



Nguyên nhân ung thư

PGS CUNG THỊ TUYẾT ANH

Bộ môn Ung thư

ĐHYD TP HCM

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học bài này, sinh viên có khả năng:

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

Phân loại các tác nhân sinh ung

Tác nhân ngoài môi trường

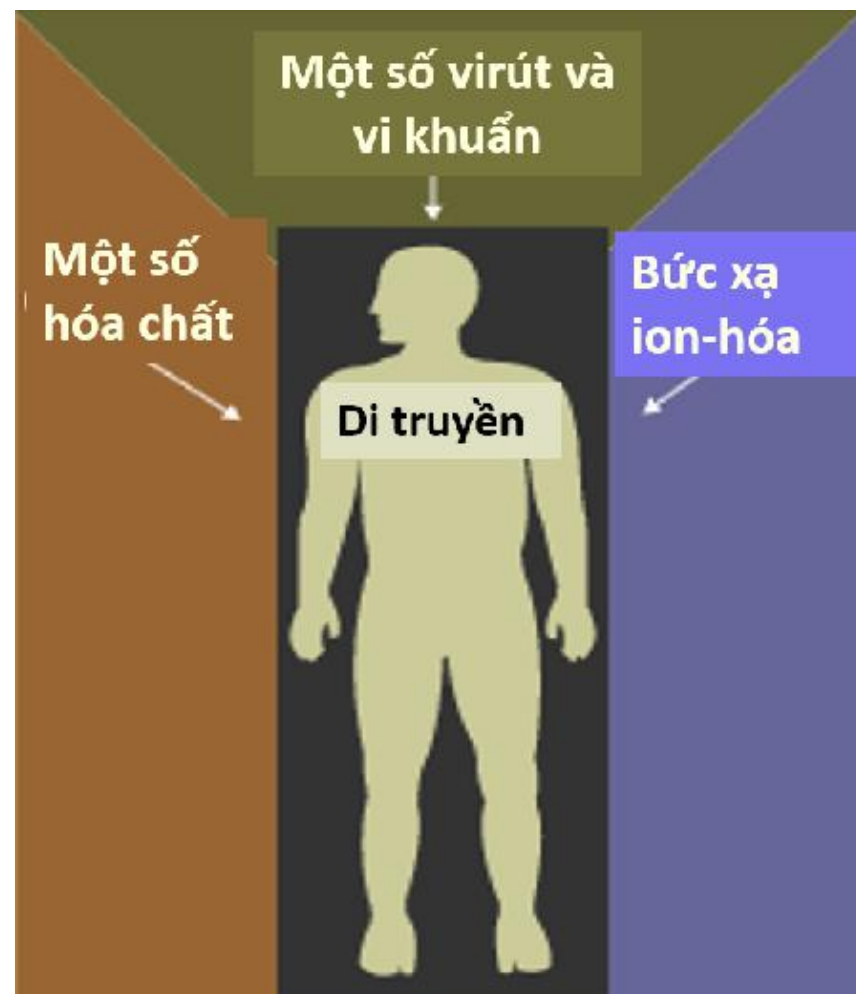
- Tác nhân hóa học
- Tác nhân vật lý (bức xạ ion-hóa)
- Tác nhân sinh học (virút, vi khuẩn. Ký sinh trùng)

Tác nhân bên trong cơ thể

- Cơ địa di truyền

Yếu tố thuận lợi

- Cơ địa béo phì
- Tình trạng viêm mạn tính



Làm cách nào để xác định nguyên nhân sinh ung?

- 1- Nghiên cứu kiểu cách sinh bệnh của các loại bệnh UT ở người bằng **Dịch tễ học mô tả** và **Dịch tễ học phân tích**
- 2- Nghiên cứu **đoàn hệ** so sánh tỷ lệ ung thư ở hai cộng đồng có và không có tiếp xúc với tác nhân nghi ngờ sinh ung
- 3- Nghiên cứu **thực nghiệm** gây bướu trên động vật thí nghiệm bằng các chất được nghi ngờ có khả năng sinh ung

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

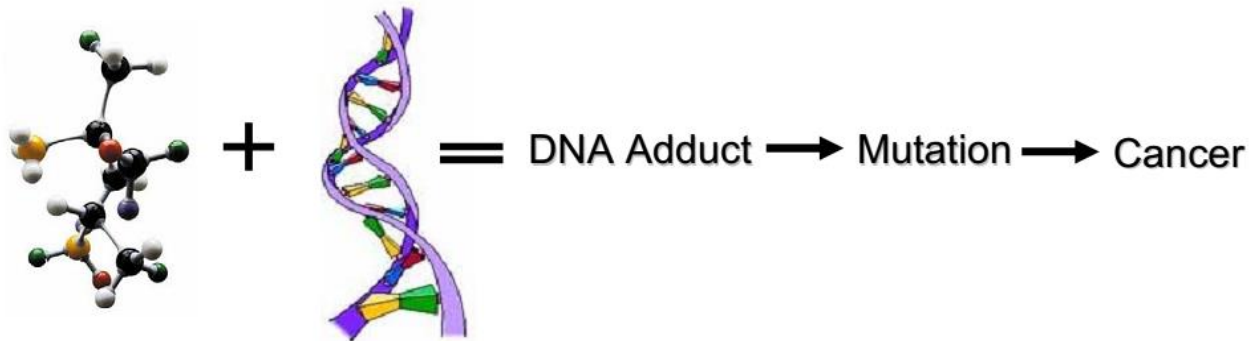
- Hiệu quả gây đột biến
- Tăng sinh tế bào

Khởi mào quá trình sinh ung

Phân loại tác nhân sinh ung hóa học theo kiểu hoạt động: Gây độc gen và không gây độc gen

