

BIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND STRATEGIES OF STIMULATING ADENOVIRUS ACTIVITIES TO ONCOLYTIC

Doan Manh Cuong*, Tran Thi Thanh Huong, Tran Duc Hoang

TNU - University of Information and Communication Technology

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 13/9/2022 Revised: 07/12/2022 Published: 20/12/2022	Currently, scientists are always trying to find new cancer treatments in which, employing cytolytic virus to treat cancer has long been paid attention to and aiming at influencing on the virus's genome for the improvement of treatment effectiveness. Adenovirus is the type of common choice in the method of cell destruction because it can significantly eliminate local immunosuppression and activate anti-tumor immune responses. The objective of this article is to provide information about operation mechanism and some genetic modification strategies of adenovirus; in order to improve anti-tumor activities. Writers have used 'cytolytic virus' to collect and analyze information about genetic transformation strategies on website: www.ncbi.nlm.nih.gov from 2014 until now. Adenovirus can be modified capsid (insert peptides or protein domains into the viral capsid) or remove a gene fragment in the aim of enhancing anti-tumor activities without influencing on normal cells' operations. Clinically, the application of genetically-modified cytolytic virus promises a bright future for cancer treatment.
KEYWORDS Cell Immunity Changed Tumor Experiment	

ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC VÀ CHIẾN LƯỢC TĂNG HOẠT ĐỘNG CỦA ADENOVIRUS ĐỂ GÂY TAN TẾ BÀO UNG THƯ

Đoàn Mạnh Cường*, Trần Thị Thanh Hương, Trần Đức Hoàng

Trường Đại học Công nghệ Thông tin và Truyền thông – ĐHTT Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 13/9/2022 Ngày hoàn thiện: 07/12/2022 Ngày đăng: 20/12/2022	Hiện nay, các nhà khoa học luôn nỗ lực tìm ra những phương pháp điều trị ung thư mới, trong đó sử dụng virus gây tan tế bào để điều trị ung thư đã được quan tâm nghiên cứu từ lâu và đang hướng đến tác động vào hệ gen của virus để cải thiện hiệu quả điều trị của nó. Adenovirus là loại virus thường được lựa chọn trong liệu pháp gây tan tế bào ung thư vì nó có thể loại bỏ đáng kể sự ức chế miễn dịch tại chỗ và kích hoạt các phản ứng miễn dịch chống khối u. Mục tiêu bài báo là cung cấp thông tin về cơ chế hoạt động và một số chiến lược biến đổi gen của Adenovirus nhằm tăng cường hoạt động chống khối u. Chúng tôi sử dụng cụm từ "Adenovirus gây tan tế bào" để tìm kiếm và tổng hợp thông tin về các chiến lược biến đổi gen của Adenovirus trên trang web www.ncbi.nlm.nih.gov từ năm 2014 đến nay. Adenovirus có thể được sửa đổi vỏ capsid (chèn các peptide hoặc các miền protein vào capsid của virus) hoặc cắt bỏ một đoạn gen để tăng cường hoạt động chống khối u mà không ảnh hưởng đến tế bào bình thường. Trên lâm sàng, việc ứng dụng virus gây tan tế bào biến đổi di truyền hứa hẹn tiềm năng lớn trong điều trị bệnh ung thư.
TỪ KHÓA Tế bào Miễn dịch Biến đổi Khối u Thử nghiệm	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6502>

* Corresponding author. Email: dmcuong@ictu.edu.vn

1. Giới thiệu

Ung thư là một căn bệnh nguy hiểm nên có tỷ lệ tử vong rất cao. Vì vậy, các nhà khoa học luôn nỗ lực tìm ra những phương pháp điều trị ung thư mới. Liệu pháp miễn dịch ung thư là một chiến lược chống ung thư đầy hứa hẹn; nó có nhiều cách tiếp cận khác nhau, trong đó, dùng virus gây tan tế bào là một trong những cách đạt hiệu quả điều trị cao [1], [2]. Liệu pháp này sử dụng các loại virus có thể nhân lên đặc hiệu và gây tan tế bào khối u, đó có thể là một thuộc tính tự nhiên hoặc do bộ gen của virus đã được biến đổi [3], [4]. Nhiều loại virus khác nhau đã được sử dụng cho mục đích này, đáng chú ý nhất là Adenovirus (AdV), virus viêm miệng mụn nước (VSV), virus herpes simplex (HSV), virus vaccin, Reovirus. Trong đó, Adenovirus thường hay được sử dụng nhất vì nó có khả năng ly giải tế bào khối u và kích thích phản ứng miễn dịch hơn hẳn các loại virus khác [5]-[7].

Adenovirus gây tan tế bào có thể điều chỉnh các tín hiệu kích thích nên loại bỏ đáng kể sự ức chế miễn dịch tại chỗ và kích hoạt các phản ứng miễn dịch chống khối u. Tuy nhiên, hoạt động chống khối u của nó không đủ để điều trị lâu bền. Vì vậy, để cải thiện hiệu quả điều trị, người ta đã tiến hành chỉnh sửa gen hoặc kết hợp điều trị để tăng khả năng sao chép và lây truyền của virus [8]-[10].

