



# Nguyên nhân ung thư

**PGS CUNG THỊ TUYẾT ANH**

**Bộ môn Ung thư**

**ĐHYD TP HCM**

# Mục tiêu bài giảng

- 1- Nêu được các tác nhân sinh ung chính, bên ngoài môi trường và bên trong cơ thể
- 2- Trình bày được cơ chế sinh ung của một số tác nhân sinh ung thường gặp:
  - Tác nhân hóa học
  - Tác nhân vật lý
  - Tác nhân sinh học
  - Cơ địa di truyền
- 3- Nêu các biện pháp phòng ngừa một số loại ung thư thường gặp

# Nội dung

## A- Các tác nhân thường gặp và cơ chế sinh ung

- **Tác nhân ngoài môi trường**
  - Tác nhân hóa học
  - Tác nhân vật lý
  - Tác nhân sinh học
- **Tác nhân bên trong cơ thể**
  - Cơ địa di truyền

## B- Các biện pháp phòng ngừa ung thư

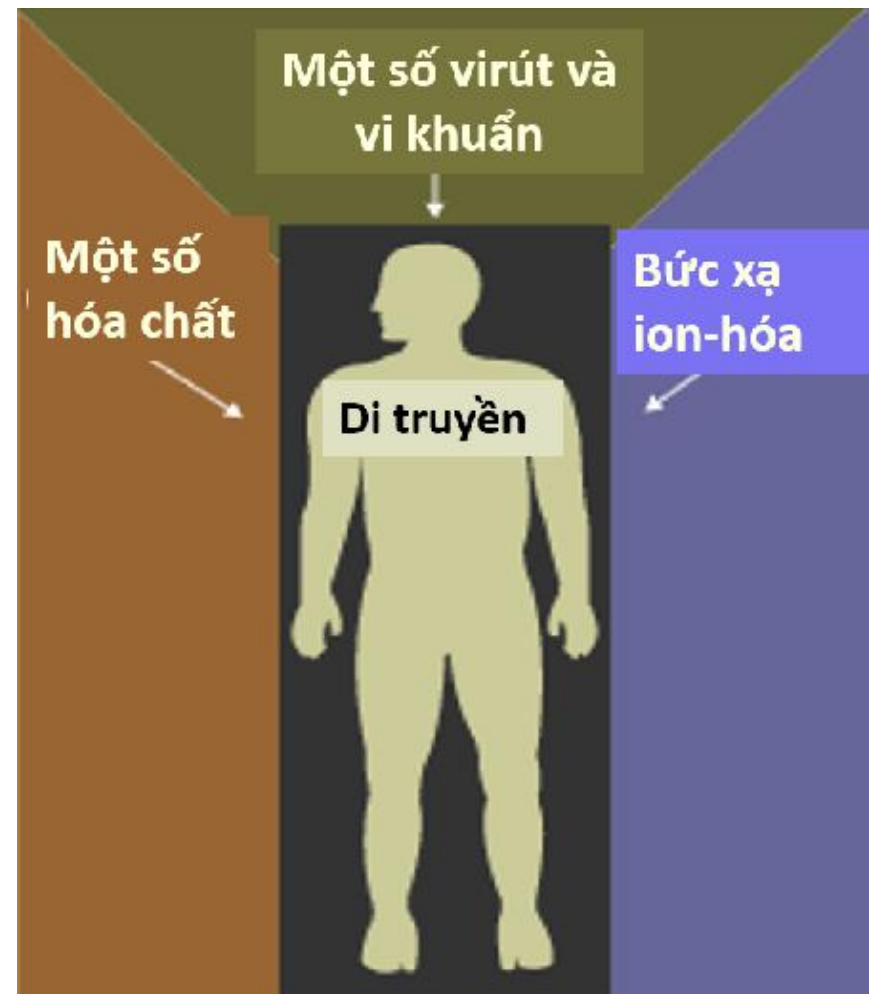
# Phân loại các tác nhân sinh ung

## Tác nhân ngoài môi trường:

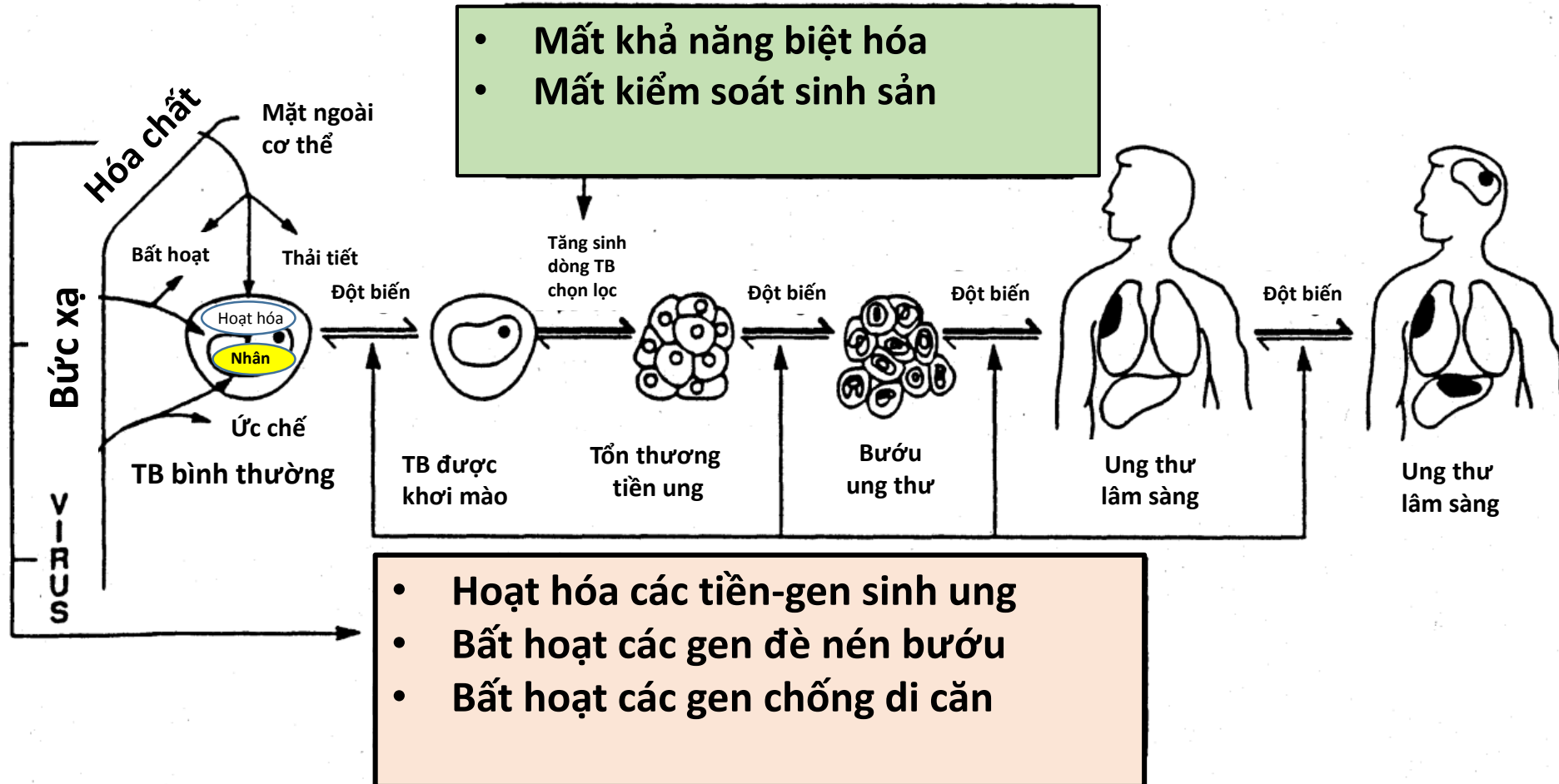
- Tác nhân hóa học
- Tác nhân vật lý (bức xạ ion-hóa)
- Tác nhân sinh học (virút, vi khuẩn, ký sinh trùng)

## Tác nhân bên trong cơ thể:

- Cơ địa di truyền



# Các giai đoạn của sự sinh ung thư trên người



**Các tác nhân sinh ung thường gặp**

**Hóa chất sinh ung**

# Tác động của hóa chất trên tế bào

Sự phơi nhiễm hóa chất (không khí, nước, thực phẩm, thuốc ...)

