

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

ThSBS ĐỖ MINH QUANG
ĐH Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

MỤC TIÊU

- 1- Phân biệt các loại kháng nguyên ung thư
- 2-Trình bày đáp ứng miễn dịch chống ung thư
- 3- Giải thích cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của tế bào ung thư
- 4-Giải thích các tiếp cận miễn dịch trị liệu cho ung thư và ứng dụng trong lâm sàng

NỘI DUNG

Đại cương

Kháng nguyên ung thư

Đáp ứng miễn dịch chống ung thư

Cơ chế né tránh đáp ứng miễn dịch của tế bào ung thư

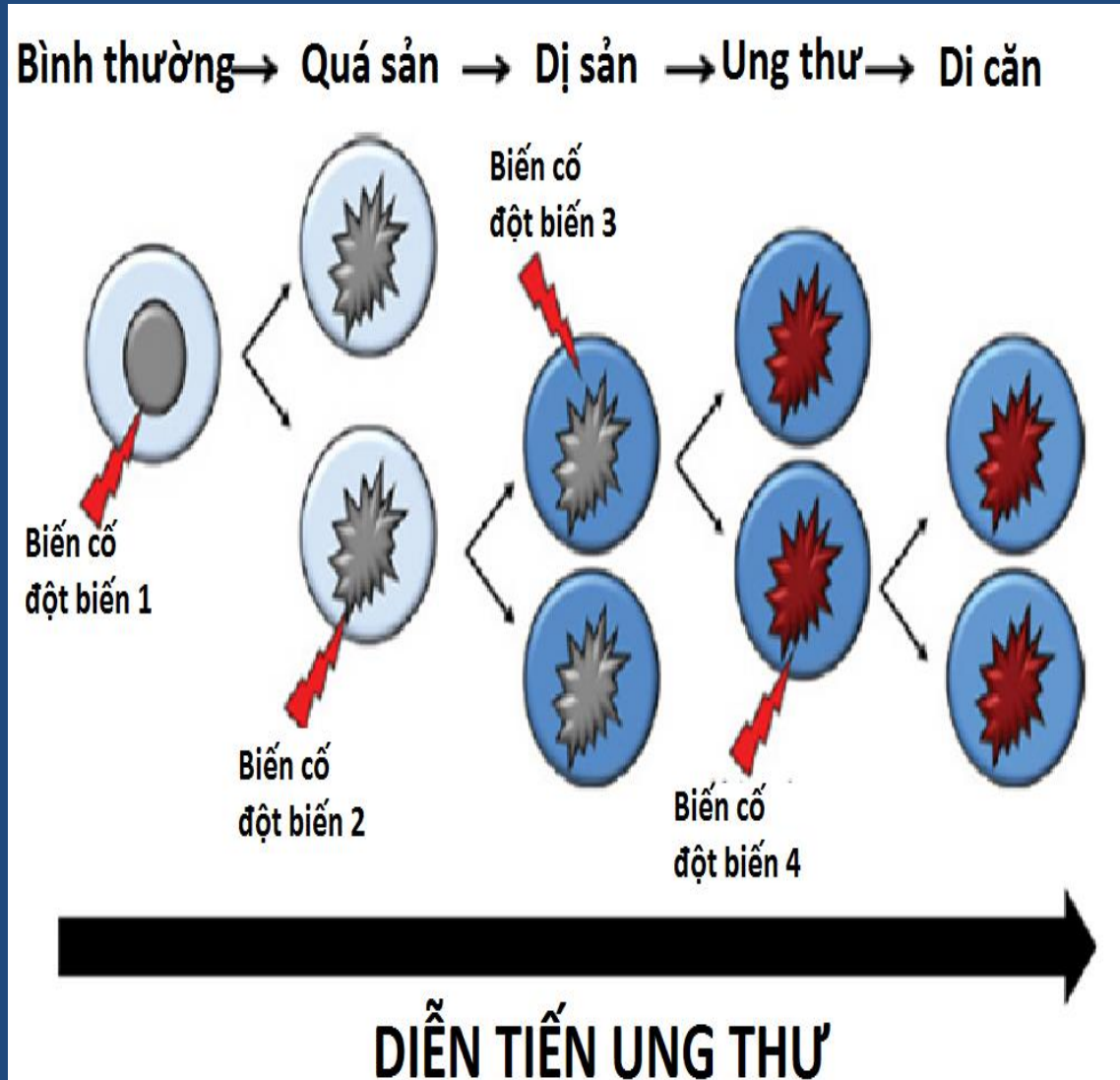
Tiếp cận miễn dịch học trong điều trị ung thư

ĐẠI CƯƠNG

- Quá trình sinh trưởng và chết đi của tế bào bình thường được cân bằng để duy trì số lượng tế bào ổn định trong mô
- Các tế bào ung thư không còn đáp ứng với sự kiểm soát và quân bình trong cơ chế phân bào và chết.
- Các tế bào ung thư biểu lộ các kháng nguyên bề mặt đặc trưng gây kích hoạt đáp ứng miễn dịch

ĐẠI CƯƠNG

Đa số các tác nhân gây ung thư gây tổn thương DNA trực tiếp hay gián tiếp



ĐẠI CƯƠNG

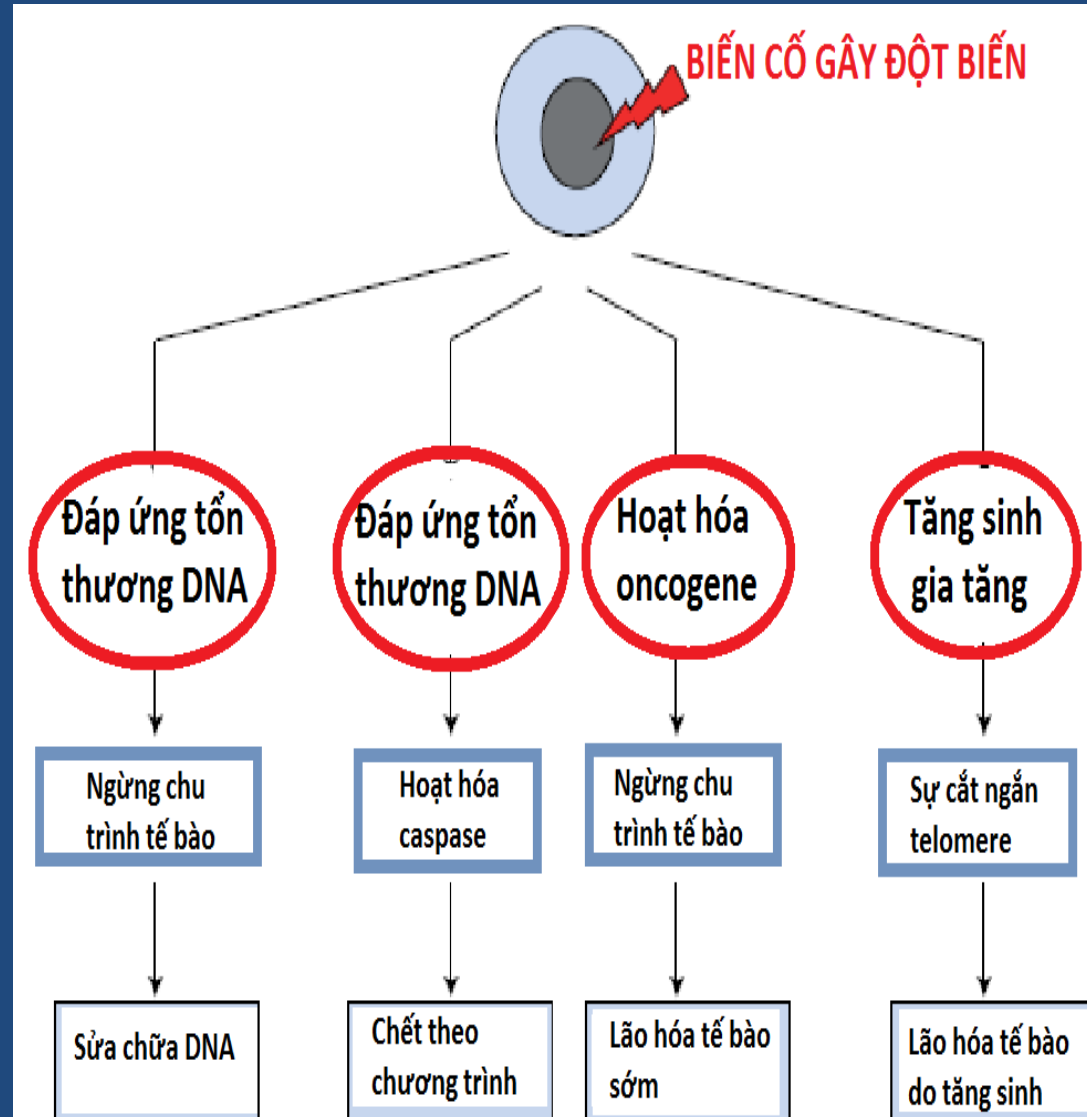
Hậu quả của các biến cố đột biến này thường không nguy hại vì:

