

HIỆU QUẢ KHÁNG UNG THƯ CỦA TẾ BÀO GAMMA DELTA T TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT THIỂU HỤT MIỄN DỊCH MANG KHỐI UNG THƯ PHỔI NGƯỜI

Nguyễn Thị Thúy Mậu^{1,2}, Trần Văn Khánh¹, Nguyễn Linh Toàn³
Nguyễn Đức Tuấn¹, Nguyễn Thanh Bình¹ và Trần Huy Thịnh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

³Học viện Quân Y

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả kháng ung thư của tế bào gamma delta T ($\gamma\delta T$) trên chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư phổi người (dòng H460). Tế bào $\gamma\delta T$ người được hoạt hoá và tăng sinh in vitro đến khi đạt nồng độ ít nhất 10^7 tế bào/ml. Chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư phổi người được chia thành 4 nhóm (6 con/nhóm), bao gồm 01 nhóm chứng và 03 nhóm điều trị (GDT1, GDT2, GDT3) được tiêm với nồng độ tế bào $\gamma\delta T$ khác nhau. Đối với nhóm chuột GDT3 mang khối ung thư phổi người H460 được điều trị bằng tế bào $\gamma\delta T$ với nồng độ cao nhất có thể tích khối u nhỏ hơn, thời gian sống dài hơn và tỉ lệ chuột chết ít hơn so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng, tế bào $\gamma\delta T$ có hiệu quả kháng ung thư phổi người trên mô hình chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư ghép dị loài.

Từ khoá: Tế bào gamma delta T, ung thư phổi, chuột thiếu hụt miễn dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư thường gặp trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Dựa trên con số thống kê của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (Globocan 2020) có khoảng hơn 2,2 triệu trường hợp ung thư phổi mắc mới trong năm 2020, xếp vào hàng thứ hai trong số các bệnh ung thư thường gặp, và đặc biệt trở thành nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư chiếm tỷ lệ 18%, tương đương khoảng 1,8 triệu ca tử vong do ung thư năm 2020.¹

Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao nhất thế giới với tỷ lệ mắc 22,8/100.000 dân. Trong đó, những ghi nhận về tình hình ung thư tại Việt Nam cho thấy ung

thư đứng hàng thứ hai trong số các loại ung thư thường gặp là ung thư phổi. Thống kê năm 2020 nước ta có khoảng 26.000 ca mắc ung thư phổi mới, với con số tử vong lên đến 23.797.²

Đối với điều trị ung thư phổi, các bác sỹ lâm sàng dựa vào đặc điểm mô bệnh học và giai đoạn bệnh để đưa ra các phương pháp điều trị thích hợp. Ung thư phổi được chia thành hai loại chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên tính chất mô bệnh học. Trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, phương pháp điều trị chủ đạo có thể là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch hoặc phối hợp, trong khi đối với ung thư tế bào nhỏ, hóa trị và xạ trị là hai phương pháp điều trị chính. Hiện nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng bệnh nhân ung thư phổi thường được chẩn đoán khi đã ở giai đoạn muộn hay di căn, do đó, phần lớn các bệnh nhân có tiên lượng xấu và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm khoảng 33,4/100.000

Tác giả liên hệ: Trần Huy Thịnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/10/2022

Ngày được chấp nhận: 04/11/2022

bệnh nhân. Chính vì vậy, vấn đề cấp thiết hiện nay là cần phải phát triển các phương pháp điều trị mới, phối hợp với các phương pháp điều trị truyền thống với mục tiêu cụ thể như kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không bệnh cũng như sống không tiến triển trên mỗi bệnh nhân ung thư phổi.³

Liệu pháp tế bào miễn dịch trong ung thư là một hướng tiếp cận đầy triển vọng. Dù chưa được xem là một phương pháp điều trị tiêu chuẩn, tuy nhiên miễn dịch trị liệu được nhìn nhận là một niềm hy vọng mới cho bệnh nhân ung thư, đặc biệt là ở các bệnh nhân ung thư di căn và không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị truyền thống. Tế bào gamma delta T ($\gamma\delta T$) là một trong những tế bào miễn dịch nhiều tiềm năng, đã và đang trở thành hướng tiếp cận đầy hứa hẹn, mở ra nhiều hy vọng trong điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.⁴