Hóa chất thâm nhập vào cơ thể

Kích hoạt sự chuyển hóa

Gắn chặt vào các đại phân tử  
(dưới dạng các “**adduct**”)

Thải độc

DNA

RNA

Protein

Liều gây hiệu quả sinh học

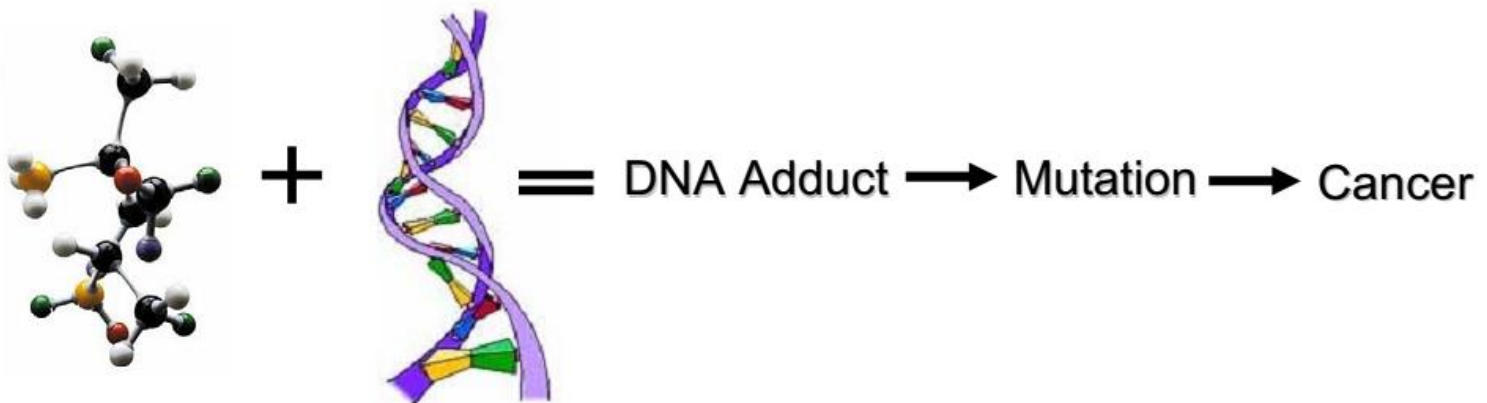
- Gây đột biến
- Tăng sinh tế bào

Khởi mào quá trình sinh ung

# Phân loại tác nhân sinh ung hóa học theo kiểu hoạt động

## Chất hóa học gây độc gen (genotoxic)

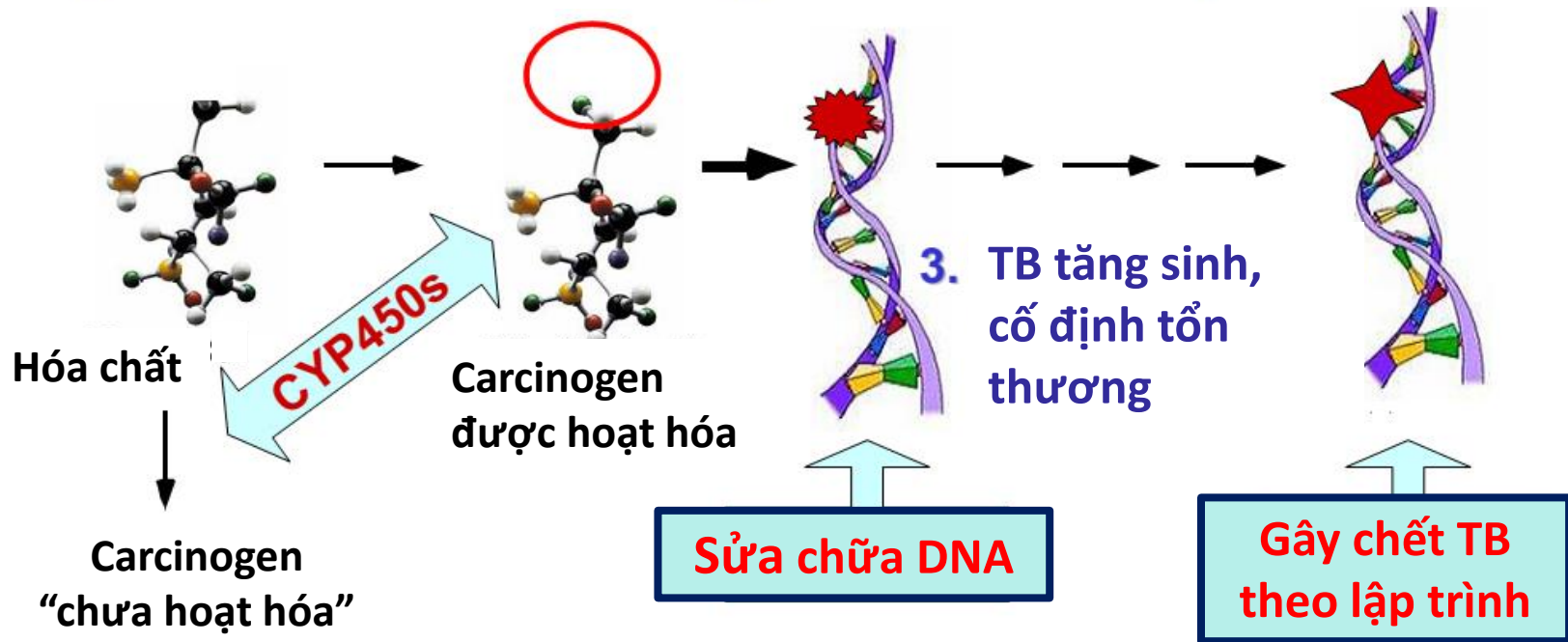
- Phản ứng với DNA hoặc là chất chuyển hóa phản ứng với DNA
- Trực tiếp gây biến đổi thể nhiễm sắc (về số lượng hoặc mất sự toàn vẹn)
- Tác động gây đột biến (mutagenic) hoặc gây độc tế bào (cytotoxic)





# Cơ chế sinh ung của các chất gây độc gen

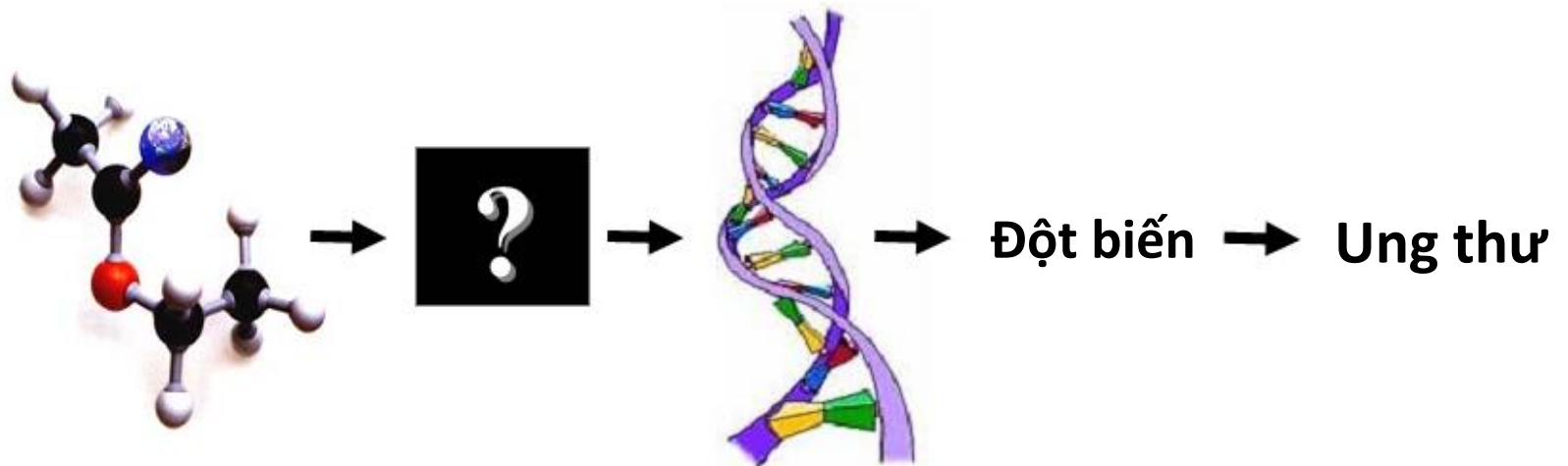
1. Hoạt hóa chất sinh ung      2. Gắn vào DNA      4. Gen bị đột biến



Nếu vì lý do gì, tế bào không sửa chữa được tổn thương DNA, không gây chết TB theo lập trình, thì sau này ung thư có thể xảy ra

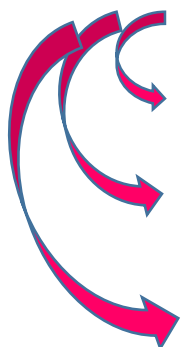
# Cơ chế sinh ung của các chất không-gây độc gen

- Không trực tiếp làm DNA bị đột biến
- Cơ chế tác động chưa được biết rõ hoàn toàn
- Khó phát hiện, cần các thử nghiệm trên động vật



# Chất hóa học sinh ung không-gây độc gen

- **Chất gây phân bào (mitogens)**

- 
- Kích thích TB tăng sinh
  - TB không đủ thời gian để sửa chữa các đột biến trên DNA
  - Đột biến có thể xảy ra sau sự tăng sinh TB
  - Có thể tạo thuận lợi cho những TB tiền-ung tăng sinh

# Tác nhân sinh ung hóa học gặp ở đâu?

- Khói thuốc lá, khói xe cộ
- Khí thải, chất thải từ các nhà máy
- Hóa chất dùng trong công nghiệp
- Bụi công nghiệp (bụi gỗ, bụi kim loại nặng)
- Chất phụ gia trong công nghiệp thực phẩm
- Hóa chất dùng trong nông nghiệp
- Một số dược phẩm

...

