

# SỬ DỤNG VI SINH VẬT VÀ VIRUS ĐỂ CHỐNG UNG THƯ

Phạm Đức Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Thế Thịnh<sup>2</sup>, Nguyễn Thanh Huyền<sup>3</sup>,  
Nguyễn Thị Cẩm Trâm<sup>4</sup>, Nguyễn Thị Thanh Vân<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Đại học Cincinnati (Hoa Kỳ)

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>4</sup>Trường Đại học Công nghệ TP Hồ Chí Minh

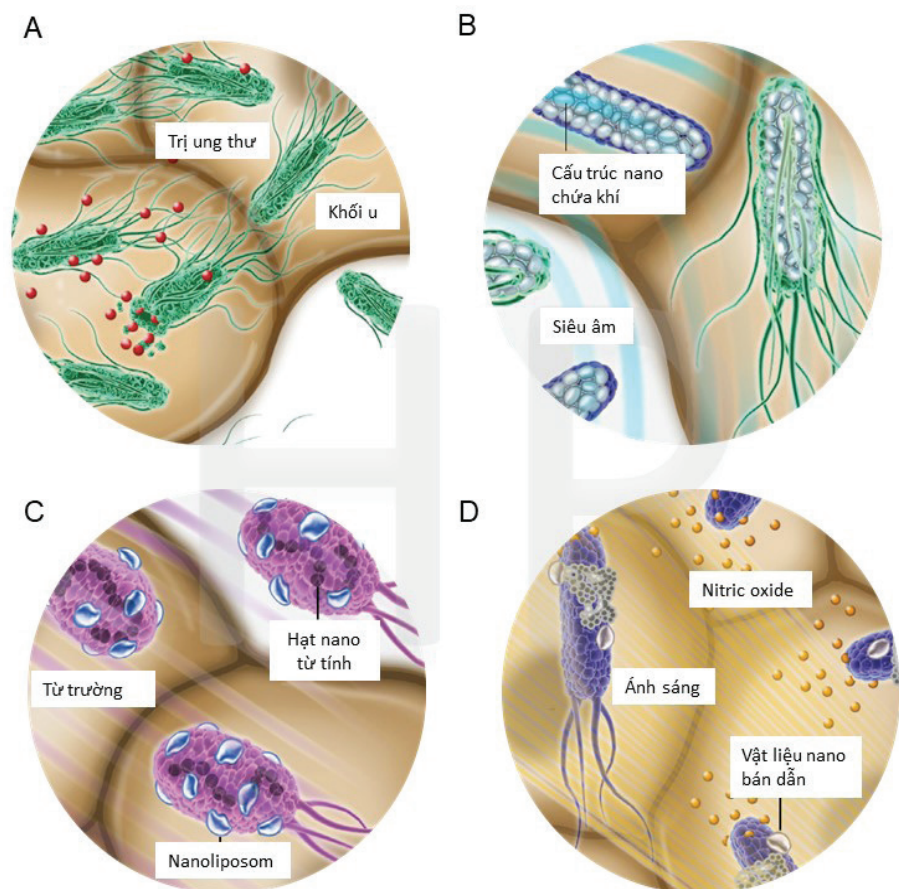
<sup>5</sup>Đại học Uppsala (Thụy Điển)

Trong nhiều thập kỷ, các nhà khoa học đã nghiên cứu sử dụng vi sinh vật và virus trong các liệu pháp chẩn đoán và điều trị ung thư. Các liệu pháp này đã có những thành công vượt trội về mặt lâm sàng trong những năm gần đây. Vi khuẩn được sử dụng như các nanorobot sống để giải phóng thuốc chống tế bào ung thư hoặc hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh, trong khi đó các virus đã được biến đổi và làm yếu để có thể giúp tiêu diệt tế bào ung thư bằng liệu pháp ly giải khối u và bào chế vaccine chống ung thư.

## Chẩn đoán và điều trị ung thư bằng nanorobot vi khuẩn

Với sự phát triển của khoa học và công nghệ, các nhà khoa học đã có thể điều khiển được hình dạng, kích thước và các thành phần của hạt nano để tăng cường khả năng nhắm đúng vào khối u, xây dựng các phác đồ điều trị đặc hiệu tế bào ung thư. Tuy nhiên, việc định hướng chính xác được vị trí khối u vẫn là mục tiêu của nhiều nhà khoa học trong việc nghiên cứu và phát triển nanorobot [1]. Kết hợp việc sử dụng vi khuẩn cùng với các phương pháp trong chế tạo robot và các kỹ thuật kiểm soát điều hướng từ bên ngoài, các nhà nghiên cứu giờ đây có thể biến những ý tưởng tưởng như viễn vông về nanorobot điều trị ung thư trở thành hiện thực. Đến thời điểm hiện tại, đã có 4 phương pháp được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu ứng dụng để chẩn đoán và điều trị ung thư bao gồm: điều khiển gene vi khuẩn, mã hóa cấu trúc nano, điều hướng từ tính và chiếu ánh sáng vào các khối u (hình 1).