1-Cơ chế nội tế bào ức chế khối u

*sửa chữa DNA

* Tế bào chết theo chương trình

*Lão hóa tế bào sớm



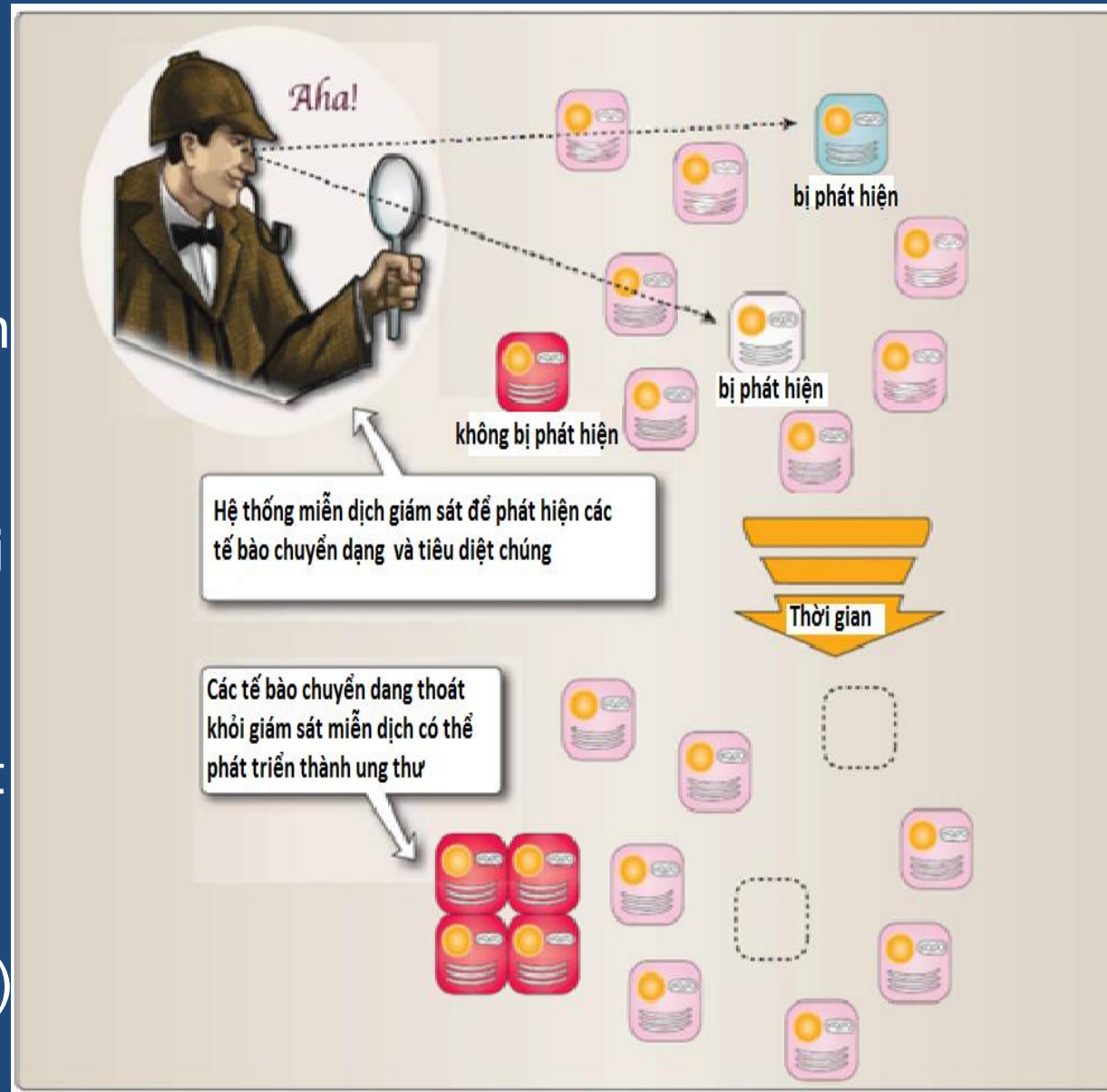
ĐẠI CƯƠNG

Hậu quả của các biến cố đột biến này thường không nguy hại vì:

2-Giám sát miễn dịch

-TBUT thường xuất hiện trong cơ thể nhưng bị loại trừ bởi hệ thống MD

-Ung thư chỉ xuất hiện nếu chúng thoát khỏi giám sát miễn dịch (immunesurveillance)



ĐẠI CƯƠNG

Các thay đổi bề mặt tế bào liên quan đến ung thư :

- biểu lộ các phân tử bình thường không tìm thấy trong tế bào cơ thể

Vd: MICA, MICB

- Không biểu lộ các phân tử có trên các tế bào bình thường

Vd : MHC lớp I

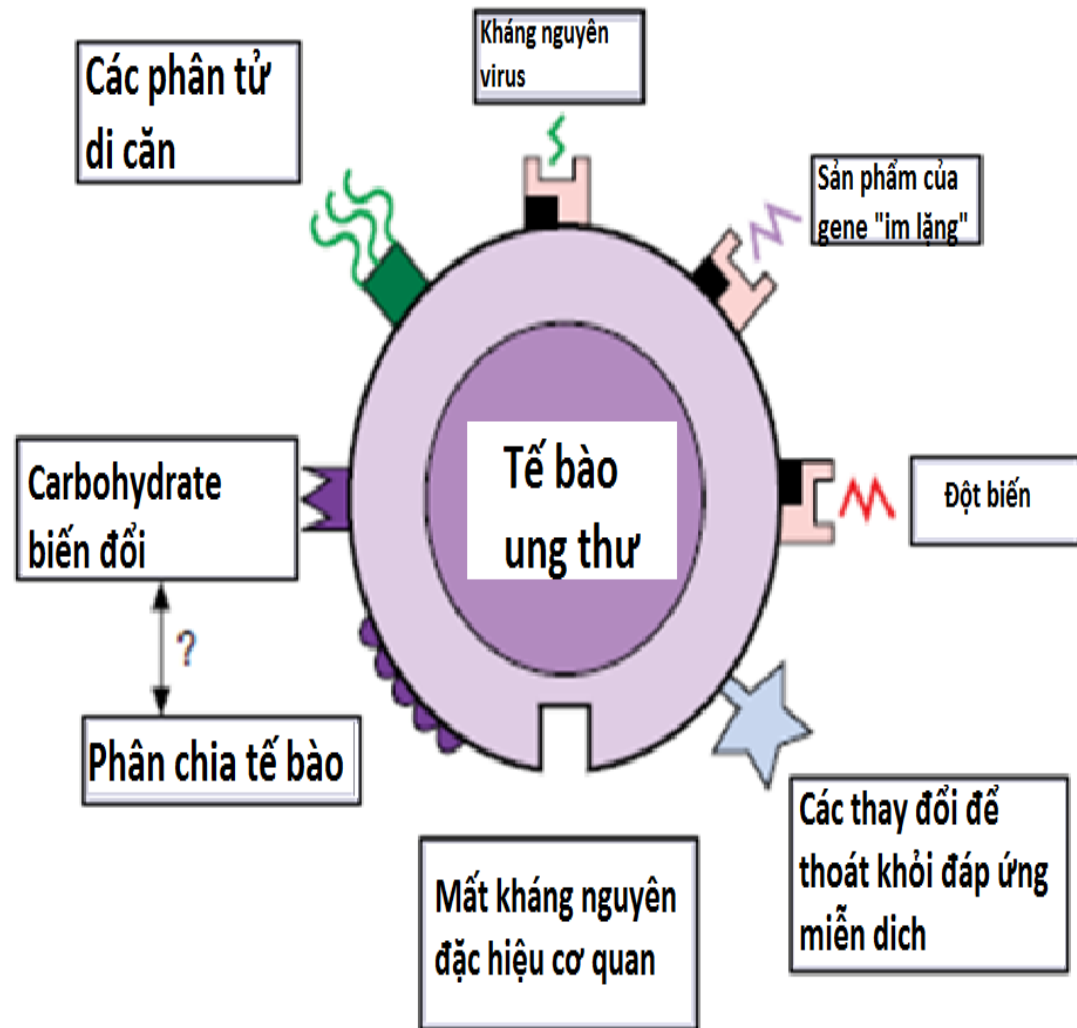
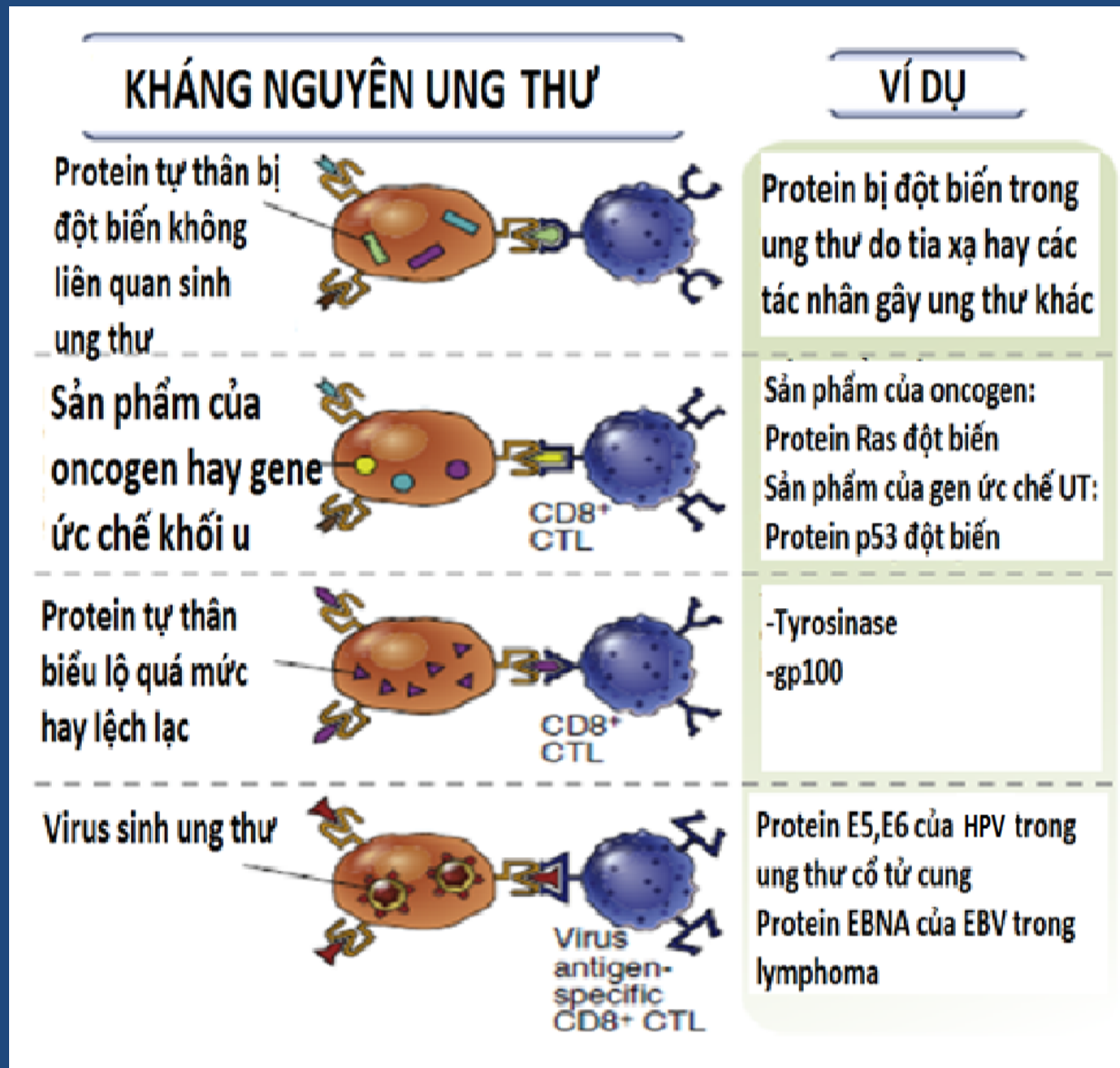


Figure 16.16 Tumor-associated surface changes.