***Ung thư gia tăng từ sau Cách mạng Công nghiệp (cuối thế kỷ 19)***



Khói thuốc lá



# Khói bếp





## Khói xe cộ



## Khí thải công nghiệp





# Rác đầy sông





# Rác đầy biển





## Hóa chất dùng trong nông nghiệp





Các chất phụ gia  
trong công nghệ  
thực phẩm



# Thuốc lá: tác nhân sinh ung phổ biến nhất

Các hóa chất gây ung thư trong khói thuốc lá



## Some Cancer-Causing Chemicals in Tobacco Smoke

aminostilbene  
arsenic  
benz[*a*]anthracene  
benz[*a*]pyrene  
benzene  
benzo[*b*]fluoranthene  
benzo[*c*]phenanthrene  
benzo[*f*]fluoranthene  
cadmium  
chrysene  
dibenz[*a,c*]anthracene  
dibenzo[*a,e*]fluoranthene  
dibenz[*a,h*]acridine  
dibenz[*a,j*]acridine  
dibenzo[*c,g*]carbazone  
N-dibutyl nitrosamine  
2,3-dimethylchrysene  
indeno[1,2,3-*c,d*]pyrene  
S-methylchrysene  
S-methylfluoranthene  
*alpha*-naphthylamine  
nickel compounds  
N-nitrosodimethylamine  
N-nitrosomethylethylamine  
polonium-210  
N-nitrosodiethylamine  
N-nitrosornicotine  
N-nitrosoanabasine  
N-nitrosopiperidine

# Hút thuốc lá và nguy cơ ung thư

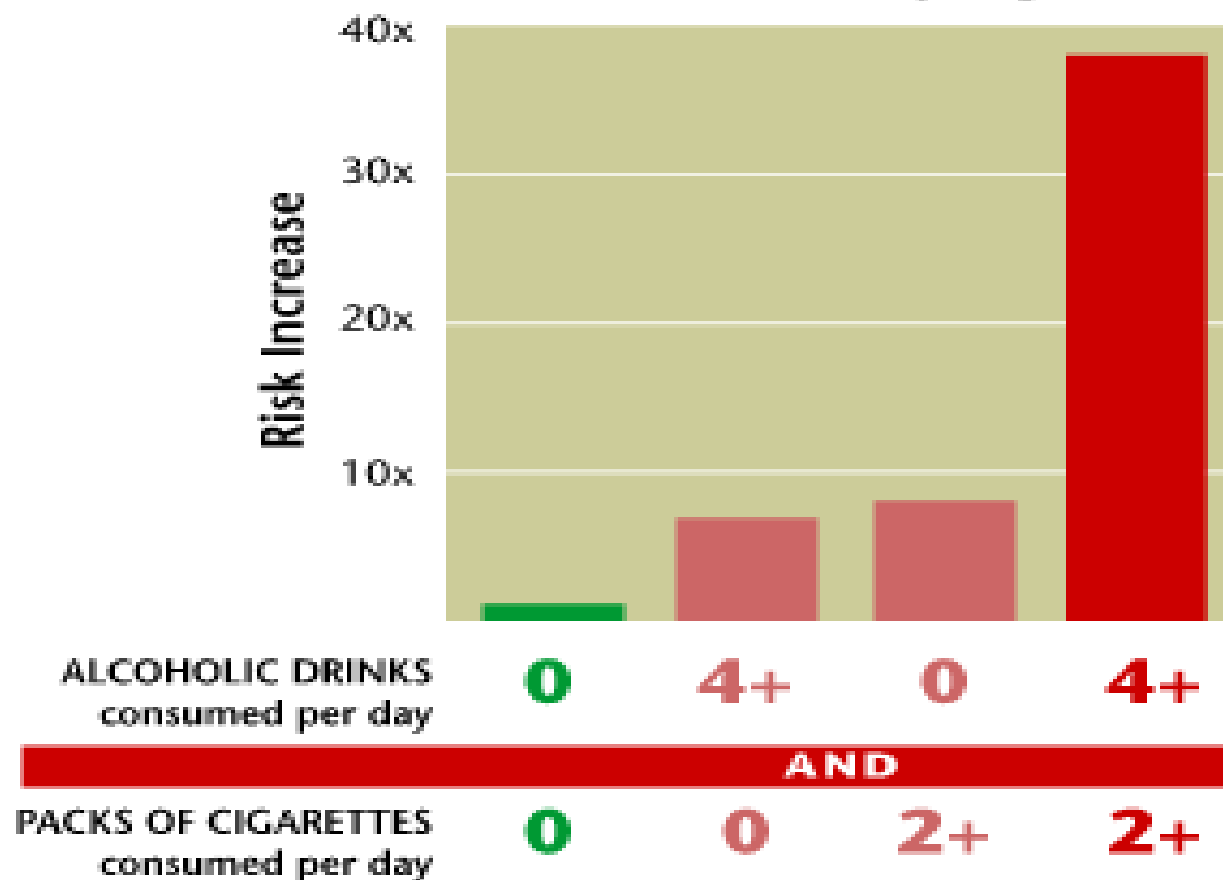
- Hàng ngàn hóa chất độc hại trong khói thuốc, trong đó khoảng 70 chất có khả năng sinh ung.
- Nguy cơ UT thay đổi theo lượng thuốc tiêu thụ và thời gian hút.
- Các UT liên quan trực tiếp: 80% UT phổi, 70% UT TMH, 40% UT bàng quang, 30% UT tụy.
- Nếu không hút thuốc trong khoảng 40-69 tuổi, tỷ lệ tử vong giảm 1/3



# Tăng nguy cơ ung thư thực quản khi hút thuốc + uống rượu



## Combination of Alcohol and Cigarettes Increases Risk for Cancer of the Esophagus



# Thực phẩm và ung thư

- Chế độ ăn giàu chất đạm, béo, ít chất xơ là yếu tố thuận lợi của UT đại tràng.
- Nitrosamine và các hợp chất N-nitroso có trong thực phẩm chế biến dạng muối mặn, muối chua, mắm, có khả năng gây UT ống tiêu hóa trên động vật thực nghiệm





- Độc tố Aflatoxin của nấm *Aspergillus flavus* gặp trong ngũ cốc bị hư mốc, gây UT gan
- Hydrocarbur vòng trong thức ăn nướng là chất sinh ung
- Thói quen nhai trầu, tăng nguy cơ ung thư khoang miệng



# Hóa chất sinh ung liên quan đến nghề nghiệp

- Chất cách nhiệt asbestos ( amiante/ thạch miên): tăng nguy cơ UT màng phổi, màng bụng
- Bụi kim loại (Nickel, chrome trong CN xi mạ): tăng nguy cơ UT phổi
- Chất Chlorur vinyl (nhựa PVC): tăng nguy cơ sarcôm mạch máu ở gan
- Bụi gỗ: tăng nguy cơ UT xoang mũi, xoang hàm

# Một số chất hóa học dùng trong công nghiệp có khả năng sinh ung

<b>Agent</b>	<b>Industries and Trades with Proved Excess Cancers and Exposure</b>	<b>Primary Affected Site</b>
p-Aminodiphenyl	Chemical manufacturing	Urinary bladder
Asbestos	Construction, asbestos mining and milling, production of friction products and cement	Pleura, peritoneum, bronchus
Arsenic	Copper mining and smelting	Skin, bronchus, liver
Alkylating agents (mechchloroethamine hydrochloride and bis[chloromethyl]ether)	Chemical manufacturing	Bronchus
Benzene	Chemical and rubber manufacturing, petroleum refining	Bone marrow
Benzidine, $\beta$ -naphthylamine, and derived dyes	Dye and textile production	Urinary bladder
Chromium and chromates	Tanning, pigment making	Nasal sinus, bronchus
Isopropyl alcohol manufacture	Chemical manufacturing	Cancer of paranasal sinuses
Nickel	Nickel refining	Nasal sinus, bronchus
Polynuclear aromatic hydrocarbons from coke, coal tar, shale, mineral oils, and creosote	Steel making, roofing, chimney cleaning	Skin, scrotum, bronchus
Vinyl chloride monomer	Chemical manufacturing	Liver
Wood dust	Cabinetmaking, carpentry	Nasal sinus

Modified from Cullen et al. (1990).

# Câu hỏi

- Hãy kể 6 chất chính trong không khí ô nhiễm có khả năng sinh ung thư

<https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2013/10/18/the-link-between-air-pollution-and-cancer/>

# Các tác nhân sinh ung thường gặp

## Tác nhân vật lý

Bức xạ mặt trời và  
các bức xạ ion-hóa

# Bức xạ ion-hóa, tia cực tím và ung thư

- Phơi nhiễm bức xạ ion-hóa từ thiên nhiên, từ công nghiệp, y khoa và các nguồn khác, có thể gây các bệnh UT như bệnh bạch cầu, UT vú, UT tuyến giáp ...
- Tia cực tím mặt trời, có thể gây một số UT da cho những cộng đồng có mức phơi nhiễm cao, nhất là người da trắng (người Úc gốc Caucasian)