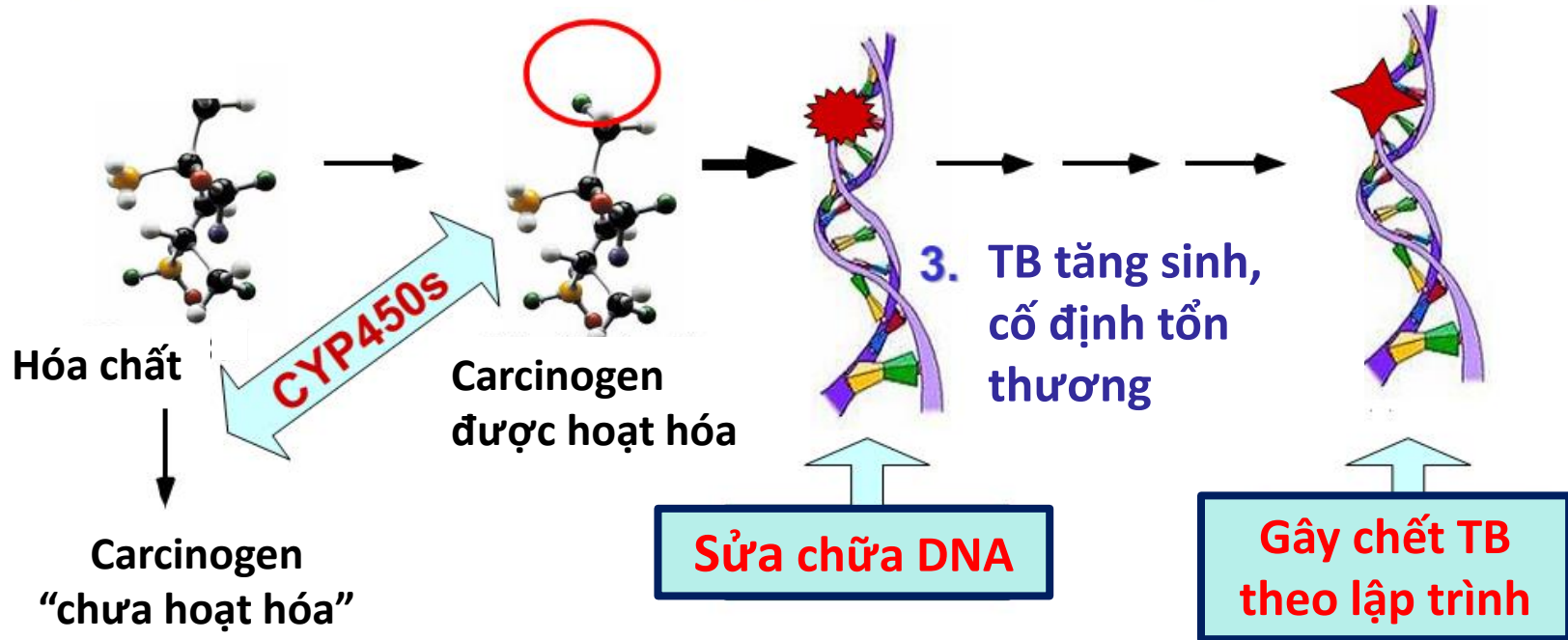
Chất hóa học gây độc gen (genotoxic)

- 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

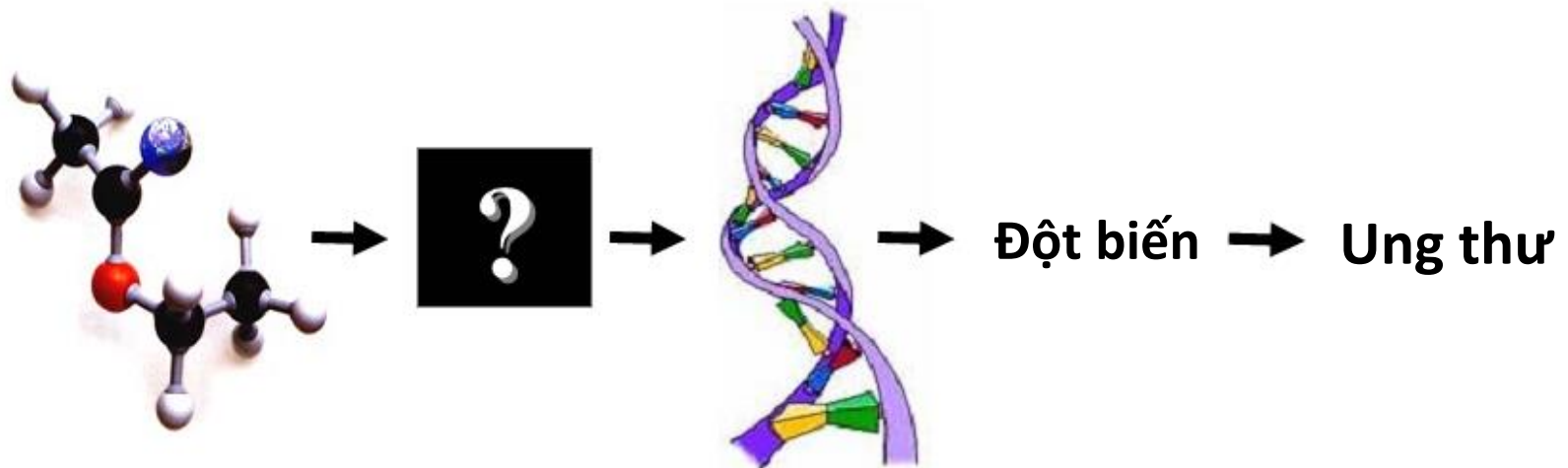
1. Hoạt hóa chất sinh ung
2. Gắn vào DNA
4. Gen bị đột biến



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

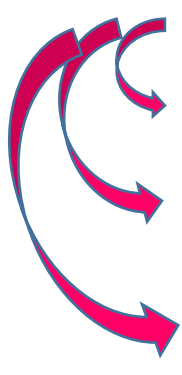
Cơ chế sinh ung của các chất không-gây độc gen

- 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

• Chất gây độc tế bào (cytotoxicants)

- 
- Làm chết TB
 - Kích thích mô tái lập dân số TB
 - Đột biến có thể xảy ra tiếp sau sự tăng sinh TB

