

VẮC-XIN PHÒNG NGỪA: CÔNG CỤ QUAN TRỌNG TRONG CUỘC CHIẾN CHỐNG UNG THƯ

Hồ Tú Cường¹, Nguyễn Thị Xuân²

¹Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

“

Ngày nay, khoa học sinh y, đặc biệt là miễn dịch học ung thư đã tìm ra các công cụ hạn chế sự phát triển của bệnh ung thư, trong đó có vắc-xin phòng ngừa. Khi tiêm vắc-xin, cơ thể tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu nhắm vào các khối u ở giai đoạn đầu trước khi chúng có thể phát triển hoàn toàn. Ưu điểm lớn của phương pháp này nằm ở khả năng khai thác hệ thống miễn dịch ít bị tổn thương ở những người được tiêm vắc-xin, trước khi chúng bị ảnh hưởng bởi tình trạng tiến triển của chính căn bệnh hoặc do các phương pháp điều trị như hóa trị. Việc triển khai thành công biện pháp phòng ngừa miễn dịch chống lại các loại vi-rút gây ung thư như viêm gan B và vi-rút papilloma đã giúp giảm đáng kể các loại ung thư do vi-rút gây ra. Việc mở rộng phương pháp này sang các loại ung thư khác hứa hẹn nhiều triển vọng nhưng vẫn là một thách thức lớn.

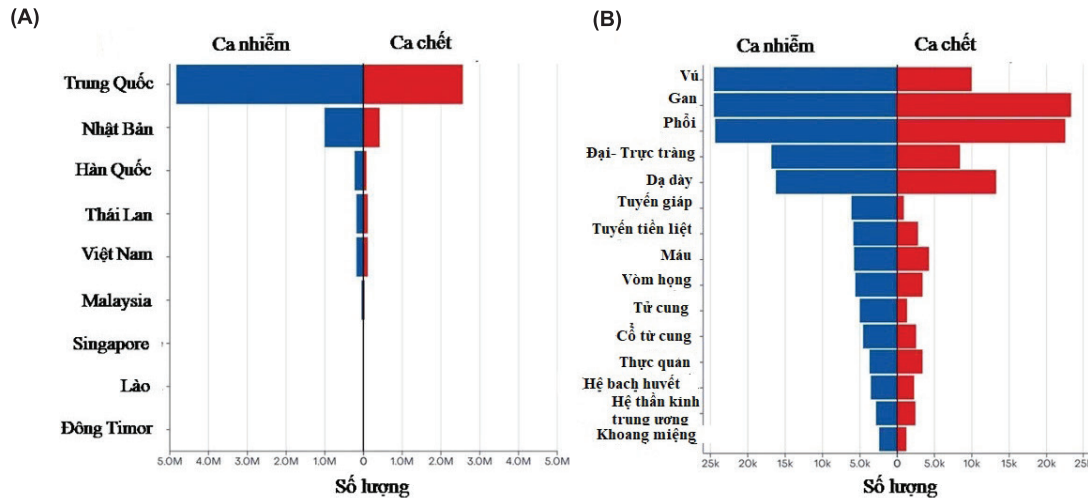
”

Ung thư và nghiên cứu vắc-xin phòng ngừa ung thư

Theo thống kê của Cơ quan quốc tế về nghiên cứu ung thư, thuộc Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2022, số ca mắc ung thư ở Trung Quốc lên tới gần 50 triệu, số người chết vì bệnh là 25 triệu. Các nước Đông Nam Á có số lượng ca mắc ung thư thấp hơn, dưới 1 triệu (hình 1A). Trong đó, Việt Nam có số lượng ca ung thư vú cao nhất, sau đó là ung thư gan và phổi (hình 1B), tuy nhiên tỷ lệ chết vì ung thư gan và phổi là cao nhất. Nghiên cứu dự báo, chỉ riêng tại Hoa Kỳ, năm 2030 chi phí y tế cho căn bệnh ung thư sẽ lên tới 246 tỷ USD, ước tính sẽ tăng 34% trong 15 năm [1]. Như vậy, ung thư là căn bệnh cần có những giải pháp y tế mới để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tác động đối với

kinh tế. Trong bối cảnh này, với phương châm “phòng bệnh hơn chữa bệnh”, tiêm vắc-xin ngăn ngừa chính là cơ hội giải quyết vấn đề kinh tế sử dụng cho chữa bệnh cũng như ngăn chặn bệnh.

