

# ĐIỀU TRỊ BƯỚU THẦN KINH ĐÊM BẰNG LIỆU PHÁP GEN CÓ KHẢ THI?

GS. Lê Văn Thành

Bướu thần kinh đệm (gliome) chiếm khoảng 57% trong các loại u thần kinh nói chung. Tuy đã có nhiều tiến bộ với các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và hóa trị liệu, và các phương pháp này cũng thường được kết hợp với nhau, nhưng tiên lượng bệnh vẫn chưa sáng sủa. Hiện nay người ta đang cố gắng nghiên cứu một phương pháp mới, đó là gen trị liệu, một tương lai hứa hẹn.

Trước hết chúng ta cần tìm hiểu về sự biến đổi của gen trong ung thư. Cho đến nay người ta đã biết sự biến đổi ác tính của một tế bào và sự phát triển liên tiếp của một khối u bắt nguồn từ một hư biến của ADN tế bào, làm rối loạn chương trình di truyền của nó. Những hư biến liên quan đến những gen có ích, cần thiết cho chức năng tổ chức, kiểm soát chu kỳ của tế bào cũng như kiểm soát sự tăng trưởng của nó, điều này hoàn toàn khác với apoptosis hay chết theo chương trình của tế bào.

## **Cơ Chế Tăng Sinh Bình Thường Và Không Bình Thường Của Một Tế Bào**

Trong các tế bào của cơ quan đều chứa những gen tham gia điều chỉnh sự tăng trưởng của chúng, có hai nhóm:

- Nhóm gen tiền sinh bướu (proto-oncogene) có 80 gen.
- Nhóm ức chế sinh bướu (supresseur) chỉ có 8 gen.

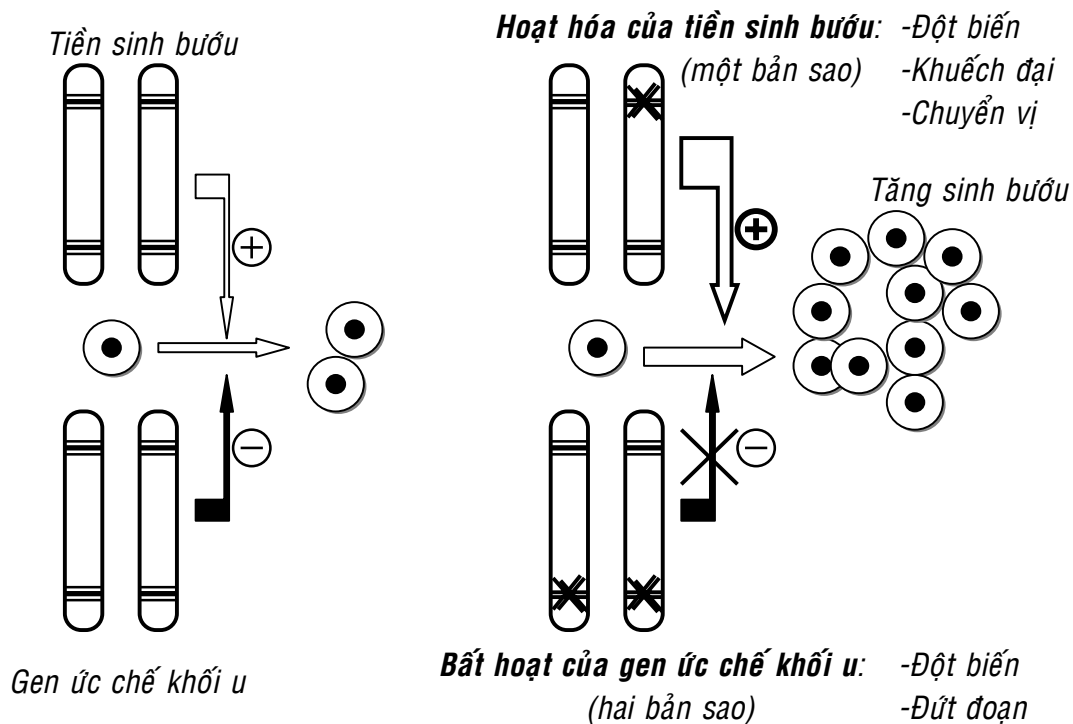
Những gen này mã hóa để những protein phải tuân thủ một cách nghiêm ngặt nhiệm vụ “kích thích” và “ức chế” trên sự tăng sinh tế bào. Nói một cách khác hai nhiệm vụ này luôn luôn cân bằng. Mỗi hư biến của một trong hai nhiệm vụ trên sẽ tạo nên thương tổn tế bào đưa đến phát triển tăng sinh mạnh, do đó không còn kiểm soát được và tiến đến ác tính. (H.1)

Muốn hiểu được cơ chế cũng như khả năng của phương pháp điều trị bằng gen chúng ta cần hiểu những thay đổi bất thường của những tế bào bướu.

