Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ – Kĩ thuật và Công nghệ 2024, 7(2):2212-2219

Open Access Full Text Article

Bài tổng quan

Vắc-xin tế bào đuôi gai chống đa u tủy

Hoàng Mỹ Dung[1,2,*]

TÓM TẮT

Đa u tủy là bệnh liên quan đến rối loạn tương bào không đồng nhất được đặc trưng bởi sự tăng trưởng không kiểm soát của tương bào ác tính trong tủy xương. Nguyên nhân trực tiếp gây bệnh đa u tủy vẫn chưa được xác định, tuy nhiên điều kiện môi trường và yếu tố di truyền đóng vai trò rất quan trọng trong sự hình thành bệnh lý. Đa u tủy được điều trị bởi (i) thuốc điều hòa miễn dịch (IMiDs), can thiệp vào hệ thống miễn dịch nhằm ngăn chặn sự phát triển của tế bào đa u tủy, (ii) glucocorticoids kích hoạt quá trình chết lập trình của tế bào đa u tủy bằng cách ức chế biểu hiện Bcl-xL và NF-KB, (iii) thuốc ức chế protease (PI) nhắm vào tiểu đơn vị beta 5 proteasome 20S (PSMB5), tuy nhiên đa u tủy vẫn không thể chữa khỏi. Hơn nữa, kháng thuốc là một thách thức đáng kể trong điều trị đa u tủy. Sự phát triển kháng thuốc ở đa u tủy chịu ảnh hưởng bởi các bất thường về di truyền, môi trường tủy xương và sự trốn tránh khỏi hệ thống miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch có nhiều hứa hẹn trong điều trị đa u tủy nhờ vào tính năng hỗ trợ phục hồi miễn dịch chống ung thư. Liệu pháp miễn dịch chống lại đa u tủy bao gồm nhiều cách tiếp cận khác nhau, trong đó vắc-xin tế bào đuôi gai là một trong những hướng phát triển tiềm năng trong điều trị kết hợp, hỗ trợ làm tăng khả năng sống sót ở bệnh nhân tái phát.

Từ khoá: đa u tủy, liệu pháp miễn dịch, vắc-xin tế bào đuôi gai, tương bào, tủy xương

[1]*Bộ môn Công nghệ Sinh học, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh (HCMUT), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

[2]*Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (VNU-HCM), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Liên hệ

Hoàng Mỹ Dung, Bộ môn Công nghệ Sinh học, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh (HCMUT), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (VNU-HCM), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: hoangmydung@hcmut.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 21-10-2023
- Ngày chấp nhận: 02-01-2024
- Ngày đăng: 30-9-2024

DOI :

https://doi.org/10.32508/stdjet.v7i2.1290

Check for updates

Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

VNUHCM PRESS

ĐA U TỦY

Đa u tủy là bệnh ác tính đặc trưng bởi sự phát triển không kiểm soát của tương bào. Hiện tại, đa u tủy vẫn được xem là bệnh nan y. Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới thì đa u tủy có tỉ lệ xuất hiện là 1.27/100,000 ở Việt Nam năm 2020. Bệnh có xu hướng phát triển ở người già trên 65 tuổi và tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn nữ giới. Điều kiện môi trường và yếu tố di truyền là những tác nhân ảnh hưởng đến sự hình thành bệnh lý, tuy nhiên hiện nay, nguyên nhân gây bệnh vẫn chưa được xác định[1]. Đa số bệnh nhân đa u tủy bắt đầu với bệnh tăng đơn dòng gamma không điển hình (MGUS), chuyển tiếp dần sang đa u tủy tiềm tàng (Smoldering multiple myeloma – SMM) không biểu hiện triệu chứng lâm sàng, khi xuất hiện các triệu chứng như đau xương, gãy xương tự phát, thiếu máu, suy thận, bệnh đã tiến triển thành đa u tủy có triệu chứng[2,3]. Theo hệ thống phân loại quốc tế ISS (International Staging System) có bổ sung tiêu chí về biểu hiện Lactate Dehydrogenase (LDH) và độ bất thường nhiễm sắc thể, đa u tủy được phân thành 3 loại: ISS-I được định nghĩa với lượng β_2-microglobulin huyết thanh < 3.5 mg/L, albumin huyết thanh $\geq$ 3.5 g/dL, mức biểu hiện LDH bình thường; ISS-III được định nghĩa với lượng β_2-microglobulin huyết thanh $\geq$ 5.5 mg/L, bất thường nhiễm sắc thể và mức biểu hiện LDH cao; ISS-II được định nghĩa với những trường hợp không được xếp vào nhóm phân loại ISS-I và ISS-III. Khả năng sống sót của bệnh nhân giảm dần theo sự gia tăng về cấp độ phân loại ISS[4]. Ngoài ra, bệnh đa u tủy còn được phân loại theo tương bào, bao gồm: dòng tế bào sản sinh cả hai chuỗi nặng và nhẹ, dòng tế bào chỉ sản sinh chuỗi nhẹ, hoặc dòng tế bào không sản sinh huyết thanh miễn dịch (Ig)[5]. Ở ung thư, khái niệm về sự tồn tại của tế bào gốc ung thư ngày càng trở nên phổ biến. Ở đa u tủy, một quần thể nhỏ tế bào có một số biểu hiện của tế bào gốc như khả năng hoạt động cao của các con đường tín hiệu thường thấy ở tế bào gốc như Notch, Hedgehog, PI3K/Akt, Wnt, giảm độ nhạy đối với thuốc điều trị[6–8]. Tuy nhiên, sự tồn tại và đặc điểm của tế bào gốc ung thư đa u tủy là một vấn đề còn đang tranh cãi do sự thiếu đi các phân tử bề mặt có khả năng xác định chính xác tế bào gốc ung thư và các dòng tương bào là những tế bào đã biệt hóa[8]. Đa u tủy có nguồn gốc phát triển từ các dòng tương bào ác tính ban đầu được sinh ra từ những biến đổi di truyền. Đột biến di truyền ở các dòng tế bào ác tính thường gặp là các đột biến liên quan đến KRAS, NRAS, BRAF, TP53 và DIS3. Đây là những gen quan trọng ảnh hưởng đến khả năng sống sót và tăng sinh, cũng như khả năng kháng thuốc ở đa u tủy. Sự tích tụ di truyền qua các lần phân chia dẫn đến sự hình thành các dòng tế bào ác tính ngày càng đa dạng và ưu thế, từ đó đa u tủy tiến triển ở người bệnh[5].