Tại Việt Nam, chúng ta vẫn đang trong giai đoạn đầu tiếp cận với liệu pháp, có rất ít các nghiên cứu được tiến hành để ứng dụng và đánh giá hiệu quả của liệu pháp sử dụng tế bào $\gamma\delta T$ trong điều trị ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả kháng ung thư trên mô hình chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư phổi người tại Đơn vị tế bào trị liệu Trường Đại học Y Hà Nội và Học viện Quân Y. Từ đó sẽ là cơ sở vững chắc để tiến hành các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo trên bệnh nhân ung thư phổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

Tế bào ung thư phổi người dòng H460

Tế bào ung thư sau khi rửa đông được nuôi cấy trong chai 75cm² chứa môi trường nuôi cấy có bổ sung thêm 10% FBS và 1% Penicillin/Streptomycin, nuôi tế bào duy trì nhiệt độ ở

37°C và nồng độ CO₂ là 5%. Khi tế bào bám đáy chai nuôi, thay môi trường mới. Kiểm tra tế bào và thay môi trường 2 - 3 lần/ tuần. Khi tế bào phát triển đạt mật độ khoảng 80% diện tích đáy chai nuôi thì tiến hành tách tế bào để cấy chuyển sang chai nuôi mới. Sau thời gian nuôi cấy, lượng tế bào tăng sinh đủ lớn, tiến hành thu hoạch tế bào. Rửa tế bào 2 lần bằng PBS 1X và tách tế bào ra khỏi đáy chai bằng Trypsin-EDTA. Sau đó, trung hòa Trypsin-EDTA bằng môi trường nuôi cấy, ly tâm để loại bỏ môi trường nuôi cấy và thu tế bào, thêm đệm PBS để có nồng độ tế bào là 10⁷/ml.

Tế bào gamma delta T ($\gamma\delta T$)

Tế bào miễn dịch $\gamma\delta T$ được phân lập từ 10ml máu ngoại vi của bệnh nhân ung thư phổi, sau đó được hoạt hoá trong môi trường AIM-V có chứa 10% huyết thanh của bệnh nhân, có bổ sung cytokine IL-2 (600 IU/ml) và zoledronate (5mM). Khi tế bào ổn định đạt nồng độ cần thiết (70 - 80%) sẽ được chuyển sang môi trường nuôi cấy tăng sinh số lượng lớn. Tế bào thu được đạt nồng độ ít nhất 10⁷ tế bào/ml.

Chuột thiếu hụt miễn dịch NOD/SCID

24 chuột nude 6 - 8 tuần tuổi, trong lượng 20 ± 2 gam, khoẻ mạnh, không phân biệt giống, đảm bảo các chỉ tiêu sinh lý bình thường được nuôi trong phòng sạch, đảm bảo vô khuẩn, nhiệt độ, ánh sáng, nhịp ngày đêm theo tiêu chuẩn.

2. Phương pháp

Tạo khối ung thư phổi trên chuột thiếu hụt miễn dịch

Chuột NOD/SCID được cố định và tiêm 100µl dịch chứa 10⁶ tế bào ung thư/chuột vào vị trí dưới da đùi phải. Quá trình thao tác được thực hiện trong điều kiện vô trùng. Nuôi chuột trong lồng có lỗ cấp và thoát khí qua màng lọc HEPA, nhiệt độ 26 ± 2°C, độ ẩm trung bình 60 ± 5%. Sau khi khối u bắt đầu phát triển, theo dõi trọng lượng cơ thể hàng tuần và kích thước u 2 ngày/lần bằng thước NSK. Khoảng 10 ngày

sau tiêm, kích thước khối u phát triển đạt 50 - 70 mm³, 24 chuột mang khối u chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm (6 con/nhóm).