## **NHỮNG BẤT THƯỜNG VỀ NHIỄM SẮC THỂ**

### **Nghiên cứu di truyền tế bào học.**

Karyotype của những gliome cấp thấp thường bình thường, thỉnh thoảng thấy được sự hiện diện của một nhiễm sắc thể dư thừa, trisome 7, hoặc mất nhiễm sắc thể giới tính X và Y. Qua số lượng lớn các nghiên cứu về các khối u người ta đã thấy có hiện tượng “bản sao từ bản chính” (double – minute), có nghĩa là các bản sao tự nhân lên, điều đó bao hàm ý nghĩa một tiền sinh bướu sẽ hoạt động.



**Hình 1:** A. Tăng sinh tế bào bình thường nhờ ở sự hoạt động cân đối giữa những sản phẩm tiền sinh bướu và gen ức chế sinh bướu.

B. Để một tế bào trở thành bướu cần có sự mất cân bằng của hệ thống trên, hai cơ chế được đề nghị:

\* Hoạt hoá của một tiên sinh bướu.

\* Bất hoạt của một gen ức chế u.

Sự hư biến về gen kích hoạt những chất tiền sinh bướu trở nên ưu thế, chỉ cần một bản sao trong hai bản là đủ. Ngược lại để sự bất hoạt hoàn toàn của gen ức chế bướu cần cả hai bản trong cùng một tế bào.

### Nghiên cứu phân tử học.

Phương pháp này giúp chúng ta phát hiện được những sai sót cực nhỏ như sự đứt đoạn của một loạt các nhiễm sắc thể như 1p, 6q, 10q, 11p, 19q và 22q trong gliome. Những đứt đoạn tái diễn trong một số đoạn nhiễm sắc thể là bằng chứng có sự tồn tại một hay nhiều gen ức chế sẽ trở nên không hoạt động. Có nhiều gen ức chế như: MTS1, RB, TP53, NF2 khu trú đặc biệt trên những nhiễm sắc thể 9p, 13q, 17p, và 22q, trong số này RB và TP53 đáng lưu ý hơn cả.

### NHỮNG BẤT THƯỜNG VỀ GEN

- Những chất tiền sinh bướu hoạt động bằng phương cách quá biểu hiện, khuếch đại, tái sắp đặt. Tất cả chúng mã hóa để những protein can thiệp trong chuỗi phản ứng cần thiết về chuyển tín hiệu gián phân từ màng tế bào tới nhân, vai trò hoạt động mạnh mẽ này là của protein kinase C.

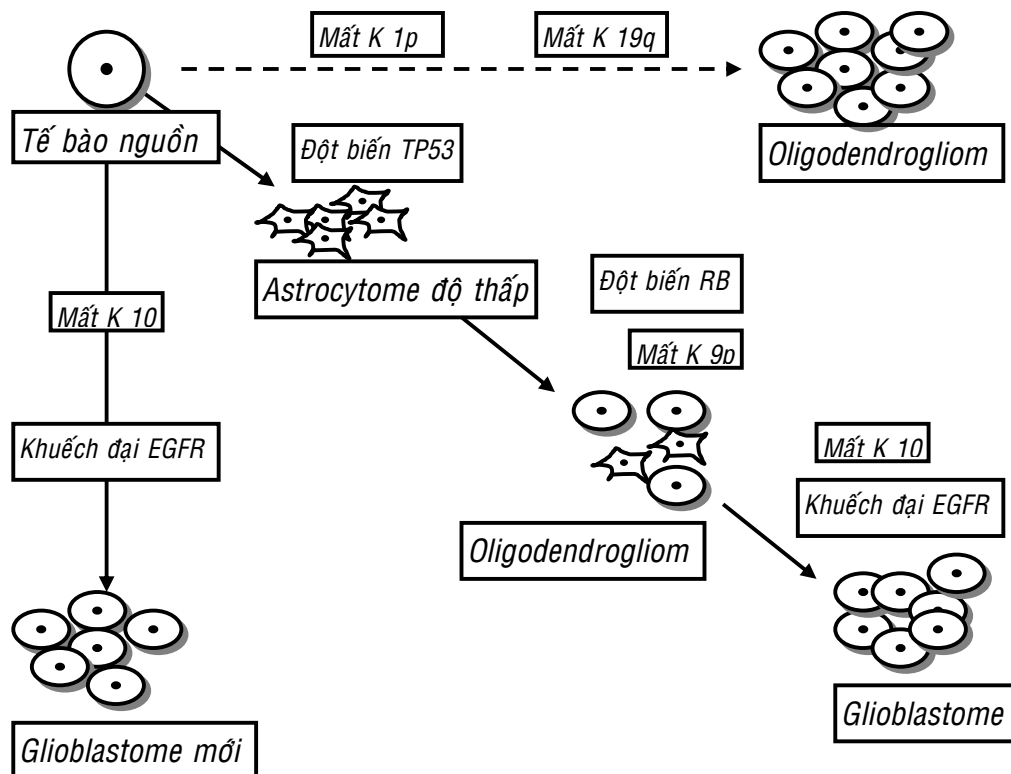
- Gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), gen này có một tỷ suất cao trong gliome.
- Những yếu tố tăng sinh mạch máu được biết đến như FGF, TGF $\alpha$ , và VEGF. Tiêu chuẩn để chẩn đoán một tổ chức là ác tính là có sự tăng sinh nội mạch. Trong thực tế chụp mạch não đồ nếu khối choán chỗ nào bắt cản quang nhiều thường gợi ý đến một gliome.

