

## LIỆU PHÁP TẾ BÀO NK – NATURAL KILLER TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

**Tác giả:**

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng  
Future Biomed*

Ung thư là một thuật ngữ chung cho một nhóm lớn các bệnh có thể ảnh hưởng đến bất kỳ bộ phận nào của cơ thể. Các thuật ngữ khác được sử dụng là khối u ác tính và khối u. Một đặc điểm nổi bật của bệnh ung thư là sự tạo ra nhanh chóng các tế bào bất thường phát triển vượt ra ngoài ranh giới thông thường của chúng, sau đó có thể xâm lấn các bộ phận liền kề của cơ thể và lan sang các cơ quan khác; quá trình thứ hai được gọi là di căn. Di căn lan rộng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư. Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, chiếm gần 10 triệu ca tử vong vào năm 2020, tức gần 1/6 ca tử vong. Các bệnh ung thư phổ biến nhất là ung thư vú, da, phổi, ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, và gan [1].

### **Nguyên nhân gây ung thư**

Ung thư phát sinh từ sự biến đổi của tế bào bình thường thành tế bào khối u trong một quá trình gồm nhiều giai đoạn, thường tiến triển từ tổn thương tiền ung thư thành khối u ác tính, nguyên nhân bao gồm: chất gây ung thư vật lý, chẳng hạn như tia cực tím và bức xạ ion hóa; chất gây ung thư hóa học, chẳng hạn như thành phần của khói thuốc lá, rượu, và asen (chất gây ô nhiễm nước uống); chất gây ung thư sinh học, chẳng hạn như nhiễm trùng từ một số loại vi-rút, vi khuẩn hoặc ký sinh trùng [2, 3].

### **Cần phải giảm gánh nặng của bệnh ung thư**

Ung thư là một căn bệnh vô cùng nguy hiểm và đang xuất hiện tăng dần theo thời gian. Chi phí cho việc điều trị bệnh ung thư là vô cùng đắt đỏ mà hiệu quả mang lại thường không được như mong đợi. Khoảng 30 đến 50% bệnh ung thư hiện có thể được ngăn ngừa bằng cách tránh các yếu tố rủi ro và thực hiện các chiến lược phòng ngừa dựa trên bằng chứng hiện có [2]. Gánh nặng ung thư cũng có thể được giảm bớt thông qua việc phát hiện sớm ung thư, điều trị và chăm sóc thích hợp cho những bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Nhiều bệnh ung thư có cơ hội chữa khỏi cao nếu được chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp [4]. Ngoài những biện pháp dự phòng bằng cách giảm thiểu nguy cơ, như sử dụng nguồn thực phẩm sạch, hạn chế sử dụng rượu bia, thuốc lá, tăng cường vận động. Ngày nay, các nhà khoa học đã nghiên cứu và bắt đầu ứng dụng biện pháp miễn dịch trong điều trị ung thư. Trong đó, tế bào NK (natural killer cells) đang được quan tâm và đề cập đến rất nhiều trong điều trị ung thư [5, 6].

### **Chức năng và cơ chế hoạt động của tế bào NK**

Hệ thống miễn dịch nói chung có thể được phân chia thành hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, cả hai đều giúp nhận diện và loại trừ những mầm bệnh ngoại lai cũng như các khối u. Miễn dịch thích nghi thường bao gồm những tế bào miễn dịch đặc trưng bởi những tế bào lympho T và B có chứa một lượng lớn các thụ thể tế bào T và tế bào B, do đó chúng có phản ứng miễn dịch với các tế bào khác nhau trong cơ thể [7]. Các phương pháp trị liệu miễn dịch hiện nay chủ yếu tập trung vào những tế bào lympho T. Trong những năm gần đây, chức năng miễn dịch khối u ở giai đoạn sớm đã thu hút sự quan tâm ngày càng lớn. Xem xét vai trò then chốt của các tế bào NK trong sinh học ung thư, chúng được nhận định như một mục tiêu tiềm năng cho liệu pháp điều trị ung thư, vì đã có nhiều nghiên cứu và nhiều tác nhân điều trị sử dụng thông qua các con đường liên quan đến tế bào NK nhắm vào ung thư [8].