Phương pháp điều trị ung thư phổi người trên chuột thiếu hụt miễn dịch

Nhóm chứng: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin người với thể tích 0,25 ml/10g thể trọng, đường tĩnh mạch đuôi, 1 lần/tuần x 3 tuần.

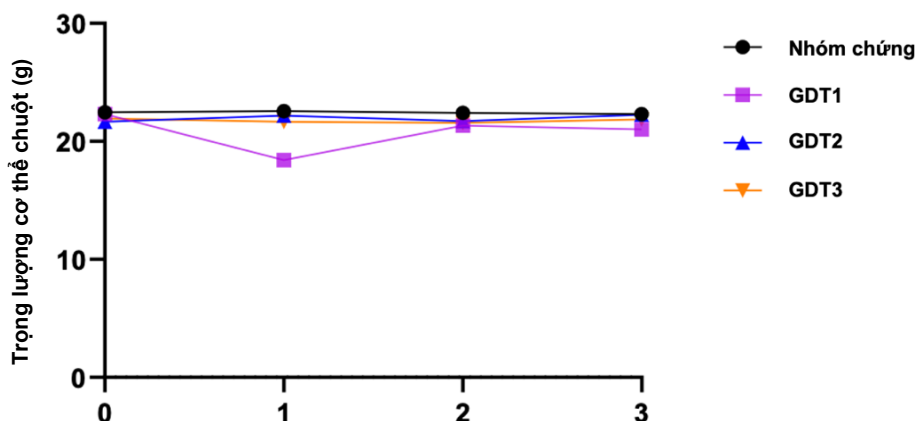
Nhóm GDT1: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào γδT trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25ml chứa 10⁶ tế bào/10g thể trọng 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.

Nhóm GDT2: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào γδT trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25ml chứa 5x10⁶ tế bào/10g thể trọng, 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.

Nhóm GDT3: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào γδT trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25ml chứa 10⁷ tế bào/10g thể trọng, 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.

III. KẾT QUẢ

1. Trọng lượng cơ thể chuột khi điều trị bằng tế bào γδT



Biểu đồ 1. Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột khi điều trị bằng tế bào γδT

Thời gian điều trị cho 4 nhóm là 3 tuần.

Phương pháp đánh giá thể tích khối u

Dùng thước kẹp NSK đo kích thước khối u 2 lần/tuần. Tổng số lần đo là 9 lần/nhóm trong 3 tuần.

Công thức tính thể tích khối u:

$$V = D \times R^2 \times 0,5$$

Trong đó:

V: thể tích khối u (mm³).

D: chiều dài khối u (mm).

R: chiều rộng khối u (mm).

Đánh giá trọng lượng cơ thể chuột (tính bằng gam, cân 1 lần/tuần trong 3 tuần), theo dõi thời gian sống của chuột (trong 30 ngày)

Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý trên Excel và phần mềm thống kê GraphPad Prism. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

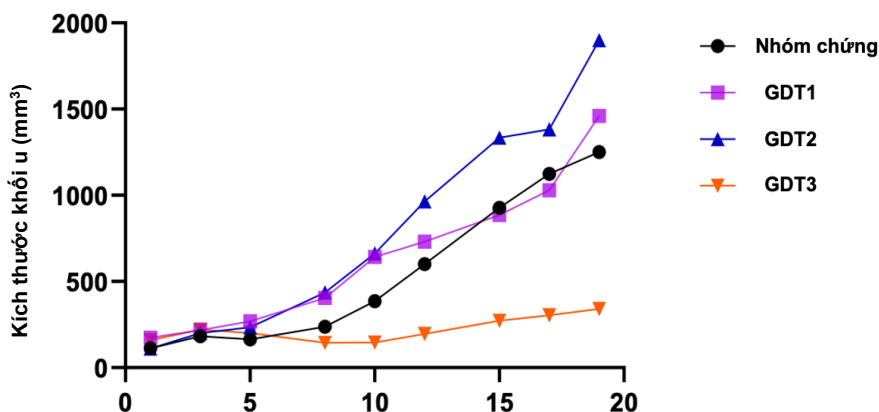
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là một phần của nghiên cứu lớn đã được thông qua Hội đồng đạo đức tại Trường Đại học Y Hà Nội, mã số 1818/HMUIRB, ngày 03/08/2018.