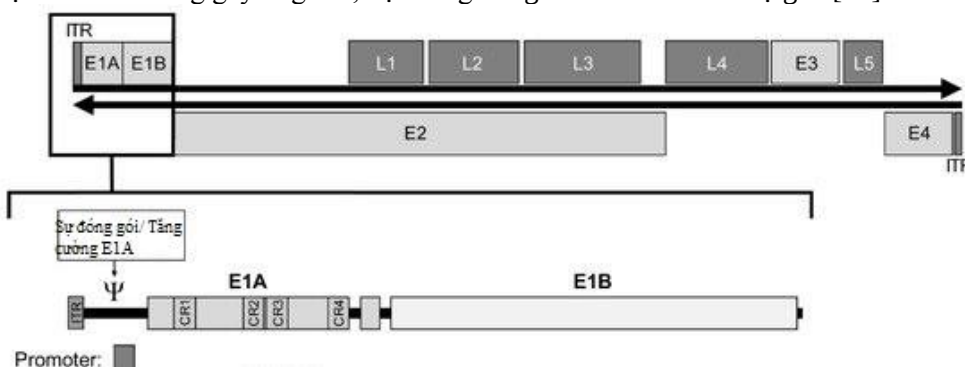
Trong bài báo này, chúng tôi tập trung vào cấu tạo của Adenovirus, cơ chế hoạt động của virus gây tan tế bào nói chung và Adenovirus nói riêng, đồng thời tìm hiểu một số chiến lược chỉnh sửa gen và các kiểu kết hợp điều trị để tăng cường hoạt động chống khối u của loại virus này. Qua đó có thể thấy, liệu pháp dùng Adenovirus gây tan tế bào có tiềm năng ứng dụng to lớn, mang lại hy vọng mới cho bệnh nhân ung thư.

2. Nội dung

2.1. Đặc điểm cấu tạo và chu kì sống của Adenovirus gây tan tế bào

Virus gây tan tế bào là loại virus có khả năng lây nhiễm và có thể sinh sôi nảy nở với số lượng lớn, làm cho các tế bào khối u bị đông cứng, phân hủy và chết. Các hạt virus thể hệ con giải phóng ra có thể lây nhiễm sang các tế bào khối u xung quanh. Theo vật chất di truyền, virus gây tan tế bào được chia thành virus DNA và RNA. Nhiều loại như Adenovirus, Reovirus, virus sởi, virus Herpes simplex và virus vaccin đã được sử dụng để gây tan tế bào ung thư trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong đó, Adenovirus được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu [11].

Adenovirus có cấu trúc DNA mạch kép, bộ gen của nó chứa hai đoạn lặp lại với kích thước 100 - 140 bp, gồm các đơn vị phiên mã sớm (E1 – E4) và muộn (L1 – L5), được đóng gói trong một capsid hình tứ diện có đường kính khoảng 90 nm. Adenovirus có 103 loại, chia làm 7 loài (A – G) dựa trên khả năng gây ung thư, độ tương đồng DNA và tổ chức bộ gen [11].



Hình 1. Cấu trúc bộ gen của Adenovirus [11]

Hình 1 minh họa cấu trúc bộ gen của Adenovirus, DNA sợi đôi có chiều dài khoảng 36 kb (mũi tên màu đen), có đầu lặp lại đầu cuối ngược (ITR) gồm bốn đơn vị phiên mã sớm (E1 – E4,

màu xám nhạt) và năm đơn vị phiên mã muộn (L1 – L5, màu xám đậm). Vùng E1 bao gồm E1A với bốn vùng bảo tồn (CR1 – CR4) và E1B.

Adenovirus lây nhiễm vào tế bào vật chủ qua hai giai đoạn: Giai đoạn đầu tiên là khi chúng xâm nhập vào tế bào nhờ sự kết dính, giai đoạn thứ hai là phiên mã và sao chép trong tế bào chủ.

Adenovirus chủ yếu bám vào các thụ thể trên bề mặt tế bào thông qua lông mao và thụ thể đặc hiệu này trở thành coxsackie virus (CAR). CAR là một phân tử kết dính có mặt ở các điểm nối giữa các tế bào biểu mô, nó đóng một vai trò quan trọng trong sự lây nhiễm của Adenovirus. CAR càng cao, Adenovirus càng dễ lây nhiễm vào tế bào [12].

Khi Adenovirus xâm nhập vào tế bào chủ, nó di chuyển qua các vi ống để vào bộ gen trong nhân. Vào đến lỗ màng nhân, gen phiên mã sớm E1A của Adenovirus biểu hiện protein E1A. Vùng E1 đầu tiên được phiên mã thành E1A và E1B. E1A chịu trách nhiệm mã hóa mRNA 13S, 12S, 11S, 10S và 9S; các mRNA này được dịch mã thành protein 289R, 243R, 217R, 171R và 55R. Ngoại trừ protein 55R, tất cả các protein khác đều có miền CR2. Protein E1A có thể được kết hợp với họ protein pRb, p107 và p130 để ngăn chặn các protein của tế bào chặn yếu tố phiên mã E2F và bắt đầu sao chép DNA để điều chỉnh chu kỳ tế bào. Sự biểu hiện của gen E1B có thể ngăn chặn sự chết sớm của tế bào chủ, cho phép virus tiếp tục nhân lên. E1B19K trong E1B có thể kết hợp với gen ức chế khối u p53 và tương đồng với apoptotic Bcl-2 của tế bào, ức chế quá trình chết theo chương trình của các tế bào bị nhiễm bệnh. Protein do E2 mã hóa có liên quan đến quá trình sao chép DNA của virus. Protein do E3 mã hóa lại liên quan đến sự tương tác của virus sau khi xâm nhập vào tế bào vật chủ, làm giảm khả năng nhận biết tế bào bị nhiễm của cơ thể. Protein do vùng E4 mã hóa có thể điều chỉnh quá trình phiên mã của các vùng khác. Sau khi hoàn thành quá trình sao chép muộn DNA, protein tạo nên capsid của virus sẽ được mã hóa, nó rất quan trọng đối với sự sinh sản của virus [13]. Sau đó, chúng hoàn thiện các virus con, phá vỡ tế bào chủ và giải phóng một lượng lớn các virus con cháu. Những virus này lại lây nhiễm sang các tế bào khối u lân cận, trải qua một loạt các chu kỳ sao chép và sau đó giải phóng thông qua ly giải tế bào. Chu kỳ này có thể lặp lại hàng trăm lần, tấn công và làm giảm các tế bào khối u.