Sự tương tác giữa các tế bào đa u tủy và môi trường tủy xương đóng vai trò quan trọng trong cơ chế hình

Trích dẫn bài báo này: Dung H M. **Vắc-xin tế bào đuôi gai chống đa u tủy**. *Sci. Tech. Dev. J. - Eng. Tech.* 2024; 7(2):2212-2219.

thành bệnh lý đa u tủy. Thông qua sự tương tác này, các con đường truyền tín hiệu liên quan đến sự sống sót, tiến triển, di chuyển và kháng thuốc của tế bào đa u tủy được kích hoạt. Tế bào đa u tủy cư trú và được lưu giữ trong tủy xương thông qua liên kết giữa các phân tử biểu hiện bề mặt như CXCR4, VLA-4, $\alpha 4\beta 7$ integrin, P-selectin glycoprotein ligand-1 và CD147 với các phối tử tương ứng trong tủy xương[9]. Tế bào đa u tủy tương tác với protein ma trận ngoại bào trong tủy xương gây ra hiện tượng kháng thuốc hóa trị qua trung gian bám dính tế bào (CAMDR). Ngoài ra, sự gắn kết của tế bào đa u tủy với các tế bào tủy xương sẽ kích hoạt tiết ra nhiều cytokine và các yếu tố tăng trưởng, chẳng hạn như IL-6, IGF-1, BAFF, APRIL, TNF-α và VEGF. Những yếu tố này thúc đẩy sự phát triển, tồn tại và di chuyển của tế bào đa u tủy, đồng thời tạo ra khả năng kháng đối với phương pháp hóa trị thường qui[10,11]. Hơn nữa, các exosome có trong môi trường tủy xương đã được chứng minh là có vai trò trong việc kháng thuốc, tăng cường hình thành mạch và tạo ra môi trường ức chế miễn dịch[12,13].

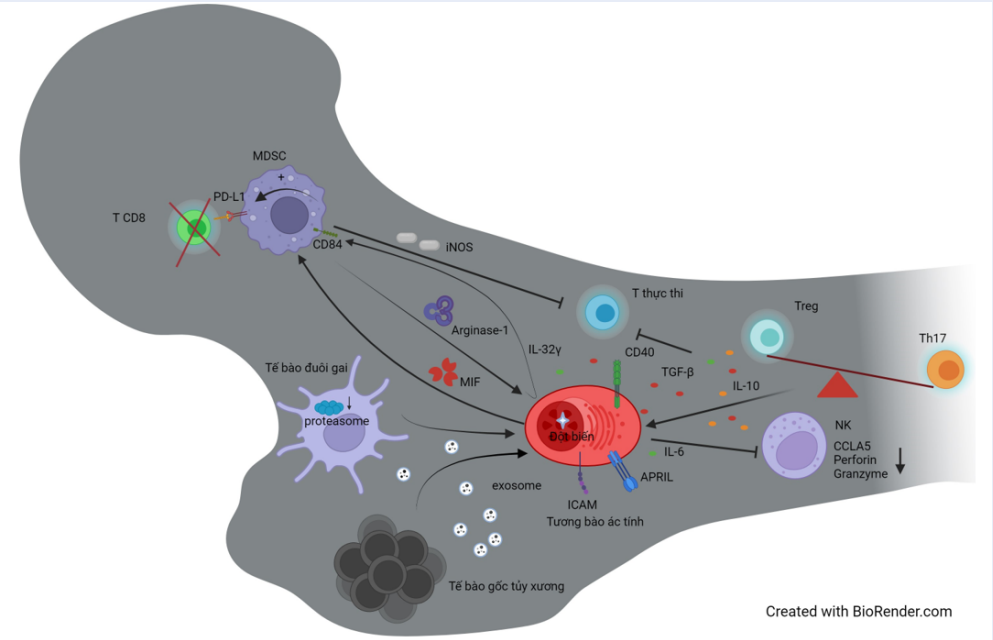
CƠ CHẾ LẨN TRỐN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH CỦA ĐA U TỦY

Môi trường tủy xương đóng vai trò quan trọng trong điều hòa sự lẩn trốn hệ miễn dịch thông qua hoạt động của các tế bào ức chế miễn dịch (Hình 1). Tế bào T điều hòa (T_{reg}) giải phóng TGF-β và IL-10, gây ức chế sự phát triển của tế bào T thực thi, giúp điều hòa miễn dịch. Sự cân bằng tỷ lệ giữa tế bào T_{reg} và T bổ trợ 17 (Th_{17}) duy trì khả năng miễn dịch chống ung thư[14]. Ngoài ra, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC) cũng tham gia hỗ trợ cơ chế lẩn trốn miễn dịch. MDSC là một nhóm tế bào có nguồn gốc tủy xương, có tác dụng ngăn chặn khả năng đáp ứng và tăng sinh của tế bào T, ức chế viêm và nhiễm trùng. MDSC tiết Arginase-1, trực tiếp thúc đẩy sự tiến triển của đa u tủy và tăng cường khả năng kháng đối với các phương pháp trị liệu[15]. MDSC còn tạo ra iNOS, ngăn chặn hoạt động của tế bào T bằng cách ức chế quá trình phosphoryl hóa nhóm tyrosine[16]. Môi trường tủy xương ức chế quá trình chết lập trình của tế bào đa u tủy. IL-6, TGF-β, IL-10 và các phân tử bề mặt như APRIL, ICAM-1 và CD40 cũng tham gia vào cơ chế lẩn trốn hệ thống miễn dịch[1]. Các exosome có nguồn gốc từ tế bào gốc tủy xương chứa protein gây ung thư, cytokine và các phân tử bám dính, thúc đẩy tăng trưởng tế bào và tạo điều kiện cho sự tiến triển của đa u tủy[17].