**Tác nhân sinh ung hóa học
gặp ở đâu?**

Khói thuốc lá



Khói xe cộ



Khói thải từ nhà máy



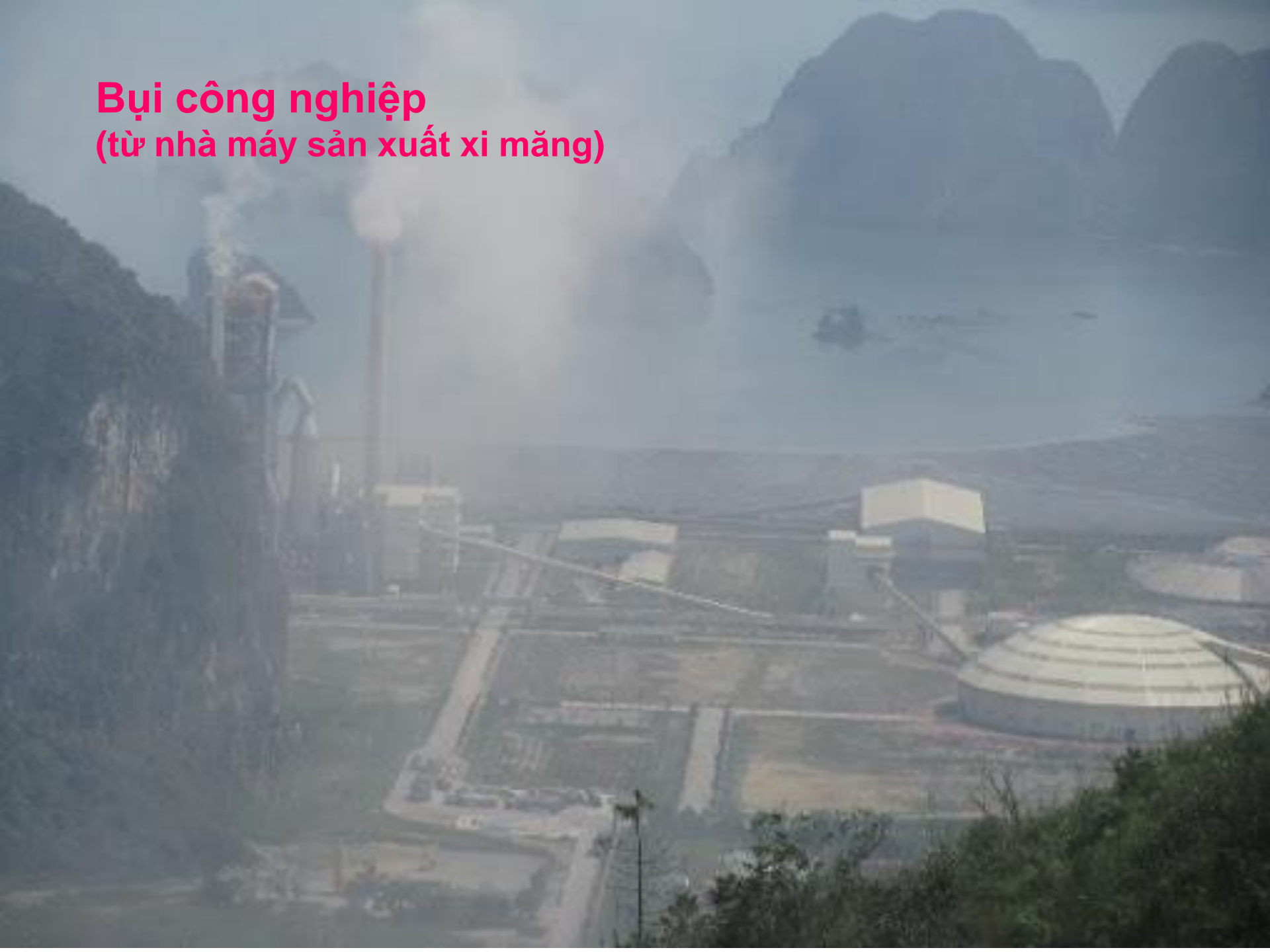
Nước thải từ nhà máy



Hóa chất công nghiệp



Bụi công nghiệp
(từ nhà máy sản xuất xi măng)



Bụi gỗ



Hóa chất dùng trong nông nghiệp



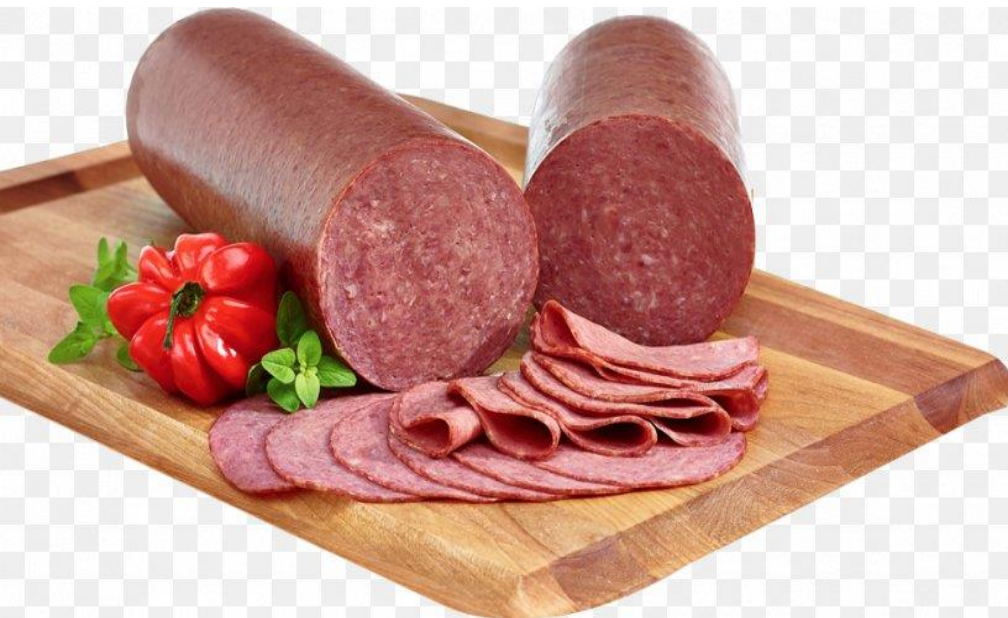
Hóa chất phụ gia trong công nghệ thực phẩm



