

TÌM HIỂU VỀ VAI TRÒ CỦA ĐẠI THỰC BÀO TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

Trần Thị Thanh Hương*, Nguyễn Thị Hương Ly

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

TÓM TẮT

Đại thực bào là loại tế bào miễn dịch xuất hiện với số lượng lớn trong môi trường vi thể của khối u, lúc đầu đại thực bào kích thích khối u phát triển bằng cách hỗ trợ sự hình thành mạch máu để chiếm lấy nguồn dinh dưỡng của tế bào lành. Tuy nhiên, khi có kích thích phù hợp thì đại thực bào đó lại tiêu diệt khối u. Vì vậy người ta đã tìm cách tăng cường hiệu quả tấn công khối u của đại thực bào bằng cách thiết kế các đoạn Fc để liên kết mạnh hơn với các thụ thể Fc, sử dụng các kháng thể đồng đặc hiệu, chúng bám đồng thời với kháng nguyên trên tế bào khối u và các thụ thể trên các đại thực bào và thiết kế các loại thuốc kết hợp kháng thể.

Từ khóa: Đại thực bào; khối u; kháng thể; miễn dịch; thuốc

MỞ ĐẦU

Trong cơ thể mỗi người có tới 60 nghìn tỷ tế bào và chúng thay đổi mỗi ngày. Tế bào ung thư được coi như những “kẻ phản bội” trong hàng ngũ những “tế bào lành”, ung thư là một nhóm bệnh do bất thường trong biệt hóa và rối loạn sự sinh sản của tế bào. Khi đó, chúng trở thành kẻ xa lạ với cơ thể và hệ miễn dịch sẽ coi tế bào ung thư là kẻ xâm nhập đồng thời phát động phản ứng miễn dịch tấn công.

Ung thư là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây nên bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới. Chỉ tính riêng ở Mỹ, mỗi năm có tới hơn 575.000 người chết và hơn 1,5 triệu người được chẩn đoán mắc bệnh ung thư. Cuộc chiến chống lại căn bệnh này của nhân loại đang cấp thiết hơn bao giờ hết.

Hiện nay, liệu pháp miễn dịch ung thư đang là một trong những lĩnh vực hứa hẹn nhất trong nghiên cứu và điều trị ung thư. Mục tiêu của liệu pháp này là kích thích hệ thống miễn dịch của bệnh nhân nhận ra tế bào ung thư là lạ đối với cơ thể và tấn công chúng.

Các đại thực bào là những tế bào quan trọng của hệ thống miễn dịch được hình thành để nhận biết, nuốt chửng và tiêu diệt các tế bào đích, chúng là trung gian rất hiệu quả cho liệu pháp kháng thể chống ung thư.

Trong bài báo này, chúng tôi thảo luận về vai trò của đại thực bào trong các khối u rắn và phương pháp sử dụng đại thực bào làm đáp ứng cho liệu pháp kháng thể chống ung thư.

VAI TRÒ CỦA ĐẠI THỰC BÀO TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

Đại thực bào trong mô lành và trong khối u

Các đại thực bào có khả năng thực hiện quá trình thực bào, một quá trình liên quan đến việc hấp thu và phân hủy các chất như: Mảnh vụn, tế bào chết hay mầm bệnh, chúng cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của các mạch máu.

Các tế bào miễn dịch bẩm sinh này nằm trong các mô khắp cơ thể và nó tồn tại ở dạng đại thực bào được biệt hóa trong các mô chuyên biệt, ví dụ: Tế bào kupffer nằm trong gan, tế bào thần kinh đệm trong não, tế bào xương ở trong xương và các đại thực bào phế quản nằm trong phổi. Chúng nhận ra đích nhờ thụ thể nhận dạng khuôn, thụ thể thu nhận và thụ thể phân giải đoạn kháng thể (Fc – fragment crystallizable) [10].