Các tế bào ung thư trốn tránh hệ miễn dịch của vật chủ thông qua cả cơ chế trực tiếp và gián tiếp. Cơ chế trực tiếp bao gồm điều chỉnh tăng PD-L1 (CD274) và CD276 ở bệnh nhân đa u tủy[18,19]. Các đột biến ở gen gây ung thư MYC và HIF1α tăng cường biểu hiện PD-L1 ở các bệnh nhân đa u tủy thể nặng, làm gia tăng tình trạng thiếu oxy ở các tế bào đa u tủy. Các tế bào u tủy tiết IL-32γ, làm cho các đại thực bào liên quan đến khối u biểu hiện PD-L1. Tiếp đến, PD-L1 ức chế tế bào T $CD8^+$[20]. Tế bào đa u tủy trực tiếp ức chế tế bào giết tự nhiên (NK). Tế bào NK ở bệnh nhân đa u tủy biểu hiện thấp perforin, CCLA5 và granzyme[21]. Ngoài các cơ chế trực tiếp, tương bào ác tính giải phóng yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào (MIF), yếu tố này thúc đẩy sự biểu hiện của CD84 trên các tế bào lân cận khối u trong tủy xương. CD84 kích hoạt sự biệt hóa và tăng sinh MDSC, ức chế tế bào T[22]. IL-10 và TGFβ, chủ yếu được giải phóng bởi các tế bào lân cận khối u trong tủy xương, ức chế khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào T[23,24]. T_{reg} sản sinh IL-10 và TGF-β, làm trung gian cho hoạt động ức chế miễn dịch của chúng trên các tế bào T. Ngoài ra, tương bào ác tính cũng tiết ra TGF-β, tạo ra môi trường ức chế miễn dịch tạo điều kiện cho sự trốn tránh miễn dịch[24]. IL-6 kích hoạt sự sản xuất IL-10, gia tăng ức chế hơn nữa chức năng tế bào T và thúc đẩy sự đa dạng dòng tế bào đa u tủy. IL-10 cũng có thể ảnh hưởng đến sự phân cực của đại thực bào liên quan đến khối u theo kiểu hình M2 ức chế miễn dịch[25]. Hơn nữa, các tế bào đuôi gai tích tụ trong tủy xương của bệnh nhân đa u tủy điều hòa giảm biểu hiện các tiểu đơn vị proteasome, thúc đẩy sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư[26] (Hình 1).

TÌNH TRẠNG KHÁNG THUỐC

Tình trạng kháng thuốc ở đa u tủy bị chi phối bởi nhiều cơ chế khác nhau. Thalidomide thuộc nhóm thuốc điều hòa miễn dịch (IMiD) có tác dụng ức chế sự hình thành mạch khối u, gây ra cái chết lập trình, ngăn chặn sự phát triển của tế bào đa u tủy và làm giảm tình trạng viêm, chống lại sự giải phóng các cytokine như TNF-α cần thiết cho sự phát triển của tế bào u tủy[27]. Ikaros (IKZF1) và Aiolos (IKZF3) là các yếu tố phiên mã kiểm soát các gen tăng sinh và sống sót của đa u tủy. IMiD liên kết với Cereblon (CRBN) - một thành phần của phức hợp CUL4–ROC1–DDB1–CRBN, ảnh hưởng trực tiếp đến sự sống sót của tế bào đa u tủy thông qua tác động gây phân hủy của các yếu tố phiên mã IKZF1 và IKZF3[20]. Đột biến ở bất kỳ thành phần nào của phức hợp này có thể tạo ra dòng tương bào kháng IMiD. Bệnh nhân đa u tủy được điều trị bằng IMiD có tỷ lệ đột biến IKZF1 cao hơn[28,29]. Glucocorticoids là một liệu trình quan trọng của hầu hết các chế độ trị liệu đa u tủy. Glucocorticoids kích hoạt quá trình chết lập trình của tế bào đa u tủy bằng cách ức chế biểu hiện Bcl-xL và NF-KB. Tuy nhiên,



Hình 1: Cơ chế lẩn trốn hệ thống miễn dịch của đa u tủy.