Chiến lược tiêm phòng miễn dịch đã thành công trong việc kiểm soát sự lây lan và phát triển của một số bệnh như: đậu mùa, sốt vàng da và gần đây là COVID-19. Trong điều trị ung thư, liệu pháp vắc-xin miễn dịch còn được sử dụng ở giai đoạn điều trị sau, để loại bỏ các tế bào ung thư còn sót, tuy nhiên liệu pháp này vẫn chưa hoàn toàn hiệu quả [3]. Ngoài ra, đối với một số loại ung thư, vắc-xin phòng ngừa đã và đang là liệu pháp hiệu quả, đặc biệt với ung thư do các loại vi-rút gây ra như bệnh gây u nhú ở người (HPV),



Hình 1. Số ca mắc ung thư và số ca chết ở một số quốc gia châu Á (A) và ở các loại ung thư ở Việt Nam (B). Nguồn: Cơ quan quốc tế về nghiên cứu ung thư [2].

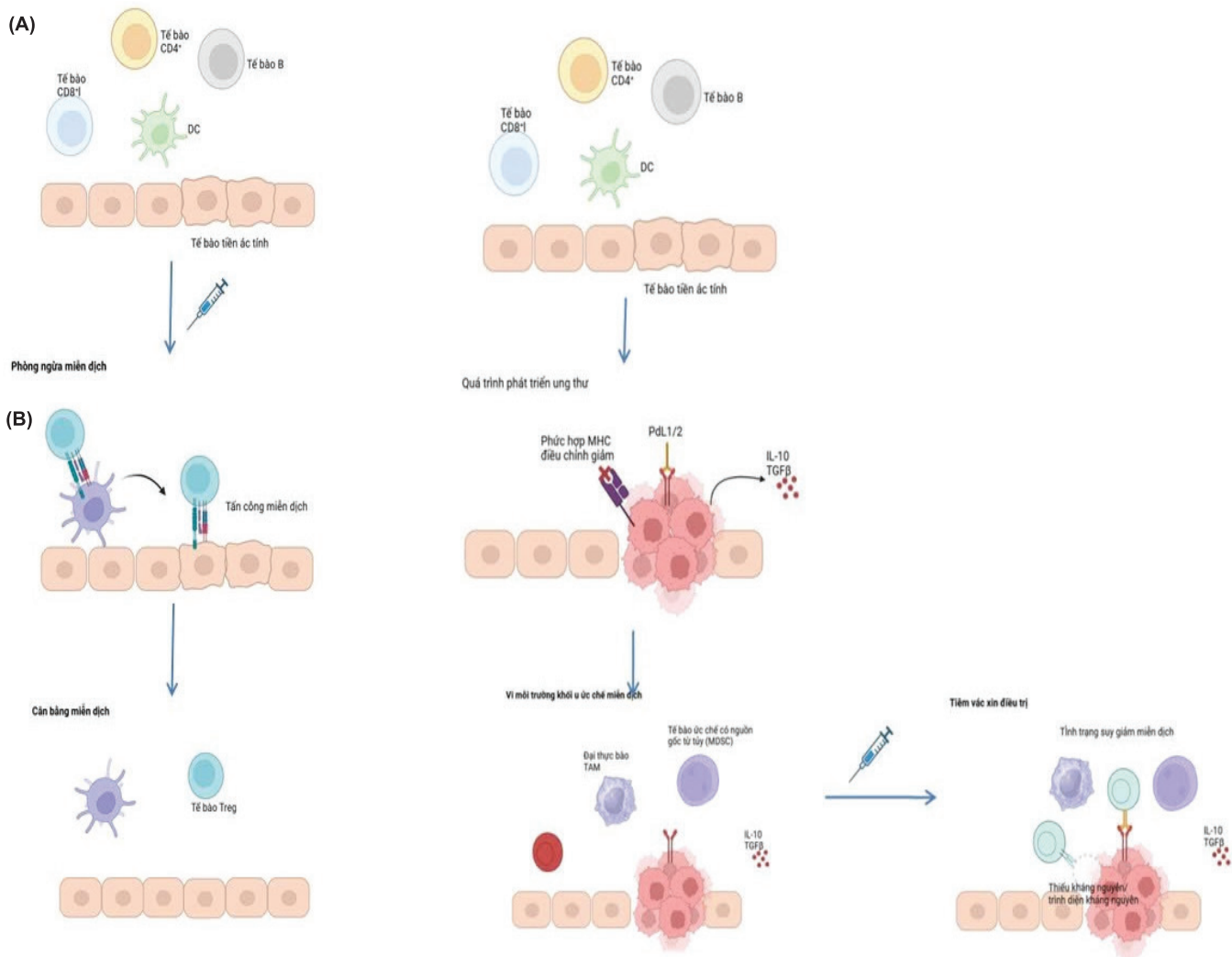
viêm gan B (HBV) [4]. Miễn dịch phòng ngừa ung thư đã trở thành một trong những trụ cột chính trong năm 2022 của Hoa Kỳ với “Chương trình Cancer Moonshot 2022” do chính quyền Tổng thống Barack Obama khởi xướng vào năm 2016. Chương trình có các mục tiêu đầy tham vọng, trong đó giảm tỷ lệ tử vong do ung thư xuống ít nhất còn 50% trong 25 năm tới và phát triển một loại vắc-xin có khả năng ngăn ngừa nhiều loại ung thư [5].