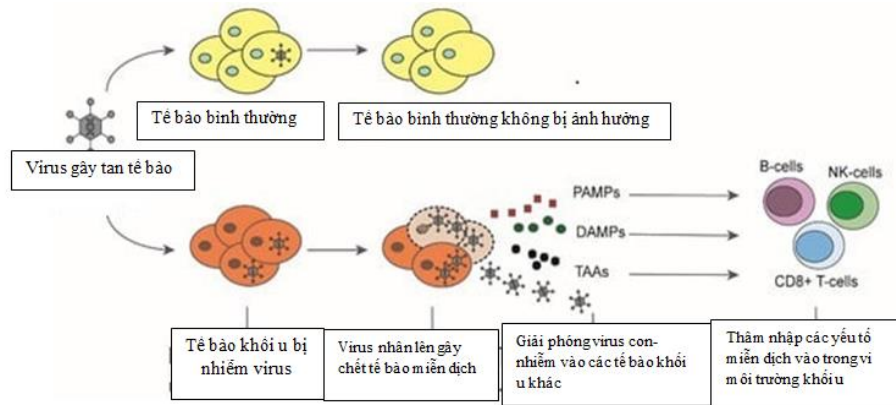
Tổ chức bộ gen, khả năng ly giải và sinh sản nhanh của Adenovirus gây tan tế bào khối u, làm cho loại virus này trở thành tác nhân lý tưởng để điều trị ung thư và là mô hình cho việc xây dựng virus tái tổ hợp với hoạt tính tăng cường kháng u.

2.2. Cơ chế tác động của virus gây tan tế bào

Virus gây tan tế bào có đặc tính lây nhiễm đặc hiệu, khi virus nhân lên sẽ ly giải tế bào khối u và giải phóng các kháng nguyên nhưng chúng lại không ảnh hưởng gì đến các tế bào bình thường.

Loại virus này có các thụ cảm thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào ung thư. Khi gắn vào thụ thể này, virus nhận ra và làm thay đổi bề mặt màng tế bào u. Sự thay đổi này gây ra quá trình hợp nhất màng tế bào nhiễm virus với màng tế bào bình thường xung quanh tạo thành hợp bào (một khối tế bào khổng lồ có nhiều nhân), kích hoạt con đường chết tế bào theo chương trình nội bào, gây tan tế bào ung thư.

Hơn nữa, chúng còn có thể kích thích miễn dịch bẩm sinh kháng tế bào u như: sản xuất interferon, các cytokine, hoạt hóa tế bào giết tự nhiên, đại thực bào, tế bào tua. Về bản chất, virus hoạt động như một tín hiệu nguy hiểm, các tín hiệu nguy hiểm chia ra làm 2 loại là nội sinh (những phân tử có nguồn gốc từ các tế bào và tổ chức bị tổn thương) và ngoại sinh (những phân tử có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh). Khối u là một môi trường ức chế miễn dịch, trong đó hệ thống miễn dịch bị im lặng để tránh phản ứng chống lại các tế bào ung thư. Khi virus gây tan tế bào xâm nhập vào khối u, chúng đánh thức hệ thống miễn dịch để hệ thống này có thể tạo điều kiện cho phản ứng mạnh và bền chống lại chính khối u đó. Tế bào u nhiễm virus tiếp xúc với các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (các tế bào tua), kích hoạt tế bào này trình diện chéo các kháng nguyên khối u cho tế bào lympho T CD4⁺ và T CD8⁺ đã biệt hóa, kích hoạt phản ứng miễn dịch thích ứng đặc hiệu gây tan tế bào ung thư. Quá trình này giống hoại tử tế bào, chết tế bào theo chương trình, hoặc autophagy [14].