Thực phẩm và cách chế biến thực phẩm



Thịt cá chế biến dạng muối, mắm, phơi khô



Thức ăn nướng



Tác nhân vật lý

**Bức xạ mặt trời và
các bức xạ ion-hóa**



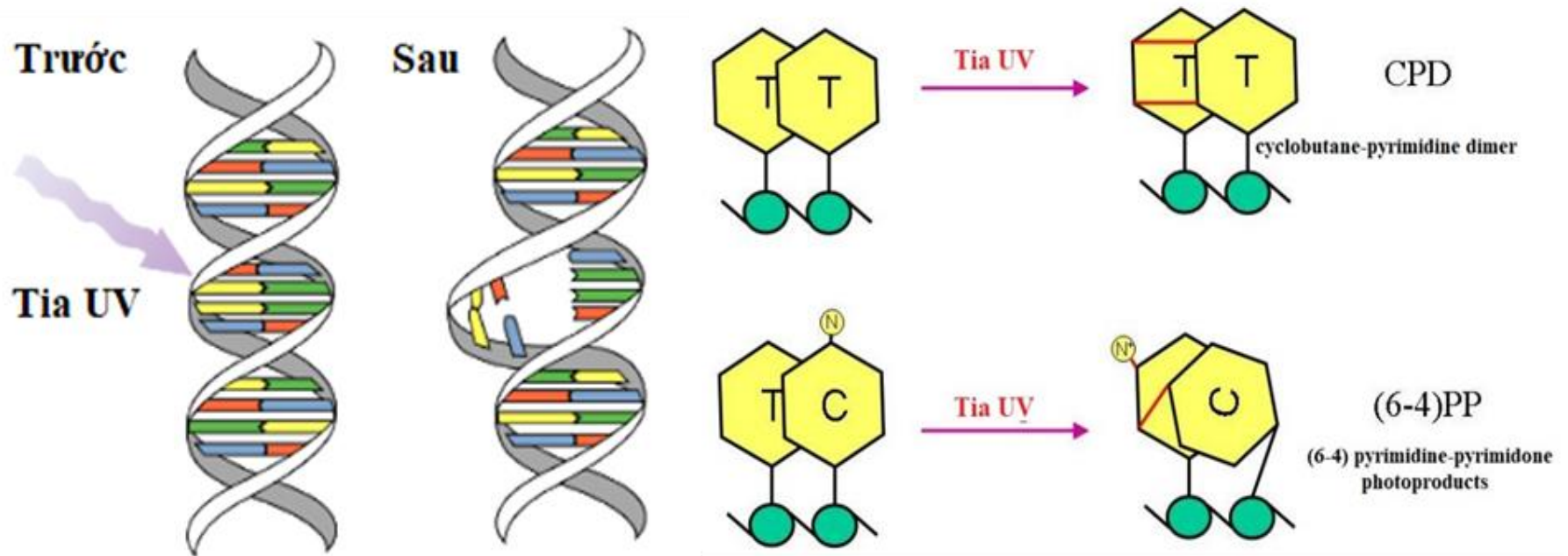


**Giường tắm nắng
nhân tạo
sử dụng các bóng
đèn tia UV**

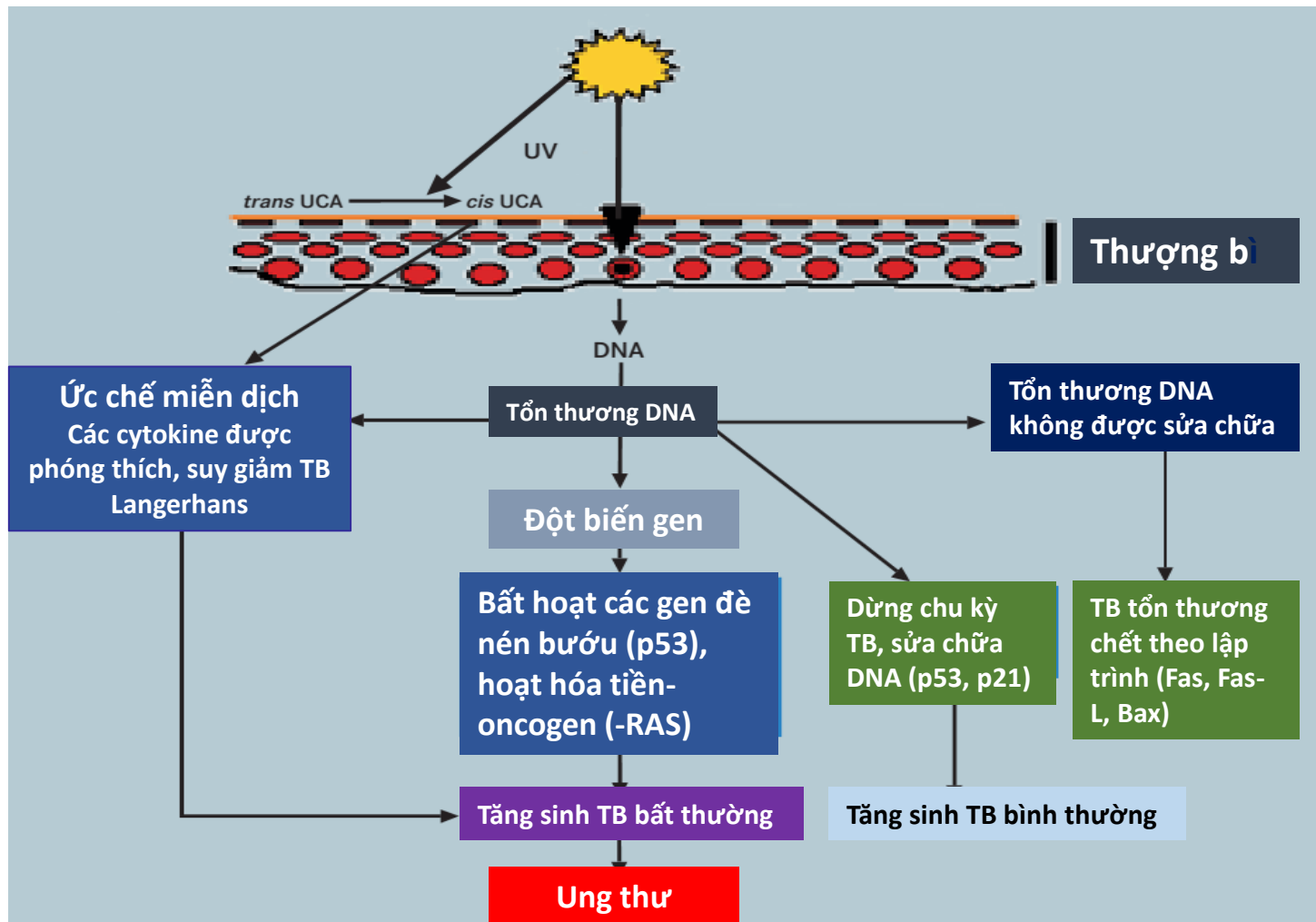
**Trước và sau tắm
nắng quá mức**



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



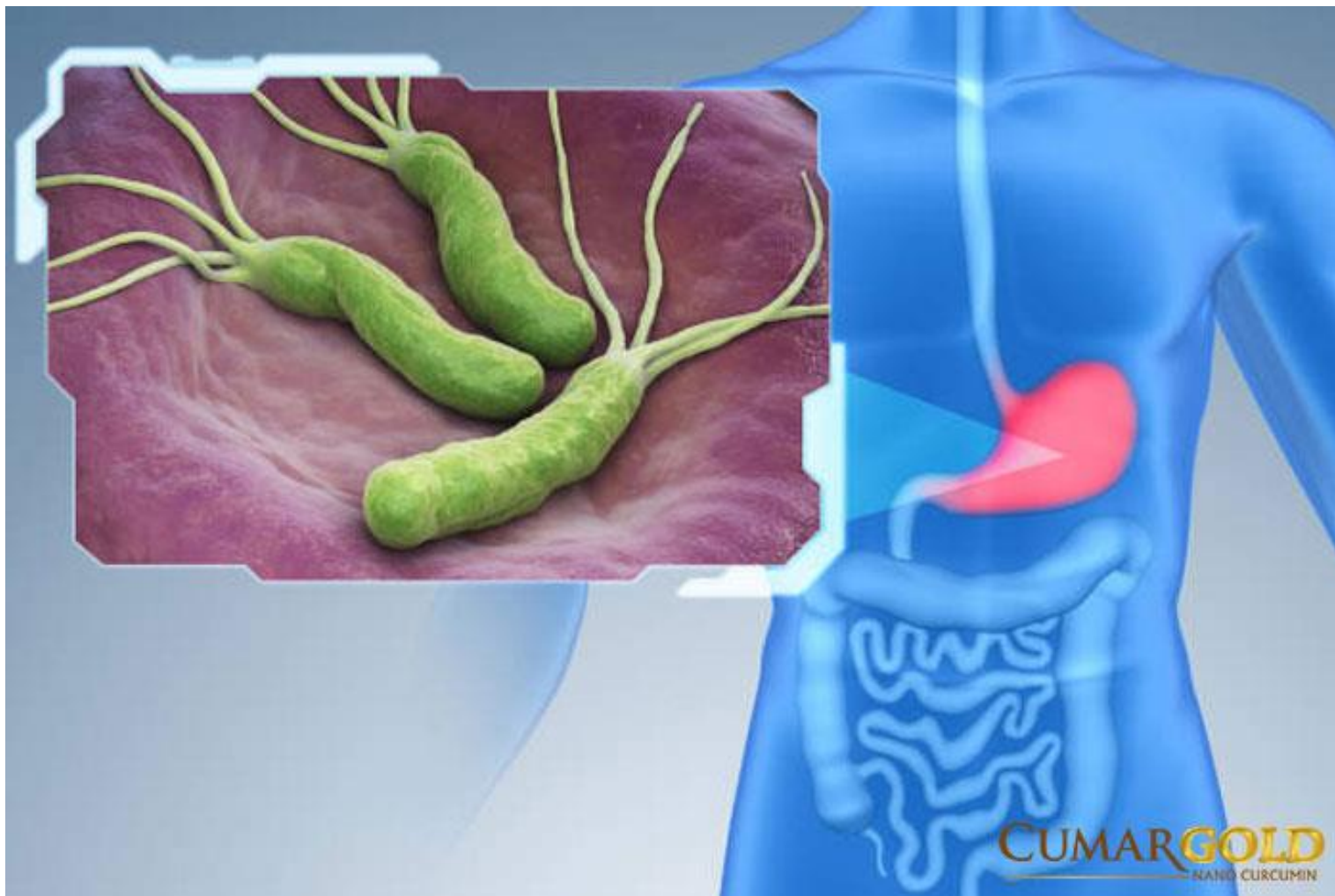
Cơ chế gây ung thư da* do bức xạ mặt trời



