

CÔNG NGHỆ BaSISS: “Kính hiển vi” mới trong nghiên cứu ung thư

Đặng Xuân Thắng

Tổ chức Y khoa Heart Heroes ASEAN (Indonesia)

Tế bào ung thư là những thực thể động, liên tục thay đổi và định hình lại các tương tác giữa chúng với môi trường vi mô xung quanh khối u. Những tế bào này có nhiều quần thể con, là những nhóm tế bào khác biệt về mặt di truyền. Các công nghệ gen như giải trình tự toàn bộ gen (Whole genome sequencing - WGS) đã phát hiện ra các dòng con nhưng dường như không đủ khả năng giải mã tất cả các đặc điểm kiểu hình cũng như tương tác của chúng trong cả hệ sinh thái mô. Đó là một hạn chế lớn vì tất cả các đặc tính của các dòng con là yếu tố quyết định sự phát triển, tiến triển, tái phát hoặc kết quả bất lợi của ung thư. Để giải quyết vấn đề này, các nhà khoa học đã phát triển quy trình lập bản đồ nhân bản di truyền tập trung vào công nghệ giải trình tự tại chỗ (Base-specific in situ sequencing - BaSISS) cho phép phát hiện sự tiến triển di truyền, bao gồm cả các trình tự di truyền trong lịch sử của khối u; từ đó đảm bảo đánh giá hiệu quả nhờ kết hợp giữa di truyền và mô bệnh học về sự tiến triển của ung thư.

Tim kiếm câu trả lời cho “phả hệ di truyền” của tế bào ung thư

Tế bào ung thư là những thực thể động, liên tục thay đổi và định hình lại các tương tác giữa chúng với môi trường vi mô xung quanh khối u. Những tế bào này có nhiều quần thể con (subclonal populations), là những nhóm tế bào khác biệt về mặt di truyền. Hiện nay người ta còn biết tương đối ít về bản chất và nguyên nhân của sự phát triển các tế bào ung thư, đặc điểm kiểu hình hoặc sự tương tác của chúng với hệ sinh thái mô cơ thể [1]. Truy tìm “phả hệ” của khối u bằng cách sử dụng đột biến soma là một công cụ mạnh mẽ để suy ra mối quan hệ tổ tiên giữa các dòng con ung thư. Tuy nhiên, hiện tại chúng ta đang thiếu các phương pháp để thực hiện điều này vì mô ung thư khó được bảo tồn, cũng như khó lấy được mẫu mô đại diện phù hợp. Các phương pháp tiếp cận gen không gian được mô tả gần đây cho phép phát hiện không gian de novo (di truyền mà không có trong

DNA của cha mẹ) của các dòng vô tính ung thư (cancer clones) với các cấu hình bản sao riêng biệt, nhưng điều này không cho phép phát hiện các đột biến điểm. Do mỗi bệnh ung thư và dòng con chứa trong đó là duy nhất về mặt di truyền. Để tái tạo lại các mối quan hệ của tổ tiên trong cả không gian và thời gian, chúng ta cần có khả năng truy tìm đồng thời nhiều đột biến soma đặc hiệu với bệnh ung thư đó.

Với công nghệ BaSISS, quy trình làm việc sẽ tập trung xung quanh các khối mô tươi đông lạnh để thực hiện WGS hàng loạt và lập bản đồ nhân bản không gian trong mô và định hình kiểu hình không gian sau đó. Sau khi phát hiện dòng con từ dữ liệu WGS hàng loạt, BaSISS được tiến hành. Đầu dò đột biến BaSISS đặc hiệu được lai với DNA bổ sung (cDNA) của các alen đột biến (mutants) và bình thường (wild-type) của các biến thể soma xác định dòng nhân bản tại chỗ. Điều này được thực hiện bằng cách sử dụng hàng

trăm nghìn đầu dò phân tử huỳnh quang rất nhỏ để nhập và trích xuất dữ liệu từ DNA và RNA của tế bào, đồng thời quét các vùng mô lớn bằng kính hiển vi huỳnh quang. Đây là lần đầu tiên các nhà khoa học sử dụng các đầu dò đặc trưng cho cơ sở DNA để nhắm mục tiêu hàng chục đột biến trong một tập hợp các dòng tế bào ung thư [2].

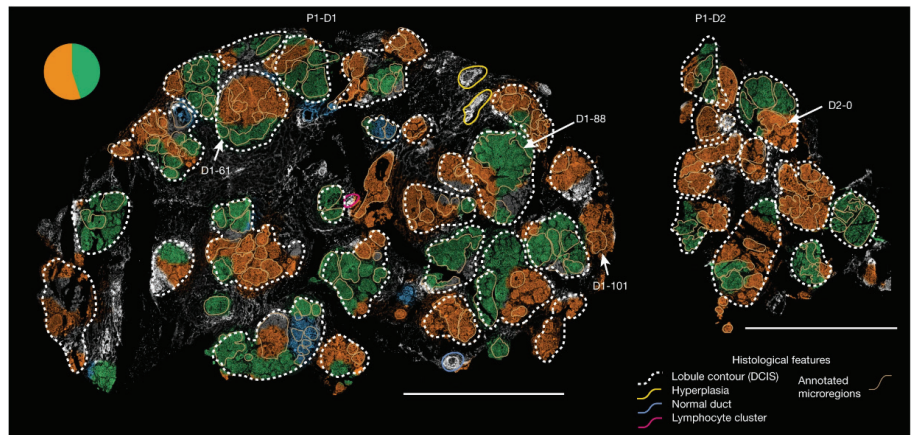
Những kết quả đầu tiên

Công nghệ mới nổi này đã được thực nghiệm trong một nghiên cứu gần đây do nhóm các nhà khoa học thuộc Viện Wellcome Sanger (Vương quốc Anh), Viện Tin Sinh học châu Âu và Trung tâm Nghiên cứu ung thư Đức cùng nhau thực hiện. Kết quả của nghiên cứu đã được đăng tải trên Tạp chí Nature (9/11/2022). Theo đó, các nhà nghiên cứu đã lấy 8 khối mô từ 2 bệnh nhân (P1 và P2) đã phẫu thuật cắt bỏ vú vì ung thư vú đa ổ. Những mẫu mô này trải qua 3 giai đoạn mô học của tiến triển ung thư sớm: ung thư biểu mô ống dẫn tại chỗ (ductal carcinoma in situ/DCIS), ung thư xâm lấn và đã