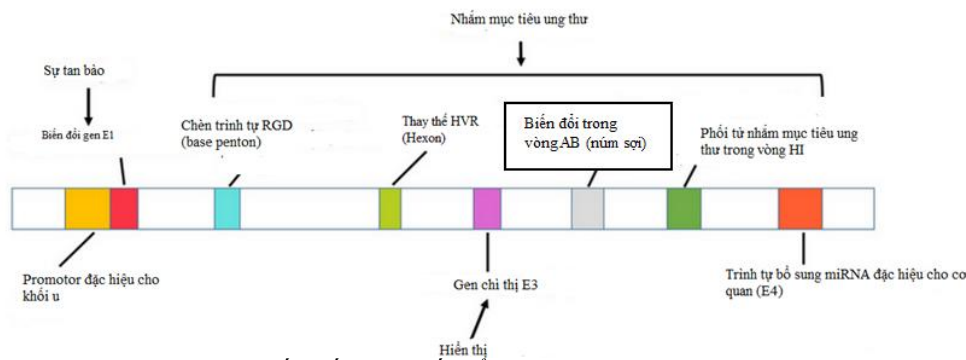
Hình 2. Cơ chế hoạt động của virus trong tế bào ung thư [14]

Hình 2 minh họa cơ chế hoạt động của virus trong tế bào ung thư. Trong các tế bào bình thường, virus gây tan tế bào không thể sao chép khi xâm nhập. Trong các tế bào khối u, virus nhanh chóng nhân lên ngay sau khi xâm nhập nên sinh ra nhiều thể hệ virus con hơn và cuối cùng gây ra hiện tượng chết tế bào sinh miễn dịch. Quá trình ly giải tế bào dẫn đến giải phóng thể hệ virus, các phân tử mầm bệnh, các phân tử tổn thương và các kháng nguyên liên quan đến khối u vào vi môi trường khối u. Thể hệ con cháu của virus được giải phóng sẽ lây nhiễm sang các tế bào khối u chưa bị nhiễm và tiếp tục lây lan virus.

Các virus gây tan tế bào tận dụng nhiều điểm khác biệt về đặc điểm di truyền và sinh lý giữa tế bào khối u và tế bào bình thường, chẳng hạn như kích hoạt gen sinh ung thư, bất hoạt gen ức chế khối u, các cơ chế bảo vệ tế bào, khiếm khuyết, các tín hiệu tăng trưởng bất thường, làm biểu hiện các thụ thể bề mặt dễ gây tan tế bào khối u mà không ảnh hưởng gì đến tế bào bình thường [14].

2.3. Công nghệ chỉnh sửa gen Adenovirus và ứng dụng trong điều trị ung thư

Những tiến bộ trong sinh học phân tử đã tạo điều kiện cho các nhà khoa học có thể thay đổi trình tự gen của virus và do đó tạo ra virus đặc hiệu với tế bào ung thư hơn các loại virus khác. Chúng được sửa đổi để nhắm mục tiêu có chọn lọc các tế bào khối u, giảm khả năng gây bệnh cho các tế bào bình thường, giảm phản ứng miễn dịch kháng virus (để ngăn chặn sự thanh thải của virus) và tăng phản ứng miễn dịch kháng khối u [15]. Nguyên tắc thiết kế chung của chiến lược nhắm mục tiêu điều trị là xóa các gen tạo ra yếu tố độc hại của virus để ngăn chúng tái tạo trong tế bào bình thường, đồng thời duy trì sự sao chép và tiêu diệt sức sống của tế bào ung thư. Hiện nay, Adenovirus thường được sửa đổi capsid (chèn các peptide hoặc các miền protein vào capsid của virus) để tăng cường khả năng bám dính của chúng vào thụ thể của tế bào đích hoặc xóa bỏ một số gen cần thiết để virus nhân lên trong tế bào bình thường (như gen ở vùng E1A và E1B) [16]. Dưới đây là một vài ví dụ về một số chiến lược biến đổi Adenovirus gây tan tế bào và các thử nghiệm lâm sàng của nó.



Hình 3. Một số chiến lược biến đổi trong hệ gen của Adenovirus [16]

Hình 3 minh họa một số chiến lược biến đổi trong hệ gen của Adenovirus: sửa đổi đoạn gen E1 hướng mục tiêu của virus vào tế bào khối u, giúp chúng nhân lên trong các tế bào khối u mà không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường; Tích hợp trình tự arginine-glycine-aspartate (RGD) để gây ra đột biến trong vòng AB của núm sợi (vị trí liên kết với CAR), giúp ngăn chặn tính độc vốn có của virus; Biến đổi vòng lặp HI và vòng lặp AB của sợi để nhắm mục tiêu vào các tế bào ung thư; Thay thế vùng siêu biến của hexon để ngăn chặn sự tương tác với các yếu tố đông máu; Đưa microRNA dành riêng cho trình tự nhắm mục tiêu vào vùng E4 để ngăn chặn tổn thương mô do phản ứng miễn dịch gây ra; Chèn các gen đánh dấu, chẳng hạn như gene mã hóa protein huỳnh quang vào vùng E3 để hiển thị.

2.3.1. Sửa đổi đoạn E1A

E1A là đoạn sớm nhất được phiên mã và đóng vai trò quan trọng trong quá trình sao chép của Adenovirus, nó liên quan mật thiết đến quá trình trao đổi chất của tế bào. E1A có thể ức chế một số gen ung thư và kích hoạt một số gen ức chế khối u, giảm khả năng gây độc của tế bào ung thư trong cơ thể. Protein E1A có ba vùng bảo tồn: CR1, CR2 và CR3. Vùng bảo tồn thứ hai của E1A, CR2, có thể liên kết với gen đột biến u nguyên bào võng mạc (pRb), do đó thúc đẩy tế bào vào pha S và tạo điều kiện cho sự nhân lên của virus [17]. Các nghiên cứu cho thấy rằng việc loại bỏ 24 bp Delta-24 trong CR2 đã ngăn chặn sự nhân lên của Adenovirus trong các tế bào bình thường do không có khả năng giải phóng yếu tố E2F thúc đẩy sự lây truyền virus, trong khi chức năng của pRb trong tế bào khối u bị suy giảm. Do đó, Delta-24 có thể tiêu diệt tế bào khối u một cách có chọn lọc [18].