Trong 3 tuần điều trị khối u bằng tế bào γ DT, 24 con chuột trong 4 nhóm được cân 1 lần/tuần. So sánh trọng lượng chuột giữa các nhóm trong quá trình điều trị không thấy sự khác biệt giữa nhóm chứng và các nhóm điều trị bằng tế bào γ DT ($n = 6$ mỗi nhóm, $p =$

0,4496), ngoại trừ nhóm GDT1 có trọng lượng trung bình thấp hơn các nhóm khác ở tuần thứ nhất nhưng trọng lượng cũng không thay đổi trong quá trình điều trị.

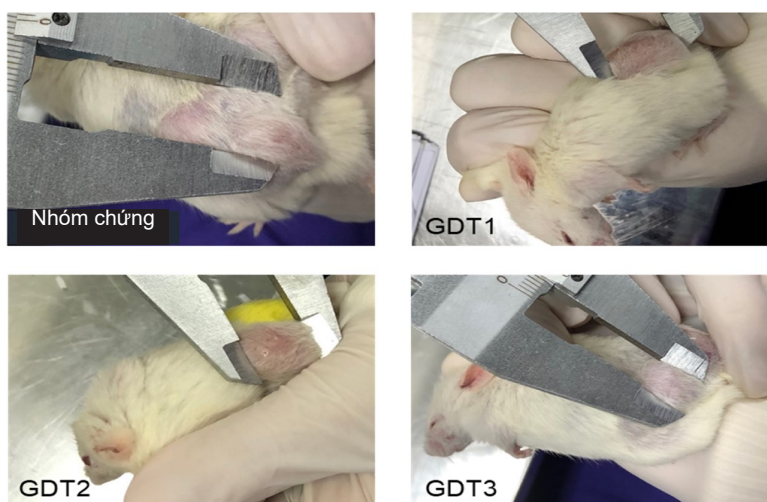
2. Kích thước khối u chuột khi điều trị bằng tế bào γ DT



Biểu đồ 2. Kích thước khối u chuột trong quá trình điều bằng tế bào γ DT

Trong suốt quá trình điều trị 21 ngày, kích thước khối u được đo bằng thước kẹp NSK 2 lần/tuần. So sánh kích thước khối u chuột giữa các nhóm trong quá trình điều trị không thấy sự khác biệt giữa nhóm chứng và các nhóm điều trị GDT1 và GDT2 ($n = 6$ mỗi nhóm, $p > 0,05$).

Tuy nhiên, nhóm GDT3 có thể tích khối u giảm so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê từ thời điểm ngày thứ 15 ($n = 6$ mỗi nhóm, $p = 0,05$). Kết quả này cho thấy điều trị bằng tế bào γ DT liều cao (GDT3) có tác dụng giảm kích thước khối u trên chuột.

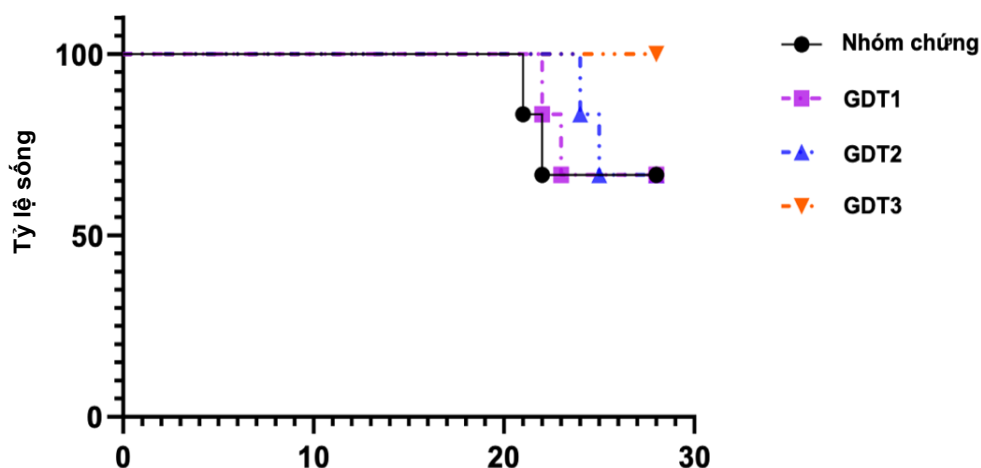


Hình 1. Hình ảnh đo kích thước khối u trên chuột nude khi điều trị bằng tế bào γ DT bằng thước kẹp NSK