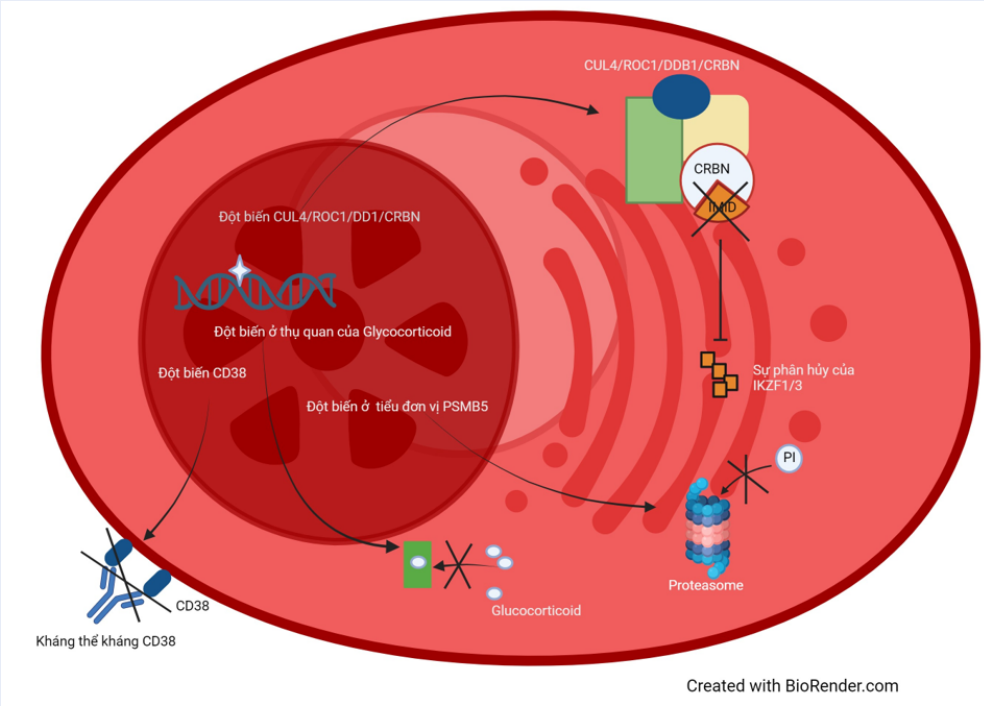
các dòng tương bào ác tính có thể phát triển khả năng kháng glucocorticoid thông qua đột biến ở thụ thể glucocorticoid NR3C1, đột biến TRAF3, NRAS hoặc sự biểu hiện quá mức của MDR1 và Survivin (BIRC5), cũng như sự điều hòa quá mức của chất kích hoạt quá trình chết lập trình BIM (BCL2L11) ở bệnh nhân đa u tủy tái phát[30,31].

Thuốc ức chế protease (PI) nhắm vào tiểu đơn vị beta 5 proteasome 20S (PSMB5). Bortezomib là phương pháp điều trị được lựa chọn đầu tiên cho nhiều bệnh nhân, nhưng việc tái sử dụng bortezomib sau tái phát thường biểu hiện không đáp ứng. Đột biến thay thế PSMB5 ở bệnh nhân đa u tủy có thể là nguyên nhân gây ra tình trạng kháng bortezomib. Khả năng kháng thuốc đối với các PI khác nhắm vào PSMB5 đã trở thành mối lo ngại trong điều trị đa u tủy[32]. Ngoài ra, tình trạng kháng PI thường liên quan đến khuếch đại nhiễm sắc thể 1q21 xảy ra ở giai đoạn đa u tủy thể nặng[33].

Để khắc phục tình trạng kháng và cải thiện thời gian sống sót cho bệnh nhân đa u tủy tái phát, các liệu pháp miễn dịch và phương pháp điều trị nhắm đích đang được phát triển. CD38 có nhiều chức năng trong tế bào đa u tủy như thúc đẩy sự tăng sinh tế bào, bám dính và khả năng sống sót. Ở bệnh nhân đa u tủy, kháng thể đơn dòng (mAbs) nhắm mục tiêu CD38 (daratumumab), thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T) chống lại BCMA hoặc GPRC5D đã được chứng minh có tác dụng kiểm soát bệnh ở giai đoạn bệnh thể nặng. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân đa u tủy đều tái phát sau các liệu pháp miễn dịch do thay đổi cấu trúc kháng nguyên, biểu hiện quá mức chất ức chế miễn dịch[34–36] (Hình 2).

VẮC-XIN TẾ BÀO ĐUÔI GAI CHỐNG ĐA U TỦY

Tế bào đuôi gai (DC) đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động và điều chỉnh các phản ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên. Trình diện chéo là điểm đặc trưng của tế bào DC. DC trình diện các kháng nguyên có nguồn gốc ngoại bào trên các phân tử MHCI của chúng và kích hoạt tế bào T CD8. Vắc-xin DC đã được chứng minh là một phương pháp hiệu quả để tăng cường khả năng miễn dịch chống ung thư. Kháng nguyên liên quan đến ung thư (TAA) được cho tiếp xúc với DC, sau đó DC sẽ trình diện các kháng nguyên này và kích hoạt tế bào T. DC có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân (MoDC) là nguồn được sử dụng phổ biến nhất cho vắc-xin DC[37], mặc dù các loại DC khác như pDC, LC và $CD1c^+$ DC cũng đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư. Các kháng nguyên được nạp vào tế bào DC thường đến từ dịch ly giải tế bào ung thư, mRNA thu nhận từ tế bào ung thư, các peptit thiết kế từ TAA, mRNA mã hóa TAA hoặc toàn bộ tế bào ung thư[38]. Quá trình trưởng thành của DC có thể được tạo ra bằng cách sử dụng nhiều loại hỗn hợp kích hoạt