DNX-2401 là dẫn xuất Delta-24 đầu tiên được thử nghiệm để điều trị u thần kinh đệm và đã hoàn thành bốn thử nghiệm giai đoạn I (NCT01582516, NCT01956734, NCT02798406, NCT02197169), nó cải thiện khả năng sống sót lâu dài và kích hoạt miễn dịch hiệu quả. Năm trong số 25 bệnh nhân sống sót sau hơn ba năm điều trị và ba bệnh nhân đã giảm đáng kể kích thước khối u [18].

2.3.2. Sửa đổi đoạn E1B

E1B mã hóa cho hai loại protein, E1B-19K và E1B-55K, có liên quan chặt chẽ đến việc điều hòa chu kỳ tế bào. Sự nhân lên của Adenovirus trong tế bào sẽ kích hoạt con đường tín hiệu chết theo chương trình qua trung gian TP53, nhưng E1B-55K sẽ kết hợp với TP53, khiến TP53 không thể thực hiện quá trình này. Trong các tế bào bình thường, TP53 hoạt động bình thường, nhưng trong hầu hết các tế bào khối u, các chức năng của TP53 bị mất, do đó, virus gây ung thư ONYX-015 bị xóa protein E1B-55K có thể sao chép một cách chọn lọc trong các tế bào khối u. Sản phẩm được mã hóa E1B-19K tương tự như yếu tố chống apoptotic BCL-2. Việc loại bỏ E1B-19K giúp tạo ra quá trình chết theo chương trình và tăng cường sự lây lan của virus [19].

ONYX-015 (dl1520) là loại Adenovirus gây tan tế bào ung thư đã được bỏ một phần gen E1B, nó là loại virus đầu tiên sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị ung thư đầu và cổ. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I của Oncorine (H101) đã được bắt đầu ở Trung Quốc vào năm 2000, khối u của 3 trong số 15 bệnh nhân đã thu nhỏ đáng kể. Thử nghiệm pha III cho thấy Oncorine đạt tỷ lệ đáp ứng tích cực tốt hơn (79%) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ (SCCHN) kết hợp với hóa trị liệu so với chỉ hóa trị (40%). Dựa trên nghiên cứu này, ONYX-015 đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Nhà nước (SDFA) của Trung Quốc phê duyệt vào năm 2005 là loại virus gây ung thư đầu tiên trên thế giới được thương mại hóa để điều trị SCCHN kết hợp với hóa trị [20].

2.3.3. Sửa đổi trình tự tripeptide RGD (Arginylglycylaspartic acid)

RGD là trình tự arginine-glycine-aspartic đóng vai trò quan trọng trong sự kết dính của tế bào. Một khi sự kết dính giữa các phối tử bị ảnh hưởng, các khối u dễ xâm lấn và di căn. OncoAd.RGD- hTERT -EGFP/TRAIL là một loại Adenovirus gây ung thư được chèn thêm

chuỗi peptide RGD gắn vào vòng HI, có thể cải thiện đáng kể hiệu quả lây nhiễm. Hiện tại, Delta-24-RGD (được sửa đổi RGD) là một trong những Adenovirus được sử dụng rộng rãi và đã bước vào giai đoạn ứng dụng lâm sàng. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng Delta-24-RGD có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính tái phát với liều cao hơn và khối u co lại hơn 95% sau 14 ngày [21].

2.4. Liệu pháp kết hợp Adenovirus gây tan tế bào với các phương thức điều trị khác và ứng dụng trong điều trị ung thư

Các Adenovirus gây tan tế bào đã được biến đổi gen có thể tăng cường xâm nhập vào tế bào khối u, đồng thời tăng chức năng của tế bào miễn dịch. Tuy nhiên, nếu chỉ dùng virus thì không đủ để tạo ra phản ứng miễn dịch hoàn chỉnh và lâu bền. Thế nên người ta có thể kết hợp Adenovirus gây tan tế bào cùng phương pháp hóa trị, xạ trị hoặc chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (PD-1 hoặc CTLA-4) để tạo ra một chiến lược điều trị hoàn thiện và ổn định trong cơ thể bệnh nhân [22]-[24].

2.4.1. Kháng thể chống PD-1

Hệ thống miễn dịch có liên quan mật thiết đến sự xuất hiện của các khối u. Một mặt, hệ thống miễn dịch có thể tiêu diệt hoặc xóa sạch các tế bào khối u thông qua nhiều cơ chế miễn dịch. Mặt khác, các tế bào khối u cũng có thể kháng lại hoặc thoát khỏi khả năng miễn dịch chống khối u thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch là các phân tử điều hòa đóng vai trò ức chế trong hệ thống miễn dịch. Chúng có vai trò quan trọng trong việc duy trì khả năng tự chịu đựng và ngăn ngừa các phản ứng tự miễn. Các trạm kiểm soát này ức chế chức năng của tế bào T trong một số trường hợp nhất định, nhưng chúng cũng cho phép tế bào khối u thoát khỏi phản ứng miễn dịch chống u. Phân tử PD-1 và CTLA-4 biểu hiện trên bề mặt của tế bào T là các phân tử có thể ngăn chặn các chức năng miễn dịch [25].