Sau khoảng 10 ngày tiêm ghép tế bào ung thư phổi H460 vào chuột thiếu hụt miễn dịch, 100% con chuột có khối u phát triển rõ rệt. Tiến hành đo kích thước khối u (Hình 1) và khảo sát các chỉ tiêu theo dõi chuột. Ngày thứ 10 sau ghép tế bào tạo khối ung thư phổi, thể tích khối u đạt 50 - 70 mm³. Chuột được chia ngẫu

nhiên thành 4 nhóm (6 con/nhóm), trong đó có 1 nhóm chứng và 3 nhóm được điều trị bằng tế bào $\gamma\delta$ T theo nồng độ khác nhau. Thời gian điều trị là 3 tuần.

3. Thời gian sống của chuột khi điều trị bằng tế bào $\gamma\delta$ T



Biểu đồ 3. Thời gian sống của chuột khi điều trị bằng tế bào $\gamma\delta$ T

Thời gian sống của ba nhóm điều trị bằng tế bào $\gamma\delta$ T đều dài hơn so với nhóm chứng, đặc biệt là nhóm điều trị GDT3, tại thời điểm kết thúc thí nghiệm, tất cả chuột trong nhóm GDT3 đều còn sống, trong khi các nhóm khác đã chết 33%. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,4864$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 10 ngày tiêm tế bào ung thư phổi người dòng H460, tỷ lệ tạo khối u trên chuột thiếu hụt miễn dịch đạt 100%, không có chuột nào chết do lỗi kỹ thuật. Xu hướng sử dụng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân trong điều trị ung thư ngày được quan tâm nhiều hơn. Tuy nhiên, đối với tất cả các liệu pháp tế bào miễn dịch hiện đang được áp dụng, tế bào miễn dịch tự thân $\gamma\delta$ T có ưu điểm là có thể nhận ra các tế bào đích (tế bào ung thư hay

tế bào mang mầm bệnh) một cách độc lập với MHC (Major Histocompatibility Complex - Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu) và di chuyển đến vị trí của kháng nguyên, vì thế có thể áp dụng với các khối u đã di căn. Ngoài ra, tế bào $\gamma\delta$ T có vai trò điều hòa, kiểm soát và cân bằng miễn dịch đến những tác động gây rối loạn cấu trúc mô, cơ quan. Đáp ứng kiểm soát tác động lympho được khởi đầu bởi sự biểu hiện của nhiều dạng cấu trúc bề mặt của các phối tử được sinh ra từ những tác động này đối với các thụ thể TCR- $\gamma\delta$ hoặc NKG2D và ngay lập tức cung cấp nguồn cytokine, chemokine và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đáng kể đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.⁵ Ở người, có 2 phân lớp chính của tế bào $\gamma\delta$ T: phân lớp thứ nhất biểu hiện thụ thể bề mặt TCR-V γ 9 và -V δ 2, là thành phần tế bào $\gamma\delta$ T chính trong máu ngoại vi; phân lớp thứ hai biểu hiện thụ thể bề mặt TCR-V γ 9 và -V δ 1, tập trung