Các đại thực bào tham gia nhiều trạng thái bệnh lý bao gồm nhiễm trùng, viêm, chữa lành vết thương và ung thư. Trong các phản ứng viêm, các đại thực bào tiết ra các chất trung gian gây viêm bao gồm yếu tố hoại tử khối u (TNF α – tumor necrosis factor), interleukin (IL-1 β) và nitric oxide, chúng hoạt

* Tel: 01652 314946, Email: ttthuong@ictu.edu.vn

hóa cơ chế kháng viêm, góp phần vào việc giết chết các sinh vật gây bệnh. Một khi các đại thực bào bắt giữ các tác nhân gây bệnh, các tác nhân này sẽ nằm trong các không bào, không bào này sau đó sẽ hòa màng với tiêu thể. Bên trong các tiêu thể, các enzyme cũng như các gốc ôxy tự do độc sẽ tiêu hủy tác nhân xâm nhập này [8].

Các đại thực bào thường có mặt với số lượng lớn bên trong môi trường khối u. Thông thường, khi không có liệu pháp điều trị nào can thiệp thì chính những đại thực bào ấy lại có thể thúc đẩy khối u phát triển. Tuy nhiên, khi có kích thích của kháng thể thích hợp thì các đại thực bào này lại có thể đáp ứng mạnh mẽ chống lại khối u [10].

Môi trường vi thể khối u là một phức hợp các tế bào ung thư không đồng nhất về di truyền và các loại tế bào khác nhau. Các tế bào này bao gồm các tế bào nội mô, các nguyên bào sợi liên quan đến ung thư và các quần thể khác nhau của các tế bào miễn dịch. Đại thực bào là một trong những tế bào miễn dịch phổ biến nhất trong môi trường vi thể khối u của các khối u rắn. Ở giai đoạn đầu, đại thực bào có thể thúc đẩy sự phát triển và tăng sinh của khối u bằng cách hỗ trợ sự hình thành mạch, thực hiện tái tạo khung, giải phóng các yếu tố tăng trưởng và các cytokine ức chế miễn dịch. Loại đại thực bào này lại đối lập với đại thực bào ở giai đoạn đầu của quá trình viêm và các đại thực bào hoạt động phân lớp, chúng tấn công mầm bệnh. Một số nghiên cứu cho thấy mức độ thâm nhiễm của đại thực bào liên quan đến tiên lượng xấu trên nhiều loại ung thư khác nhau, có sự tương quan mạnh mẽ giữa mật độ đại thực bào và tỷ lệ sống sót kém của tế bào ung thư trong ung thư tuyến tụy, vú, phổi, cổ tử cung, bàng quang và u lymphô Hodgkin [4].

Các tế bào trong vi môi trường của khối u thường phải đối mặt với một mức oxy và dinh dưỡng nhất định. Áp lực thiếu oxy trong máu không những làm thay đổi sự trao đổi chất của các tế bào khối u mà cả các đại thực bào,

chúng thay đổi kiểu hình và sự chuyển hóa để tạo ra chương trình tái tạo lại khối u. Các tế bào khối u chết lại trở thành một hệ thống giao tiếp thu hút các đại thực bào và chỉ đạo các kiểu hình của chúng. Tùy thuộc vào chế độ chết của tế bào khối u mà đại thực bào thay đổi sự phân cực từ hoạt động kích hoạt mạnh tiền viêm sang kích hoạt ức chế miễn dịch hay kháng viêm [8].