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

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

Helicobacter pylori và 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

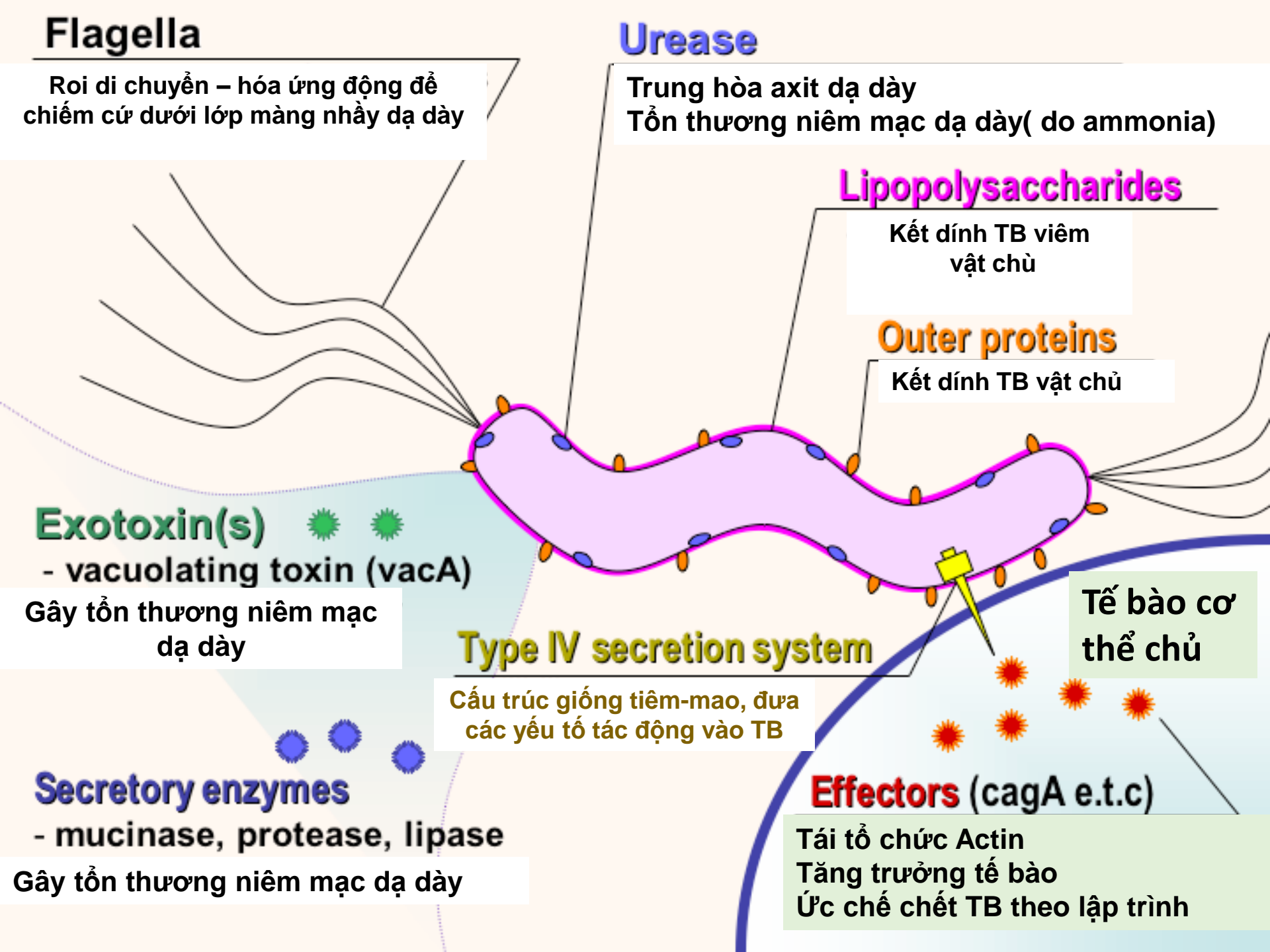