KHÁNG NGUYÊN UNG THƯ

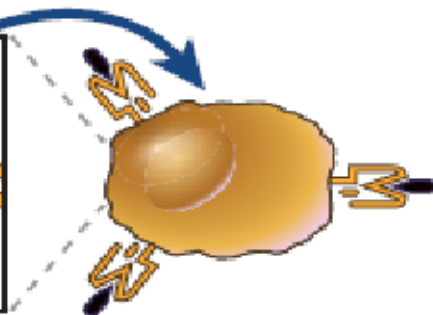
Phân loại KNUT:

- Sản phẩm của các gen đột biến
- Sản phẩm của oncogenes hay gen ức chế ung thư đột biến.
- Các protein biểu lộ lệch lạc
- Kháng nguyên virus



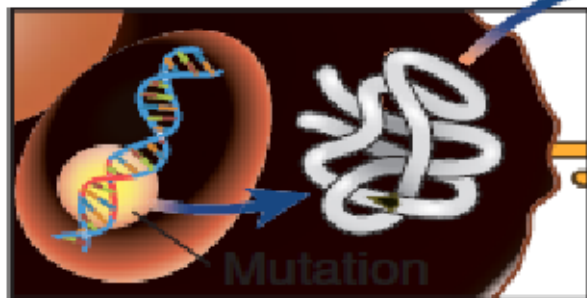
KHÁNG NGUYÊN UNG THƯ

A TẾ BÀO BÌNH THƯỜNG



Tự kháng nguyên biểu lộ
trên MHC: Lympho T không
đáp ứng do dung nạp

B TẾ BÀO UNG THƯ



Kháng nguyên ung thư do
đột biến : lympho T đáp
ứng

C TẾ BÀO UNG THƯ
DO VIRUS SINH UNG THƯ



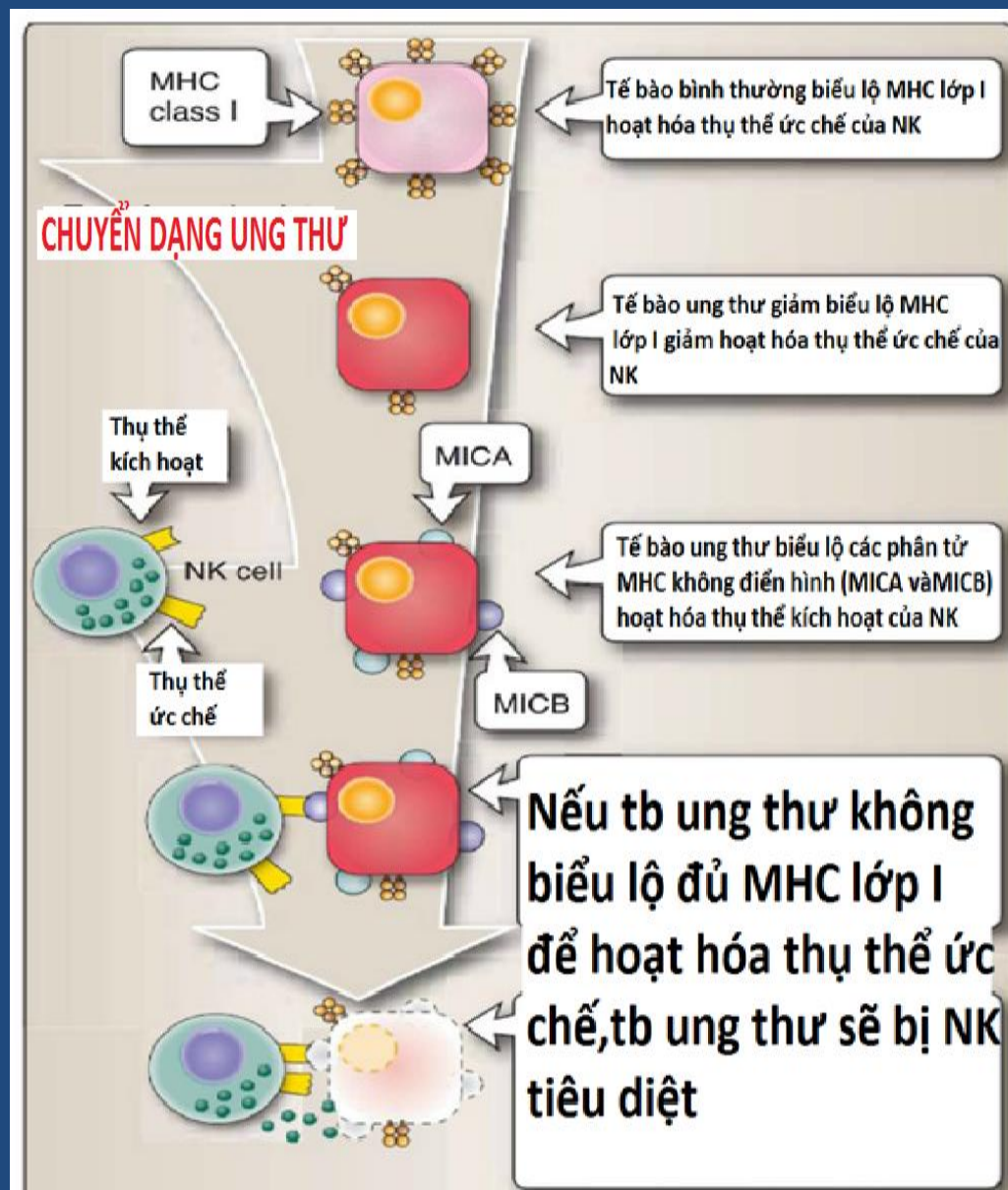
Protein được giải mã từ
virus sinh ung thư :
lympho T đáp ứng

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

ĐƯỜNG MĐBS chống ung thư

Tế bào NK

- TBUT giảm biểu lộ MHC lớp I → giảm hoạt hóa thụ thể ức chế của NK
 - TBUT biểu lộ các phân tử MHC không điển hình (MICA và MICB) → hoạt hóa thụ thể kích hoạt của NK
- Tế bào NK tiêu diệt TBUT



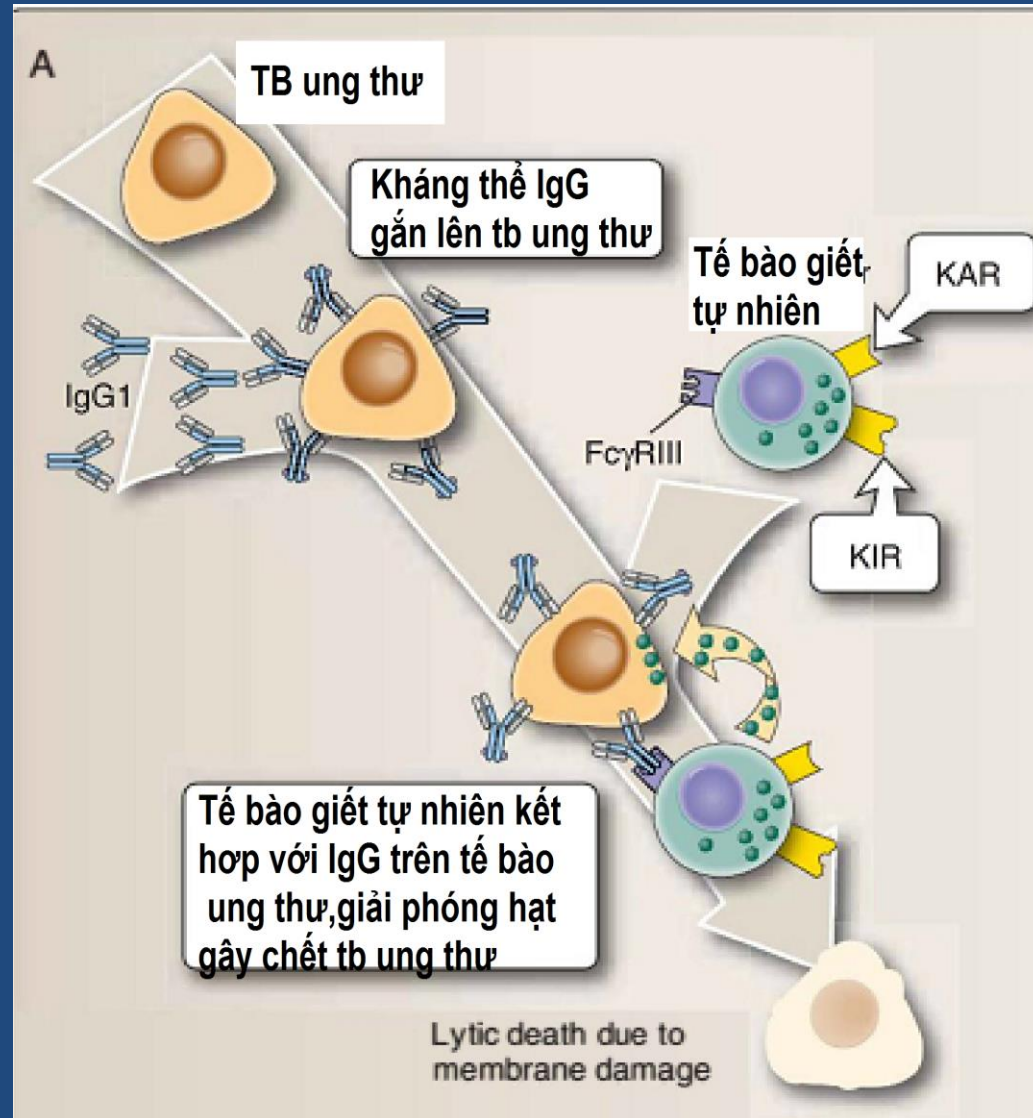
ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNGTHƯ

ĐU'MDBS chống ung thư

Tế bào giết tự nhiên

-Một số tb ung thư được bao bởi kháng thể kháng ung thư

→ TBGTN diệt các tb UT này bởi phản ứng độc tế bào phụ thuộc kháng thể

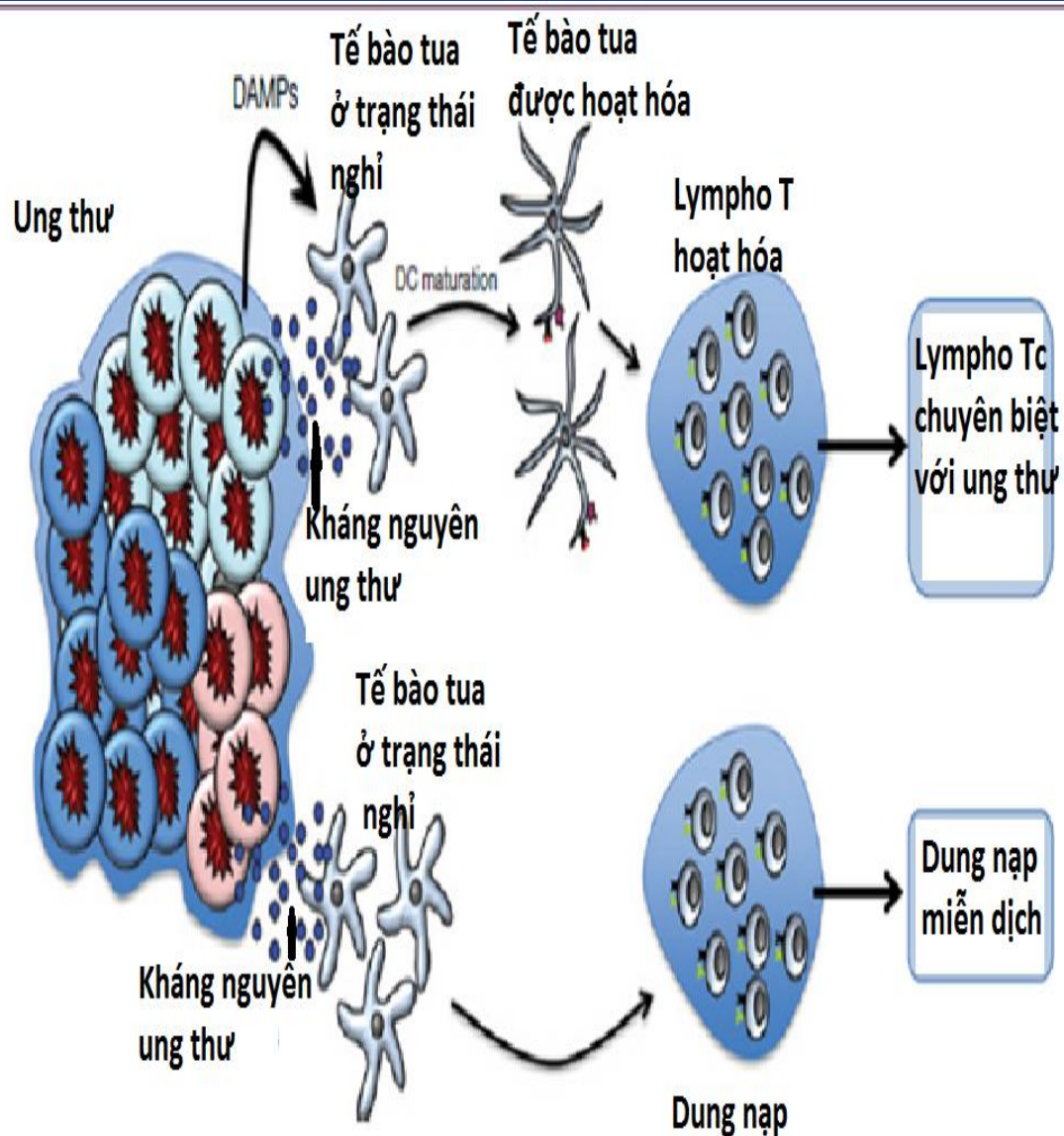


ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

ĐỨMDTN chống ung thư

- Tế bào ung thư không có PAMPs

- Tế bào ung thư chết giải phóng DAMPs, kết hợp với kháng nguyên ung thư sẽ kích hoạt TBTDKN → hoạt hóa lympho T.



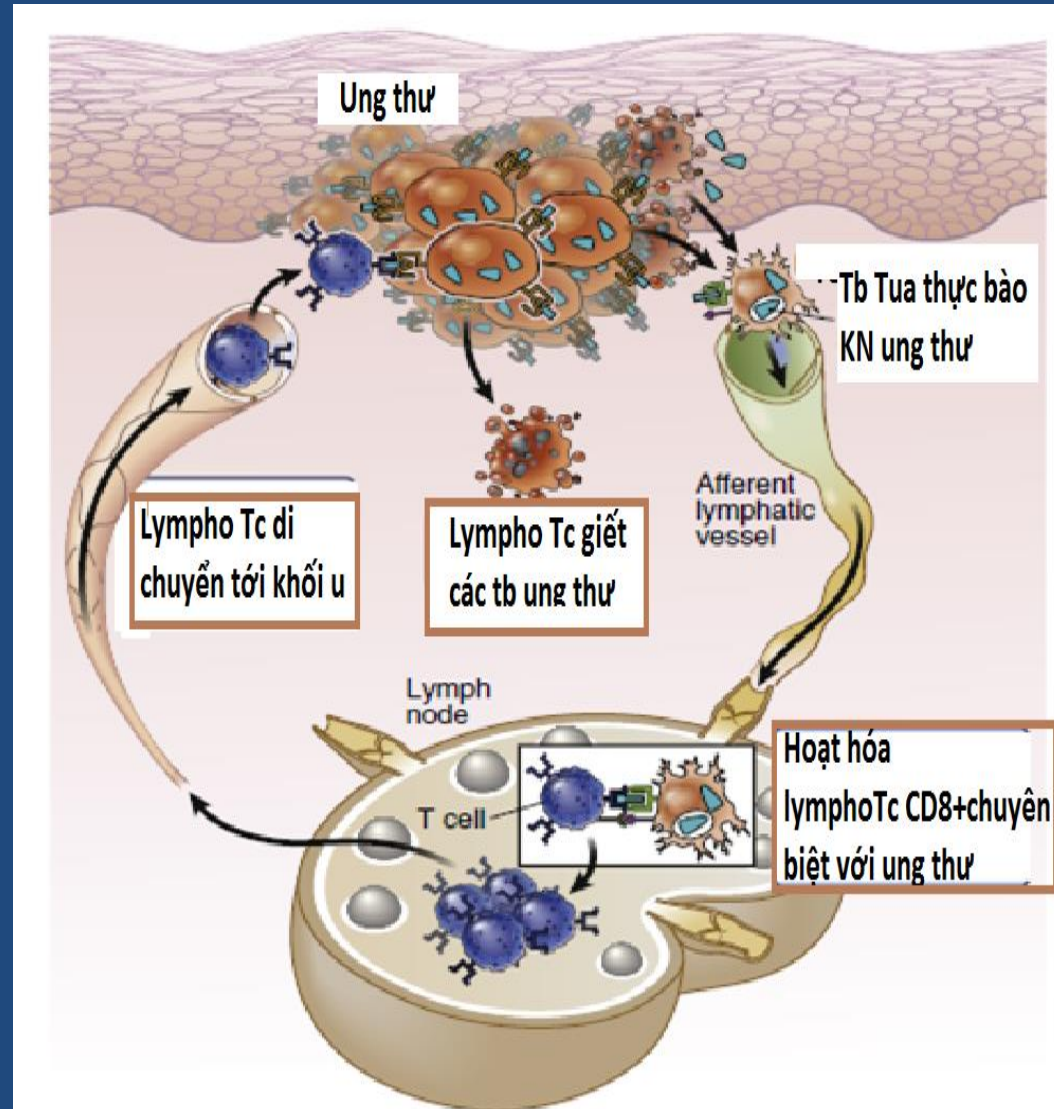
ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

ĐU'MDTN chống ung thư

Lympho Tc CD8+

- TBTTDKN nhận ra KNUT trên tb ung thư
- TBTDKN bắt giữ các tb ung thư hay KN của chúng và trình diện KN cho lympho T
- Tb ung thư bị diệt bởi lympho TcCD8+ chuyên biệt với ung thư

Lympho Tc CD8+ là cơ chế chính diệt tế bào ung thư



ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

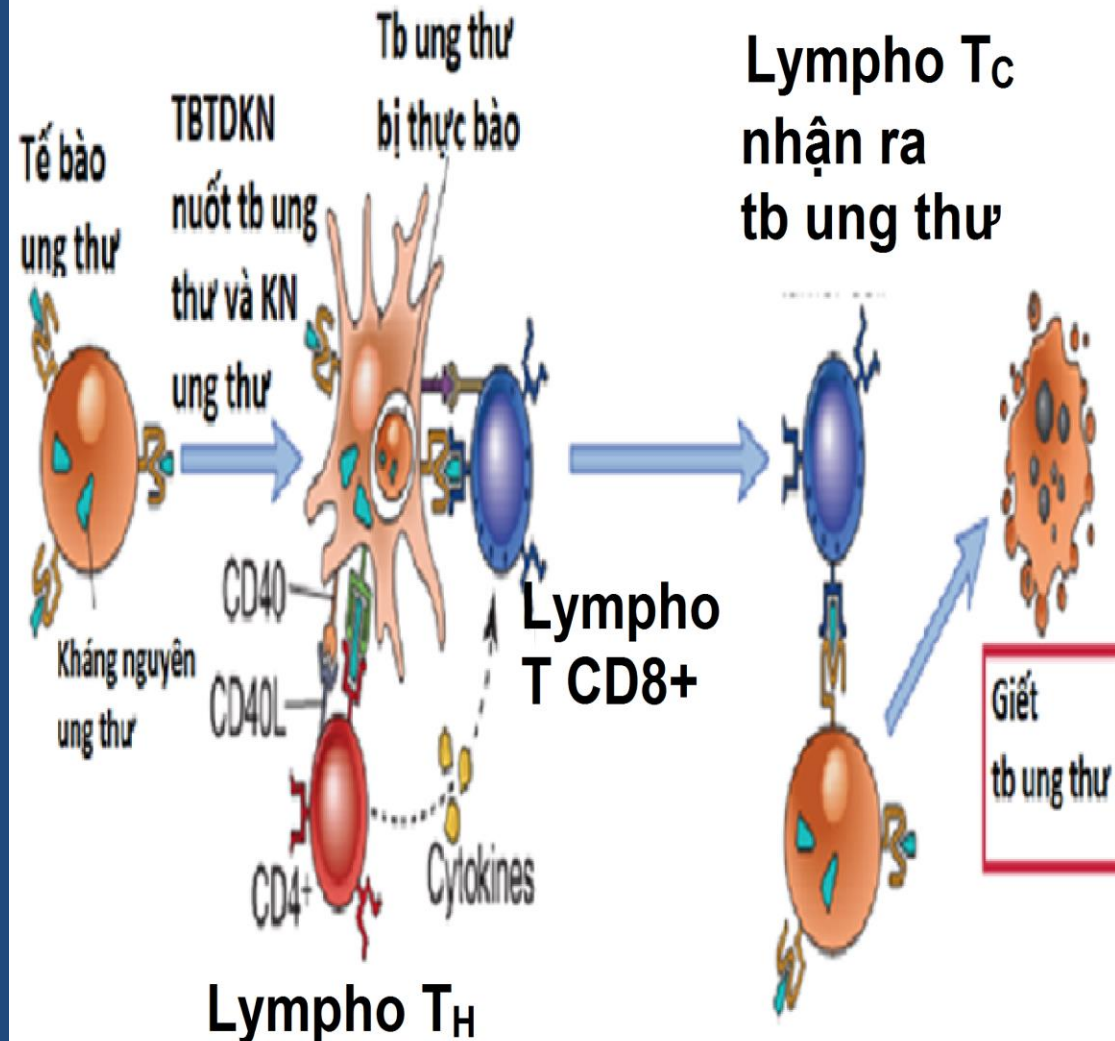
ĐU'MDTN chống ung thư

Lympho T_{H1}

-tiết ra TNF, IFN- γ thúc đẩy đáp ứng của lympho T_C

- IFN- γ còn làm tăng biểu lộ MHC lớp I ở tế bào ung thư để tăng nhạy cảm với T_C