# Tắm nắng quá mức dễ bị UT da/ mêlanôm







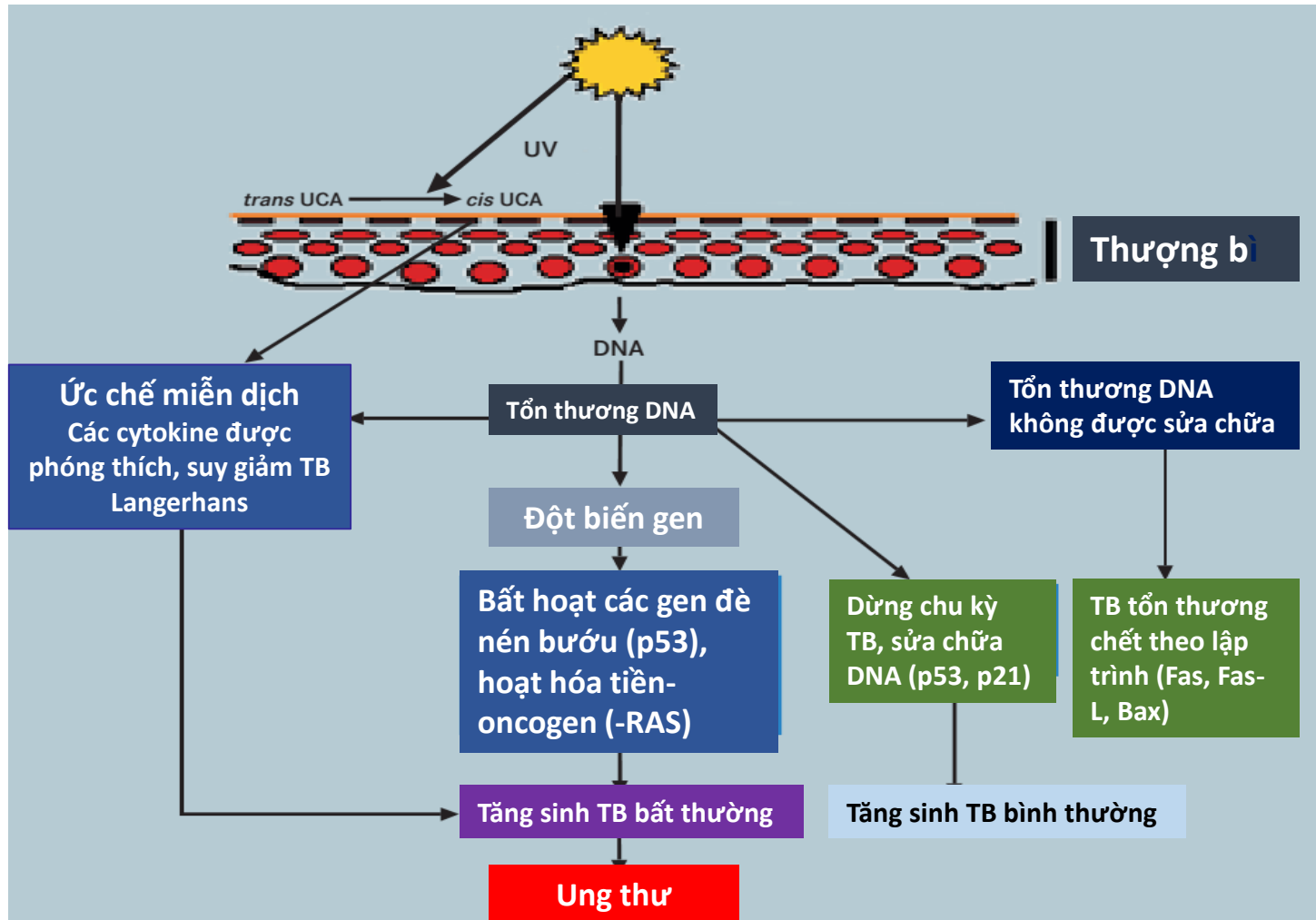
Giường tắm nắng  
nhân tạo  
sử dụng các bóng đèn  
tia UV

Trước và sau tắm nắng  
quá mức





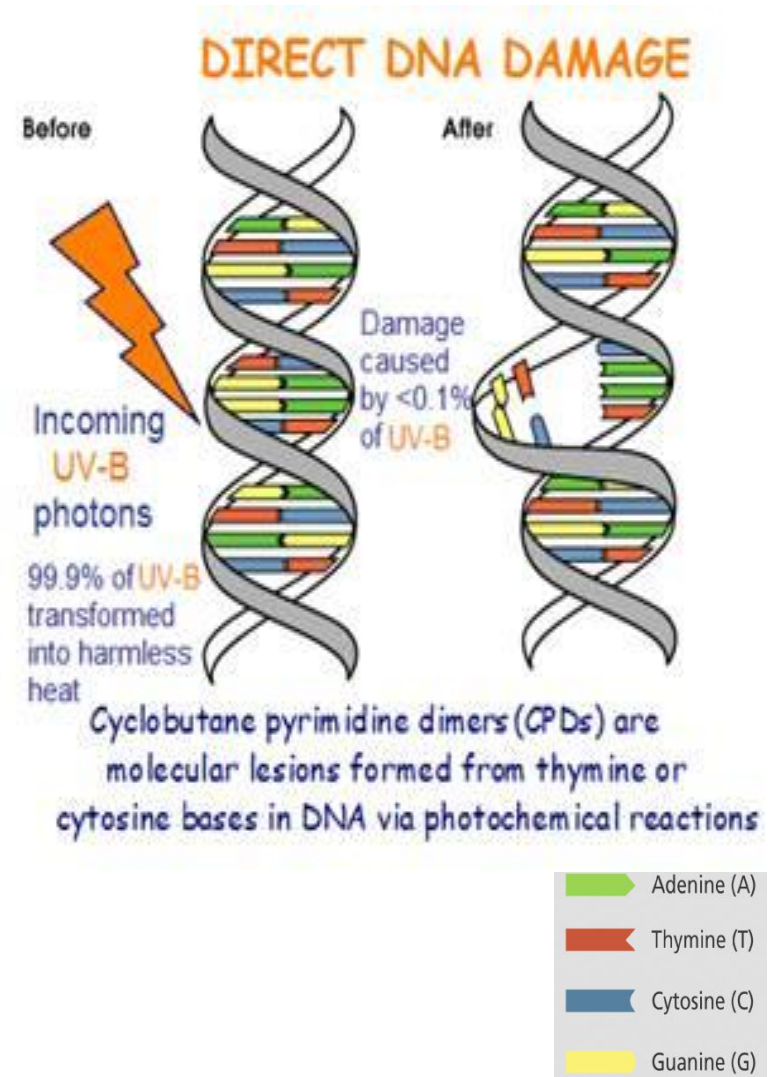
# Cơ chế gây ung thư da\* do bức xạ mặt trời

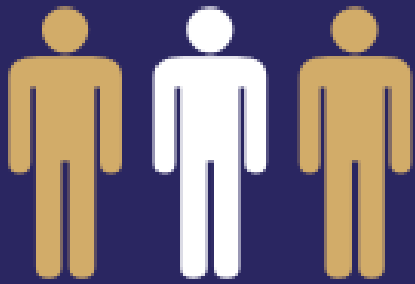


\*: ung thư da không-melanôm; UCA = Urocanic acid

# Tổn thương DNA và đột biến do tia UV

- Tổn thương DNA: Sự nhị hợp (**dimerization**) các base pyrimidin liền kề
- Nếu không được sửa chữa sẽ gây đột biến vĩnh viễn dưới dạng chuyển C (cytosine) → T (thymin) và CC → TT.
- Đột biến này được gọi là "chữ ký" của UV.