Sử dụng kết hợp virus gây tan tế bào với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để tăng cường tác dụng chống khối u. Adenovirus gây tan tế bào đã được kết hợp với kháng thể PD-1 trong nghiên cứu điều trị ung thư tuyến tụy và ung thư ruột kết. Kết quả thí nghiệm cho thấy, Adenovirus giải phóng các phân tử gây chết tế bào miễn dịch trong tế bào CT26 và PAN02, nên tập hợp tế bào lympho CD8⁺ để tấn công các tế bào khối u và ức chế Foxp3⁺ xâm nhập. Sau khi điều trị bằng cách kết hợp kháng thể PD-1 và Adenovirus gây ung thư, tỷ lệ tăng sinh của tế bào ung thư chuột CT26 và PAN02 giảm xuống. Trong khi đó, hiệu quả điều trị trên mô hình CT26 ung thư trực tràng có di căn gan cũng rất đáng khích lệ [26]. Mặc dù chỉ sử dụng kháng thể đơn dòng CTLA-4 đã đạt được hiệu quả điều trị lâm sàng ở một số bệnh nhân nhưng việc sử dụng kháng thể đơn dòng toàn thân CTLA-4 cũng có thể gây ra các vấn đề bất lợi liên quan đến miễn dịch.

Adenovirus gây tan tế bào rAd.sT đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng, rAd.sT làm giảm biểu hiện của một số gen TGFβ liên quan đến sự phát triển và di căn của khối u, đồng thời gây ra sự biểu hiện của perforin và granzyme B. Thông qua việc sử dụng kháng thể anti-PD-1, anti-CTLA-4 và Adenovirus gây tan tế bào, khối u bị ức chế phát triển, đồng thời giảm sự di căn ở phổi, gan [27].

2.4.2. Hóa trị liệu

E1A là một chất nhạy cảm hóa học mạnh có thể gây ra mức độ biểu hiện p53 cao trong các tế bào, vì vậy nó có thể làm tăng tổn thương DNA do hóa trị liệu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả điều trị của ONYX-015 (Adenovirus gây tan tế bào ung thư đã được bỏ một phần gen E1B, đây là loại virus đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị ung thư đầu và cổ) không cao hơn 20%. Nguyên nhân chính là ONYX-015 thiếu một chất thúc đẩy quá trình tự sao chép của vector trong tế bào khối u. 5-FU, là một loại thuốc hóa trị liệu truyền thống, hoạt động theo một phương thức chống chuyển hóa. Nó có thể được chuyển đổi thành fluorouracil

deoxynucleotide trong tế bào, can thiệp vào quá trình tổng hợp DNA và RNA. Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 để điều trị khối u cổ, khối u tai mũi họng, khối u ở miệng và hàm mật, người ta thấy rằng hiệu quả của ONYX-015 kết hợp với 5-FU cao hơn đáng kể so với chỉ hóa trị liệu; 83% các khối u sau khi điều trị kết hợp gần như ngừng tiến triển, trong khi chỉ sử dụng hóa trị hoặc ONYX-015 đơn thuần thì hiệu quả điều trị thấp hơn nhiều [28].

Cho đến nay, ba loại thuốc là virus gây tan tế bào ung thư đã được chấp nhận để điều trị ung thư là: Rigvir (Riga virus) đã trở thành loại virus gây tan tế bào ung thư đầu tiên trên thế giới để điều trị ung thư hắc tố vào năm 2004; Oncorine là một loại Adenovirus giảm độc lực được chấp thuận sử dụng lâm sàng ở Trung Quốc vào năm 2005 và là loại virus gây ung thư tái tổ hợp đầu tiên được chấp thuận trên thế giới để điều trị các khối u ở đầu và cổ kết hợp với hóa trị, với tỷ lệ đáp ứng là 78,8%. T-VEC là một HSV-1 tái tổ hợp ở người - đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào năm 2015 để điều trị ung thư hắc tố di căn không thể cắt bỏ và sau đó đã được Liên minh Châu Âu chấp thuận để điều trị ung thư hắc tố da di căn [29].

Hiện nay, virus gây tan tế bào được đưa vào trong cơ thể thông qua đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch, 90% virus bị đào thải trong vòng 24 giờ đầu tiên do hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Các đại thực bào thường trú ở gan (tế bào Kupffer) đặc biệt hấp thụ và làm bất hoạt các Adenovirus lưu thông trong máu dẫn đến thời gian bán hủy ước tính khoảng hai phút. Adenovirus cũng có thể tiêm trực tiếp vào cơ quan cần điều trị. Tuy nhiên, sau 14 ngày sử dụng thuốc sẽ xảy ra phản ứng miễn dịch tế bào và dịch thể đặc hiệu với virus, phản ứng này giúp loại bỏ virion và các tế bào nhiễm Adenovirus ra khỏi cơ thể bệnh nhân [30]. Vì vậy, để đảm bảo đáp ứng mạnh mẽ chống lại khối u của Adenovirus gây tan tế bào, cần điều chỉnh các phương pháp phân phối để đạt được đủ lượng virus hấp thụ vào các tế bào khối u. Hơn nữa, khi tiến hành liệu pháp điều trị này, vẫn còn một số tác dụng ngoài ý muốn là virus có thể bị đột biến hay tái tổ hợp với nhau để tạo ra sản phẩm độc với tế bào. Đây là vấn đề còn bỏ ngỏ cần các nhà khoa học phải tập trung nghiên cứu trong thời gian tới.