Việc kết hợp công nghệ sinh học tổng hợp, kỹ thuật biến đổi vật liệu di truyền và công nghệ robot có thể



**Hình 1.** Các phương pháp ứng dụng vi khuẩn để chẩn đoán và điều trị ung thư. (A) Điều khiển gene vi khuẩn; (B) Mã hóa cấu trúc nano; (C) Điều hướng từ tính, (D) Chiếu ánh sáng vào khối u.

giúp tạo ra những robot vi khuẩn siêu nhỏ có khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư khác nhau. Trong một nghiên cứu của mình, các nhà khoa học Hoa Kỳ (Đại học California, Đại học San Diego, Viện Công nghệ Massachusetts) đã nghiên cứu tạo ra chủng nấm *Salmonella enterica* suy yếu để giải phóng đồng loạt liệu trình điều trị ung thư khi lượng vi khuẩn đạt đến mật độ phù hợp, cho phép phân phối thuốc định kỳ trong các khối u ở chuột. Kết quả nghiên cứu cho thấy, khi mật độ tế bào vi khuẩn đạt tới ngưỡng tối thiểu, chúng sẽ ly giải và giải phóng thuốc, trong khi đó những vi khuẩn còn sống tiếp tục tăng sinh nhanh chóng để đạt ngưỡng tối thiểu nhằm lập lại chu kỳ. Để mã hóa các cấu trúc nano, các nhà khoa học thuộc Đại học Berkeley tìm ra cấu trúc nano chứa khí trong vi sinh vật, bao gồm cả vi khuẩn (*bacteria*) và cổ khuẩn (*archaea*). Những cấu trúc này, được tạo ra bởi các vi khuẩn, đóng vai trò là chất cản quang trong siêu âm hình ảnh, cho phép các nhà nghiên cứu hiển thị hóa đường đi của chúng trong cơ thể (điều này rất quan trọng trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị, vì giúp các nhà nghiên cứu thấy được sự tích lũy của vi khuẩn trong các khối u theo thời gian). Trong khi đó các nhà khoa học tại Đại học Polytechnique Montréal (Canada) đã gắn các nanoliposome chứa thuốc vào một chủng vi khuẩn có từ tính gọi là MC-1, được tiêm ở vị trí lân cận các khối u ở chuột. Những vi khuẩn này sinh tổng hợp một cách tự nhiên các hạt nano từ tính bên trong màng của chúng, cho phép các nhà nghiên cứu có thể sử dụng từ trường để đưa vi khuẩn đến và vào trong các khối u để giải phóng thuốc hoặc đóng vai trò chất cản quang trong chẩn đoán hình ảnh. Các nhà khoa học đến từ Đại học Vũ Hán (Trung Quốc) đã sử dụng ánh sáng để tăng cường các hoạt động trao đổi chất ở *E. coli* bằng cách gắn

lên bề mặt của chúng các vật liệu nano bán dẫn có khả năng phát ra các quang tử dưới bức xạ ánh sáng. Những chất này kích hoạt các phản ứng với các phân tử nitrat nội sinh của vi khuẩn, làm tăng sự hình thành và bài tiết các dạng chất gây độc của nitric oxide lên gấp 37 lần. Ở chuột thí nghiệm, phương pháp điều trị này đã làm giảm đến 80% sự phát triển của khối u.