—

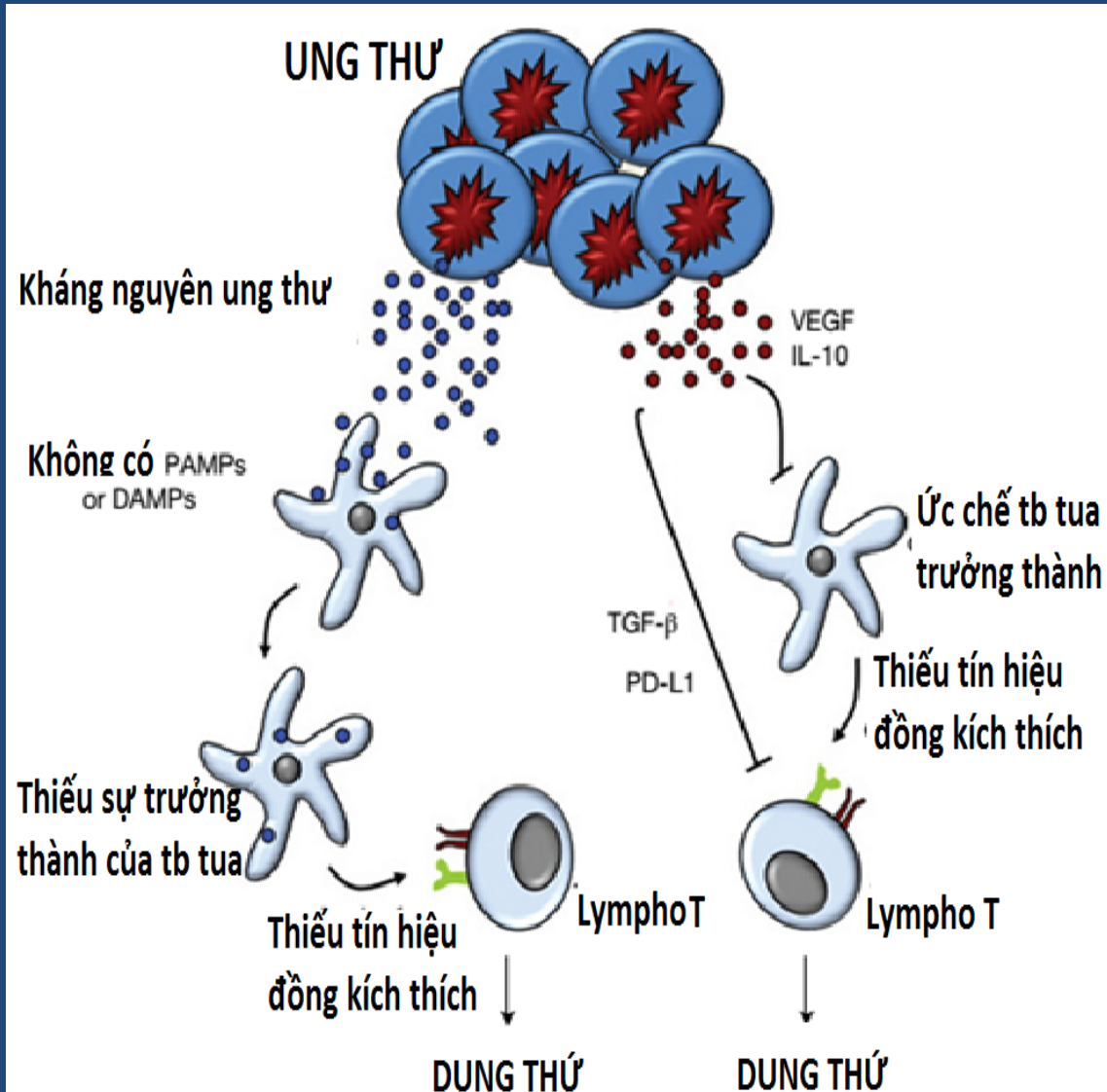


CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

1-TB ung thư rất giống tb tự thân nên không thu hút sự chú ý của hệ MD

-Tb ung thư không có PAMPs cần để khởi động ĐUMD

-KNUT có khuynh hướng bị loại bỏ dần qua việc tiêu diệt các tế bào biểu lộ KN này (Giám sát miễn dịch)



CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

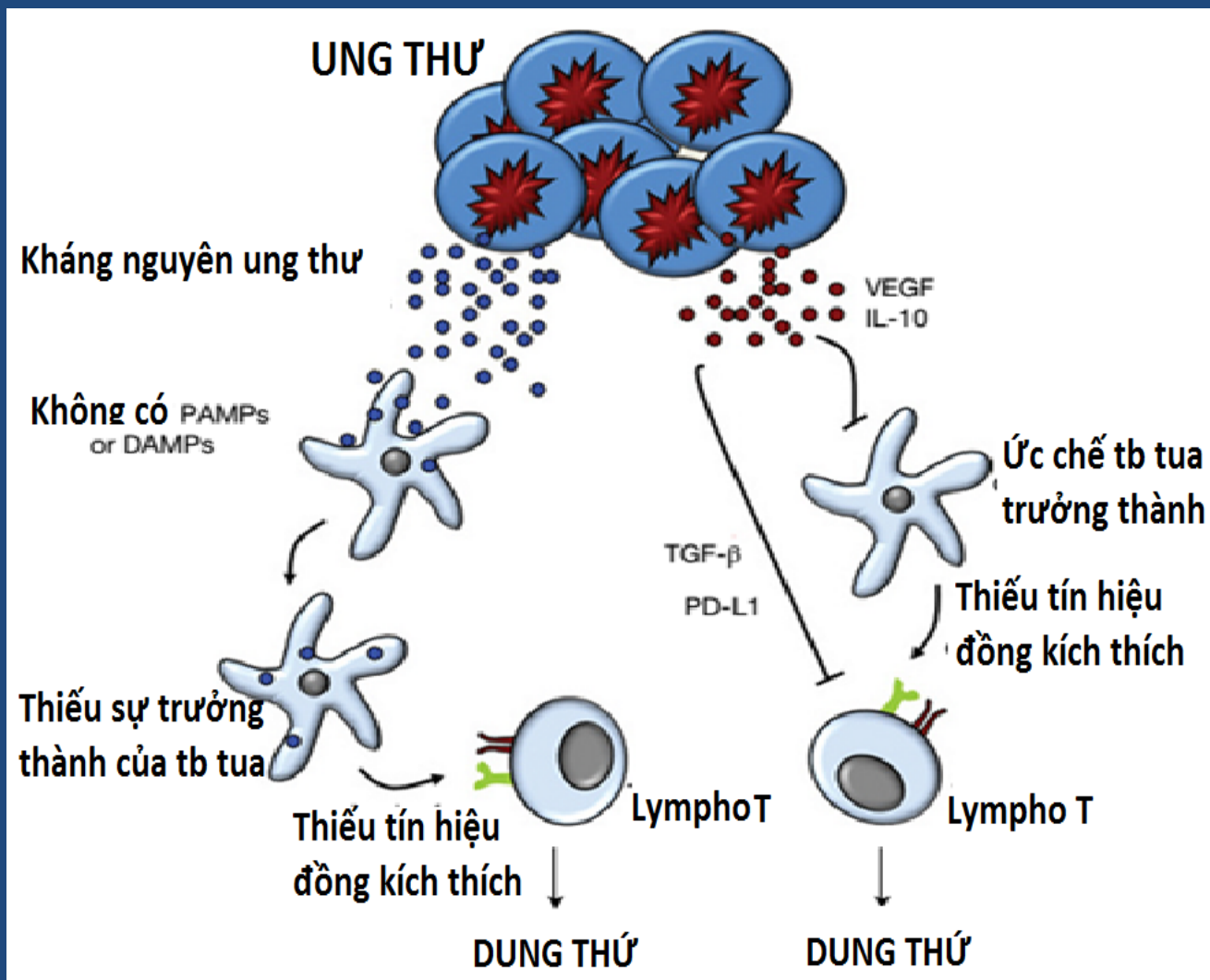
2-Tế bào ung thư biểu lộ các phân tử :