Ở Việt Nam, các nhà khoa học đã xây dựng được quy trình tạo chế phẩm chứa virus sợi giảm độc lực để điều trị ung thư buồng trứng, sản phẩm bước đầu đã được thử nghiệm, cho hiệu quả trên thỏ và chuột thí nghiệm. Ngoài ra, các nhà khoa học còn nghiên cứu phối hợp virus vaccin sợi và nimotuzumab điều trị ung thư đầu mặt cổ [31].

3. Kết luận

Như vậy, virus là một tác nhân điều trị miễn dịch đầy hứa hẹn vì nó có những cách độc đáo để kích thích gây tan tế bào khối u, có thể khắc phục những tương tác mạnh mẽ của các tế bào khối u với hệ thống miễn dịch. Với đặc điểm bộ gen nhỏ gọn, khả năng ly giải và sinh sản nhanh đã làm cho Adenovirus trở thành tác nhân lý tưởng để điều trị ung thư. Hiện nay, các hệ gen của Adenovirus được cắt bỏ một đoạn mã hóa cho sản phẩm gây độc cho tế bào hoặc thêm một đoạn gen để tăng cường hoạt động chống khối u, đồng thời có thể kết hợp với các liệu pháp điều trị khác để đạt được hiệu quả lâu dài. Tuy nhiên, khi thử nghiệm phương pháp ly giải tế bào khối u bằng Adenovirus vẫn tồn tại một số tác dụng ngoài ý muốn cho bệnh nhân. Vì vậy, trong tương lai các nhà khoa học cần giải quyết được các vấn đề còn bỏ ngỏ để phương pháp điều trị ung thư mới này trở nên an toàn, hiệu quả và lâu dài hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] C. J. Breitbach, B. D. Lichty, and J. C. Bell, "Oncolytic viruses: therapeutics with an identity crisis," *Ebio Medicine*, vol. 9, pp. 31-36, 2016.
- [2] Z. S. Guo, Z. Liu, S. Kowalsky, M. Feist, P. Kalinski, B. Lu *et al.*, "Oncolytic immunotherapy: conceptual evolution, current strategies, and future perspectives," *Frontiers Immunology*, vol. 8, pp. 550-555, 2017.
- [3] K. Taipale, I. Liikanen, J. Juhila, R. Turkki, S. Tahtinen, M. Kankainen *et al.*, "Chronic activation of innate immunity correlates with poor prognosis in cancer patients treated with oncolytic adenovirus," *Molecular Therapy*, vol. 24, pp. 175-183, 2016.