Cơ chế chỉnh sửa miễn dịch ung thư

Trong quá trình phát triển, các tế bào khối u sẽ trải qua quá trình chỉnh sửa miễn dịch từ khởi phát đến giai đoạn cuối của bệnh và di căn. Quá trình này diễn ra ba giai đoạn: loại bỏ, cân bằng và trốn thoát. Trong giai đoạn loại bỏ, còn được gọi là giám sát miễn dịch, các tế bào trình diện kháng nguyên sẽ nhận diện và loại bỏ tế bào khối u bằng cách bao gói vật liệu tế bào khối u và xử lý các kháng nguyên khối u này, trình diện chúng cho các tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ tương ứng, sau đó kích hoạt phản ứng gây độc tế bào chống lại các tế bào ung thư (hình 2A). Nếu quá trình này thành công, khối u và các tế bào ung thư sẽ bị tiêu diệt hoàn toàn. Trong những trường hợp khác, các tế bào khối u trải

qua quá trình đột biến nhanh và áp lực chọn lọc miễn dịch liên tục, đặc trưng cho sự tiến triển của khối u có thể hình thành các kháng nguyên không còn được nhận diện bởi hệ thống miễn dịch. Đây chính là giai đoạn cân bằng của quá trình chỉnh sửa. Giai đoạn trốn thoát bắt đầu khi các tế bào khối u đạt được khả năng kháng lại sự tấn công của hệ thống miễn dịch thông qua một số cơ chế cho phép chúng thoát khỏi sự nhận diện của hệ miễn dịch, sau đó phát triển mạnh không có sự kiểm soát. Các cơ chế này bao gồm: (1) điều hòa giảm các thành phần của bộ máy xử lý và trình diện kháng nguyên (chẳng hạn như các phân tử phức hợp tương hợp mô chính I (MHC-I) và các yếu tố đồng kích thích bề mặt), thành phần cần thiết cho sự nhận diện của tế bào T; (2) biểu hiện các tín hiệu phân tử ức chế miễn dịch, các tín hiệu làm suy yếu phản ứng của tế bào T, chẳng hạn như CTLA4 và PD1; (3) sản xuất các yếu tố giải phóng từ khối u để tập hợp các tế bào điều hòa miễn dịch, ví dụ như tế bào T_{reg} điều hòa, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy (MDSC) và đại thực bào liên quan đến khối u (TAM) (hình 2B).