di căn hạch bạch huyết. Trên 3 mẫu từ P1, P1-estrogen receptor (ER) 1, P1-ER2 và P1-D1, WGS đã xác định các cụm đột biến liên quan đến 6 nhánh cây phả hệ ung thư. Các dấu dò đặc hiệu BaSISS nhằm vào 51 alen trên mỗi nhánh cây phả hệ ung thư. Nhóm nghiên cứu đã xác định 1 dòng con bằng số nhận dạng bệnh nhân và màu sắc của nhánh cây phả hệ ung thư tương ứng. Nhóm nghiên cứu đã kiểm tra 3 mẫu ung thư vú nguyên phát (primary breast cancer/PBC) với mô học DCIS và xâm lấn xen kẽ: P1-ER1, P1-ER2 để chứng minh rằng BaSISS có thể lập biểu đồ phát triển các giai đoạn ung thư riêng biệt trên toàn bộ các phần mô. Hơn nữa, các nhà nghiên cứu đã tích hợp dữ liệu không gian để xác định những thay đổi kiểu hình liên quan như thế nào đến sự chuyển đổi trạng thái di truyền và trạng thái mô học. Kết quả cho thấy, gần 97% tín hiệu tại chỗ BaSISS được phát hiện, mức độ bao phủ mục tiêu cụ thể trung bình của nó cao hơn 13.000 lần trên 300 mm của 2 mô vú. Các tần số alen được mô hình hóa BaSISS có sự thống nhất cao với dữ liệu xác nhận vi phân đoạn chụp bằng tia laser (LCM) và WGS.

Một tương lai rộng mở

Ở Anh, ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất, với khoảng 55.870 người được chẩn đoán mỗi năm. Khi tiến triển, nó trở thành một tế bào nhân bản ung thư, mang các đột biến khác nhau. Vì vậy, mỗi bản sao có thể không đáp ứng theo cùng một cách với các phương pháp điều trị, một số lây lan và một số khác trở nên kháng thuốc. Điều đó giải thích vì sao một số phương pháp điều trị chỉ có hiệu quả ở một số cá nhân, ngay cả khi họ có đột biến tương tự như những người khác, vì các khối u được tìm thấy ở các vùng khác nhau của vú



Bản đồ BaSISS của các mẫu DCIS P1-D1 và P1-D2 (nguồn: Nature).

[2]. Do đó, khả năng lập biểu đồ các mô hình tăng sinh vô tính và cơ sở di truyền nhân bản cụ thể của môi trường vì mô khối u có thể là công cụ để làm sáng tỏ cách các quá trình tiến hóa khác nhau hoạt động và biểu hiện trên các loại ung thư khác nhau, hoặc thậm chí trong các mô bình thường về mặt mô học [3]. Hiểu được sự tiến triển ác tính (đặc biệt là sự xâm lấn và di căn) và cách thức tương tác với vi môi trường của khối u có tầm quan trọng đặc biệt.

Ưu điểm nổi bật của công nghệ BaSISS là khả năng rà soát các phần mô rất lớn, cho phép nghiên cứu toàn bộ mặt cắt ngang của các khối u nhỏ hơn. Nó cũng tương đối rẻ so với các phương pháp như WGS. BaSISS có thể dẫn đến một sự phát triển trong tương lai, trong đó các liệu pháp có thể giảm thiểu sự phát triển và lây lan của ung thư, bằng cách nhắm vào môi trường của nó. Công cụ mới cũng có thể được sử dụng để theo dõi và kiểm tra mức độ ảnh hưởng của các phương pháp điều trị khác nhau đối với bệnh ung thư, cũng như sự tương tác của nó với hệ thống miễn dịch xung quanh đồng thời, từ đó có thể đưa ra bức tranh đầy đủ hơn về các liệu pháp và tác dụng phụ của chúng. Việc xác định trình tự các khối u ung thư có

thể cho chúng ta hiểu rõ về sự đa dạng di truyền trong một khối u. Nhưng điều thú vị về công nghệ này là lần đầu tiên, chúng ta có thể thấy cách môi trường định hình sự tiến hóa của ung thư. Bằng cách không chỉ có thể xem các nhân bản ung thư tiến triển nào trở nên hung dữ hơn, mà còn cả những nhân bản không tiến triển, cho phép chúng ta hiểu rõ hơn về các bước quan trọng trong sự phát triển của khối u, cũng như cách có thể giảm bớt hoặc ngăn ngừa bệnh tật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] M. Greaves, C. Maley (2012), "Clonal evolution in cancer", *Nature*, **481**, pp.306-313.
 [2] <https://www.scilifelab.se/news/novel-molecular-microscopy-uncovers-breast-cancer-spread>, accessed 9 November 2022.
 [3] A. Sottoriva, et al. (2015), "A Big Bang model of human colorectal tumor growth", *Nat. Genet.*, **47**, pp.209-216.