- mucinase, protease, lipase

Gây tổn thương niêm mạc dạ dày

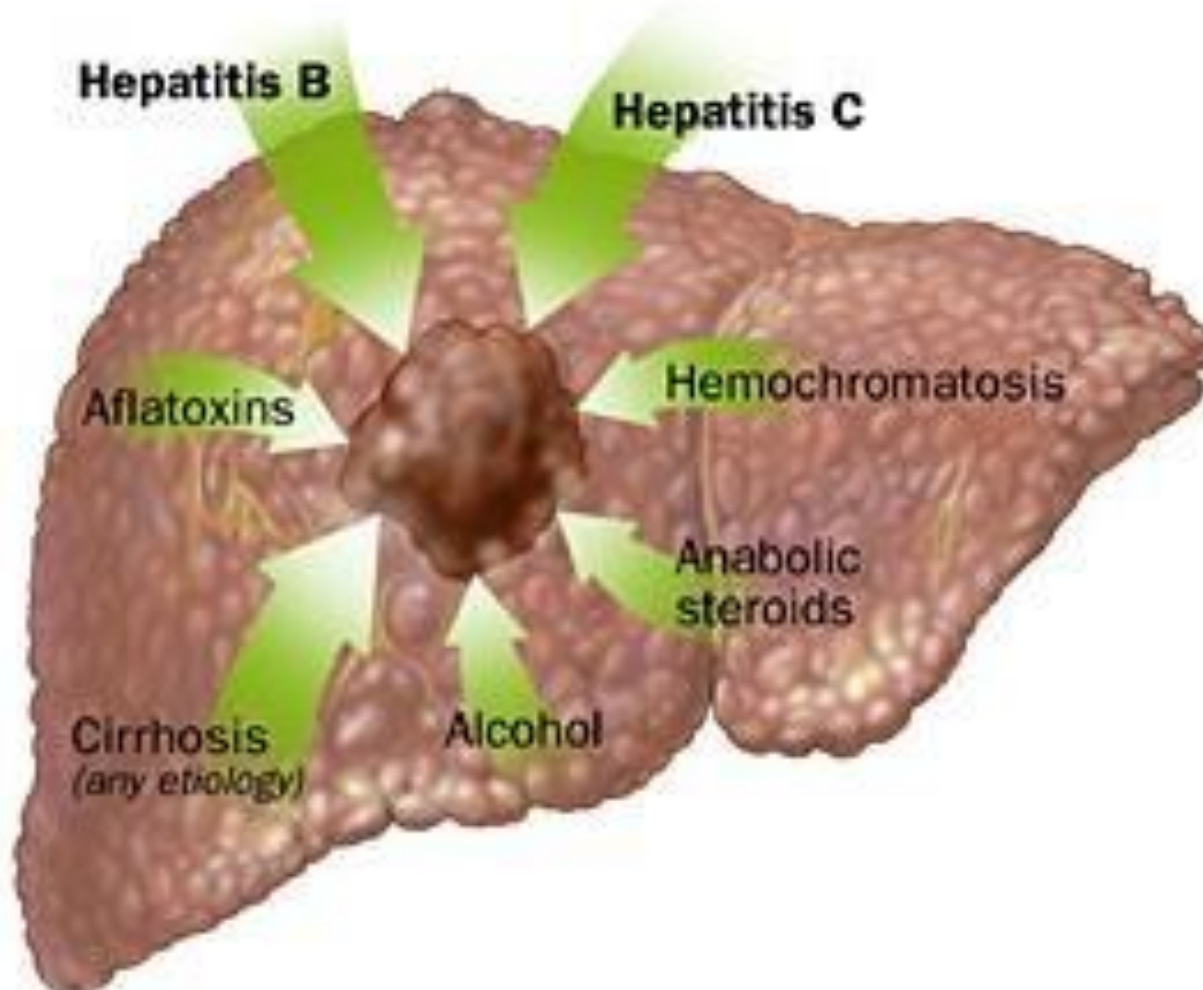
Tế bào cơ thể chủ

Effectors (cagA e.t.c)

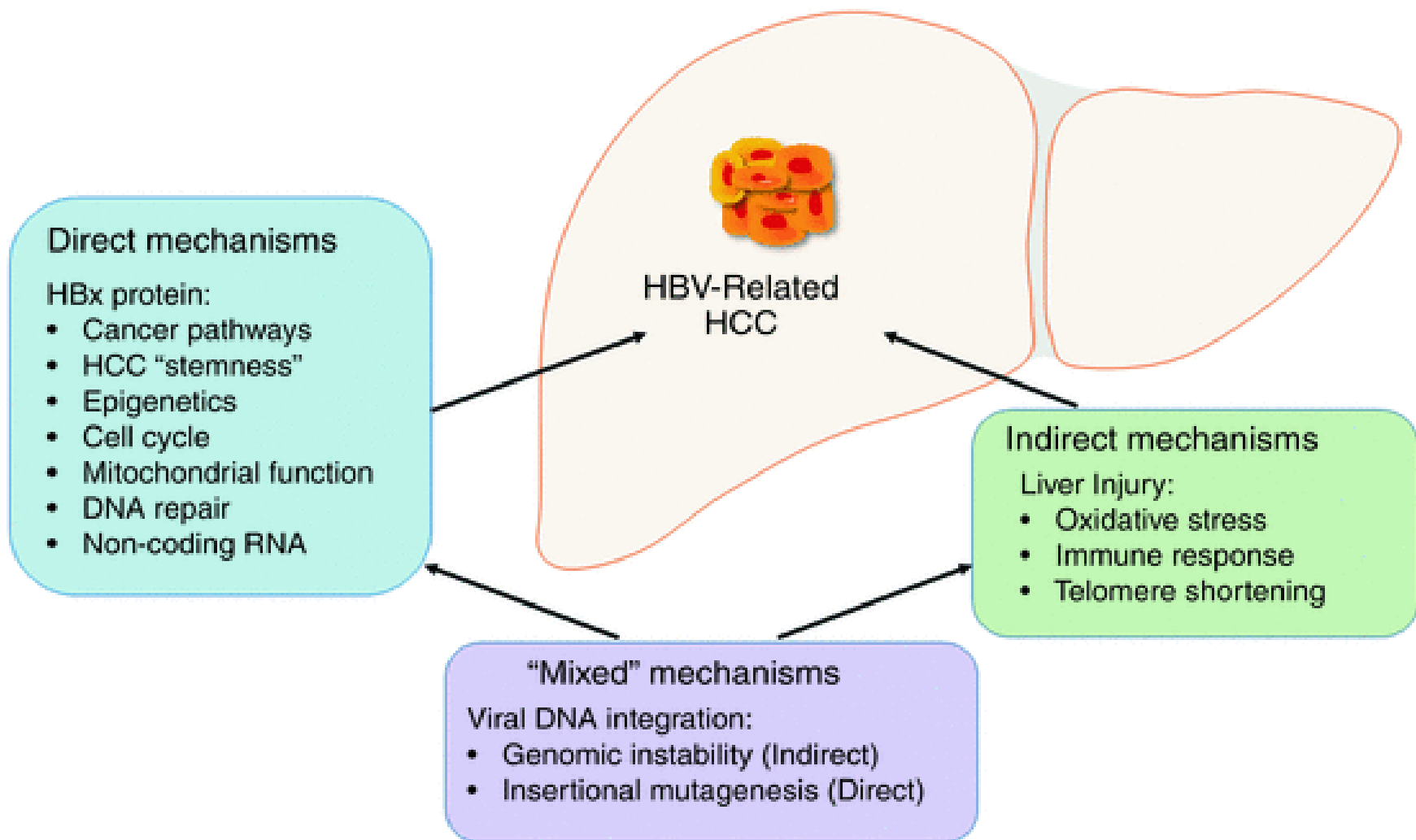
Tái tổ chức Actin
Tăng trưởng tế bào
Ức chế chết TB theo lập trình