2 in 3 Australians  
Will Be Diagnosed  
With Skin Cancer



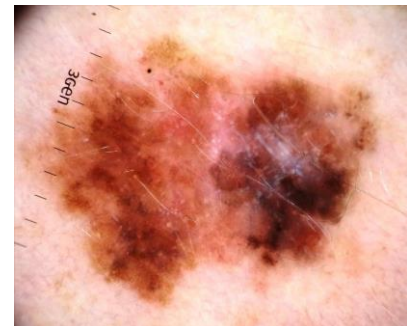
Squamous cell carcinoma

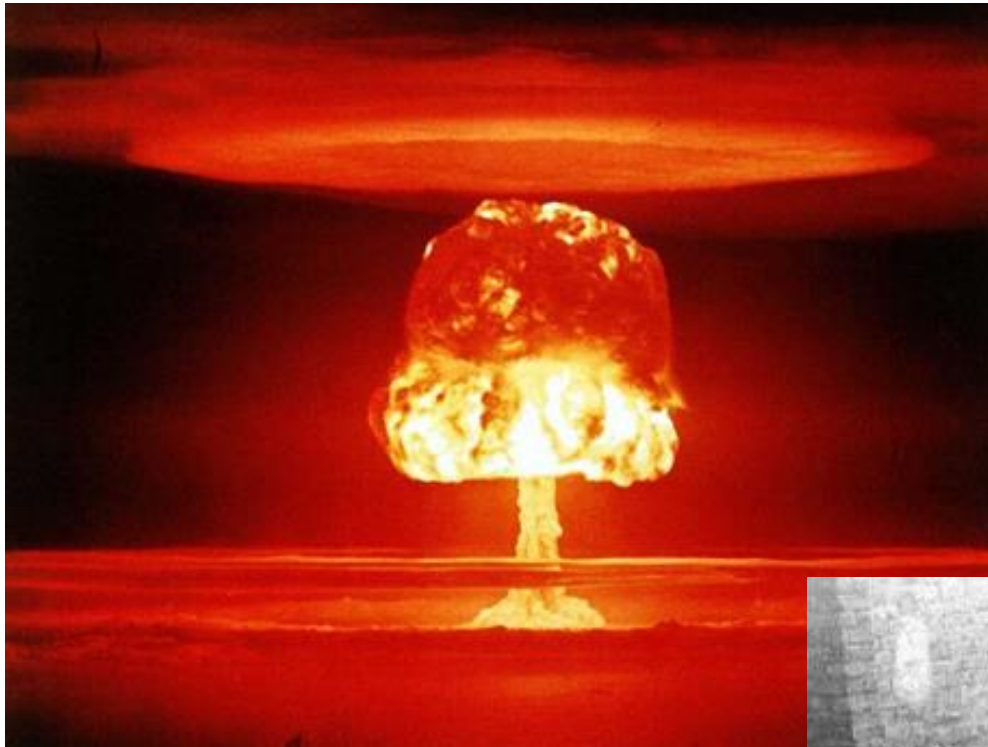


Basal cell carcinoma



Melanoma





## Tia phóng xạ

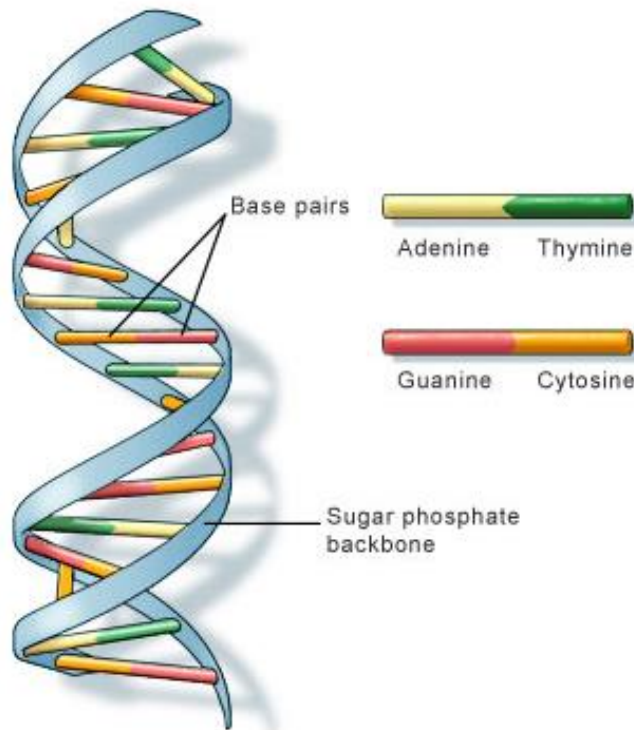
Thủ/ nổ bom nguyên tử

Nạn nhân của bom  
nguyên tử ở  
Nagasaki 1945

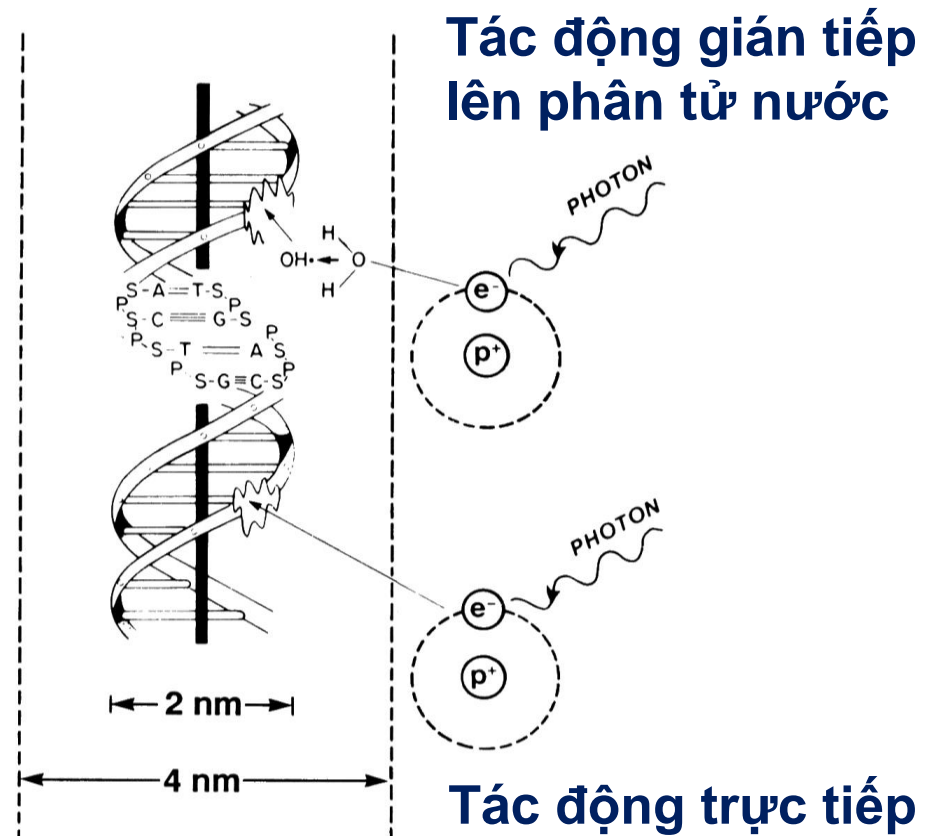


# Tác động của bức xạ ion-hóa lên tế bào

- Chùm tia với năng lượng cao gây **nứt, gãy các chuỗi DNA** trong thể nhiễm sắc, hoặc phá hủy phân tử nước, tạo ra các gốc hóa học độc hại cho chuỗi DNA



U.S. National Library of Medicine





## Câu hỏi

- Có mấy loại tia cực tím (UV) trong ánh nắng mặt trời? Đặc tính của mỗi loại?
- Tia UV nào có thể gây ung thư da?



# Các tác nhân sinh ung thường gặp

**Tác nhân sinh học:  
Virus, vi khuẩn, ký sinh trùng**

- Năm 2002: **IARC**, Cơ quan Quốc tế Nghiên cứu UT của WHO ước tính có 17,9% UT ở người có nguyên nhân nhiễm trùng (Nhiễm virút, vi khuẩn, ký sinh trùng)
- **UT do viêm nhiễm** là quá trình diễn tiến lâu dài với sự tương tác qua lại giữa nhiều yếu tố của vật chủ và vi sinh vật.



# Helicobacter pylori và UT dạ dày

- HP, xoắn khuẩn Gram (-), sống trong niêm mạc dạ dày.
- 80%: cộng sinh lành tính trong 2/3 dân số thế giới, phần còn lại là các tổn thương viêm loét mạn tính và một số nhỏ dẫn đến UT dạ dày.
- **Cơ chế sinh ung:** một số HP tiết ra 2 độc tố **CagA** (cytotoxin- associated gene A) và **VacA** (vacuolating cytotoxin).
- Ngoài tác động gây viêm, CagA và VacA **ức chế protein đề nén bướu, ức chế đáp ứng miễn dịch**, làm biến đổi cấu trúc hệ bào cốt, **ức chế gen sửa chữa DNA**, gây mất ổn định bộ gen của cơ thể chủ.



Vi khuẩn  
*Helicobacter pylori*

Hình đại thể tổn  
thương UT dạ dày



# Flagella

Roi di chuyển – hóa ứng động để  
chiếm cứ dưới lớp màng nhầy dạ dày

# Urease

Trung hòa axit dạ dày  
Tổn thương niêm mạc dạ dày( do ammonia)

# Lipopolysaccharides

Kết dính TB viêm  
vật chủ

# Outer proteins

Kết dính TB vật chủ

# Exotoxin(s)

- vacuolating toxin (vacA)