Là một tác nhân quan trọng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh, các tế bào NK có tiềm năng để ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Trong những năm vừa qua, những nghiên cứu về liệu pháp điều trị liên quan đến tế bào NK đã phát triển nhanh chóng và sự nghiên cứu mới nhất đã tập trung vào các cytokine và kháng thể đơn dòng, các đường dẫn tín hiệu bên trong, quy trình nuôi và kỹ thuật di truyền của tế bào NK [9]. Ngoài ra, liệu pháp dựa trên tế bào NK đã đạt được kết quả thuận lợi khi sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các liệu pháp khác, điều này cho thấy việc sử dụng rộng rãi và hiệu quả trong các khối u ác tính.

Các tế bào NK bắt nguồn từ những tế bào gốc tạo máu CD34 + trong tủy xương và lan rộng khắp những tế bào bạch huyết và không phải bạch huyết, ví dụ như máu của gan, thận, và lách. Phân tích những đặc điểm và kiểu hình của tế bào NK và tính không đồng nhất về chức năng trong quần thể tế bào NK tùy thuộc vào từng giai đoạn sinh trưởng của cá thể [10]. Các tế bào NK ở mỗi giai đoạn trưởng thành khác nhau sẽ có những đặc tính và chức năng khác nhau được xác định qua biểu hiện của từng thụ thể. CD56 là một dấu hiệu quan trọng được biểu hiện trên các tế bào NK và được phân loại theo chức năng của từng tế bào NK. Các tế bào NK trong cơ thể người có thể được phân làm hai loại CD56-bright và CD56-dim, cả hai dạng tế bào cùng tham gia vào hệ thống miễn dịch chống ung thư với các chức năng chuyên biệt [11]. Các tế bào NK có hai chức năng chính: tác dụng gây độc tế bào và ức chế miễn dịch. Nếu không được kích hoạt sớm, các tế bào NK sẽ nhận biết và phá hủy những tế bào khác bằng việc phóng thích perforin và granzyme [12]. Ngoài ra, việc kích hoạt các tế bào NK thông qua các thụ thể kích hoạt KAR gây ra sự phát triển và phóng thích những yếu tố TNF $\alpha$ , FasL và gây ra sự chết theo chương trình liên quan đến TNF và kích hoạt con đường apoptotic. Là tế bào miễn dịch, tế bào NK tạo ra một tập hợp các cytokine và chemokine, gồm IFN- $\gamma$ , interleukin (IL) -10, CCL3, CCL4, CCL5 và lymphotactin, làm cầu nối giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi. Nhiều thụ thể của tế bào NK đặc hiệu với các phân tử kháng nguyên liên kết mô chính (MHC) lớp I, được biểu hiện gần như trên mọi tế bào bình thường nhưng không có ở những tế bào mắc bệnh hoặc ung thư. Thông qua việc nhận diện các phân tử ngoại lai, MHC-I cho phép các tế bào NK phát hiện "bản thân bị mất tích" bằng cách kích hoạt những thụ thể đặc hiệu của chúng và những thụ thể tương tự với globulin miễn dịch. Một thụ thể kích hoạt mạnh mẽ hơn là CD16, kích hoạt cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) chống lại các tế bào ung thư.

ADCC được kích hoạt khi một số miễn dịch trị liệu phát hiện thấy những kháng thể liên kết giữa chúng với sự phát triển của ung thư tế bào NK, cho thấy khả năng di căn ung thư và điều này chứng minh vai trò của tế bào NK đối với chức năng miễn dịch thích nghi [13]. Các thụ thể họ globulin miễn dịch được gọi chung là những thụ thể gây độc tế bào tự nhiên vì có liên quan trong việc phát hiện và tiêu diệt những tế bào virus, nấm và ung thư. Các thụ thể này trực tiếp kích hoạt việc sản sinh cytokine và gây độc tế bào của tế bào NK.