Đại thực bào và liệu pháp miễn dịch ung thư

Trước đây, người ta không công nhận vai trò của đại thực bào vì nó khó nghiên cứu hơn so với tế bào giết tự nhiên (NK – natural killer) hay tế bào bạch cầu khác. Các đại thực bào không tuần hoàn trong máu, do đó chúng không thể tinh chế với số lượng lớn. Thay vào đó, người ta phải phân tách các đại thực bào ngoài cơ thể từ bạch cầu mono bằng cách nuôi cấy trong vòng 1 tuần hoặc lâu hơn với sự có mặt của huyết thanh người và các yếu tố tăng trưởng như yếu tố kích thích quần thể đại thực bào (MCSF – macrophage colony stimulating factor) [1], [2]. Hơn nữa, chất độc qua trung gian đại thực bào được tạo ra sớm do sự phân chia đại thực bào gây ra thách thức về mặt kỹ thuật nên đòi hỏi phải có kính hiển vi và máy đếm tế bào để xác định số lượng tế bào hấp thu. Các xét nghiệm giải phóng crom - tiêu chuẩn vàng để đo hiện tượng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC – antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity) không đủ để đánh giá tính gây độc của tế bào đại thực bào vì đại thực bào giữ lại phần đầu dò phóng xạ sau khi thực bào. Vì những lí do đó mà đại thực bào không được chấp nhận là các tế bào đáp ứng với ung thư. Lúc này, người ta lại coi các NK là yếu tố miễn dịch cơ bản của liệu pháp kháng thể vì chúng có liên quan đến ADCC [7].

Tuy nhiên, trên thực tế các đại thực bào đóng vai trò quan trọng đối với hiệu quả của nhiều loại kháng thể hơn vì chúng thực hiện quá trình phân bào phụ thuộc kháng thể (ADCP – antibody dependent cellular phagocytosis). Hơn nữa, các đại thực bào biểu hiện tất cả các

lớp của thụ thể Fc γ ngược lại với các tế bào NK, chúng biểu hiện chủ yếu là Fc γ RIIIa [9].

Trong một nghiên cứu được xuất bản năm 1980, người ta đã tìm thấy các kháng thể đơn dòng chống lại kháng nguyên khối u kích thích hiện tượng thực bào các tế bào ung thư trong ống nghiệm, chúng gây thâm nhiễm đại thực bào vào trong khối u và phá hủy khối u có trung gian là đại thực bào ở chuột. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh hiện tượng thực bào đáp ứng với các kháng thể trị liệu, như kháng thể kháng CD-20-rituximab. Điều thú vị là các đại thực bào phân cực tới một trạng thái liên kết khối u với M-CSF và IL-10 đã biểu hiện sự tăng hiện tượng thực bào của các tế bào lympho được opsonin hóa với rituximab hơn là các đại thực bào phân cực đến trạng thái tiền viêm. Sự phân cực dẫn đến việc điều chỉnh của các thụ thể Fc γ lên đại thực bào, tương quan với phản ứng dị ứng. Hơn nữa, ở người tất cả các phân lớp của IgG đều có thể gây ra hiện tượng thực bào ở đại thực bào, điều đó chứng tỏ cần sử dụng một loạt các rituximab với các vùng biến đổi giống nhau nhưng khác nhau về dạng iso của chuỗi nặng. Ngay ở IgG4 của người, loại mà biểu hiện ít ADCC đều có khả năng kích thích hiện tượng thực bào của đại thực bào, nó làm được điều đó là nhờ khả năng thu hút các thụ thể Fc có trên các đại thực bào mà không có trên các tế bào NK. Phát hiện này cho thấy phần lớn các kháng thể gắn với khối u có thể sử dụng cho liệu pháp kích thích hiện tượng thực bào của đại thực bào [2].

Trong cơ thể, các đại thực bào cũng giữ vai trò quyết định lên các tác động của các liệu pháp kháng thể. Ở chuột CSF-1op có khiếm khuyết về số lượng đại thực bào cũng có phản ứng khiếm khuyết với kháng thể chống lại CD20. Ngược lại, các kháng thể vẫn có hiệu quả ở những con chuột thiếu tế bào T và B hoặc tế bào NK, điều đó cho thấy các đại thực bào gây hiệu quả chính cho các kháng thể trong cơ thể [6].

Các nghiên cứu về kháng thể kháng CD142 đối với ung thư vú cũng thể hiện rằng mặc dù

các đại thực bào hỗ trợ cho sự phát triển của khối u nhưng chúng cũng rất cần thiết cho tác dụng kháng khối u của các kháng thể. Các nghiên cứu khác đã kiểm tra sự phối hợp của các liệu pháp kháng thể với cytokine. Khi điều trị bằng yếu tố kích thích tạo thành đại thực bào, nó hoạt hóa đại thực bào và các tế bào tủy khác thì hiệu quả của rituximab với ung thư hạch và kháng thể kháng GD2 đối với u nguyên bào thần kinh đều được tăng cường [3].

