dụng kích thích miễn dịch và điều hòa miễn dịch. Nó gây ra các phản ứng Th1 và điều hòa tăng biểu hiện MHC-I trên nhiều loại tế bào, chẳng hạn như các tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Các tiểu quần thể tế bào NK cũng có thể tạo ra TNF- α , GM-CSF, IL-5, IL-13, IL-10 và TGF- β . Đã có báo cáo rằng một số cytokine, bao gồm IL-2, IL-12, IL-15 và IL-18 có thể kích thích sản xuất cytokine bởi các tế bào NK [6,7].

Tế bào NK trong bệnh viêm khớp

Có ý kiến cho rằng các tế bào NK có thể đóng cả vai trò bảo vệ và gây bệnh trong bệnh viêm khớp dạng thấp [8].

Sự tương tác giữa các tế bào NK và các tế bào miễn dịch tự nhiên và đặc hiệu xảy ra thông qua việc giải phóng các cytokine. Một trong những cytokine đóng vai trò then chốt trong cơ chế bệnh sinh của RA là TNF- α [7]. TNF- α gây ra sự thu nhận thụ thể bởi các tế bào NK và sự kết hợp giữa TNF- α và IL-15 [9]. Mặc dù đại thực bào và bạch cầu đơn nhân là những tế bào sản xuất chính TNF- α trong RA, tuy nhiên tế bào T có nhiều trong RA và CD4 + và CD8 + đều có thể tạo ra một lượng lớn TNF- α và TNF- β [9].

Ngoài ra, **NF- κ B là một yếu tố quan trọng trong điều hòa sự phát triển và biệt hóa của tế bào NK.** NF- κ B được kích hoạt với sự có mặt của TNF- α cộng với IL-15 [10]. Các con đường truyền tín hiệu NF- κ B có thể làm trung gian cho phản ứng viêm của tế bào sụn, dẫn đến tổn thương chất nền ngoại bào và phá hủy sụn [11]. IL-15 được cho là một trong những tác nhân chính gây bệnh RA, cùng với các cytokine khác, chẳng hạn như TNF- α , IL-6 và IL-18 [12]. IL-6 có vai trò quan trọng trong viêm khớp dạng thấp [13]. Nó có thể phối hợp hoạt động với IL-15 để tăng cường hoạt động gây độc tế bào của tế bào NK [14].

IL-15 được sản xuất bởi đại thực bào và có thể kích thích sản xuất IFN- γ , kích hoạt NK và tăng cường sản xuất TNF- α bởi các tế bào T [12]. Nó có thể kích hoạt các tế bào CD57 + CD4 + để kích thích sản xuất TNF- α từ bạch cầu đơn nhân [13]. IL-15 có thể có vai trò trong giai đoạn đầu của quá trình tạo xương. Người ta đã chứng minh rằng quá trình tạo xương có thể xảy ra thông qua biểu hiện của RANKL do PLD1 gây ra trong các nguyên bào sợi hoạt dịch dạng thấp được kích thích bởi IL-15 [10].

Liệu pháp tế bào NK trong điều trị viêm khớp

Để sử dụng tế bào NK trong điều trị bệnh về viêm khớp người ta hướng đến sự điều chỉnh từ các chất trung gian miễn dịch của bệnh.

Mức IL-15 sẽ tăng theo thời gian mắc bệnh RA trong huyết thanh và màng hoạt dịch [2]. IL-18 do các tế bào đuôi gai (DC) và đại thực bào giải phóng khiến các tế bào NK tổng hợp IFN- γ hoạt động với IL-12 và IL-15 để chuyển các tế bào T về cấu hình Th1. Hơn nữa, IL-18 có thể hợp tác với IL-2 để tạo ra cấu hình Th22 [15]. Do đó, sự biệt hóa tế bào Th để tạo ra các tác nhân Th2 có thể là một cách tiếp cận hiệu quả để làm gián đoạn các bệnh viêm mãn tính chẳng hạn như RA [2].

Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng IL-17 được biểu hiện quá mức ở bệnh nhân RA và IL-10 ngăn chặn biểu hiện IL-17. Do đó, IL-10 có thể hữu ích trong điều trị các bệnh tự miễn [2]. IL-22 là một chất trung gian miễn dịch, được tạo ra bởi các tế bào T và NK đã hoạt hóa. IL-22 có thể khuếch đại tác động TNF- α , IFN- γ và IL-17 [2]. **Một số nghiên cứu cho thấy tế bào Th1 của con người là tế bào sản xuất IL-22 quan trọng nhất. Mức độ IL-22 đã tăng lên trong huyết thanh của một nửa số bệnh nhân RA.** Do đó, nó chỉ ra khả năng có sự tham gia của IL-22 trong sinh lý bệnh của RA [2]. Ở chuột bị viêm khớp do collagen (CIA), người ta đã chứng minh rằng các tế bào NK ngăn chặn sự phát triển của tế bào Th bằng cách sản xuất IFN- γ [16].