### Liệu pháp tế bào NK trong điều trị ung thư

Trong thập kỷ qua, liệu pháp miễn dịch ung thư đang ngày càng trở nên phổ biến, bằng chứng là sự thành công của việc phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch. Một số nghiên cứu lâm sàng đã xác nhận mối quan hệ chặt chẽ giữa tế bào NK và sự phát triển ung thư [14]. So với những liệu pháp miễn dịch thông thường, liệu pháp tế bào NK có những lợi thế của nó. Với kháng nguyên liên kết mô chính (MHC) - kháng nguyên kích thích khả năng gây độc tế bào mạnh, an toàn cao và tính linh hoạt cao trong việc sản xuất "có sẵn", liệu pháp tế bào NK cho thấy tiềm năng to lớn trong điều trị ung thư [15].

Tuy nhiên, số lượng và hoạt động của các tế bào NK đã bị giảm ở bệnh nhân ung thư và chức năng của các tế bào NK bị ảnh hưởng bởi một loạt các tác nhân khác trong môi trường vi mô ung thư; do đó, các chiến lược tập trung vào việc phục hồi chức năng tác dụng của các tế bào NK đang được xem xét thông qua các thử nghiệm lâm sàng. Với việc sử dụng tế bào NK cho một liệu pháp duy nhất, các phương pháp được sử dụng khác nhau tùy theo các đặc tính của nó, như nguồn gốc và tăng sinh, sự hiệu quả của nhắm mục tiêu và tính gây độc tế bào của tế bào NK, đã được nghiên cứu và chứng minh. Hơn nữa, truyền tế bào NK kết hợp với các chất khác, bao gồm cả cytokine và kháng thể, cho ra kết quả điều trị cao hơn và hiệu quả hơn [16].

Ở các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu được cấy ghép tế bào gốc đồng loài, tế bào NK là tế bào lympho tồn tại và hoạt động đến khi tế bào T hoàn thành chức năng của nó. Các tế bào NK lưu thông có thể đi vào những vị trí sinh ung thư thông qua những chemokine do tế bào lympho tạo ra và chức năng tác dụng được điều khiển thông qua sự mất cân bằng của các tín hiệu truyền từ những thụ thể bề mặt [7]. NKG2D là một thụ thể đóng vai trò quan trọng trong việc giúp các tế bào miễn dịch tiêu diệt tế bào ung thư.

Biểu hiện kích thích của thụ thể NKG2D trên những tế bào NK cũng điều chỉnh khả năng ly giải của thuốc ở các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh loạn sản tủy, đa u tủy và ung thư biểu mô buồng trứng [17, 18].

Ngoài ra, ADCC được kích hoạt để thích ứng với nhận dạng CD16. Các chiến lược tăng cường ADCC thông qua trung gian tế bào NK, như thay đổi đoạn Fc hoặc kỹ thuật kháng thể, đang được xem xét như là các lựa chọn thay thế, cho phép dự đoán kết quả trong các thử nghiệm lâm sàng [6, 14]. Việc ngăn ngừa sự giải phóng hoặc kết hợp CD16 với các chất nhắm mục tiêu vào các đồng thụ thể trong tế bào NK cũng đang được nghiên cứu. Các tế bào NK nhanh chóng tổng hợp và phóng thích perforin và granzyme và khởi động quá trình chết theo chương trình. Trong một vài thí nghiệm, **các tế bào NK làm trung gian cho quá trình ly giải tế bào ung thư ác tính, các tế bào NK rất cần thiết trong việc chống lại quá trình sinh ung thư**, mặc dù chúng có khả năng xâm nhập kém và khả năng gây độc tế bào thấp hơn trong môi trường vi mô khối u. **Vi sự phát triển và tiến triển của bệnh ung thư có tương quan với sự rối loạn chức năng của các tế bào NK, nên việc tăng cường chức năng của các tế bào NK là cần thiết cho khả năng miễn dịch chống ung thư** [19].