Gây tổn thương niêm mạc  
dạ dày

# Type IV secretion system

Cấu trúc giống tiêm-mao, đưa  
các yếu tố tác động vào TB

# Secretory enzymes

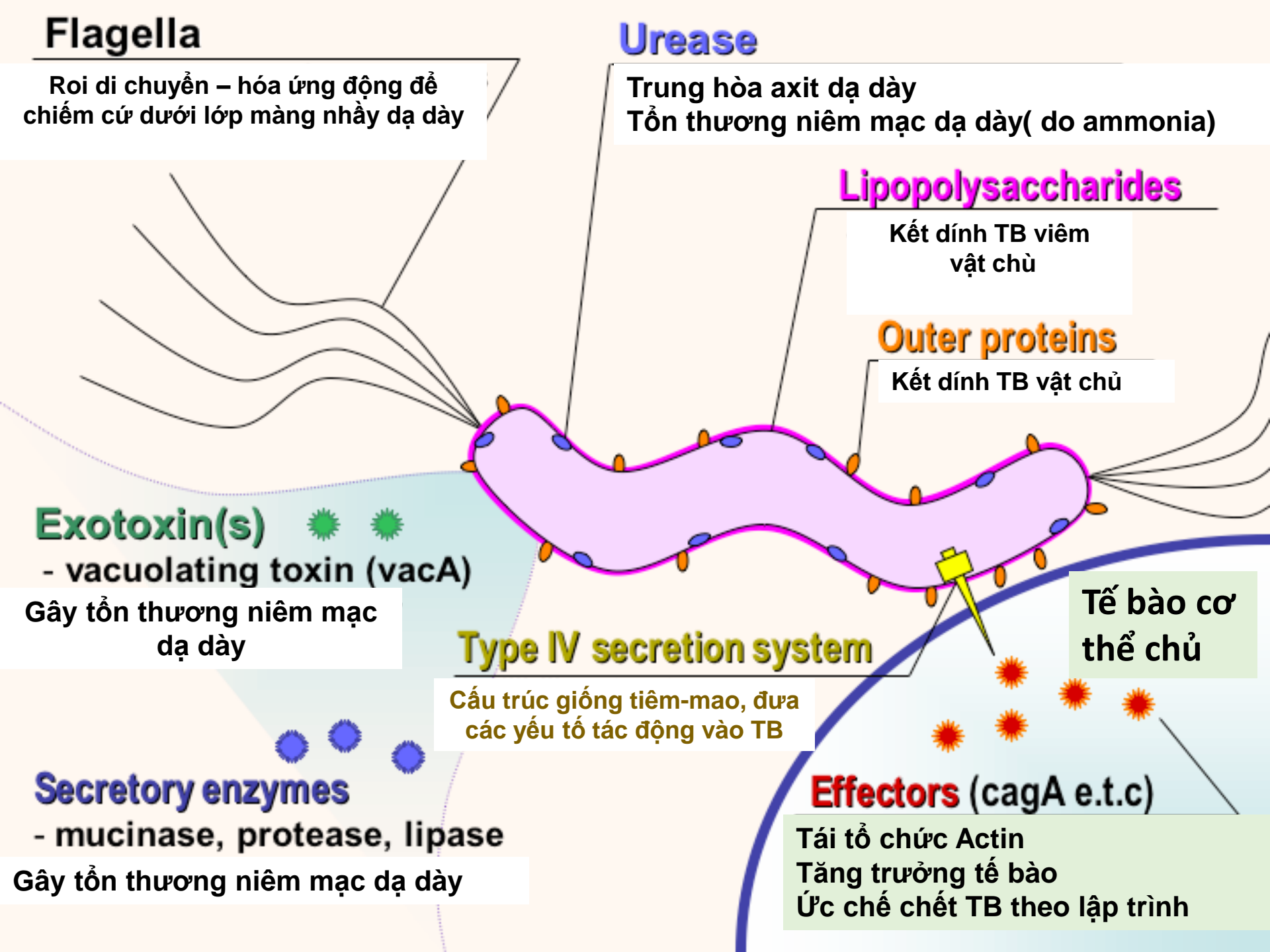
- mucinase, protease, lipase

Gây tổn thương niêm mạc dạ dày

Tế bào cơ  
thể chủ

# Effectors (cagA e.t.c)

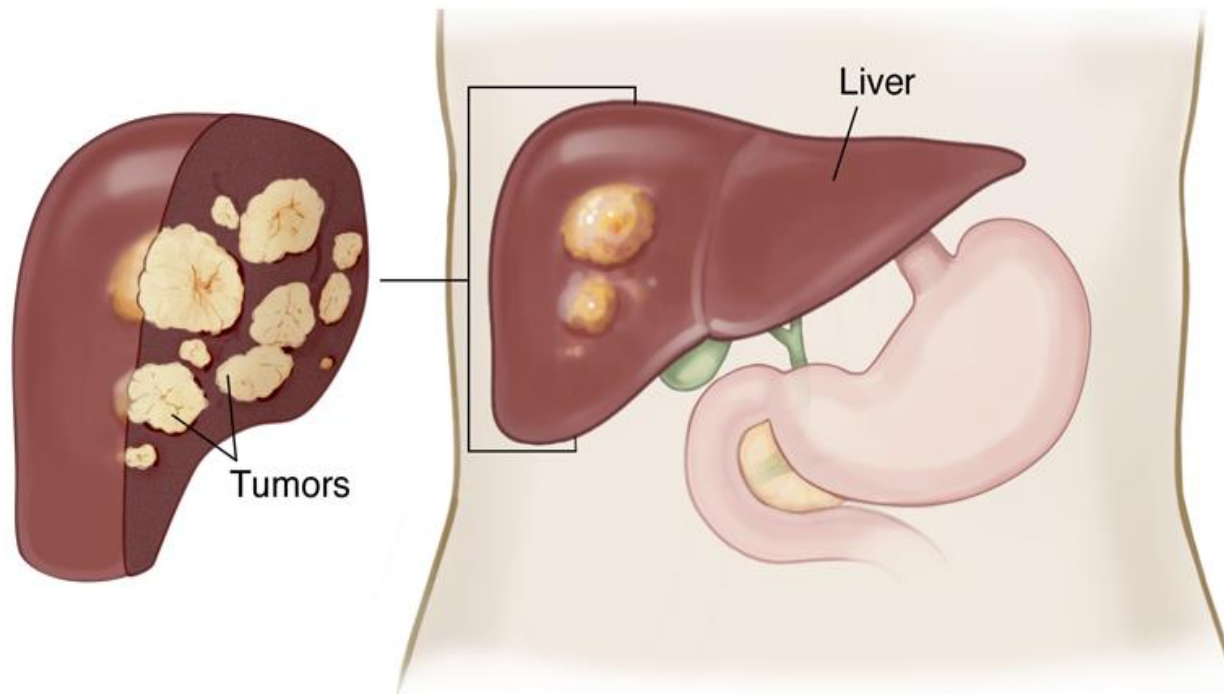
Tái tổ chức Actin  
Tăng trưởng tế bào  
Ức chế chết TB theo lập trình



# Virus viêm gan B, C và UT tế bào gan

- Các tác nhân gây UT TB gan gồm: nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C, nhiễm độc đồ aflatoxin từ nấm mốc *Aspergillus flavus*, và uống nhiều rượu.
- Mỗi tác nhân chiếm ưu thế ở các vùng địa lý khác nhau, nhưng cũng nhiều tác nhân có thể kết hợp trên cùng một người bệnh.
- Đông Nam Á và Trung Quốc: vùng dịch tễ của HBV (60-90%)





**Liver Cancer**



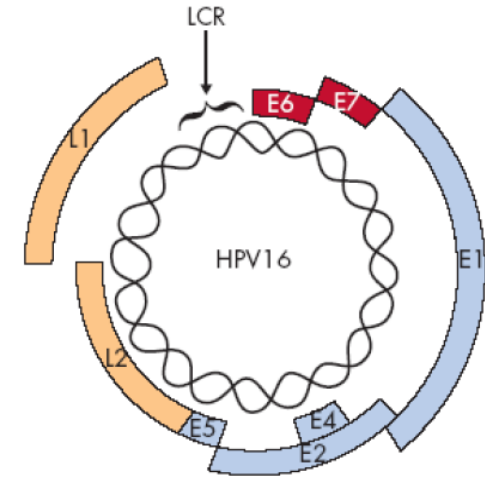
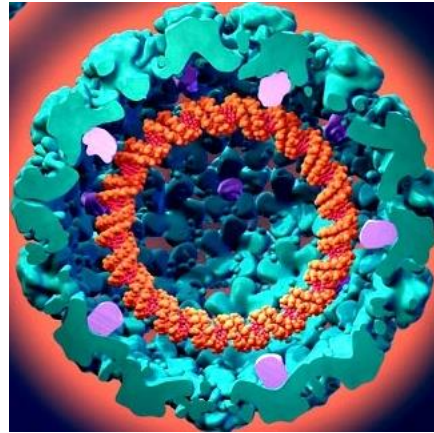
# Cơ chế sinh ung của virus viêm gan B

- Sự hòa nhập DNA của virus vào bộ gen của ký chủ làm các nhiễm sắc thể mất tính ổn định, gây rối loạn việc điều hòa, kiểm soát sự phân bào và biệt hóa TB
- **Gen HBx** của HBV có khả năng:
  - Ức chế hoạt động của gen ức chế bướu p53 của ký chủ
  - Ức chế hoạt động các gen sửa chữa DNA, ức chế sự chết theo lập trình
  - Hoạt hóa dòng thác tín hiệu của các protein kinase như MAPK, JAK, STAT... kích thích sự sao chép và phân bào