Vì vậy, đại thực bào là tác nhân chủ chốt cho hiệu quả của các kháng thể trong cơ thể và hệ thống niêm mạc tĩnh mạch giữ vai trò chính trong việc loại bỏ các tế bào khối u trong dòng tuần hoàn - các tế bào khối u này bám với các kháng thể trị liệu.

CÁC PHƯƠNG PHÁP KÍCH THÍCH ĐẠI THỰC BÀO TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

Thiết kế kháng thể để kích thích đại thực bào

Các đại thực bào đóng vai trò quan trọng đối với hiệu quả của nhiều loại kháng thể vì chúng thực hiện quá trình phân bào phụ thuộc kháng thể, các đại thực bào biểu hiện tất cả các lớp của thụ thể Fc γ .

Đại thực bào là tác nhân đáp ứng đóng vai trò quan trọng trong liệu pháp miễn dịch ung thư do đó người ta đã có nhiều nỗ lực nhằm tăng cường đáp ứng của đại thực bào với kháng thể. Một trong những cách tiếp cận là thay đổi sự gắn kết của kháng thể với thụ thể Fc thông qua kỹ thuật phân tử. Các kháng thể được gắn thêm glycol để không có fucosylation, điều đó làm cho sự gắn kết với các thụ thể Fc γ mạnh hơn. Vì vậy, các kháng thể này biểu hiện tính gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể mạnh hơn và tăng thực bào tốt hơn. Bằng chứng là các nghiên cứu về obinutuzumab, một loại kháng thể kháng CD-20 có gắn đuôi glycol đã được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu lympho mãn tính. Các nghiên cứu khác cũng thiết kế protein khác để phát triển biến thể Fc nhằm tăng cường liên kết với thụ thể Fc. Lazar et al đã tạo ra các biến thể IgG1 trên người nhằm tăng ái lực với

Fc γ RIIIa. Họ cũng tìm ra rằng các biến thể này cải thiện tính gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể và hiện tượng thực bào của đại thực bào để đáp ứng với trastuzumab và rituximab. Trong một nghiên cứu gần đây, một kháng thể kháng CD-19 có cùng biến đổi như vậy đã cải thiện tính gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể và hiện tượng thực bào trong ống nghiệm và tăng cường hiệu quả trong các mẫu phết nang của các khối u ác tính tế bào B. Cách tiếp cận này chứng minh tính an toàn và hiệu quả ở giai đoạn 1 của một nghiên cứu lâm sàng [4].

Một cách tiếp cận thú vị khác là tạo ra chuỗi lai Fc giữa IgG và IgA, gọi là các kháng thể “cross-isotype”, nó gắn với cả thụ thể Fc α R và Fc γ nhằm tăng cường hiệu quả của tùy và hiện tượng thực bào. Ngược lại, khi phát triển các liệu pháp mà có ảnh hưởng không tốt tới hiệu quả chức năng miễn dịch, cần cân nhắc đến phản ứng của đại thực bào vì chúng biểu hiện tất cả các lớp của thụ thể Fc γ và đáp ứng với tất cả các phân lớp IgG [2].