-IL-10

-VEGF

-TGF β

→ức chế hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa lympho T

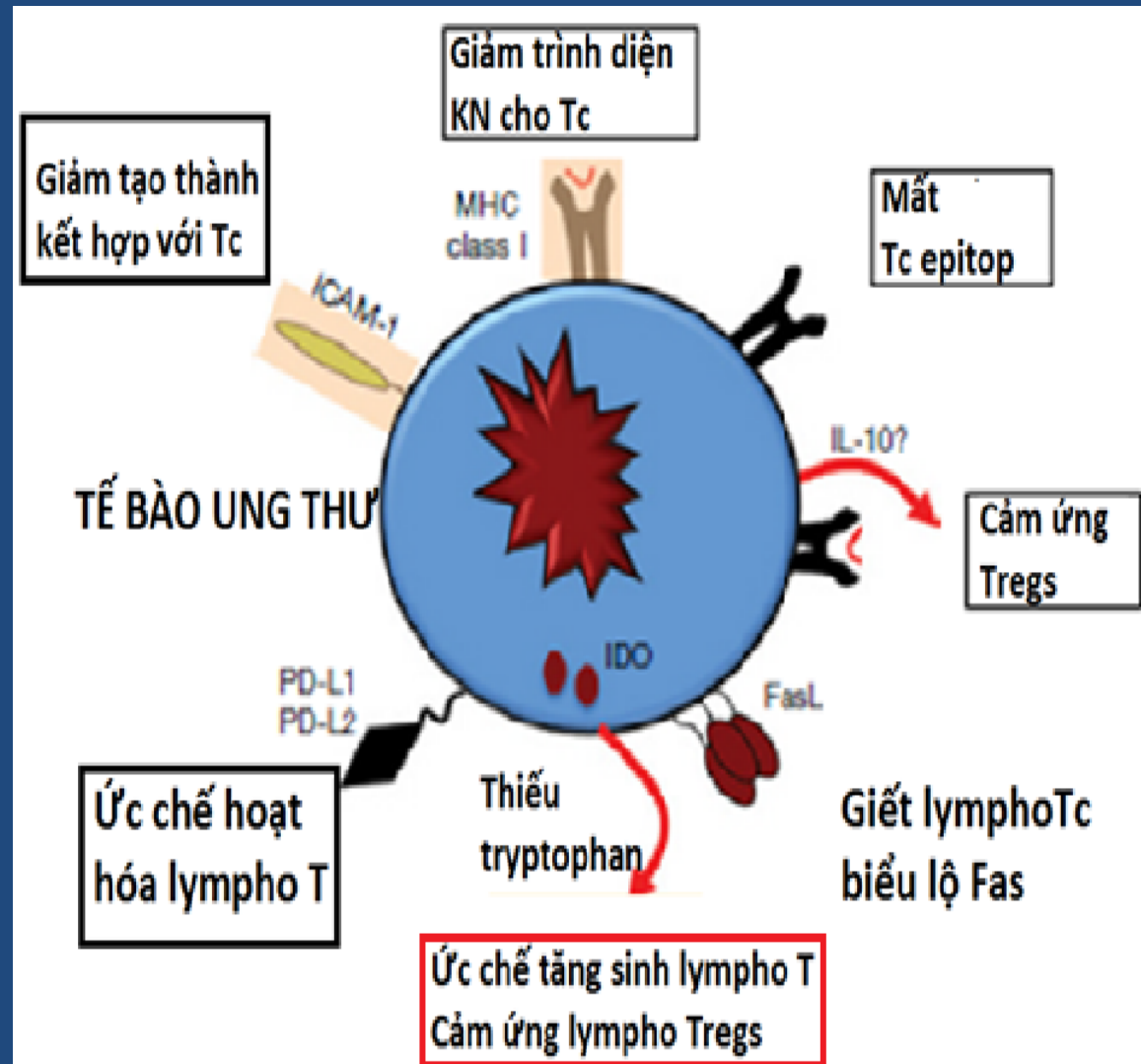


CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ'

3-Thay đổi môi trường chuyển hóa trong phạm vi khối u

- IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) có thể bị tăng hoạt động trong tb ung thư

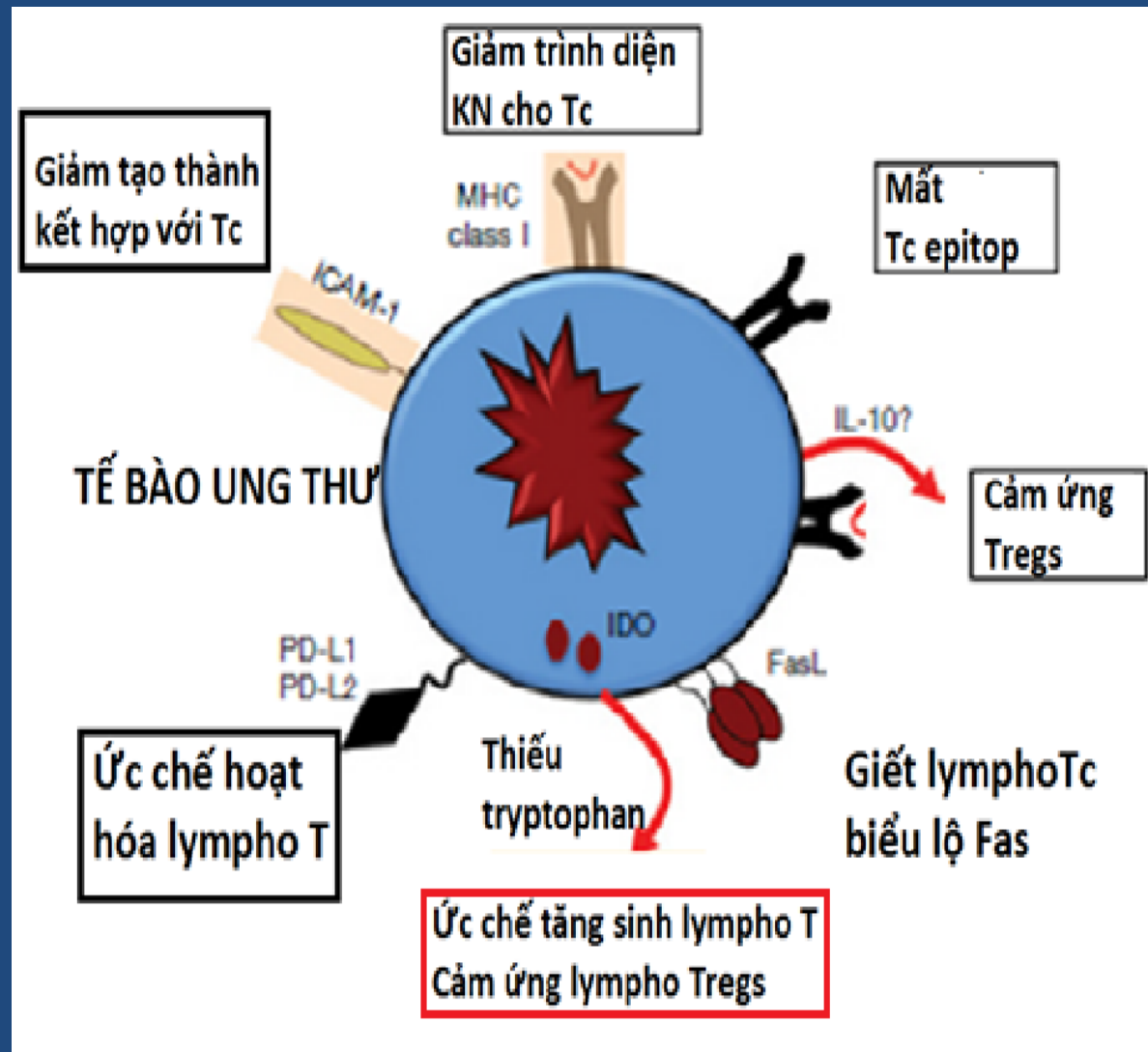
- Dẫn đến cạn kiệt tryptophan cần thiết cho quá trình tăng sinh lympho T



CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐUỖM CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

4-Tế bào ung thư biểu lộ :

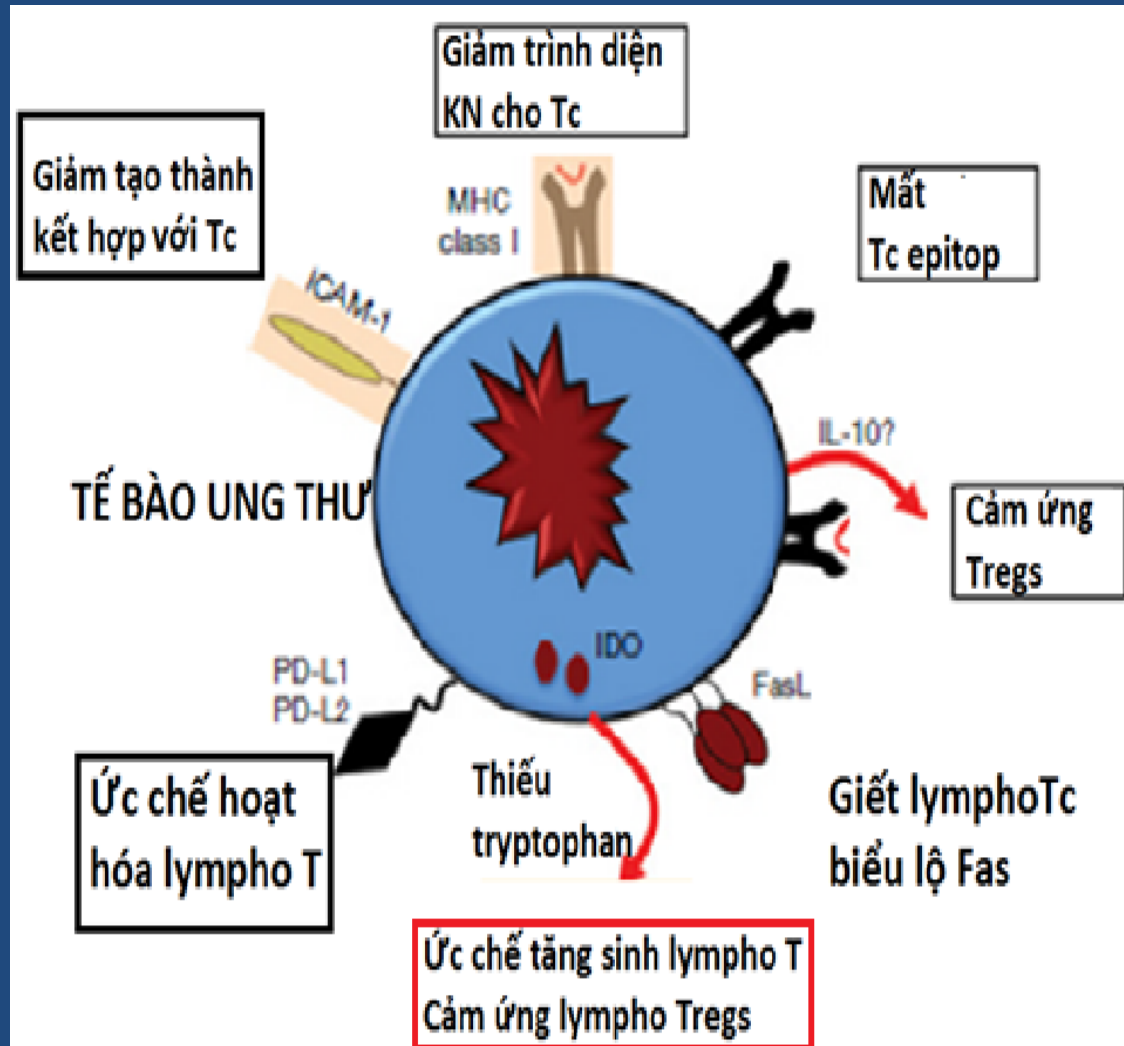
- phối tử FasL và
- RCAS1(phân tử ức chế tăng trưởng),
→Tác động lên các lympho T có các thụ thể tương ứng để làm cho ngừng phát triển



CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ'

.5- Tb ung thư giảm biểu lộ phân tử HLA lớp I

→TBUT ít bị lympho Tc tấn công



CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ'

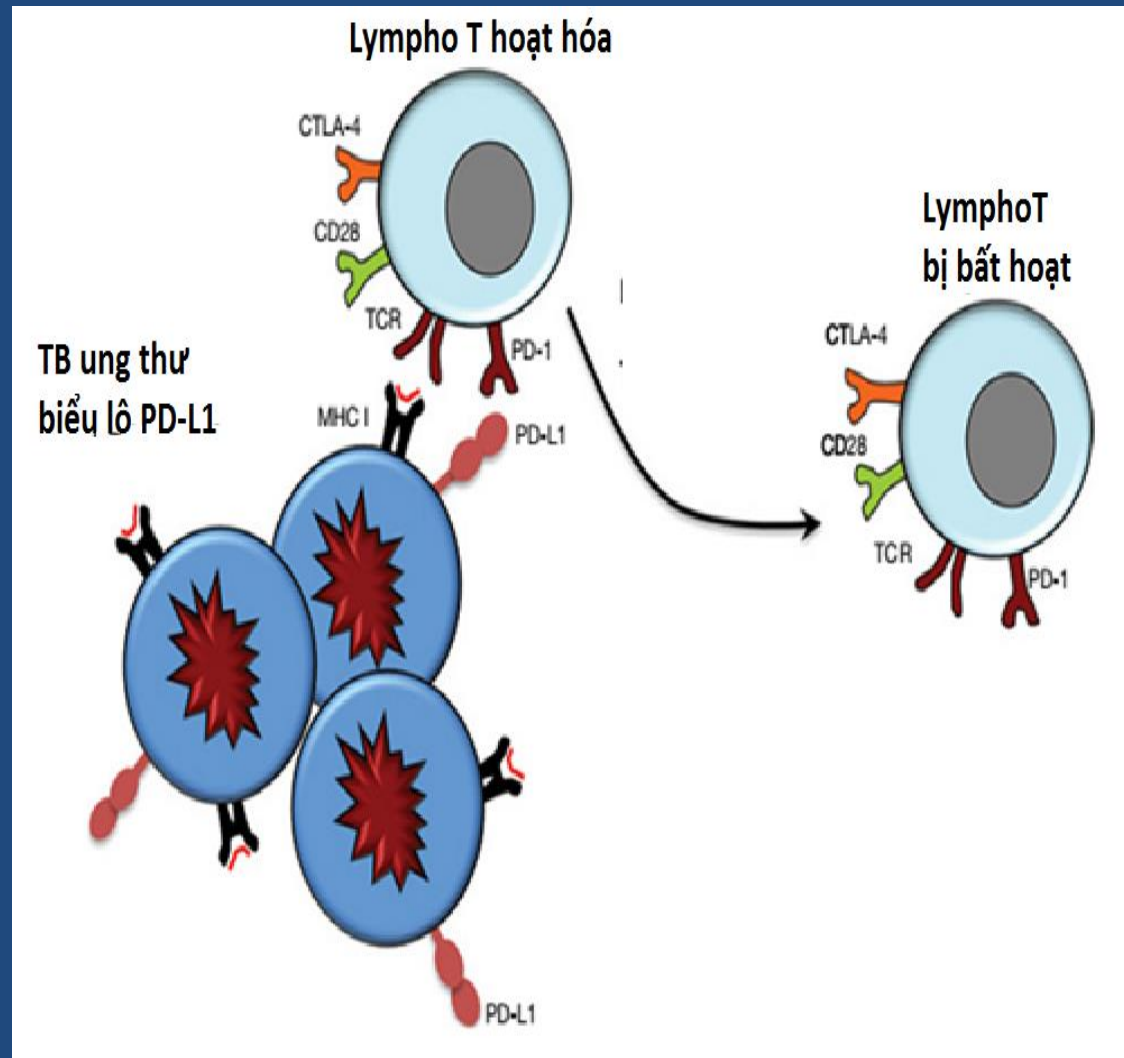
6-Tế bào ung thư biểu lộ

-Phối tử CTLA-4

-Phối tử PD-L1

→ kết hợp với phân tử CTLA-4 hay PD-1 trên lympho T

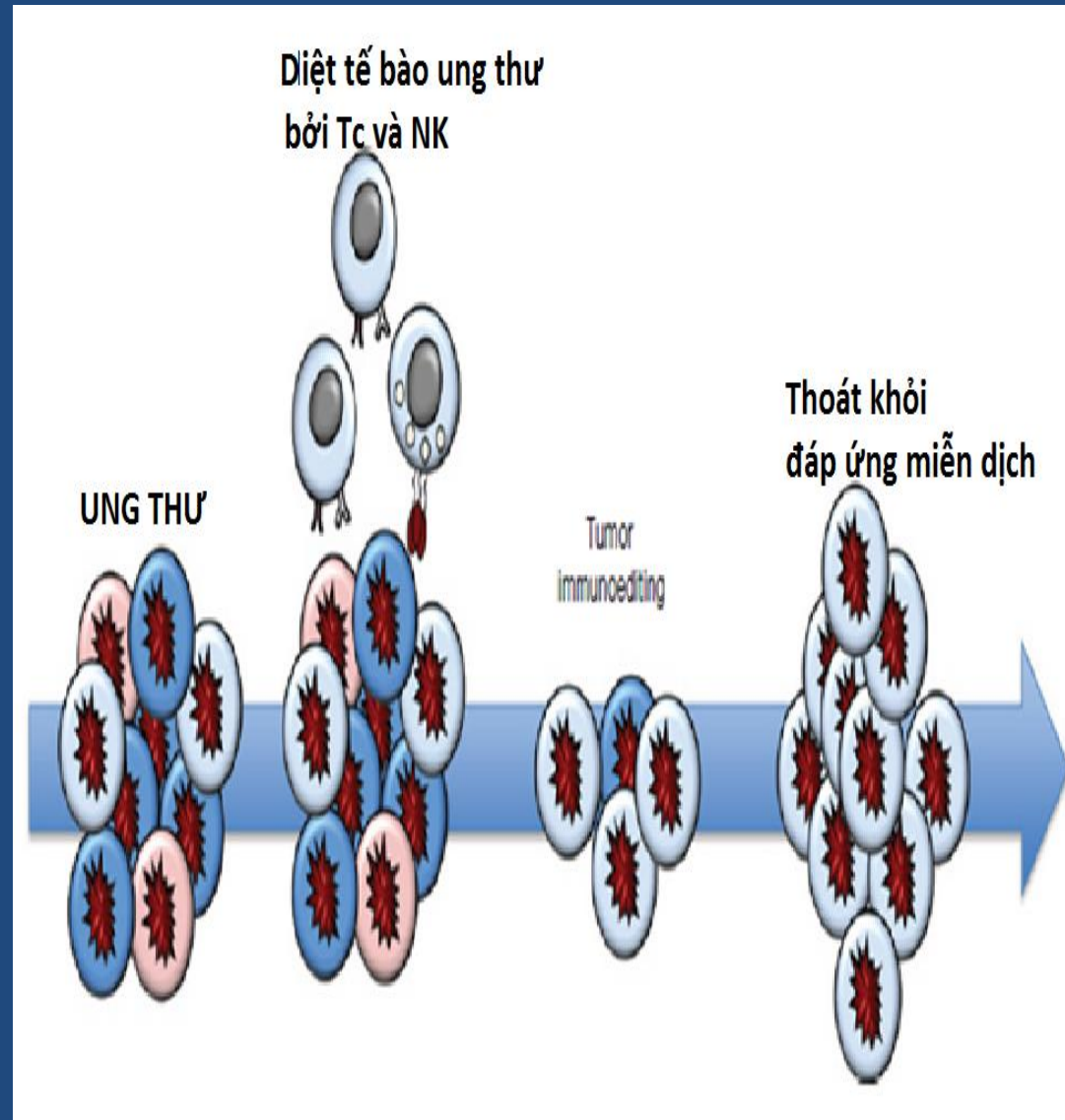
→bất hoạt lympho T



CƠ CHẾ NÉ TRÁNH ĐU'MD CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

7-Chọn lọc miễn dịch(immunoediting) dẫn đến

- Chọn lọc các TB đột biến thoát khỏi ĐU'MD
- Chọn lọc các TB ung thư gây ĐU'MD yếu



TIẾP CẬN MIỀN DỊCH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

1-Vaccin với kháng nguyên virus

Các virus sinh ung thư

- Epstein–Barr virus (EBV),
- human papillomavirus (HPV),
- hepatitis B virus (HBV),
- hepatitis C virus (HCV),
- human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1),
- Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV).

→Vaccin phòng ngừa nhiễm HBV,HPV,EBV

TIẾP CẬN MIỄN DỊCH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

2-Chuyển thụ động kháng thể hay lympho T chống ung thư

A

Miễn dịch thụ động do chuyển kháng thể hay lympho T chuyên biệt với ung thư

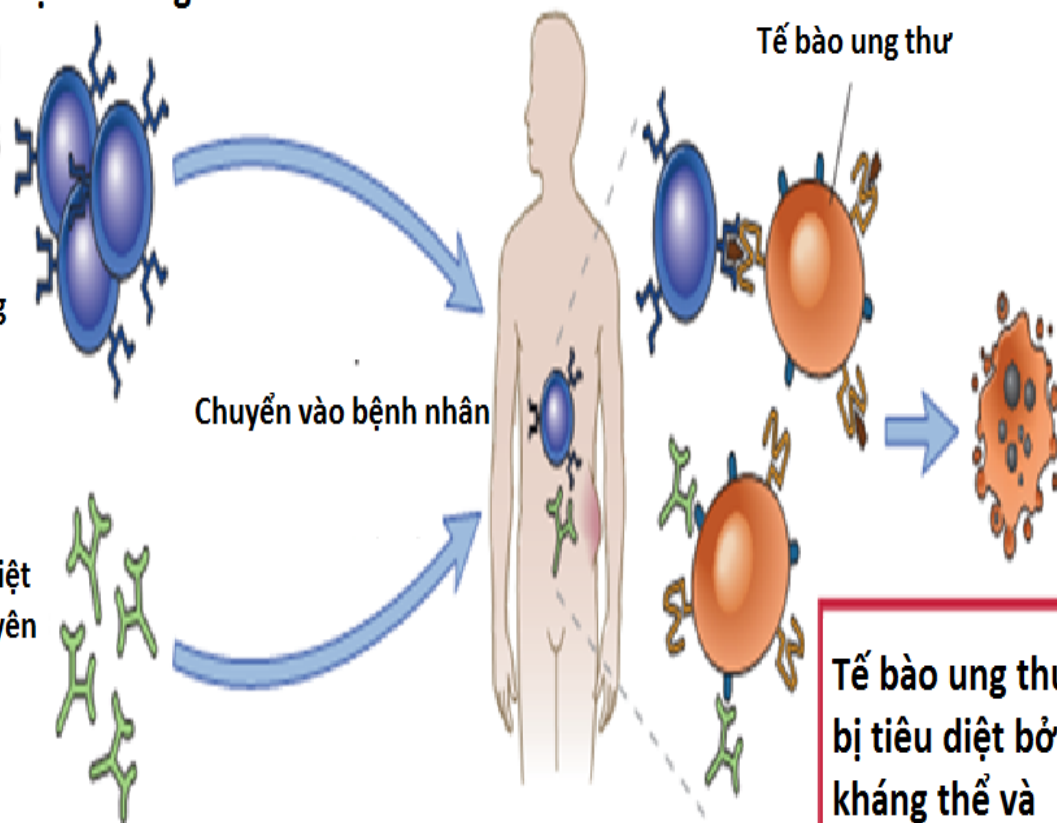
Lympho T chuyên biệt với ung thư lấy từ bệnh nhân và nhân lên trong phòng thí nghiệm

