



Tế bào T $\gamma\delta$ có khả năng thích nghi cao với miễn dịch bẩm sinh. Nguồn: drugtargetreview.com.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ BẰNG TẾ BÀO T $\gamma\delta$

Đặng Xuân Thắng

Nhóm nghiên cứu Online Research Club, Nagasaki, Nhật Bản



Cho đến nay, ung thư vẫn là một trong những thách thức lớn nhất đối với sức khỏe con người. Nguyên nhân cơ bản là các tế bào ung thư có nguồn gốc từ các tế bào khỏe mạnh với cấu trúc phân tử rất giống nhau. Sự giống nhau này khiến hệ thống miễn dịch khó nhận biết và tiêu diệt hiệu quả các tế bào đã biến đổi. Tế bào T $\gamma\delta$ là một quần thể tế bào miễn dịch độc đáo, có thể nhận biết và tiêu diệt khối u. Quần thể này bao gồm một dòng tế bào T được bảo tồn về mặt tiến hóa, hơn hứa hẹn sẽ là liệu pháp miễn dịch thế hệ tiếp theo nhằm tiếp cận nhiều nhóm bệnh nhân hơn cũng như hạn chế được nhiều tác dụng phụ hơn so với các liệu pháp điều trị ung thư khác.





Liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư tập trung vào tế bào T $\gamma\delta$

Những năm đầu của thế kỷ XXI, thế giới đã chứng kiến những tiến bộ mang tính đột phá trong việc cung cấp liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư tập trung vào tế bào T $\alpha\beta$. Chúng bao gồm các liệu pháp phong tỏa chốt kiểm soát miễn dịch, tế bào thụ thể kháng nguyên dạng khảm (chimeric antigen receptor/CAR). Được hỗ trợ bởi nhiều nghiên cứu làm sáng tỏ các khía cạnh chính của sinh học tế bào T $\alpha\beta$, các bác sĩ lâm sàng đã đạt được nhiều thành tựu dựa trên tỷ lệ thuyên giảm đáng kể ở những bệnh nhân mắc ung thư nặng như u hắc tố di căn và đa u tủy [1]. Tuy nhiên, các liệu pháp kể trên vẫn còn những hạn chế nhất định như còn nhiều tác dụng phụ và tỷ lệ điều trị thành công chưa cao. Một cách tiếp cận mới đầy tham vọng đó là khai thác tế bào T $\gamma\delta$, lần đầu tiên được phát hiện cách đây khoảng 40 năm.

Đây là một quần thể tương đối hiếm trong tế bào T máu ngoại vi và là một trong những loại chính của tế bào lympho nội biểu mô (IEL/intraepithelial lymphocytes) của mô niêm mạc [2]. Theo sự khác biệt trong chuỗi γ và δ , tế bào T $\gamma\delta$ có thể được chia thành các phân nhóm có cấu trúc khác nhau. Các phân nhóm chức năng khác nhau của tế bào $\gamma\delta$ T có các chức năng miễn dịch đa dạng. Ví dụ, tùy thuộc vào cytokine mà chúng tiết ra và môi trường vi mô mà chúng nằm trong đó, các tế bào $\gamma\delta$ T17, chủ yếu tiết ra interleukin (IL)-17, có thể có đặc tính ức chế miễn dịch hoặc thúc đẩy miễn dịch [3]. Các nghiên cứu cơ bản đã làm nổi bật nhiều khía cạnh của sinh học tế bào T $\gamma\delta$ có thể rất phù hợp với liệu pháp miễn dịch ung thư. Các khía cạnh này bao gồm tính “hướng” tới tế bào ung thư đối với các dạng u đặc, khả năng dung nạp cao đối với các tế bào bình thường và tính đa chức năng. Đặc biệt, tế bào T $\gamma\delta$ có khả năng thích nghi cao với miễn dịch bẩm sinh của đối tượng [1].