Oyagbemi AA, African Health Sciences 2010; 10 (1): 93 - 98



# Virus gây bướu gai ở người (HPV-Human papilloma virus)



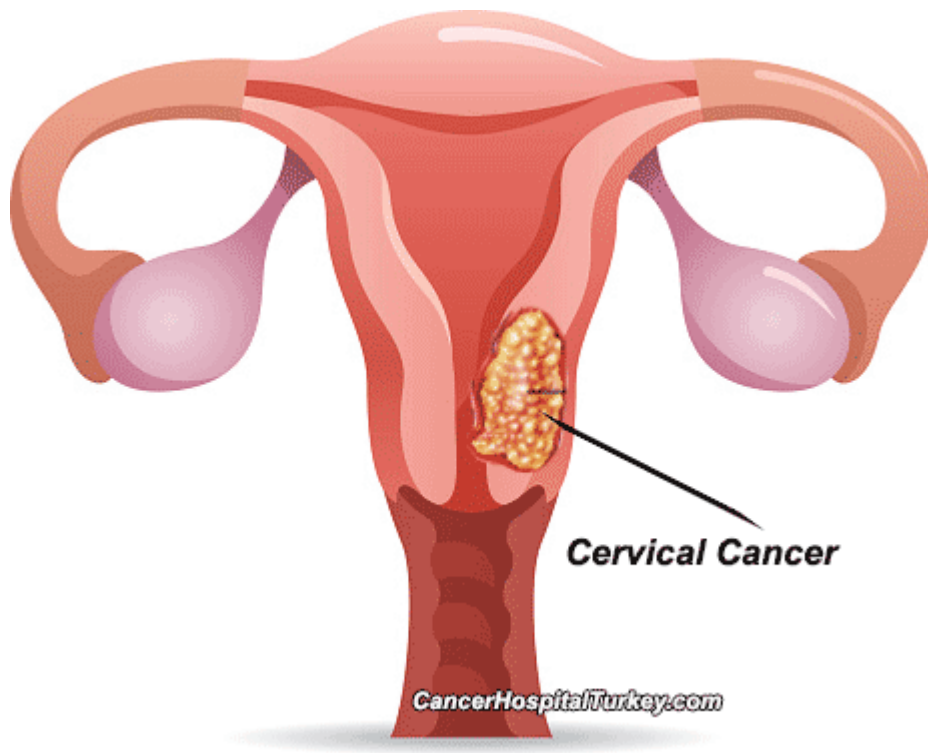
Virút DNA, không vỏ bao, hình đa diện

> 120 típ, đặc hiệu loài

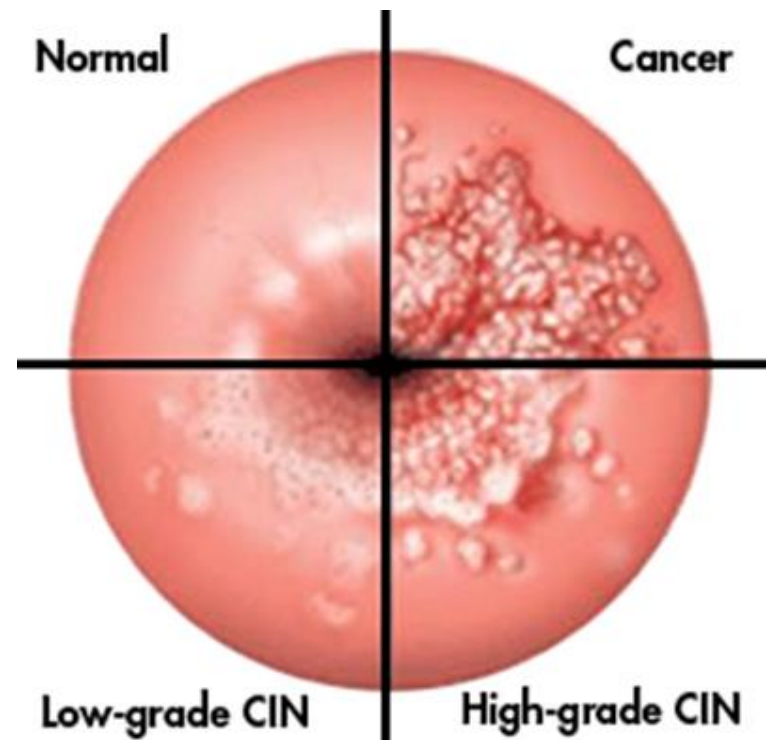
# 30–40 típ hậu môn sinh dục

# 15–20 típ sinh ung: HPV 16, 18: UT cổ tử cung

# 15-20 típ không sinh ung: HPV 6, 11: mụn cóc hậu môn, sinh dục



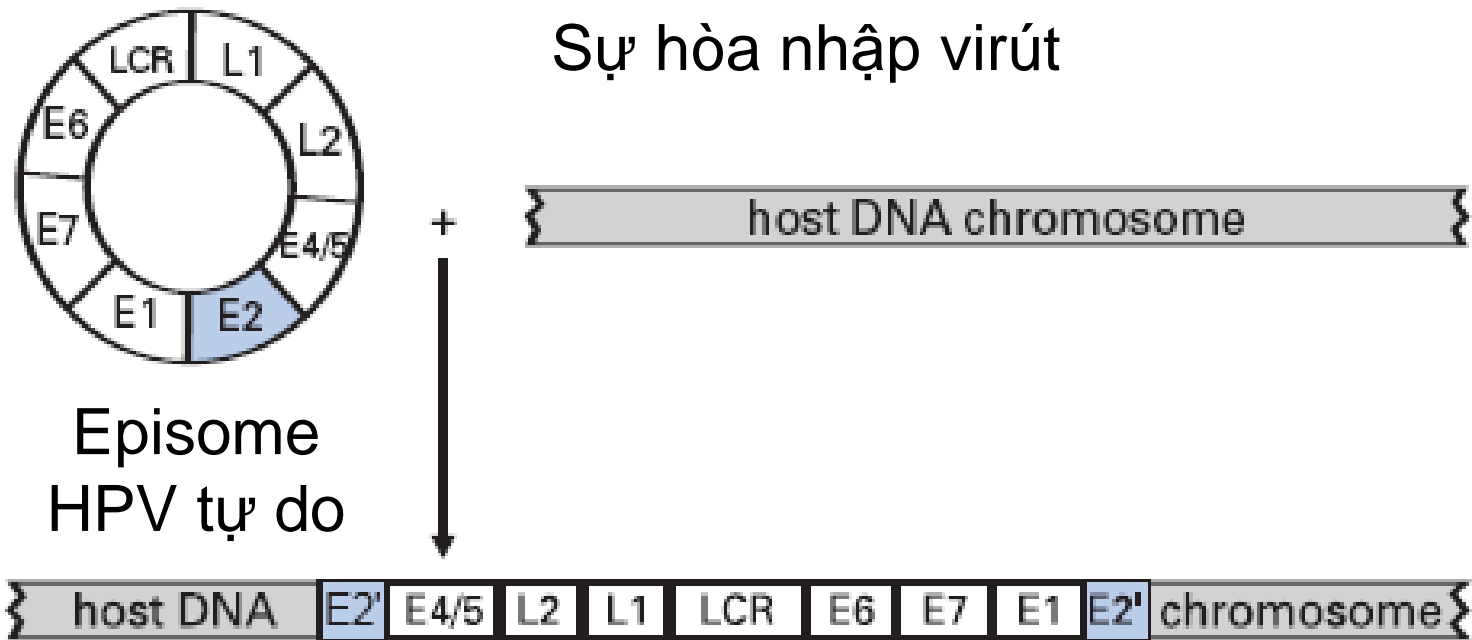
Ung thư cổ tử cung



# Chức năng các protein của HPV

Pro	Chức năng
L1	Protein chính của vỏ bao virút
L2	Protein phụ của vỏ bao; L2 gắn với DNA
E6	<i>Phá hủy gen đề nén bướu p53 của cơ thể chủ</i>
E7	<i>Bất hoạt gen đề nén bướu Rb của cơ thể chủ</i>
E 1	Nhân đôi DNA virút; duy trì episome virút
E 2	Protein chủ yếu trong nhân đôi virút; kiểm chế E6, E7
E 4	Tạo thành mạng lưới vi sợi trong tế bào chất
E 5	Ngăn chặn sự acid hóa thể trong nhân tế bào (endosome); tương tác với EGF/PDGF
LCR	Khởi điểm của nhân đôi DNA; điều hòa biểu hiện gen của HPV

# Sự hòa nhập của HPV-16 gây gián đoạn gen E2



Bình thường gen E2 ức chế sự sản xuất của protein E6 và E7.  
Khi gắn vào bộ gen của tế bào ký chủ → đứt đoạn E2 → tăng sản xuất protein E6 và E7 → **bất hoạt p53 và Rb**

# Câu hỏi

**Có thể nhiễm virút HPV típ sinh ung qua đường lây truyền nào sau đây:**

- A- Dùng chung toilet
- B- Quan hệ tình dục bằng miệng
- C- Dùng chung bồn tắm hoặc hồ bơi
- D- Tiếp xúc với người trong gia đình bị mụn cóc ở da



## **Ung thư do cơ địa di truyền**



# UNG THƯ DO CƠ ĐỊA DI TRUYỀN

Mỗi người có 2 bản sao (allele) của mỗi gen

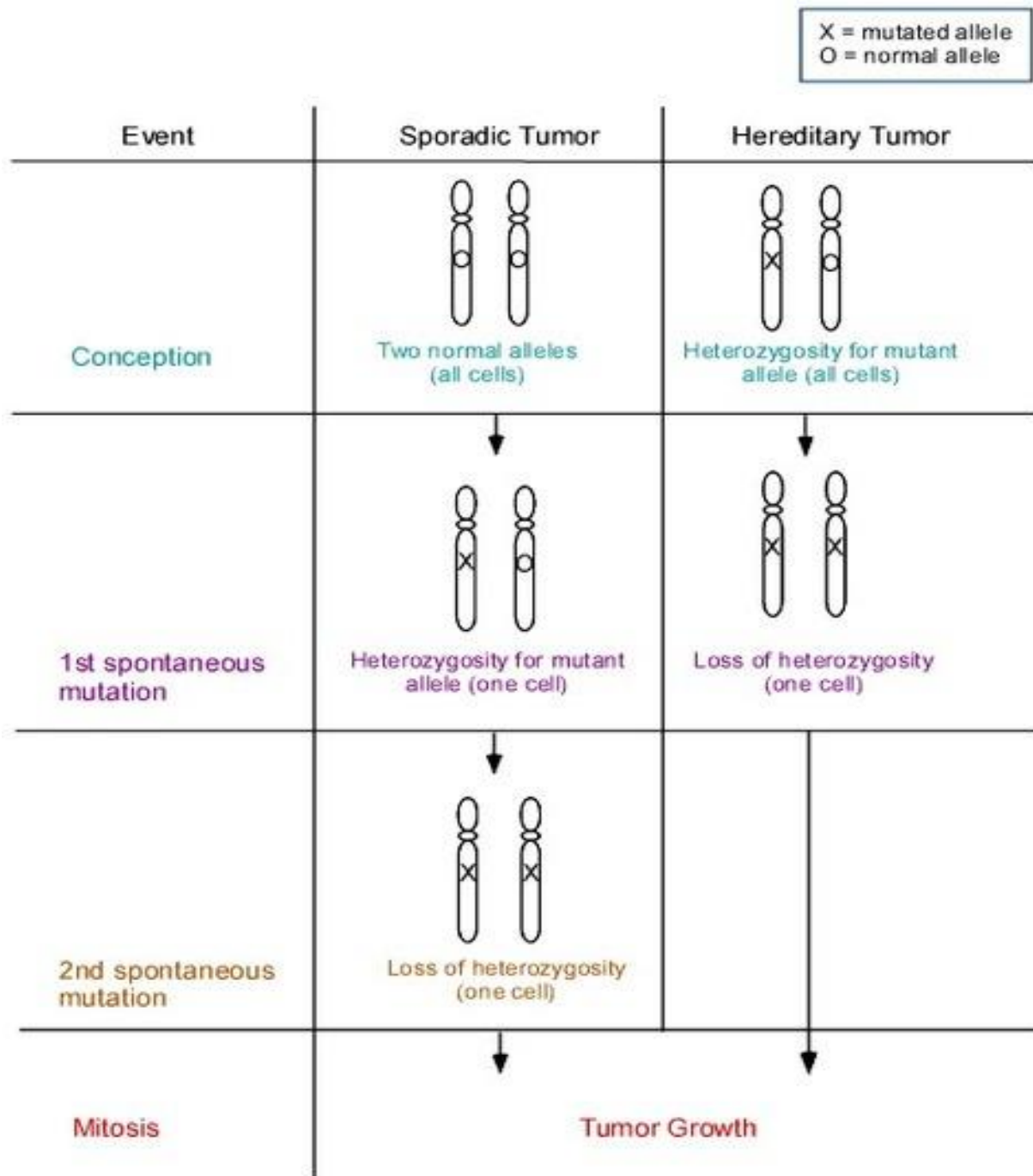
UT do cơ địa di truyền: người sinh ra có một bản sao của gen đã bị đột biến sẵn (do thừa hưởng từ cha hoặc mẹ)