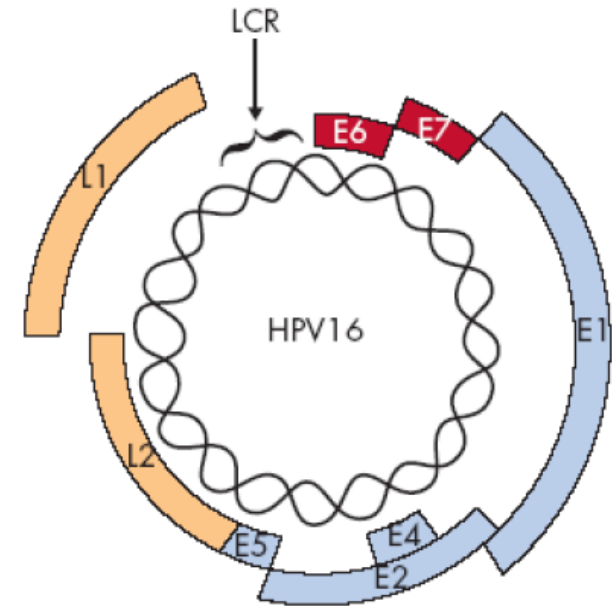
Virus viêm gan B, C và ung thư tế bào gan



Cơ chế sinh ung của virus viêm gan B



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



Virút DNA, không vỏ bao, hình đa diện

> 120 típ, đặc hiệu loài

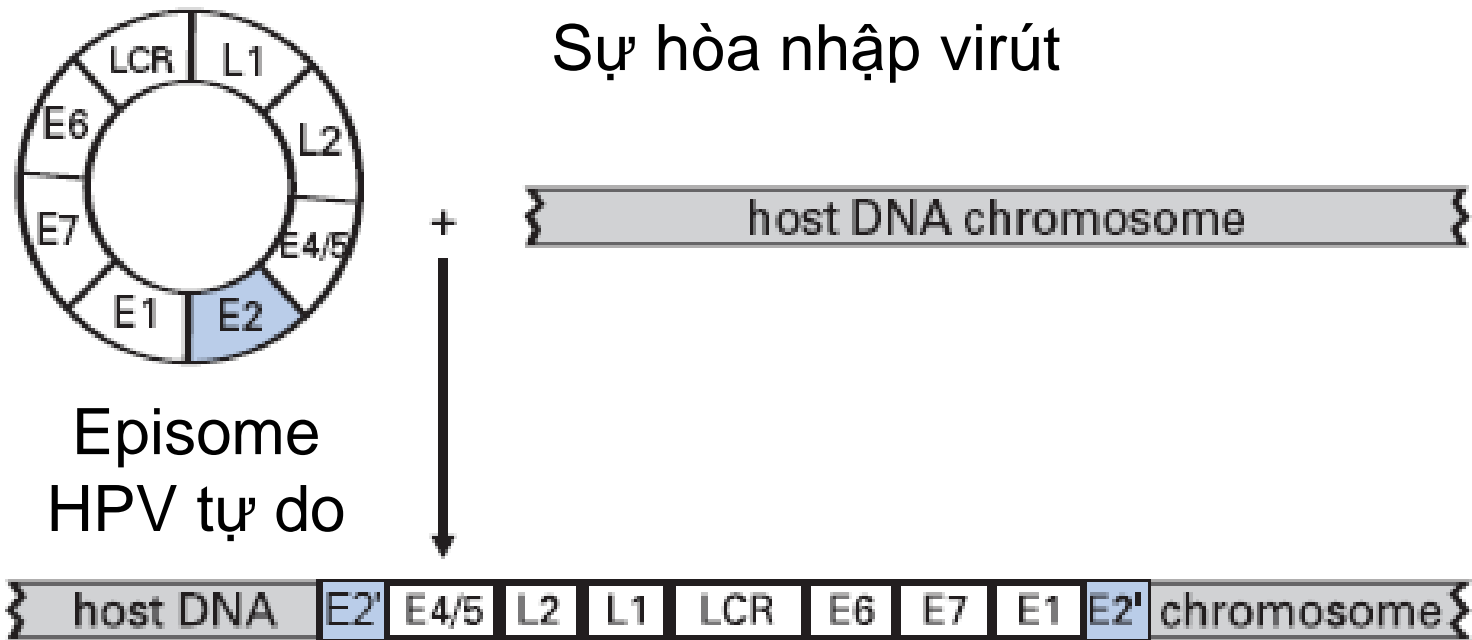
30–40 típ hậu môn sinh dục

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

Pro	Chức năng các protein của HPV
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

Ung thư do cơ địa di truyền

Nguyên lý của UT trên cơ địa di truyền

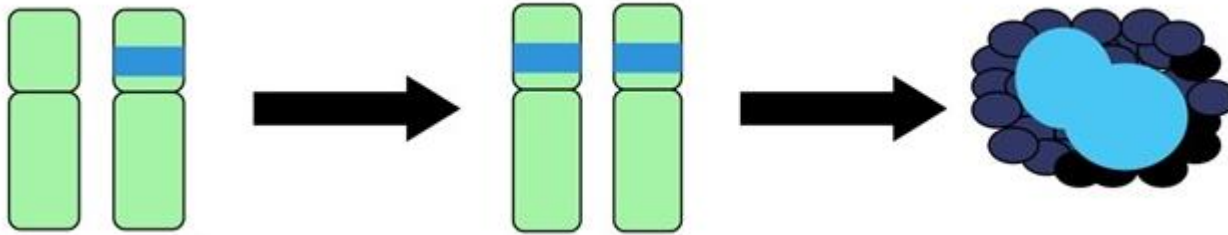


Gen bình thường

ĐB 1 allele

ĐB allele còn lại
chính trên TB đó

Bướu



Cơ địa di truyền
mang sẵn gen
ĐB trên 1 allele

ĐB allele còn lại

Bướu

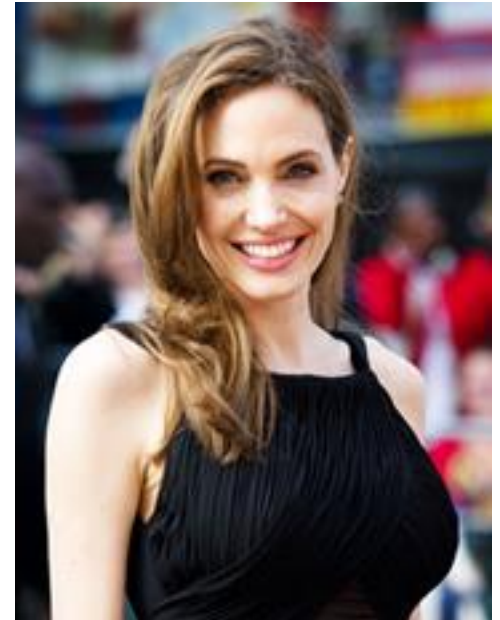
BƯỚU NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC

Bệnh do sự ĐB làm mất chức năng 2 allele của gen Rb (gen đè nén bướu Retinoblastoma)



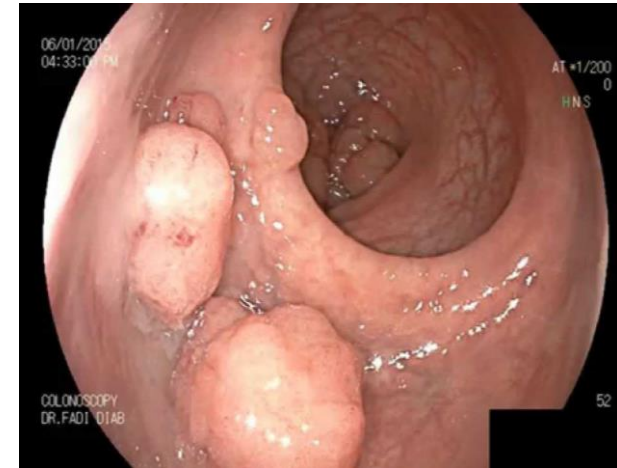
HỘI CHỨNG UT VÚ – BUỒNG TRỨNG DI TRUYỀN (HBOCS)

- Phần lớn UT vú và buồng trứng thể di truyền có liên quan đến ĐB làm mất chức năng của gen BRCA1 và BRCA2
- **BRCA1 và BRCA2: gen đề nén bướu**, giúp sửa chữa sự gãy nứt chuỗi đôi DNA



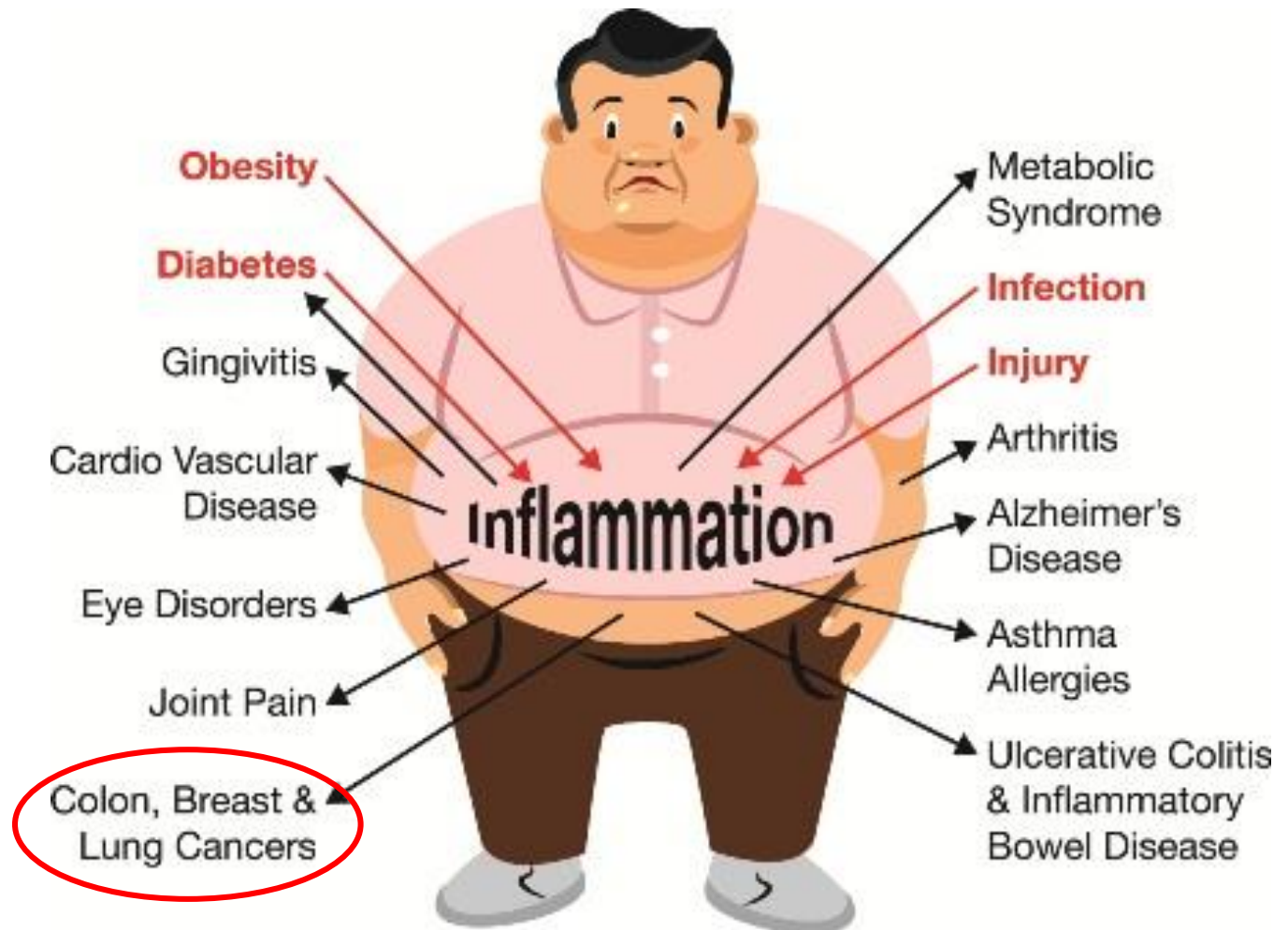
Bệnh đa polip tuyến gia đình và UT đại tràng

- Đột biến mang tính di truyền 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



Những điều kiện thuận lợi cho sự sinh ung

- Tình trạng viêm kéo dài
- Thể trạng béo phì



Kết luận

- Các tác nhân sinh ung đã hoạt hóa các oncogen, ức chế gen đè nén bướu, bất hoạt gen sửa chữa DNA, vô hiệu hóa quá trình chết theo lập trình của tế bào.
- Phần lớn sự phơi nhiễm với các tác nhân sinh ung đều cần thời gian tiếp xúc lâu dài và có sự tương tác với đáp ứng của hệ miễn dịch cơ thể.

Kết luận

- Đứng trước một trường hợp UT trên lâm sàng, thường không thể quy kết BN đã mắc bệnh UT đó do một nguyên nhân nào vì quá trình sinh ung rất phức tạp, là hệ quả của các rối loạn biểu hiện gen theo hướng làm tăng sinh các tế bào bất thường, trong đó có sự tham gia của nhiều loại tác nhân cộng với sự đáp ứng của cơ địa di truyền và miễn dịch của bệnh nhân.



Kết luận

- 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.

Bài tập

- Sau khi biết được một số tác nhân sinh ung trong đời sống hằng ngày, học viên hãy đề xuất các biện pháp phòng ngừa các loại ung thư thường gặp