Không thể bỏ qua sự hiện diện của các tế bào Th1 trong sinh bệnh học của RA, đặc biệt là khi các nghiên cứu trên mô hình động vật bị viêm khớp khác với CIA đã chỉ ra rằng IFN- γ rất cần thiết cho sự phát triển của bệnh [16]. Những loại tế bào này có thể tạo ra các chất trung gian gây viêm, chẳng hạn như IL-1, TNF- α , IL-6 và IL-8. Các chất trung gian này chịu trách nhiệm cho sự xâm nhập của các tế bào viêm vào các vị trí viêm, tăng tính thấm của mạch máu và gây sốt. IL-1 có thể kích hoạt các tế bào hoạt dịch và tế bào hủy xương để sản xuất ra các enzyme metalloprotease và collagenase gây phá hủy sụn và xương [2].

Cả hoạt động của tế bào NK và hoạt động trên cơ sở mỗi tế bào đều được báo cáo là giảm trong các trường hợp RA. Sự biểu hiện của thụ thể NKG2D, CD16 và CD244 cũng giảm ở bệnh nhân RA cho thấy hoạt động NK thấp trên cơ sở mỗi tế bào có thể góp phần làm suy giảm hoạt động NK ở bệnh nhân RA [17]. Tất cả những quan sát này cho thấy rằng các tế bào NK trực tiếp hoặc gián tiếp tham gia vào các quá trình phức tạp của RA. Các tế bào NK là thành phần nổi bật của phản ứng miễn dịch bẩm sinh và do khả năng tiết ra nhiều loại cytokine, chúng có thể có vai trò thúc đẩy bệnh hoặc kiểm

soát bệnh trong các bệnh tự miễn bao gồm RA. Tuy nhiên, nhiều khía cạnh của sinh học tế bào NK vẫn chưa được giải thích và khám phá. Các phân tích và nghiên cứu cần thực hiện nhiều hơn về cách các tế bào NK giao tiếp với các tế bào đuôi gai, đại thực bào và tế bào T sẽ góp phần hiểu rõ hơn về vai trò của chúng trong các bệnh tự miễn bao gồm RA.

Tài liệu tham khảo:

- [1] <https://www.singlecare.com/blog/news/arthritis-statistics>
- [2] SHEGARFI, Hamid; NADDAFI, Fatemeh; MIRSHAFIEY, Abbas. Natural killer cells and their role in rheumatoid arthritis: friend or foe?. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012.
- [3] DI SABATINO, Antonio, et al. Role of IL-15 in immune-mediated and infectious diseases. *Cytokine & growth factor reviews*, 2011, 22.1: 19-33.
- [4] TOBÓN, Gabriel J.; YOUINO, Pierre; SARAUX, Alain. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 2010, 9.5: A288-A292.
- [5] RAULET, David H.; GUERRA, Nadia. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. *Nature Reviews Immunology*, 2009, 9.8: 568-580.
- [6] LANIER, Lewis L. NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, 23: 225-274.
- [7] VERBRUGGEN, Leon A., et al. Soluble HLA-G in rheumatoid arthritis. *Human Immunology*, 2006, 67.8: 561-567.
- [8] CONIGLIARO, Paola, et al. Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies. *Autoimmunity reviews*, 2011, 10.10: 577-581.
- [9] ALZABIN, Saba; WILLIAMS, Richard O. Effector T cells in rheumatoid arthritis: lessons from animal models. *FEBS letters*, 2011, 585.23: 3649-3659.
- [10] LEE, Jiwon, et al. Tumor necrosis factor- α enhances IL-15-induced natural killer cell differentiation. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009, 386.4: 718-723.
- [11] ROMAN-BLAS, J. A.; JIMENEZ, S. A. NF- κ B as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2006, 14.9: 839-848.
- [12] BUDAGIAN, Vadim, et al. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine & growth factor reviews*, 2006, 17.4: 259-280.

[13] JAZAYERI, Jalal A.; CARROLL, Graeme J.; VERNALLIS, Ann B. Interleukin-6 subfamily cytokines and rheumatoid arthritis: role of antagonists. *International Immunopharmacology*, 2010, 10.1: 1-8.

[14] LIN, Ching-Yi, et al. Combined immunogene therapy of IL-6 and IL-15 enhances anti-tumor activity through augmented NK cytotoxicity. *Cancer letters*, 2008, 272.2: 285-295.

[15] FALGARONE, Géraldine; JAEN, Olivier; BOISSIER, Marie-Christophe. Role for innate immunity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2005, 72.1: 17-25.

[16] ARAVENA, Octavio, et al. Anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis decreases Th1 and Th17 cell populations and expands IFN- γ -producing NK cell and regulatory T cell subsets. *Immunobiology*, 2011, 216.12: 1256-1263.

[17] ARAMAKI, Toshiyuki, et al. A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 2009, 19.3: 245-252.