Như vậy, tế bào NK là tế bào điều hòa miễn dịch quan trọng, đóng vai trò thiết yếu trong giám sát sát miễn dịch ung thư. Tuy nhiên, các chức năng và đặc điểm của tế bào NK bị suy giảm hoặc biến đổi trong quá trình ung thư tiến triển. Các tế bào NK bị ức chế chức năng do nhiều yếu tố ức chế miễn dịch, đặc biệt là TGFβ. Do đó, ngày càng có nhiều nghiên cứu được tiến hành để tăng cường chức năng chống ung thư của tế bào NK thông qua các cytokine và kháng thể ngăn chặn. Tuy nhiên, tiến bộ công nghệ đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra, mở rộng và biến đổi gen *ex vivo* của tế bào NK, do đó tăng cường các đặc tính chống ung thư của liệu pháp tế bào NK. Hiệu quả điều trị của liệu pháp tế bào NK đơn thuần hoặc kết hợp với các tác nhân khác đã được chứng minh rộng rãi trong nhiều thử nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo đang được tiến hành. Do đó, thật hợp lý khi tin rằng liệu pháp tế bào NK có thể là một lựa chọn điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh ung thư.

### Tài liệu tham khảo:

1. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>.

2. Organization., W.H., *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*. 2020.

3. Zhao, Y., et al., *Editorial: Cancer cell reprogramming: Impact on carcinogenesis and cancer progression*. *Front Oncol*, 2023. **13**: p. 1152402.

4. Rawla, P., T. Sunkara, and A. Barsouk, *Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors*. *Prz Gastroenterol*, 2019. **14**(2): p. 89-103.

5. Vacca, P., et al., *Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes?* *Immunol Lett*, 2018. **201**: p. 14-19.

6. Chiossone, L., et al., *Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer*. *Nat Rev Immunol*, 2018. **18**(11): p. 671-688.

7. Goff, S.L. and D.N. Danforth, *The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer*. *Clin Breast Cancer*, 2021. **21**(1): p. e63-e73.

8. Minetto, P., et al., *Harnessing NK Cells for Cancer Treatment*. *Front Immunol*, 2019. **10**: p. 2836.

9. Liu, S., et al., *NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development*. *J Hematol Oncol*, 2021. **14**(1): p. 7.

10. Stabile, H., et al., *Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation*. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018. **42**: p. 13-19.

11. Poznanski, S.M. and A.A. Ashkar, *Shining light on the significance of NK cell CD56 brightness*. *Cell Mol Immunol*, 2018. **15**(12): p. 1071-1073.

12. Balin, S.J., et al., *Human antimicrobial cytotoxic T lymphocytes, defined by NK receptors and antimicrobial proteins, kill intracellular bacteria*. *Sci Immunol*, 2018. **3**(26).

13. Gauthier, M., et al., *Natural Killer cells and monoclonal antibodies: Two partners for successful antibody dependent cytotoxicity against tumor cells*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021. **160**: p. 103261.

14. Zheng, X., et al., *Mitochondrial fragmentation limits NK cell-based tumor immunosurveillance*. *Nat Immunol*, 2019. **20**(12): p. 1656-1667.

15. Du, Y. and Y. Wei, *Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 3095.

16. Ruscetti, M., et al., *NK cell-mediated cytotoxicity contributes to tumor control by a cytostatic drug combination*. *Science*, 2018. **362**(6421): p. 1416-1422.

---

17.Dhar, P. and J.D. Wu, *NKG2D and its ligands in cancer*. *Curr Opin Immunol*, 2018. **51**: p. 55-61.

18.Schmiedel, D. and O. Mandelboim, *NKG2D Ligands-Critical Targets for Cancer Immune Escape and Therapy*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 2040.

19.Di Vito, C., et al., *NK cells to cure cancer*. *Semin Immunol*, 2019. **41**: p. 101272.

Future BioMed  
Clinic & Lab