Tuyến ức là nguồn quan trọng của tế bào T, đặc biệt là trong giai đoạn phát triển ban đầu. Nó sản xuất nhiều loại tế bào T khác nhau để chống lại các bệnh truyền nhiễm hoặc ung thư. Tuyến ức chứa các tế bào T tiền thân nguyên thủy (thymocytes) sẽ

phát triển thành tế bào T trưởng thành như TCD4 hay TCD8. Những tế bào tuyến ức này cũng có khả năng trở thành tế bào T $\gamma\delta$. Tất cả các tế bào T đều có một loạt phân tử trên bề mặt tế bào được sử dụng để nhận dạng và kích hoạt các chức năng chính của tế bào. Đối với T $\gamma\delta$, 3 thụ thể có ký hiệu lần lượt gồm T, NK và Fc. Mỗi loại thụ thể có một chức năng riêng đối với việc tiêu diệt tế bào khối u.

Thụ thể T có vai trò nhận diện kháng nguyên, là một hợp chất kích thích được tạo ra với nồng độ cao trong tế bào ung thư. Thụ thể tế bào T là bản đạp cho các phản ứng miễn dịch của tế bào T $\gamma\delta$. Nó khiến các tế bào T $\gamma\delta$ tăng sinh và thực hiện chức năng sản xuất các hợp chất điều hòa miễn dịch (cytokine) cũng như tiêu diệt tế bào khối u.

Thụ thể NK giúp phân biệt tế bào khối u với tế bào bình thường. Thụ thể này giúp vô hiệu hóa chức năng miễn dịch khi T $\gamma\delta$ tiếp cận các tế bào bình thường.

Thụ thể Fc là một phân tử liên kết với các kháng thể được sử dụng để điều trị ung thư. Liên kết nhiều kháng thể cũng có thể giúp kích thích tế bào T $\gamma\delta$ tiêu diệt tế bào khối u. Kháng nguyên được tế bào T $\gamma\delta$ nhận diện gọi là phosphoantigen. Khi khối u phát triển nhanh, chúng cần tạo ra một lượng lớn các thành phần tế bào, bao gồm màng tế bào và cholesterol hỗ trợ quá trình tổng hợp màng. Tế bào T $\gamma\delta$ được phát triển để phát hiện phosphoantigen ở nồng độ nguy hiểm. Sau đó, các thụ thể NK sẽ được kích hoạt để phát hiện các mục tiêu chính xác và tiêu diệt tế bào ung thư. Hơn nữa, sự tăng sinh tế bào T $\gamma\delta$ có thể sản xuất đủ các tế bào loại này để di chuyển trong máu, tìm và tiêu diệt các khối u thứ phát hoặc di căn. Trên lý thuyết, chỉ cần một phương pháp duy nhất để điều trị nhiều loại ung thư [4].

Tác dụng chống khối u “tuyệt vời” của tế bào T $\gamma\delta$

Gần đây, một loạt thử nghiệm lâm sàng về tác dụng chống khối u của tế bào T $\gamma\delta$ đã được tiến hành. Chỉ tính riêng năm 2020, đã có 7 thử nghiệm lâm sàng về tế bào T $\gamma\delta$, 5 trong số 7 thử nghiệm là về tác dụng chống khối u của nó. Trong số nhiều phân nhóm tế bào T $\gamma\delta$, phân nhóm V γ 9V δ 2 là phân



nhóm chính được áp dụng trong các điều kiện lâm sàng. Bên cạnh số lượng tương đối lớn và việc lấy mẫu thuận tiện vì có nhiều trong máu ngoại vi của người; tác dụng chống khối u tuyệt vời của tế bào T $\gamma\delta$ đã thu hút sự chú ý của các nhà nghiên cứu.

Tuy nhiên, tế bào T $\gamma\delta$ bình thường chỉ chiếm khoảng 1-10% tế bào T máu ngoại vi. Với số lượng hạn chế, rất khó để thực hiện chức năng chống khối u tích cực. Do đó, ứng dụng lâm sàng thành công của tế bào T $\gamma\delta$ phải đối mặt với các vấn đề về cách kích hoạt và mở rộng chức năng của tế bào T $\gamma\delta$ một cách hiệu quả [5].