- Gia tăng nguy cơ mắc ung thư
- Không phải tất cả người mang gen đột biến di truyền đều phát triển thành ung thư → “đột biến gen nguy cơ cao”

Chỉ khoảng 10% UT mang tính di truyền:

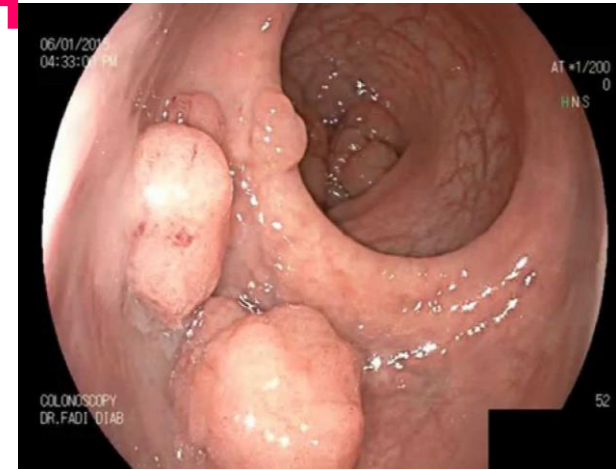
Sự mất dị hợp tử: là hiện tượng bản sao tự nhiên còn lại trong TB bị đột biến

# Cơ chế của ung thư thể di truyền



# BỆNH ĐA POLYP TUYẾN GIA ĐÌNH

- Chiếm 1% UT đại tràng
- Đột biến mang tính di truyền ở 1 allele của gen APC (Adenomatous polyposis coli) trên NST 5

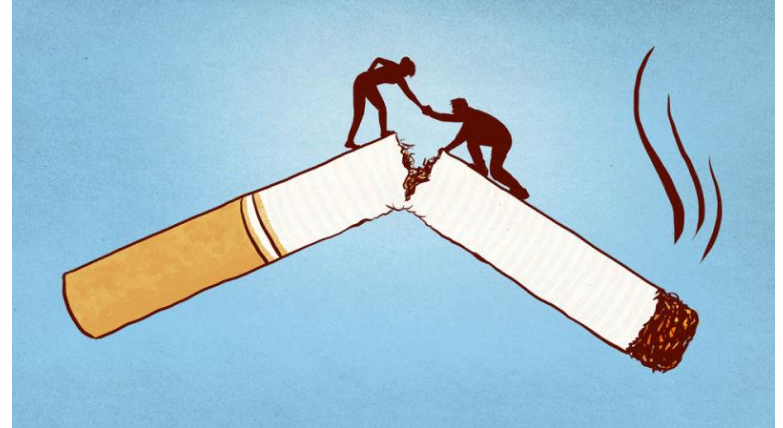


- **Chức năng gen APC: gen đè nén bướu, ức chế sự tăng trưởng TB và sự gắn kết giữa TB với TB**
- Dẫn đến sự hình thành polyp tuyến: hàng trăm, hàng ngàn polyp trong lòng đại tràng



# Một số biện pháp phòng tránh UT

- 1. Không hút thuốc
- 2. Hạn chế uống rượu,
- 3. Giữ vệ sinh thân thể
  - Săn sóc kỹ răng miệng
  - Vệ sinh sinh dục và sinh lý, quan hệ tình dục an toàn
  - Nên cắt da quy đầu từ nhỏ nếu da quy đầu hẹp/ dài
  - Luyện tập thể dục đều đặn, tránh béo phì



## 4. Về thực phẩm

- **Nên ăn**

- Trái cây, rau tươi, ngũ cốc nhiều chất xơ

- **Giảm bớt**

- Mỡ, chất béo, thức ăn quá nhiều năng lượng

- **Nên tránh**

- Thức ăn muối, mắm, muối chua; thức ăn chiên xào quá nóng, nướng, chế biến, đóng hộp; thực phẩm đã hư mốc





## 5. Tôn trọng và chấp hành nội quy bảo hộ lao động

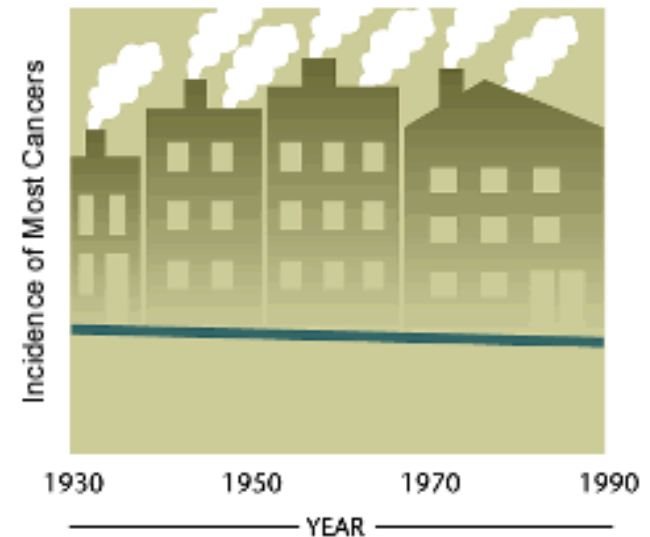
- Trong môi trường có:
  - Chất phóng xạ, tia X, tia UV
  - Dễ nhiễm virút
  - Chất hóa học
  - Bụi gỗ, bụi công nghiệp



## 6- Giảm ô nhiễm môi trường

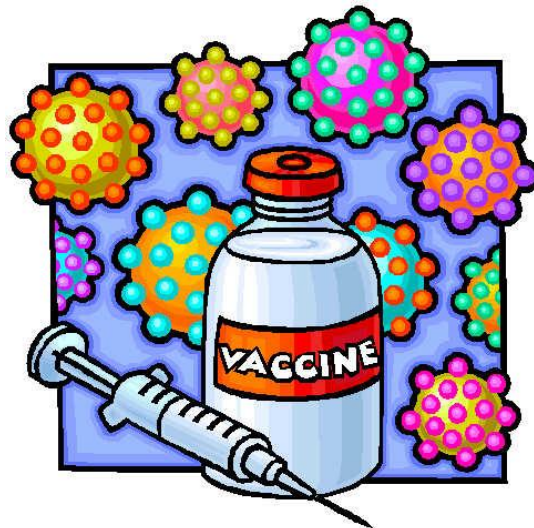
Nhà nước cần ban hành các quy chế về

- Xử lý khí thải và chất thải công nghiệp
- Giảm lượng khí thải từ xe cộ cá nhân
- Bảo vệ nguồn nước sạch
- Vệ sinh an toàn thực phẩm
- Giảm sử dụng hóa chất trong nông nghiệp



**7. Không nên phơi nắng quá mức**

**8. Nên chích ngừa viêm gan siêu vi từ sơ sinh. Nên tiêm ngừa virút HPV cho trẻ em gái**

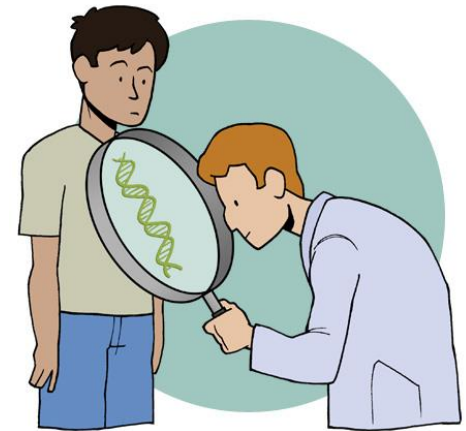


# Phòng ngừa UT mang tính di truyền

Tiên đoán nguy cơ UT mang tính di truyền: dựa vào số người trong gia đình mắc bệnh UT, số người thân trực hệ mắc bệnh, tuổi xuất hiện UT

Tham vấn di truyền - xét nghiệm tìm gen đột biến gây bệnh

Áp dụng các phương pháp tầm soát tích cực hoặc điều trị phòng ngừa cho đối tượng nguy cơ cao: thay đổi lối sống, sử dụng thuốc, phẫu thuật (cắt đoạn đại tràng phòng ngừa)...



# Kết luận

- UT là hệ quả của các rối loạn biểu hiện gen theo hướng làm tăng sinh các tế bào bất thường.
- Ngoại trừ nguyên nhân phơi nhiễm phóng xạ do tai nạn là cấp tính, hầu hết sự phơi nhiễm với các tác nhân sinh ung khác như hóa học, sinh học đều cần thời gian lâu dài và có sự tương tác với đáp ứng của hệ miễn dịch cơ thể.
- Nếu áp dụng những biện pháp phòng ngừa thích hợp, có thể tránh được phần lớn nguy cơ sinh ung từ môi trường



# Kết luận (tt)

- Biết được nguyên nhân sinh ung và các yếu tố thuận lợi cho sự sinh ung giúp con người phòng tránh UT hiệu quả hơn
- Xác định cơ địa di truyền có nguy cơ mắc UT cao là cần thiết nhưng đòi hỏi việc tư vấn, xử lý phải thật chuyên nghiệp, tránh những hệ lụy tâm lý xã hội đáng tiếc có thể xảy ra.

# Tài liệu đọc thêm

- **Causes of cancer**

[https://en.wikipedia.org/wiki/Causes\\_of\\_cancer](https://en.wikipedia.org/wiki/Causes_of_cancer)