Cả ba cơ chế này cùng nhau làm giảm hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của hệ miễn dịch, cuối cùng giúp tế bào khối u trốn thoát hệ miễn dịch và phát triển thành ung thư.



Hình 2. Sự phát triển của ung thư (A) và các phương pháp tiêm phòng miễn dịch khi bệnh mới khởi phát tạo ra sự bảo vệ lâu dài chống lại ung thư (B).

Phòng ngừa bằng vắc-xin ung thư

Cơ chế của vắc-xin phòng ngừa ung thư chủ yếu dựa trên khả năng kích thích hệ miễn dịch phát hiện và tiêu diệt các tế bào bị nhiễm bệnh, hoặc có khả năng gây ung thư. Trong điều kiện hỗ trợ, vắc-xin ung thư được sử dụng để loại bỏ bất kỳ tế bào ung thư nào còn sót lại sau khi đã tiến hành phác đồ điều trị chuẩn, với mục tiêu ngăn ngừa tái phát. Trong trường hợp di căn, vắc-xin ung thư được sử dụng trong giai đoạn trốn thoát, khi mà vi môi trường khối u (TME) ức chế miễn dịch đã được hình thành. Vắc-xin phòng

ngừa ung thư cũng thường được sử dụng trong phác đồ điều trị kết hợp. Mặc dù trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu theo hướng này, nhưng kết quả lâm sàng cho đến nay vẫn khiêm tốn và không vượt quá 20% đáp ứng lâm sàng [3, 6]. Các nhà khoa học cho rằng, vi môi trường khối u ức chế miễn dịch phát triển mạnh, do đó làm cho hiệu lực của vắc-xin không thể vượt qua để tạo ra các phản ứng miễn dịch hữu hiệu. Ngoài ra, sự khác biệt về đặc điểm kiểu hình của các mô tổn thương tiền ung thư so với các mô ung thư giai đoạn cuối, hoặc di căn đã khẳng định sự tiến triển của bệnh

có liên quan đến sự gia tăng miễn dịch bị ức chế và sự suy yếu giám sát miễn dịch. Cùng với các bằng chứng tổng hợp khác, điều này dẫn đến việc chúng ta cần phải thay đổi mô hình ứng dụng vắc-xin ung thư nhằm giải phóng toàn bộ tiềm năng sinh miễn dịch của chúng. Các nhà khoa học cũng cho rằng, việc áp dụng vắc-xin ung thư khi bệnh mới khởi phát (chẳng hạn như trong giai đoạn cân bằng) tạo ra cơ hội tốt hơn trong ngăn chặn ung thư trước khi ức chế miễn dịch lan rộng được thiết lập, qua đó, thúc đẩy nhận diện khối u và đưa giai đoạn cân bằng trở lại giai đoạn loại bỏ. Sự thay đổi về quan điểm như vậy, kết hợp với tiến bộ to lớn hiện nay trong chẩn đoán ung thư và phát hiện sớm, sẽ làm thay đổi việc quản lý ung thư và bệnh tật. Tiêm phòng vắc-xin ung thư được phân thành ba loại: sơ cấp, thứ cấp và tam cấp.

Tiêm phòng sơ cấp bằng vắc-xin ung thư: Tiêm phòng sơ cấp thực chất là việc làm giảm tỷ lệ mắc các tổn thương tiền ác tính, qua đó làm giảm sự khởi phát tế bào bệnh ung thư. Bằng cách tiêm vắc-xin cho cá nhân trước khi những người này phơi nhiễm với các tác nhân gây ung thư. Tiêm phòng sơ cấp bằng vắc-xin được phân chia thành hai nhóm, dựa trên đối tượng áp dụng: những người khỏe mạnh và những người có nguy cơ ung thư.