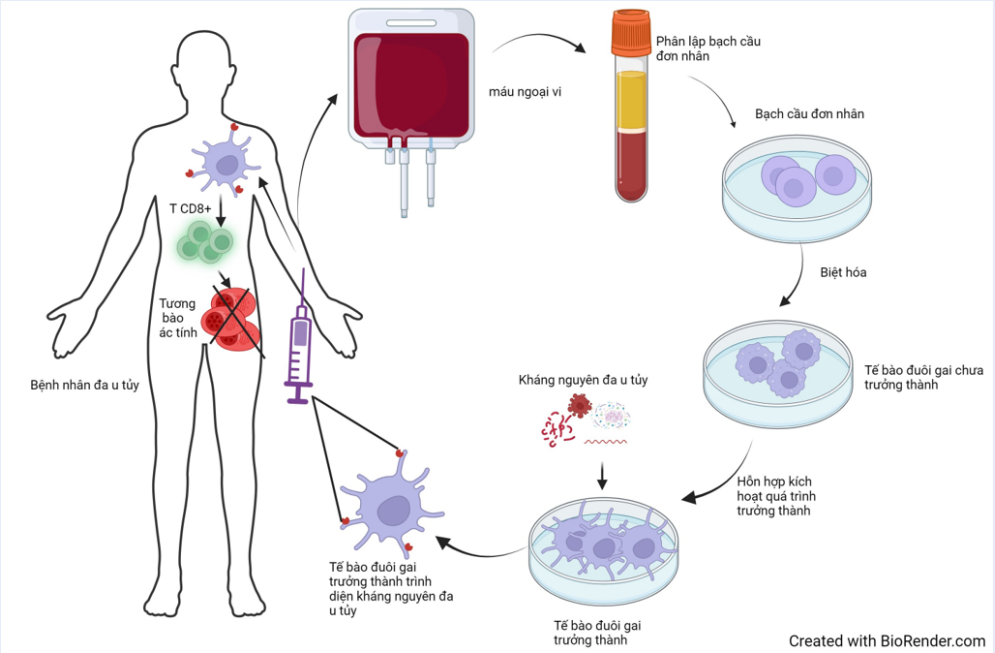


Hình 2: Cơ chế kháng thuốc điều trị đa u tủy.

quá trình trưởng thành khác nhau như (TNFα, IL-1β, IL-6, PGE2), (CD40L Trimer, poly IC, LPS)[39], (TNFα, IL-1β, IFNα, IFNγ)[40], (chất chủ vận TLR3, TLR4, IFN-α, IFN-γ)[41], (v-FlaB, IFN-α, TNF-α)[42], (MPLA, IFN-γ)[43], (GLA)[44], các chiết xuất tự nhiên kết hợp với các yếu tố khác (Uncarinic acid C, IFN-γ)[45], (Cryptomerionem, độc tố tả)[46]. Hơn nữa, một số loại vắc-xin DC đã được phát triển dựa vào sự tương tác giữa các tế bào DC, tế bào NK và tế bào lympho T CD8$^+$, kết hợp các cytokine và các chất chủ vận TLR[47].

Nhiều loại kháng nguyên đa u tủy khác nhau được sử dụng trong tương tác với DC bao gồm protein idiotype (Id) do tế bào đa u tủy tiết ra, TAA của đa u tủy và toàn bộ kháng nguyên tế bào đa u tủy. Tiêm vắc-xin bằng Id-DC thúc đẩy việc kích hoạt các tế bào T độc (CTL) đặc hiệu của Id. Tuy nhiên, Id biểu hiện tính kháng nguyên yếu, tế bào T hoạt động kém hiệu quả khi có protein Id hòa tan quá mức ở bệnh nhân đa u tủy. Một số TAA của đa u tủy đã được phát hiện để tạo ra vắc-xin DC cho thấy đáp ứng gây độc tốt với các dòng tế bào đa u tủy như U266, IM-9 và tế bào đa u tủy từ bệnh nhân. DC có thể tương tác với hỗn hợp gồm nhiều peptit hoặc được chuyển mRNA mã hóa cho các kháng nguyên này[47]. DC được tải với toàn bộ kháng nguyên khối u dưới dạng thể chết lập trình, dịch ly giải tế bào đa u tủy hoặc RNA tổng số từ tế bào đa u tủy, có thể tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại đa u tủy. Trong số này, thể chết lập trình cho thấy tiềm năng ứng dụng vào thử nghiệm lâm sàng. Trong quá trình tạo thể chết lập trình như chiếu xạ UVB (Ultraviolet B), xử lý tế bào bằng hạt từ polyethylenimine kết hợp với chiếu xạ UVB hoặc xử lý tế bào bằng chaetocin, tế bào đa u tủy có thể phát ra các tín hiệu nguy hiểm như Hsp70, Hsp90 , HMGB1 và tiết ra MAGE-A3 và MAGE-C1/CT7 trên bề mặt tế bào[48,49] (Hình 3).

Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II, bệnh nhân đa u tủy được tiêm vắc-xin chống ung thư từ tế bào đuôi gai trình diện kháng nguyên là Id. Liệu pháp không gây bất cứ phản ứng lâm sàng và có xu hướng làm giảm tiến triển bệnh ở nhóm được tiêm vắc-xin ở thời điểm 12 tháng kể từ lần tiêm vắc-xin đầu tiên[50]. Ngoài ra, tính an toàn và hiệu quả miễn dịch của vắc-xin DC được tải thể chết lập trình từ tế bào đa u tủy chiếu UVB (VAX-DC) đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng (NCT02248402) trên bệnh nhân đa u tủy tái phát. Tất cả bệnh nhân đều còn sống sau thời gian theo dõi 16,1 tháng[51]. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 (NCT02851056), vắc-xin tế bào đuôi gai trình diện kháng nguyên survivin không gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng trên 13 bệnh nhân thử nghiệm. 85% cá thể thử nghiệm cho đáp ứng miễn dịch tốt với survivin cả về miễn dịch tế bào và miễn



Hình 3: Qui trình thiết lập vắc-xin tế bào đuôi gai trong điều trị đa u tủy

dịch thể dịch[52]. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 (NCT02728102) đánh giá tác động của vắc-xin DC dung hợp với tế bào ung thư lên 203 bệnh nhân. Kết quả cho thấy vắc-xin DC dung hợp tế bào ung thư kết hợp lenalidomide dẫn đến sự gia tăng đáp ứng miễn dịch tế bào[53].

KẾT LUẬN

Liệu pháp vắc-xin DC đã được chứng minh là phương pháp trị liệu an toàn và hiệu quả đối với bệnh nhân đa u tủy. Vắc-xin DC là liệu pháp ex-vivo, có hiệu quả tác động phụ thuộc nguồn gốc DC, quá trình trưởng thành, loại kháng nguyên được sử dụng. Ngoài ra, hệ miễn dịch suy giảm ở bệnh nhân đa u tủy còn phụ thuộc vào môi trường khối u, gây cản trở sự hoạt hóa của tế bào T. Vì vậy, các nghiên cứu phát triển nguồn DC có hoạt tính cao như tăng khả năng di chuyển đến hạch bạch huyết, khả năng huấn luyện tế bào T CD8,…là cần thiết. Quan trọng nhất, việc kết hợp liệu pháp vắc-xin DC với các liệu pháp khác, hoặc phương pháp điều trị truyền thống nhắm đa mục tiêu vào tế bào đa u tủy và cải thiện môi trường tủy xương, làm tăng hiệu quả trị liệu, kéo dài thời gian sống sót hoặc trì hoãn tái phát.