Kháng thể đơn dòng chuyên biệt với kháng nguyên ung thư

Chuyển vào bệnh nhân

Tế bào ung thư

Tế bào ung thư bị tiêu diệt bởi kháng thể và lympho T

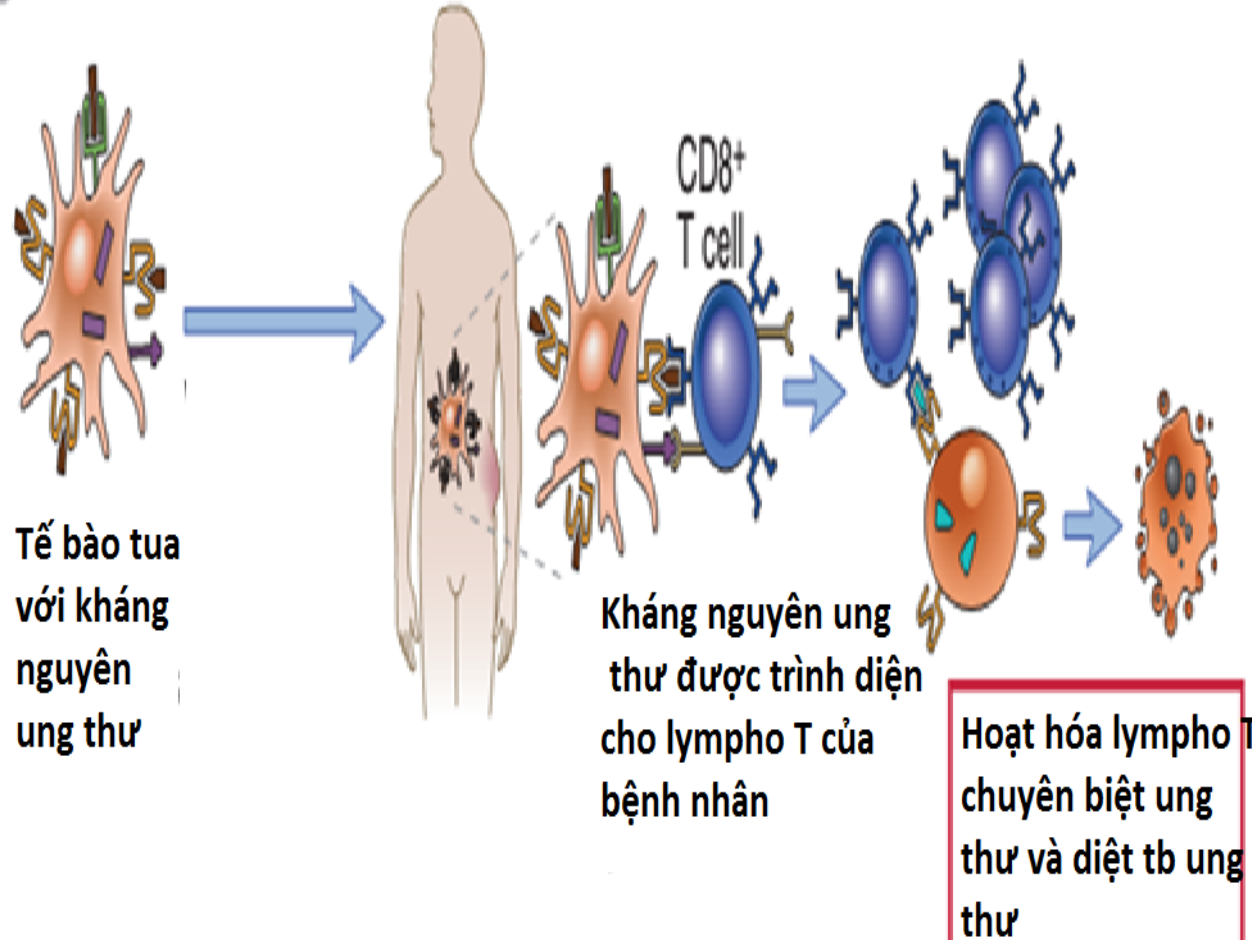


TIẾP CẬN MIỄN DỊCH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

3-Gây miễn dịch với vaccin ung thư

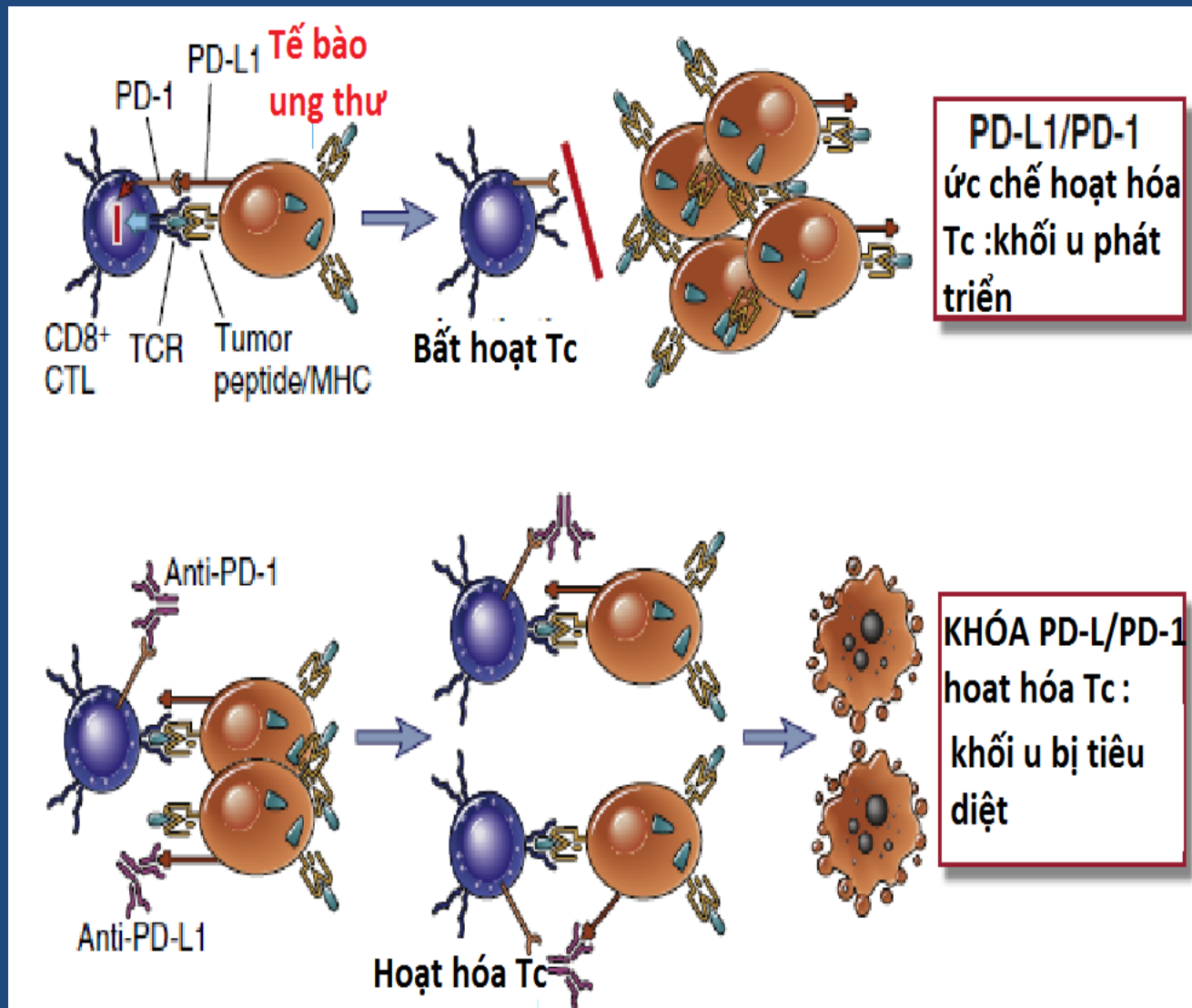
-tb tua tự thân ủ với tế bào ung thư hay kháng nguyên ung thư

(B) MIỄN DỊCH LYMPHO T CHỦ ĐỘNG BỞI VACCIN TẾ BÀO TUA



TIẾP CẬN MIỀN DỊCH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

4-Khóa cơ chế ức chế ĐUMD để kích hoạt ĐUMD chống ung thư



TÓM LƯỢC

- Tế bào ung thư biểu lộ KNUT được hệ MD nhận biết nhưng đa số trường hợp TBUT có các cơ chế né tránh hay ức chế ĐU'MD
- ĐU'MD có thể giết các TBUT bằng tế bào NK và lympho Tc, trong đó Tc giữ vai trò chủ yếu
- Miễn dịch trị liệu chống ung thư nhằm tăng ĐUMD chống lại TBUT hay tiêm các tác nhân miễn dịch đặc hiệu cho bệnh nhân

Tài Liệu Tham Khảo

- Miễn Dịch Học, ĐHY Hà Nội 3rd ed, 2014
- Roitt's Essential Immunology 13th ed, 2017