Một chiến lược khác để thu hút các đại thực bào là tập trung vào các kháng thể đồng đặc hiệu, chúng bám đồng thời với kháng nguyên trên tế bào khối u và các thụ thể trên các đại thực bào. Điều đó có nghĩa là chúng liên kết các đại thực bào với các tế bào ung thư để tăng tính đặc hiệu và hiệu quả chống khối u. Thử nghiệm ban đầu đối với phương pháp này là kiểm tra một kháng thể có độ đặc hiệu kép đối với HER2 và Fc γ RIIIa trong một nghiên cứu lâm sàng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến HER2+. Một số dấu hiệu khả quan đã được ghi nhận, nhưng do cytokine phản ứng quá mạnh ngay chỉ với liều lượng thấp nên thử nghiệm phải dừng lại ở đó. Các kháng thể đồng đặc hiệu mới có mục tiêu là Fc γ RIIIa và CD30 hiện đang phát triển cho bệnh u lympho Hodgkin. Các kết quả về hóa học có liên quan đến các đoạn Fab có mục tiêu là Fc γ RI và HER2 cũng đã được đánh giá. Kết quả cho thấy, kiểu liệu pháp này có thể gây ra sự giảm hiện tượng thực bào ở các tế bào đại thực bào trong ống nghiệm và biểu

hiện một chút hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng [9].

Một kháng thể đồng đặc hiệu tương tự nhắm tới Fc γ RI và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR - epidermal growth factor receptor) cũng đã được kiểm tra trong các thử nghiệm lâm sàng cho các khối u rắn với thành công tối thiểu. Một số hạn chế trong các nghiên cứu này tới mục tiêu Fc γ RI có thể là do thiếu Fc thích hợp để kích thích đại thực bào [10].

Mặc dù các kháng thể đồng đặc hiệu nhắm đến các đại thực bào và các khối u vẫn chưa chứng minh đủ hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng liệu pháp này vẫn đầy hứa hẹn. Các thụ thể bổ sung vào các đại thực bào cần được thử nghiệm để xác định độ an toàn và cách hiệu quả nhất để hỗ trợ cho các tế bào miễn dịch này vì lợi ích của bệnh nhân.

Các đại thực bào đáp ứng với thuốc kết hợp kháng thể

Thuốc kết hợp kháng thể (ADC – antibody drug conjugates) có các kháng thể bám với khối u kết hợp với các phân tử nhỏ, là loại thuốc chống ung thư mới đang được sử dụng. Liệu pháp này gắn kết với kháng nguyên khối u và làm cho tế bào ung thư nội sinh trở nên độc. Tuy nhiên, vì các kháng thể có thể tham gia cùng với đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác thông qua các thụ thể Fc nên cần xem xét các phản ứng phụ lên các tế bào miễn dịch. Các ADC có thể gây độc nhất định để các đại thực bào tấn công khối u. Kháng thể kháng CD30 brentuximab khi thử nghiệm với kháng thể đơn lại có thể kích thích hiện tượng thực bào và chức năng của đại thực bào trong cơ thể sống. Tuy nhiên, khi brentuximab khi kết hợp với độc tố tế bào vedotin thì ADC lại làm mất đi hiệu quả của đại thực bào và giới hạn chức năng của chúng. Người ta cũng thiết kế ADC để tăng cường chức năng thực bào của đại thực bào, để làm được điều đó người ta kết hợp các tác nhân kích thích miễn dịch như các thụ thể hoặc các chất gắn kết thụ thể. Sự liên hợp kháng thể với cytokine hoặc

chemokine có thể tăng sự thâm nhiễm hoặc hoạt động của đại thực bào. Ví dụ, kháng thể kháng thụ thể nhân tố tăng trưởng biểu bì da người 2 (HER2- human epidermal growth factor receptor 2) dung hợp với yếu tố kích thích tạo thành hạt thực bào (GM-CSF-granulocyte-macrophage colony stimulating factor) hiệu quả hơn là kháng thể chưa biến đổi [2].