TỪ VIẾT TẮT

CTL Tế bào T độc
DC Tế bào đuôi gai
Id Protein idiotype
IMiD Thuốc điều hòa miễn dịch
ISS International Staging System
LDH Lactate Dehydrogenase
MDSC Tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương
MGUS Bệnh tăng đơn dòng gamma không điển hình
NK Tế bào giết tự nhiên
PI Thuốc ức chế protease
SMM Đa u tủy tiềm tàng
TAA Kháng nguyên liên quan đến ung thư
Th_{17} T bổ trợ 17
T_{reg} T điều hòa
UVB Ultraviolet B

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Bách khoa Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian để tôi có thể hoàn thành bài báo này.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả không có bất cứ xung đột lợi ích nào.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Tác giả hoàn toàn chịu trách nhiệm về bản thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. MedComm. 2022;3(2):e146;PMID: 35665368. Available from: https://doi.org/10.1002/mco2.146.
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle, Robert A, Duin Mv, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease Primers 2017;3:1-20;PMID: 16750621. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.004.
3. Gilchrist A, Echeverria SL. Targeting chemokine receptor CCR1 as a potential therapeutic approach for multiple myeloma. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:283;PMID: 35399952. Available from: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.846310.
4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. Journal of clinical oncology. 2015;33(26):2863 :DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267;PMID: 26240224. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267.
5. Soekojo CY, Ooi M, de Mel S, Chng WJ. Immunotherapy in multiple myeloma. Cells. 2020;9(3):601;PMID: 32138182. Available from: https://doi.org/10.3390/cells9030601.
6. Colombo M, Galletti S, Garavelli S, Platonova N, Paoli A, Basile A, et al. Notch signaling deregulation in multiple myeloma: A rational molecular target. Oncotarget. 2015;6(29):26826;PMID: 26308486. Available from: https://doi.org/10.18632/oncotarget.5025.
7. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. Journal of hematology oncology. 2018;11:1-18;Available from: https://doi.org/10.1186/s13045-018-0615-3.
8. Gao M, Kong Y, Yang G, Gao L, Shi J. Multiple myeloma cancer stem cells. Oncotarget. 2016;7(23):35466;PMID: 27007154. Available from: https://doi.org/10.18632/oncotarget.8154.
9. García-Ortiz A, Rodríguez-García Y, Encinas J, Maroto-Martín E, Castellano E, Teixidó J, et al. The role of tumor microenvironment in multiple myeloma development and progression. Cancers. 2021;13(2):217;Available from: https://doi.org/10.3390/cancers13020217.
10. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nature Reviews Cancer 2007;7(8):585-98;PMID: 17646864. Available from: https://doi.org/10.1038/nrc2189.
11. Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, Khan OS, Raza SS, Kulinski M, et al. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(14):5002;PMID: 32679860. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms21145002.
12. Wang J, De Veirman K, Faict S, Frassanito MA, Ribatti D, Vacca A, et al. Multiple myeloma exosomes establish a favourable bone marrow microenvironment with enhanced angiogenesis and immunosuppression. The Journal of pathology. 2016;239(2):162-73;PMID: 26956697. Available from: https://doi.org/10.1002/path.4712.
13. Xu H, Han H, Song S, Yi N, Qian Ca, Qiu Y, et al. Exosome-transmitted PSMA3 and PSMA3-AS1 promote proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. Clinical Cancer Research. 2019;25(6):1923-35;PMID: 30610101. Available from: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2363.
14. Braga WM, Atanackovic D, Colleoni GW. The role of regulatory T cells and TH17 cells in multiple myeloma. Clinical developmental immunology. 2012;2012;PMID: 22489248. Available from: https://doi.org/10.1155/2012/293479.
15. Romano A, Parrinello NL, La Cava P, Tibullo D, Giallongo C, Camiolo G, et al. PMN-MDSC and arginase are increased in myeloma and may contribute to resistance to therapy. Expert review of molecular diagnostics. 2018;18(7):675-83;PMID: 29707981. Available from: https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1470929.
16. Ria R, Vacca A. Bone marrow stromal cells-induced drug resistance in multiple myeloma. International journal of molecular sciences. 2020;21(2):613;PMID: 31963513. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms21020613.
17. Li M, Xia B, Wang Y, You MJ, Zhang Y. Potential therapeutic roles of exosomes in multiple myeloma: a systematic review. Journal of Cancer. 2019;10(24):6154;PMID: 31762825. Available from: https://doi.org/10.7150/jca.31752.
18. Costa F, Vescovini R, Marchica V, Storti P, Notarfranchi L, Dalla Palma B, et al. PD-L1/PD-1 pattern of expression within the bone marrow immune microenvironment in smoldering myeloma and active multiple myeloma patients. Frontiers in immunology. 2021;11:613007;PMID: 33488620. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613007.
19. Lin L, Cao L, Liu Y, Wang K, Zhang X, Qin X, et al. B7-H3 promotes multiple myeloma cell survival and proliferation by ROS-dependent activation of Src/STAT3 and c-Cbl-mediated degradation of SOCS3. Leukemia. 2019;33(6):1475-86;PMID: 30573782. Available from: https://doi.org/10.1038/s41375-018-0331-6.
20. Forster S, Radpour R, Ochsenbein AF. Molecular and immunological mechanisms of clonal evolution in multiple myeloma. Frontiers in immunology. 2023;14;PMID: 37744361. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243997.
21. Liang Y, He H, Wang W, Wang H, Mo S, Fu R, et al. Malignant clonal evolution drives multiple myeloma cellular ecological diversity and microenvironment reprogramming. Molecular Cancer. 2022;21(1):1-22;PMID: 36131282. Available from: https://doi.org/10.1186/s12943-022-01648-z.
22. Lewinsky H, Gunes EG, David K, Radomir L, Kramer MP, Pellegrino B, et al. CD84 is a regulator of the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. JCI insight. 2021;6(4);PMID: 33465053. Available from: https://doi.org/10.1172/jci.insight.141683.
23. Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, Neonakis I, et al. Interleukin-10 induces both plasma cell proliferation and angiogenesis in multiple myeloma. Pathology Oncology Research. 2015;21:929-34;PMID: 25743259. Available from: https://doi.org/10.1007/s12253-015-9921-z.
24. Rana PS, Soler DC, Kort J, Driscoll JJ. Targeting TGF-β signaling in the multiple myeloma microenvironment: Steering CARs and T cells in the right direction. Frontiers in Cell Developmental Biology. 2022;10:1059715;PMID: 36578789. Available from: https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1059715.
25. Sun J, Park C, Guenthner N, Gurley S, Zhang L, Lubben B, et al. Tumor-associated macrophages in multiple myeloma: Advances in biology and therapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(4);PMID: 35428704. Available from: https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003975.
26. Leone P, Berardi S, Frassanito MA, Ria R, De Re V, Cicco S, et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8+ T-cell killing. Blood. 2015;126(12):1443-51;PMID: 26185130. Available from: https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-623975.
27. Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. European Journal of Cancer. 2006;42(11):1612-22;PMID: 28726797. Available from: https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46.
28. Vo JN, Wu Y-M, Mishler J, Hall S, Mannan R, Wang L, et al. The genetic heterogeneity and drug resistance mechanisms of relapsed refractory multiple myeloma. Nature Communications. 2022;13(1):3750;PMID: 35768438. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-022-31430-0.
29. Barrio S, Munawar U, Zhu YX, Giesen N, Shi C-X, Da Viá M, et al. IKZF1/3 and CRL4CRBN E3 ubiquitin ligase mutations and resistance to immunomodulatory drugs in multiple myeloma. Haematologica. 2020;105(5):e237: DOI: 10.3324/haematol.2019.217943;PMID: 31558666. Available from: https://doi.org/10.3324/haematol.2019.217943.

30. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. Annals of hematology. 2019;98(1):19-28;PMID: 30073393. Available from: https://doi.org/10.1007/s00277-018-3465-8.
31. Tsubaki M, Satou T, Itoh T, Imano M, Komai M, Nishinobo M, et al. Overexpression of MDR1 and survivin, and decreased Bim expression mediate multidrug-resistance in multiple myeloma cells. Leukemia research. 2012;36(10):1315-22;PMID: 22819074. Available from: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.07.003.
32. Allmeroth K, Horn M, Kroef V, Miethe S, Müller R-U, Denzel MS. Bortezomib resistance mutations in PSMB5 determine response to second-generation proteasome inhibitors in multiple myeloma. Leukemia. 2021;35(3):887-92;PMID: 32690882. Available from: https://doi.org/10.1038/s41375-020-0989-4.
33. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. Cancers. 2021;13(2):256;PMID: 33445467. Available from: https://doi.org/10.3390/cancers13020256.
34. Van de Donk NW, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. Frontiers in immunology. 2018;9:2134;PMID: 30294326. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02134.
35. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma. New England Journal of Medicine. 2022;387(13):1196-206;PMID: 36170501. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209900.
36. Atilla PA, Atilla E. Resistance against anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells: Recent advances and coping strategies. Translational Oncology. 2022;22:101459;PMID: 35617812. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101459.
37. Fu C, Zhou L, Mi Q-S, Jiang A. DC-based vaccines for cancer immunotherapy. Vaccines. 2020;8(4):706;PMID: 33255895. Available from: https://doi.org/10.3390/vaccines8040706.
38. Sprooten J, Ceusters J, Coosemans A, Agostinis P, De Vleeschouwer S, Zitvogel L, et al. Trial watch: dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. Oncoimmunology. 2019;8(11):1638212;PMID: 31646087. Available from: https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1638212.
39. Lee AW, Truong T, Bickham K, Fonteneau J-F, Larsson M, Da Silva I, et al. A clinical grade cocktail of cytokines and PGE2 results in uniform maturation of human monocyte-derived dendritic cells: implications for immunotherapy. Vaccines. 2002;20:A8-A22;PMID: 12477423. Available from: https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00382-1.
40. Mailliard RB, Wankowicz-Kalinska A, Cai Q, Wesa A, Hilkens CM, Kapsenberg ML, et al. α-type-1 polarized dendritic cells: a novel immunization tool with optimized CTL-inducing activity. Cancer research. 2004;64(17):5934-7;PMID: 15342370. Available from: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1261.
41. Nguyen-Pham T-N, Lim M-S, Nguyen TAT, Lee Y-K, Jin C-J, Lee HJ, et al. Type I and II interferons enhance dendritic cell maturation and migration capacity by regulating CD38 and CD74 that have synergistic effects with TLR agonists. Cellular Molecular Immunology. 2011;8(4):341-7;PMID: 21423200. Available from: https://doi.org/10.1038/cmi.2011.7.
42. Hong CY, Kim SY, Lee H-J, Lee SE, Lim SC, Rhee JH, et al. A bacterial flagellin in combination with proinflammatory cytokines activates human monocyte-derived dendritic cells to generate cytotoxic T lymphocytes having increased homing signals to cancer. Journal of Immunotherapy. 2014;37(1):16-25;PMID: 24316552. Available from: https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000008.
43. Kolanowski ST, Sritharan L, Lissenberg-Thunnissen SN, Van Schijndel GM, Van Ham SM, Ten Brinke A. Comparison of media and serum supplementation for generation of monophosphoryl lipid A/interferon-γ-matured type I dendritic cells for immunotherapy. Cytotherapy. 2014;16(6):826-34;PMID: 24529557. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.12.005.
44. Pantel A, Cheong C, Dandamudi D, Shrestha E, Mehandru S, Brane L, et al. A new synthetic TLR4 agonist, GLA, allows dendritic cells targeted with antigen to elicit Th1 T-cell immunity in vivo. European journal of immunology. 2012;42(1):101-9;PMID: 22002164. Available from: https://doi.org/10.1002/eji.201141855.
45. Jung T-Y, Pham TNN, Umeyama A, Shoji N, Hashimoto T, Lee J-J, et al. Ursolic acid isolated from Uncaria rhynchophylla activates human dendritic cells via TLR2 and/or TLR4 and induces the production of IFN-γ by CD4+ naïve T cells. European Journal of Pharmacology. 2010;643(2-3):297-303;PMID: 20599915. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.030.
46. Takei M, Umeyama A, Lee J-J, Shoji N, Hashimoto T. Cryptomerione induces Th1 cell polarization via influencing IL-10 production by cholera toxin-primed dendritic cells. European journal of pharmacology. 2010;628(1-3):233-9;PMID: 19941850. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.031.
47. Hoang M-D, Jung S-H, Lee H-J, Lee Y-K, Nguyen-Pham T-N, Choi N-R, et al. Dendritic cell-based cancer immunotherapy against multiple myeloma: from bench to clinic. Chonnam Medical Journal. 2015;51(1):1-7;PMID: 25914874. Available from: https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.1.1.
48. Hoang M-D, Lee H-J, Lee H-J, Jung S-H, Choi N-R, Vo M-C, et al. Branched polyethylenimine-superparamagnetic iron oxide nanoparticles (bPEI-SPIONs) improve the immunogenicity of tumor antigens and enhance Th1 polarization of dendritic cells. Journal of Immunology Research. 2015;2015;PMID: 26221615. Available from: https://doi.org/10.1155/2015/706379.
49. Vo M-C, Nguyen-Pham T-N, Lee H-J, Jung S-H, Choi N-R, Hoang M-D, et al. Chaetocin enhances dendritic cell function via the induction of heat shock protein and cancer testis antigens in myeloma cells. Oncotarget. 2017;8(28):46047;PMID: 28512265. Available from: https://doi.org/10.18632/oncotarget.17517.
50. Zahradová L, Mollova K, Ocadlikova D, Kovarova L, Adam Z, Krejci M, et al. Efficacy and safety of Id-protein-loaded dendritic cell vaccine in patients with multiple myeloma–phase II study results. Neoplasma. 2012;59(4):440-9;PMID: 22489700. Available from: https://doi.org/10.4149/neo_2012_057.
51. Jung S-H, Lee H-J, Lee Y-K, Yang D-H, Kim H-J, Rhee JH, et al. A phase I clinical study of autologous dendritic cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Oncotarget. 2017;8(25):41538;PMID: 28088784. Available from: https://doi.org/10.18632/oncotarget.14582.
52. Freeman CL, Atkins R, Varadarajan I, Menges M, Edelman J, Baz R, et al. Survivin dendritic cell vaccine safely induces immune responses and is associated with durable disease control after autologous transplant in patients with myeloma. Clinical Cancer Research. 2023;29(22):4575-85;PMID: 37735756. Available from: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3987.
53. Chung DJ, Shah N, Wu J, Logan B, Bisharat L, Callander N, et al. Randomized Trial of a Personalized Dendritic Cell Vaccine after Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. Clinical Cancer Research. 2023:CCR-23;PMID: 37463058. Available from: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0235.