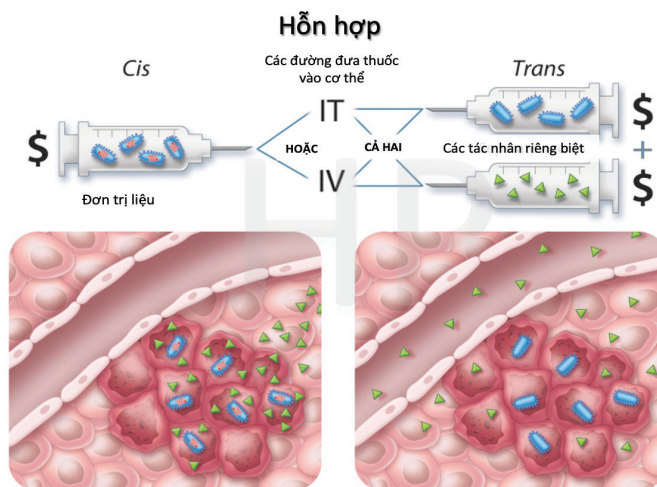
**Liệu pháp ly giải khối u bằng virus**

Đây là một dạng liệu pháp miễn dịch sử dụng virus để gây nhiễm và tiêu diệt các tế bào ung thư. Virus có khả năng gây nhiễm hoặc xâm nhập vào tế bào, sau đó chúng sử dụng bộ máy di truyền của tế bào vật chủ để tạo ra các bản sao của chính chúng và lây lan dần sang các tế bào khỏe mạnh xung quanh. Sự lây nhiễm của một số virus có liên quan đến sự phát triển của một số bệnh ung thư, ví dụ như virus viêm gan B (HBV) và virus ung thư cổ tử cung (HPV). Gần đây, các virus bắt đầu được sử dụng để tấn công các khối u đã hình thành. Những virus này - một số đã được biến đổi, được gọi là virus ly giải khối u, đại diện cho một cách thức tiếp cận đầy hứa hẹn để điều trị ung thư vì nhiều lý do [2]: 1) Khả năng

chống virus của các tế bào ung thư thường bị suy yếu, khiến chúng dễ bị lây nhiễm hơn; 2) Những virus tự nhiên này có thể được biến đổi để tạo ra các đặc tính có lợi, bao gồm giảm tính lây nhiễm đến các tế bào khỏe mạnh và đóng vai trò như một chất mang đặc hiệu đối với khối u; 3) Một khi đã nhiễm, các virus ly giải khối u này sẽ khiến các tế bào ung thư bị vỡ - tế bào ung thư bị tiêu diệt và phóng thích ra các kháng nguyên. Các kháng nguyên này sẽ kích thích các đáp ứng miễn dịch, giúp loại bỏ các tế bào khối u còn sót lại.

Ví dụ điển hình của cách tiếp cận này là việc tiêm virus theo hỗn hợp *Cis* hoặc *Trans* (hình 2). Virus được sử dụng như một chất mang có khả năng tấn công đặc hiệu mục tiêu là các khối u (phương pháp *Cis*), từ đó biểu hiện các sản phẩm chống sự phát triển khối u (protein, chất kích thích phiên mã, chất độc tế bào...) để ly giải khối u tại chỗ, hoặc có thể kết hợp với các tác nhân riêng biệt (phương pháp *Trans*) để tăng cường khả năng tiêu diệt các mô ung thư đã di căn.

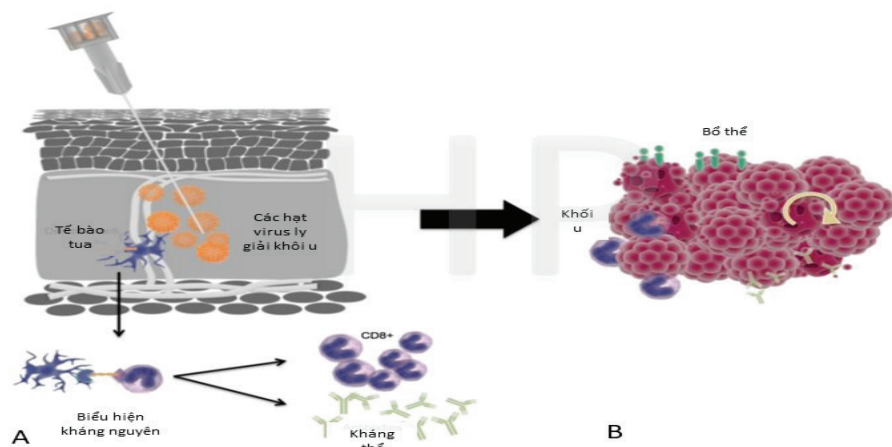
Liệu pháp OV *Cis* (hình 2 bên trái) mã hóa một sản phẩm gen hoặc chất mang điều trị (xanh lá cây) trực



Hình 2. Hỗn hợp *Cis* hoặc *Trans* [2].

tiếp trong cấu trúc của virus (xanh dương). Khi các tế bào ung thư bắt đầu nhiễm virus, các chất mang điều trị này sẽ được biểu hiện cục bộ với số lượng lớn trên bề mặt tế bào và sự phơi nhiễm hệ thống được hạn chế ở mức tối thiểu. Điều này có ưu điểm là tránh được độc tính toàn thân và giảm chi phí điều trị vì chỉ cần một liệu trình duy nhất (OV). Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là virus chỉ có thể được sử dụng bằng cách tiêm trực tiếp vào khối u (IT), chất mang điều trị sẽ không được biểu hiện tối ưu ở những tế bào ung thư rải rác. Liệu pháp OV Trans có thể cần thiết nếu liệu pháp điều trị bổ sung là hóa trị hay xạ trị. Phương pháp này cũng có lợi trong trường hợp chất điều trị cần được điều chỉnh liều ngắn hoặc dài hơn thời gian tồn tại của virus trong khối u. Trong phương pháp Trans, việc đồng thời sử dụng các liệu pháp điều trị đã làm tăng thêm chi phí. Do đó để đạt được liều điều trị hiệu quả bên trong khối u, cần phải tiêm vào cơ thể một lượng lớn chất điều trị cùng với các độc tính đi kèm.