KẾT LUẬN

Đại thực bào là yếu tố trung gian quan trọng của nhiều liệu pháp kháng thể điều trị ung thư. Các đại thực bào thường xuất hiện với số lượng lớn trong môi trường vi thể khối u và nó có thể thúc đẩy sự tăng trưởng của khối u khi không có sự can thiệp điều trị. Hiện tượng thực bào của đại thực bào trong đáp ứng với các kháng thể có thể dẫn đến sự trình diện kháng nguyên, nó khởi đầu cho các đáp ứng miễn dịch chống lại khối u. Các phương pháp nhằm kích thích đại thực bào trong các khối u bao gồm thiết kế các đoạn Fc để liên kết mạnh hơn với các thụ thể Fc và sử dụng các kháng thể đồng đặc hiệu, nó bám với đại thực bào và tế bào ung thư hoặc các ADC kết hợp với các tác nhân kích thích miễn dịch. Bằng cách thiết kế các liệu pháp kết hợp để kích thích các đại thực bào, toàn bộ tiềm năng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh có thể được thực hiện vì lợi ích của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Becker S., Warren M. K., Haskill S. (1987), "Colony-stimulating factor-induced monocyte survival and differentiation into macrophages in serum-free cultures", *J. Immunol*, 139, pp. 3703-3709, PMID: 2824612.
2. Bruggmann M., Williams G. T., Bindon C. I., Clark M. R., Walker M. R., Jefferis R., Waldmann

H. Neuberger M. S. (1987), "Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies", *J. Exp. Med.*, 166, pp. 1351-1361; PMID: 3500259.
3. Chaperot L., Chokri M., Jacob M. C., Drillat P., Garban F., Egelhofer H., Molens J. P., Sotto J. J., Bensa J. C., Plumas J. (2000), "Differentiation of antigen-presenting cells (dendritic cells and macrophages) for therapeutic application in patients with lymphoma", *Leukemia*, 14, pp. 1667-1677.
4. Gordon S. (2002), "Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response", *Cell*, 111, pp. 927-930, PMID: 12507420.
5. Grugan K. D., McCabe F. L., Kinder M., Greenplate A. R., Harman B. C., Ekert J. E., van Rooijen N., Anderson G. M., Nemeth J. A., Strohl W. R., et al (2012), "Tumor-associated macrophages promote invasion while retaining Fc-dependent anti-tumor function", *J. Immunol.*, 189, pp. 5457-5466, PMID:23105143.
6. Leidi M., Gotti E., Bologna L., Mirinda E., Rimoldi M., Sica A., Roncalli M., Palumbo G. A., Introna M., Golay J. (2009), "M2 macrophages phagocytose rituximab-opsonized leukemic targets more efficiently than m1 cells in vitro", *J. Immunol*, 182, pp. 4415-4422, PMID:19299742.
7. Munn D. H., Cheung N. K. (1990), "Phagocytosis of tumor cells by human monocytes cultured in recombinant macrophage colony-stimulating factor", *J. Exp. Med.*, 172, pp. 231-237, PMID:2193096.
8. Murray P. J., Wynn T. A. (2011), "Protective and pathogenic functions of macrophage subsets", *Nat. Rev. Immunol.*; 11, pp. 723-737, PMID:21997792.
9. Nimmerjahn F., Ravetch J. V. (2008), "Fcγ receptors as regulators of immune responses", *Nat. Rev. Immunol*, 8, pp. 34-47, PMID:18064051.
10. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. (2009), "Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation", *J. Leukoc Biol.*, 86, pp. 1065-1073, PMID:19741157.

SUMMARY

**UNDERSTANDING THE ROLE OF MACROPHAGE
IN THE CANCER IMMUNOTHERAPY****Tran Thi Thanh Huong* , Nguyen Thi Huong Ly***TNU - University of Information and Communication Technology*

Macrophages are immune cells that appear in large numbers in the microenvironment of the tumor; at the beginning macrophages stimulate tumor growth by supporting the formation of blood vessels to take up the nutrient sources of the healthy cells. However, when appropriate stimulation appears, the macrophages will destroy tumor. Thus, effort has been made to increase the effectiveness of macrophage tumor attacks by designing Fc fragments for stronger link with Fc receptors, using co-specific antibodies, they bind to antigens on tumor cells and receptors on macrophages and design antibody-drug conjugates.

Key words: *macrophage; tumor; antibody; immunity; drugs*

Ngày nhận bài: 18/12/2017; Ngày phản biện: 11/02/2018; Ngày duyệt đăng: 27/4/2018

* *Tel: 01652 314946, Email: ttthuong@ictu.edu.vn*