Ở nhóm người khỏe mạnh, các vắc-xin phòng ngừa được phát triển gồm vắc-xin giúp bảo vệ cơ thể chống lại một số loại vi-rút có thể gây ra ung thư và vắc-xin phòng ngừa ung thư không do vi-rút. Một số loại vắc-xin nổi bật bao gồm: vắc-xin HPV (Human Papillomavirus): giúp ngăn ngừa nhiễm vi-rút HPV, một nguyên nhân chính gây ra ung thư cổ tử cung, cũng như một số loại ung thư khác như ung thư hậu môn và ung thư miệng; vắc-xin viêm gan B: vi-rút viêm

gan B có liên quan đến nguy cơ mắc ung thư gan, có thể giúp giảm nguy cơ nhiễm vi-rút. Các vắc-xin này thường được tiêm trong độ tuổi thanh thiếu niên, nhưng cũng có thể được khuyến cáo cho người lớn trong những trường hợp cụ thể. Ngoài ra, vắc-xin phòng ngừa ung thư không do vi-rút đang trong giai đoạn phát triển. Một số loại vắc-xin thuộc nhóm này được phát triển dựa trên gen tiền ung thư. Với khoảng 40 gen tiền ung thư đã được phát hiện [7], một số gen tiền ung thư đã được nghiên cứu để đưa ra liệu pháp trị liệu. Các nghiên cứu vắc-xin điều trị nhắm vào các gen ung thư chủ yếu tập trung vào ung thư tuyến tụy, hoặc ung thư đại trực tràng (CRC). Các nghiên cứu vắc-xin này được thực hiện hoặc dựa trên tế bào, trong đó các tế bào trình diện kháng nguyên được nạp với peptide quan tâm, hoặc dựa trên gốc peptide, bao gồm các peptide đồng khô trộn với tá dược [5].

Ở nhóm người có nguy cơ mắc bệnh ung thư cao, một vài nghiên cứu tiên phong cũng đang được thực hiện, nhằm tạo ra các vắc-xin ngừa ung thư đối với ung thư không do vi-rút gây ra. Những người này thường có thói quen sinh hoạt không lành mạnh, như nghiện thuốc lá hoặc do di truyền như những người mắc hội chứng Lynch (một rối loạn di truyền làm tăng đáng kể nguy cơ mắc nhiều loại ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng và ung thư nội mạc tử cung). Bên cạnh đó, các kháng nguyên liên quan đến khối u (TAA) tạo nên một nhóm kháng nguyên được biểu hiện quá mức trong các tế bào ung thư nhưng thông thường cũng có trong các mô khỏe mạnh, có vai trò quan trọng trong quá trình hình thành khối u và tiến triển của ung thư, do đó chúng trở thành ứng cử viên vắc-xin lý tưởng cho các phương pháp tiêm chủng hàng loạt (bảng 1).

Bảng 1. Một số vắc-xin trong các dạng tiêm phòng.

Loại kháng nguyên	Kháng nguyên	Tình trạng tiền ác tính	Mục tiêu phòng ngừa tiềm năng	Ghi chú
Kháng nguyên mới	>200 kháng nguyên mới dự báo dựa trên đột biến dịch khung	Hội chứng Lynch	Ung thư đại trực tràng	Kháng nguyên mới giả định được dựa trên đột biến dịch khung dự đoán
TAA	MUC1	U nhầy nhú trong ống; u tuyến nhưng mao; ung thư polyp đại tràng	Ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy	Vắc-xin chống lại các tổn thương tiền ác tính đã thu được mức IgG kháng MUC1 cao và trí nhớ miễn dịch lâu dài ở một nửa số người tham gia thử nghiệm và không có độc tính
TAA	HER2	Tiền ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, bệnh ung thư	Ung thư vú	Tiêm chủng cho những bệnh nhân mắc DCIS kích thích phản ứng miễn dịch kéo dài và làm giảm bệnh ở một nhóm bệnh nhân
TAA	CEA	Ung thư polyp đại tràng	Ung thư đại trực tràng	Tiêm vắc-xin CEA an toàn và sinh miễn dịch chống lại các tổn thương tiền ung thư ở chuột chuyển gen và được sử dụng trong điều trị hỗ trợ chống ung thư đại trực tràng
TAA	Cyclin B1	Bệnh phổi tiền ung thư	Ung thư phổi	Giám sát miễn dịch được phát hiện đối với các tổn thương tiền ác tính ở những người hút thuốc nhiều
TAA	ENO1	Tổn thương biểu mô tụy tiền ác tính	Ung thư tuyến tụy	Vắc-xin ADN phòng ngừa đã sinh phản ứng tế bào và dịch thể chống khối u và tăng khả năng sống sót ở chuột