Science & Technology Development Journal – Engineering and Technology 7(2):2212-2219

Open Access Full Text Article

Review

Dendritic cell-based vaccine against multiple myeloma

Dung M. Hoang[1,2,*]

ABSTRACT

Multiple myeloma is a disease related to the disorder of heterogeneous cell proliferation, characterized by uncontrolled growth of malignant plasma cells in the bone marrow. Cause of multiple myeloma is still not determined, however, environmental conditions, and genetic factors play a crucial role in the pathogenesis. Multiple myeloma is treated by (i) immunomodulatory drugs (IMiDs), which modulate the immune system to prevent the development of myeloma cells; (ii) glucocorticoids, which activate programmed cell death by inhibiting the expression of Bcl-xL and NF-KB, and (iii) proteasome inhibitors (PI), targeting the beta 5 subunit of the 20S proteasome (PSMB5). However, multiple myeloma remains incurable. Moreover, drug resistance is a significant challenge in the treatment of multiple myeloma. The development of drug resistance in multiple myeloma is influenced by genetic abnormalities, bone marrow microenvironment, and immune escape. Immunotherapy is promising for multiple myeloma treatment due to its ability to support immune recovery against cancer. Immunotherapy against multiple myeloma includes various approaches. Among these, dendritic cell-based vaccine is one of the potential directions in combination treatment, enhancing the survival rate in relapsed patients.

Key words: multiple myeloma, immunotherapy, dendritic cell-based vaccine, plasma, bone marrow

[1]*Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh University of Technology (HCMUT), Ho Chi Minh, Vietnam*

[2]*Vietnam National University, Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh, Vietnam*

Correspondence

Dung M. Hoang, Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh University of Technology (HCMUT), Ho Chi Minh, Vietnam

Vietnam National University, Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh, Vietnam

Email: hoangmydung@hcmut.edu.vn

History

- Received: 21-10-2023
- Accepted: 02-01-2024
- Published Online: 30-9-2024

DOI :
https://doi.org/10.32508/stdjet.v7i2.1290

Check for updates

Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

VNUHCM PRESS

Cite this article : Hoang D M. **Dendritic cell-based vaccine against multiple myeloma**. *Sci. Tech. Dev. J. – Engineering and Technology* 7(2):2212-2219.