-
- [4] S. E. Lawler and E. A. Chiocca, "Oncolytic virus-mediated immunotherapy: a combinatorial approach for cancer treatment," *Journal Clinical Oncology*, vol. 33, pp. 2812-2814, 2015.
- [5] M. C. Brown and M. Gromeier, "Oncolytic immunotherapy through tumor-specific translation and cytotoxicity of poliovirus," *Discovery Medicine*, vol. 19, pp. 359-365, 2015.
- [6] H. L. Kaufman, F. J. Kohlhapp, and A. Zloza, "Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs," *Nature Review Drug Discovery*, vol. 14, no. 9, pp. 642-662, 2015.
- [7] J. J. Rojas, P. Sampath, B. Bonilla, A. Ashley, W. Hou, D. Byrd *et al.*, "Manipulating TLR signaling increases the anti-tumor T cell response induced by viral cancer therapies," *Cell Report*, vol. 15, pp. 264-273, 2016.
- [8] J. D. Freedman, J. Hagel, E. M. Scott, I. Psallidas, A. Gupta, L. Spiers *et al.*, "Oncolytic adenovirus expressing bispecific antibody targets T-cell cytotoxicity in cancer biopsies," *EMBO Molecular Medicine*, vol. 9, pp. 1067-1087, 2017.
- [9] M. C. Brown and M. Gromeier, "Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus," *Current Opinion in Virology*, vol. 13, pp. 81-85, 2015.
- [10] F. Yu, X. Wang, Z. S. Guo, D. L. Bartlett, S. M. Gottschalk, and X. T. Song, "T-cell engager-armed oncolytic vaccinia virus significantly enhances antitumor therapy," *Molecular Therapy*, vol. 22, pp. 102-111, 2014.
- [11] H. Huang, Y. Liu, W. Liao, Y. Cao, Q. Liu, Y. Guo, Y. Lu, and Z. Xie, "Oncolytic adenovirus programmed by synthetic gene circuit for cancer immunotherapy," *Nat Commun*, vol. 10, pp. 4795-4801, 2019.
- [12] J. R. Frost, M. Mendez, A. M. Soriano, L. Crisostomo, O. Olanubi, S. Radko, and P. Pelka, "Adenovirus 5 E1A-Mediated Suppression of p53 via FUBP1," *Journal of virology*, vol. 92, pp. 105-112, 2018.
- [13] L. X. Dai, J. Yang, J. M. Liu, S. Huang, B. N. Wang, H. Li, J. Yang, Z. Y. Zhao, K. Cao, and M. Y. Li, "Adenovirus-Mediated CRM197 Sensitizes Human Glioma Cells to Gemcitabine by the Mitochondrial Pathway," *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, vol. 34, pp. 171-180, 2019.
- [14] C. A. Fajardo, S. Guedan, L. A. Rojas, R. Moreno, M. Arias-Badia, J. De Sostoa *et al.*, "Oncolytic adenoviral delivery of an EGFR-targeting T-cell engager improves antitumor efficacy," *Cancer Research*, vol. 77, pp. 2052-2063, 2017.
- [15] K. Harrington, D. J. Freeman, B. Kelly, J. Harper, and J. C. Soria, "Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment," *Nature reviews*, vol. 18, pp. 689-706, 2019.
- [16] X. Li, P. Wang, H. Li, X. Du, M. Liu, Q. Huang *et al.*, "The efficacy of oncolytic adenovirus is mediated by T-cell responses against virus and tumor in Syrian hamster model," *Clinical Cancer Research*, vol. 23, pp. 239-249, 2017.
- [17] K. Geletneky, J. P. Nuesch, A. Angelova, I. Kiprianova, J. Rommelaere, "Double-faceted mechanism of parvoviral oncosuppression," *Current Opinion Virology*, vol. 13, pp. 17-24, 2015.
- [18] K. H. Jung, I. K. Choi, H. S. Lee, H. H. Yan, M. K. Son, H. M. Ahn, J. Hong, C. O. Yun, and S. S. Hong, "Oncolytic adenovirus expressing relaxin (YDC002) enhances therapeutic efficacy of gemcitabine against pancreatic cancer," *Cancer letters*, vol. 396, pp. 155-166, 2017.
- [19] G. Marelli, A. Sica, L. Vannucci, and P. Allavena, "Inflammation as target in cancer therapy," *Currence Opinion Pharmacol*, vol. 35, pp. 57-65, 2017.
- [20] P. J. Ferguson, A. Sykelyk, R. Figueredo, and J. Koropatnick, "Synergistic cytotoxicity against human tumor cell lines by oncolytic adenovirus dl1520 (ONYX-015) and melphalan," *Tumori*, vol. 102, pp. 31-39, 2016.
- [21] R. Garcia-Carbonero, R. Salazar, I. Duran, I. Osman-Garcia, L. Paz-Ares, J. M. Bozada *et al.*, "Phase 1 study of intravenous administration of the chimeric adenovirus enadenotucirev in patients undergoing primary tumor resection," *Journal for Immunotherapy of Cancer*, vol. 5, pp. 65-71, 2017.
- [22] A. Ribas, R. Dummer, I. Puzanov, A. Vanderwalde, R. H. I. Andtbacka, O. Michielin *et al.*, "Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy," *Cell*, vol. 170, pp. 1109-1119, 2017.
- [23] M. C. Bourgeois-Daigneault, D. G. Roy, A. S. Aitken, N. El Sayes, N. T. Martin, O. Varette *et al.*, "Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy," *Science Translational Medicine*, vol. 10, pp. 1641-1649, 2018.
- [24] P. Darvin, S. M. Toor, V. Sasidharan Nair, and E. Elkord, "Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers," *Experimental & molecular medicine*, vol. 50, pp. 1-11, 2018.
-

-
- [25] S. L. Ross, M. Sherman, P. L. Mcelroy, J. A. Lofgren, G. Moody, P. A. Baeuerle *et al.*, "Bispecific T cell engager (BiTE(R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing," *PLoS One*, vol. 12, pp. 234-239, 2017.
- [26] L. S. Chard, E. Maniati, P. Wang, Z. Zhang, D. Gao, J. Wang *et al.*, "A vaccinia virus armed with interleukin-10 is a promising therapeutic agent for treatment of murine pancreatic cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 21, pp. 405-416, 2015.
- [27] E. Ilett, T. Kottke, J. Thompson, K. Rajani, S. Zaidi, L. Evgin *et al.*, "Prime-boost using separate oncolytic viruses in combination with checkpoint blockade improves anti-tumour therapy," *Gene Therapy*, vol. 24, pp. 21-30, 2017.
- [28] P. Wang, X. Li, J. Wang, D. Gao, Y. Li, H. Li *et al.*, "Re-designing interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent," *Natural Communication*, vol. 8, pp. 1390-1395, 2017.
- [29] S. Li, F. Wang, Z. Zhai, S. Fu, J. Lu, H. Zhang, H. Guo, X. Hu, R. Li, and Z. Wang, "Rodriguez R. Synergistic effect of bladder cancer-specific oncolytic adenovirus in combination with chemotherapy," *Oncology letters*, vol. 14, no. 2, pp. 2081-2088, 2017.
- [30] E. Galanis, P. J. Atherton, M. J. Maurer *et al.*, "Oncolytic measles virus expressing the sodium iodide symporter to treat drug-resistant ovarian cancer," *Cancer Research*, vol. 75, pp. 22-30, 2015.
- [31] D. C. Le, A. S. Ho, and L. T. Nguyen, "Measles vaccine virus: a new therapy in cancer treatment," *Journal of Military Medicine*, vol. 2, pp. 175-182, 2016.