Tiêm phòng thứ cấp: Nhắm vào những cá nhân có thể đã có tổn thương tiền ung thư hoặc ung thư giai đoạn đầu. Bằng các xét nghiệm sàng lọc và kiểm tra định kỳ để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm nhất (như chụp nhũ ảnh để phát hiện ung thư vú), khi phát hiện tổn thương bệnh có thể được cân nhắc sử dụng vắc-xin để ngăn ngừa ung thư. Ngoài ra, trong tương lai, vắc-xin dùng tiêm phòng thứ cấp có thể được sử dụng điều trị để ngăn ngừa bệnh tái phát không chỉ sau phẫu thuật, mà còn cho những trường hợp không thể phẫu thuật cắt bỏ và khi nó là giải pháp duy nhất vì ngăn chặn bằng hóa chất cho hiệu quả thấp. Một số vắc-xin trong tiêm phòng thứ cấp thuộc nhóm TAA như MUC1 và HER.

Tiêm phòng tam cấp: Bao gồm tiêm phòng với tất cả các loại vắc-xin điều trị ung thư đã được sử dụng rộng rãi, với vai trò là liệu pháp hỗ trợ trong điều trị bệnh còn sót lại tối thiểu sau phẫu thuật và các phương pháp điều trị chăm sóc tiêu chuẩn, điều trị ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc ung thư giai đoạn cuối. Cho đến nay, vắc-xin sử dụng trong tiêm phòng tam cấp chủ yếu dựa trên tế bào tua (dendritic cells) và vắc-xin dựa trên peptit để điều trị ung thư. Tuy nhiên, các loại kháng nguyên mới gần đây, chẳng hạn như kháng nguyên được mã hóa trong ADN vector vi-rút hoặc mRNA thông tin được cố định trong các hạt nano, đang được nghiên cứu và phát triển. Một số vắc-xin sử dụng trong tiêm phòng tam cấp thuộc lớp TAA, chẳng hạn như các kháng nguyên: MUC1, HER2, CEA, Cyclin B1, ENQ1

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A.B. Mariotto, L. Enewold, J. Zhao, et al. (2020), "Medical care costs associated with cancer survivorship in the United States", *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **29**(7), pp.1304-1312, DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1534.
- [2] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2022), *Cancer Today*, <https://gco.iarc.fr/en>, truy cập ngày 10/4/2025.
- [3] R.S. Laureano, J. Sprooten, I. Vanmeerbeerk, et al. (2022), "Trial watch: Dendritic cell (DC)-based immunotherapy for cancer", *Oncoimmunology*, **11**(1), DOI: 10.1080/2162402X.2022.2096363.
- [4] J.T. Schiller, D.R. Lowy, I.H. Frazer, et al. (2022), "Cancer vaccines", *Cancer Cell*, **40**, pp.559-564.
- [5] M. Graciotti, L.E. Kandalaft (2024), "Vaccines for cancer prevention: Exploring opportunities and navigating challenges", *Nat. Rev. Drug Discov.*, **24**(2), pp.134-150, DOI: 10.1038/s41573-024-01081-5.
- [6] K.F. Bol, G. Schreiber, W.R. Gerritsen, et al. (2016), "Dendritic cell-based immunotherapy: State of the art and beyond", *Clin. Cancer Res.*, **22**(8), pp.1897-906, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1399.
- [7] H. Chial (2008), "Proto-oncogenes to oncogenes to cancer", *Nature Education*, **1**(1), p.33.