Mặc dù kết quả lâm sàng của phương pháp điều trị tế bào T $\gamma\delta$ rất hứa hẹn và tính an toàn của chúng đã được chứng minh, nhưng cách tăng cường thêm khả năng chống khối u của tế bào T $\gamma\delta$ và ngăn ngừa tình trạng kiệt sức sớm ở tế bào T $\gamma\delta$ cần được nghiên cứu sâu hơn. Tế bào T $\gamma\delta$ điều chỉnh phản ứng chống khối u chủ yếu bằng cách sản xuất các phân tử ủng hộ apoptosis và cytokine gây viêm, hoặc thông qua con đường phụ thuộc TCR. Rào cản chính của việc sử dụng tế bào T $\gamma\delta$ trong liệu pháp chống khối u là chỉ một lượng nhỏ tế bào T $\gamma\delta$ được khuếch đại mà không có phương pháp liên tục và đáng tin cậy trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng, phương pháp hiệu quả nhất, được sử dụng rộng rãi nhất để khuếch đại tế bào T $\gamma\delta$ là sử dụng kháng

nguyên phosphoryl hóa hoặc kháng thể TCR chống $\gamma\delta$. Trong một số thử nghiệm lâm sàng, tế bào T $\gamma\delta$ có thể thâm nhập và biểu hiện hiệu quả trong nhiều loại khối u khác nhau, bao gồm ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô phổi, u hắc tố, ung thư vú và nhiều loại khác.

Ngoài ra, tế bào T $\gamma\delta$ thể hiện vai trò hiệu quả trong điều trị các khối u hệ thống tiết niệu sinh dục [6]. Mới đây, Bennouna và các đồng nghiệp đã báo cáo khả năng trên một nghiên cứu ở sáu bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào thận di căn đã trải qua liệu pháp tế bào T $\gamma\delta$. Hầu hết các nghiên cứu lâm sàng tập trung vào tế bào T V δ 2. Tuy nhiên, tế bào T V δ 1, chủ yếu được tìm thấy trong các mô niêm mạc và dưới da cũng đáng được chú ý hơn do các đặc tính và chức năng riêng biệt của chúng. Cuối cùng, cách sử dụng tế bào T $\gamma\delta$ trong điều trị các bệnh chẳng hạn như viêm gan và bệnh lao, cũng là trọng tâm của các ứng dụng lâm sàng trong tương lai.

Những tiến bộ gần đây trong miễn dịch học khối u đã xác nhận vai trò quan trọng của các tế bào ức chế miễn dịch và hệ thống chốt kiểm soát miễn dịch trong điều trị ung thư. Nhiều thử nghiệm đã chứng minh rằng, liệu pháp miễn dịch sử dụng tế bào T $\gamma\delta$ là an toàn và được dung nạp tốt. Hy vọng rằng, với sự phát triển của khoa học và công nghệ, tế bào T $\gamma\delta$ có thể trở thành phương thức quan trọng cho liệu pháp miễn dịch ung thư trong tương lai ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A. Hayday (2024), "Cancer immunotherapy by $\gamma\delta$ T cells", *Science*, **386**, DOI: 10.1126/science.abq7248.
- [2] W. Haas, P. Pereira, S. Tonegawa (1993), "Gamma/delta cells", *Annu. Rev. Immunol.*, **11**, pp.637-685.
- [3] Y. Hu, Q. Hu, Y. Yi, et al. (2023), " $\gamma\delta$ T cells: Origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy", *Sig. Transduct. Target Ther.*, **8(434)**, DOI: 10.1038/s41392-023-01653-8.
- [4] American Gene Technologies (2024), "Gamma-delta-t-cell-therapy-for-cancer-immunotox", <https://www.americangene.com/technology/gamma-delta-t-cell-therapy-for-cancer-immunotox/>, accessed 20 September 2024.
- [5] Y. Chen, J. Li, X. Zeng, et al. (2022), " $\gamma\delta$ T cells and their roles in immunotherapy: A narrative review", *Ann. Blood*, **7(42)**, DOI: 10.21037/aob-21-33.
- [6] K.D. Human (2010), " $\gamma\delta$ T lymphocytes for immunotherapeutic strategies against cancer", *F1000 Med Rep.*, **2(45)**, DOI: 10.3410/M2-45.