Hiện tại chỉ có một liệu pháp sử dụng virus ly giải khối u được Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị ung thư là T-VEC (Imlygic®) - một loại virus herpes simplex (HSV) đã được biến đổi, có thể lây nhiễm vào và thúc đẩy sự phá hủy các tế bào ung thư, virus này được chấp thuận cho một nhóm nhỏ bệnh nhân mắc ung thư da [3]. Các tác dụng không mong muốn có thể khác nhau tùy theo loại virus ly giải khối u được sử dụng - mục tiêu chính xác của virus đó, vị trí và loại ung thư cũng như sức khỏe tổng thể của bệnh nhân. Do khả năng lây nhiễm vào các tế bào khỏe mạnh cũng như kích thích các hoạt động miễn dịch tổng thể, đôi khi virus ly giải khối u có thể



**Hình 3. Cơ chế vaccine ngừa ung thư dùng oncolytic virus [4]. (A)** Tiêm vaccine ngừa ung thư với kháng nguyên được phát hiện bởi tế bào tua và trình diện với các tế bào lympho CD4+ và CD8+ với sự sinh sản vô tính và hình thành kháng thể. **(B)** Cảm ứng cơn bão miễn dịch bằng sự xâm nhập của tế bào T độc, sự phá hủy thông qua trung gian kháng thể, hình thành bổ thể với phản hồi là sự tự phân hủy và chết tế bào theo chương trình. Màu cam là vaccine chứa virus ly giải khối u; màu xanh dương là tế bào miễn dịch; màu xanh lá cây nhạt là kháng thể; màu xanh mòng két là bổ thể.

khiến hệ thống miễn dịch tấn công vào các tế bào khỏe mạnh và việc sử dụng chúng có thể mang đến nguy cơ nhiễm trùng. Các tác dụng không mong muốn phổ biến bao gồm: ớn lạnh, mệt mỏi, triệu chứng giống cúm, đau tại chỗ tiêm, buồn nôn và sốt [3].

### Cơ chế của vaccine chống ung thư sử dụng virus

Cơ chế sinh lý nền của quá trình này bao gồm sự điều hòa miễn dịch và sự tạo ra bộ nhớ miễn dịch cho tế bào thông qua việc giới thiệu các kháng nguyên một cách mạnh mẽ và đặc hiệu ở mô đích. Việc sử dụng virus để cung cấp kháng nguyên là có lợi vì vật liệu di truyền được mã hóa, bảo tồn tốt trong quá trình lây nhiễm và dịch mã sau đó. Các nghiên cứu bổ sung trên động vật và các thử nghiệm sớm ở người đã chỉ ra rằng, virus ly giải khối u có thể tạo ra kháng thể thông qua trung gian miễn dịch, phụ thuộc vào bổ thể, gây độc tế bào đặc hiệu đối với các tế bào ung thư. Kết quả của quá trình này bao gồm việc kích hoạt sự tự thực bào hoặc chu trình chết tế bào theo chương trình và tạo ra một “cơn bão miễn dịch” bên trong khối u để tăng cường khả năng nhận

diện kháng nguyên (hình 3). Phương pháp này có thể được kiểm soát và điều chỉnh để nhắm đến các tế bào ung thư thông qua biến đổi gen. Do đó, virus ly giải khối u có thể được sử dụng như một loại vaccine chống ung thư hiệu quả [4].

Các ứng dụng sử dụng vi khuẩn và virus chống ung thư nêu trên đã mở ra triển vọng mới trong việc chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư. Tuy nhiên, các liệu pháp này cần có nhiều nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu kết hợp với các liệu pháp điều trị truyền thống khác

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] <https://www.the-scientist.com/features/bacteria-as-living-microrobots-to-fight-cancer-67305>.
- [2] N.S. Martin, J.C. Bell (2018), “Oncolytic virus combination therapy: killing one bird with two stones”, *Molecular Therapy*, **26(6)**, pp.1414-1422.
- [3] <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types/oncolytic-virus-therapy>.
- [4] J. Raja, et al. (2018), “Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology”, *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **6(1)**, p.140.