## GEN ỨC CHẾ MỘT KHỐI U KHÔNG HOẠT ĐỘNG TRONG GLIOME

Gen TP53 là một trong những gen quan trọng nằm tại cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể 17, mã hóa cho một protein nhân có trọng lượng phân tử 53 KDalton gọi là p53. Protein này có khả năng tấn công ngăn chặn chu kỳ của tế bào giai đoạn 1, là giai đoạn tổng hợp ADN, nhờ vậy sửa chữa và ngăn chặn những thương tổn của tế bào, cản trở đi đến thành lập khối u. Nếu gen này bị hư biến sẽ gây mất sự cân đối của quá trình phân bào, nói cách khác là *không hoạt động*, nhờ vậy u sẽ phát triển thuận lợi.

Ngoài sự bất hoạt của p53, còn có một số gen khác cũng không hoạt động trong quá trình thành lập khối u như RB, NF1 v.v...

Tác giả Sidranski và cộng sự nhận thấy trong một số các astrocytome độ thấp khi tái phát có thể trở thành glioblastome với sự có mặt của p53 đã đột biến (H. 2).



Hình 2: Giả thuyết về con đường phân tử của sự khởi đầu và sự phát triển bướu gliome.

***Để điều trị gliome bằng liệu pháp gen, người ta đưa ra mấy phương pháp sau:***

- Dùng các gen ức chế bứu hoang dã (như gen của p53) đưa vào tế bào, làm thay đổi và biến mất tính sinh u của nó, hoặc bằng cách ngăn chặn sự biểu hiện của một chất sinh u bởi một vecteur ARN antigen.
- Đưa một gen “tự sát” vào tế bào bứu để hủy hoại nó. Người ta đã thực hiện được bằng cách đưa gen thymidine kinase của virus Herpes Simplex chủng 1 (HSV1-TK) vào những tế bào u và những tế bào này có biểu hiện nhạy cảm với ganciclovir. Nói cách khác lúc đó các thuốc để chữa Herpes như Acyclovir có thể hủy diệt được tế bào ung thư có mang gen thymidine kinase.
- Nhắm vào nhóm các yếu tố tiền sinh u như:
  - Dùng những kháng thể đơn dòng để phong tỏa những vị trí nối kết thụ thể và gen EGRF, phương pháp này kết hợp với xạ trị có kết quả đáng khích lệ.
  - Dùng kháng thể đơn dòng để phong tỏa sự hoạt động của những yếu tố tăng sinh nội mô mạch máu, trên thực nghiệm thấy các mạch máu của u giảm đi nhiều.
- Một biện pháp ngăn chặn gián tiếp tới sự tăng trưởng của bứu là dùng những kháng thể chống u như Interleukin hoặc kháng thể HLA.

## **KẾT LUẬN**

Những hiểu biết và sự khám phá của sinh học phân tử về gliome sẽ làm với đi sự thất vọng của các nhà thần kinh, phẫu thuật thần kinh và ung thư học, nhưng điều quan trọng hơn cả là làm giảm tử lệ tử vong do loại u thần kinh ác tính nhất này gây ra.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. WK Alfred Yung, Toldd Janus. Primary Neurological Tumors, in Christopher G. Goetz, Eric J. Pappert, Textbook of Clinical Neurology p 933-941.
2. M. Sanson, F. sturtz. La therapie génique: un traitement des gliomes malins? Rev. Neurol. (Paris), 1995, 151 (10) : 529-531.
3. K. Hoang Xuan, YJ. Li, R. Hamelin, O. Delattre. Biologie moleculaire des gliomes: progrès récent. Rev. Neurol. (Paris), 1995, 151(11): 608-618.