chủ yếu ở biểu mô, nơi mà tế bào này đóng vai trò là hàng rào tế bào đầu tiên bảo vệ chống lại sự nhiễm khuẩn và ác tính hoá tế bào. Tế bào $\gamma\delta T$ có thể trực tiếp tiêu diệt tế bào đích mà không cần sự tham gia của tế bào đuôi gai và thực hiện vai trò chức năng kép trong miễn dịch kháng u và chống nhiễm trùng. Tế bào $\gamma\delta T$ được hoạt hoá bởi pyrophosphat do các vi sinh vật và các tế bào chuyển dạng ác tính sản xuất. Điều quan trọng là sản xuất pyrophosphat nội sinh có thể được kích thích bởi amino biphosphonat chứa nitơ như zoledronat, được sử dụng là chất kích hoạt tế bào $\gamma\delta T$ trong quy trình nuôi cấy *in vitro*. Những ưu điểm như vậy cho phép tế bào $\gamma\delta T$ phản ứng nhanh chóng với tế bào ác tính và tế bào stress gây bệnh. Cụ thể là, tế bào $\gamma\delta T$ có thể sản xuất nhanh chóng IFN- γ trong vi môi trường khối u ngay sau khi tiếp xúc kháng nguyên và kể cả trong suốt quá trình tổn thương. Hơn nữa, tế bào $\gamma\delta T$ thể hiện nhiều loại thụ thể trên bề mặt như NKG2D, TRAIL, FASL, TNF- α , IFN- γ , Granzyme B, and perforin để khởi động cho quá trình gây độc tế bào chống lại ung thư.⁶⁻⁸

Trong nghiên cứu này, để đánh giá hiệu quả của tế bào diệt tự nhiên đối với ung thư phổi người *in vivo*, chúng tôi đã tạo khối ung thư bằng ghép tế bào H460 dưới da đuôi chuột nude, phù hợp cho đánh giá hiệu quả kháng ung thư của liệu pháp truyền tế bào miễn dịch $\gamma\delta T$ bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi chuột, cũng như để ứng dụng sau này là truyền khối tế bào miễn dịch tự thân $\gamma\delta T$ bằng đường truyền tĩnh mạch trên người. Kết quả cho thấy, việc truyền tế bào $\gamma\delta T$ làm khối u chậm phát triển từ ngày thứ 5 sau tiêm với nhóm GDT3 so với nhóm chứng và nhóm GDT1, GDT2 khối u vẫn tiếp tục tăng (Hình 2). Tuy nhiên, chỉ từ ngày thứ 10 thì sự khác biệt mới có ý nghĩa thống kê, cũng có thể cơ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn hạn chế. Khi theo dõi thời gian sống cho đến

khi kết thúc thí nghiệm, tất cả số chuột nude ở nhóm điều trị như GDT1, GDT2, GDT3 đều có thời gian sống dài hơn nhóm chứng, đặc biệt là GDT3 có tất cả số chuột còn sống tại thời điểm kết thúc thí nghiệm, trong khi các nhóm khác đã chết một phần ba số chuột nude. Chứng tỏ, thí nghiệm này gợi ý rằng khi tiêm tế bào $\gamma\delta T$ với liều cao (10^7 tế bào/10g thể trọng) có thể đạt hiệu quả kéo dài thời gian sống của chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư phổi người.

Đã có rất nhiều thử nghiệm tiền lâm sàng chứng minh tính hiệu quả chống khối u của tế bào $\gamma\delta T$. Nghiên cứu của Beck BH và cộng sự năm 2009 tiến hành thử nghiệm trên chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư vú. Các tế bào tiêm vào tĩnh mạch đuôi chuột được đánh dấu đồng vị phóng xạ đã cho thấy chúng có khả năng di chuyển tới vị trí khối u. Ngoài ra, thử nghiệm còn sử dụng kháng thể chống lại thụ thể của tế bào $\gamma\delta T$ (TCR) để xác định được rằng vị trí của tế bào $\gamma\delta T$ được chuyển vào khối u phụ thuộc vào TCR. Một kết luận quan trọng của thử nghiệm đó là tế bào $\gamma\delta T$ có hiệu quả trong việc chống lại ung thư vú và được động vật điều trị dung nạp tốt.⁹ Trong nghiên cứu của Dieter Kabelitz và cộng sự tiến hành năm 2004, sử dụng tế bào $\gamma\delta T$ từ người tình nguyện khoẻ mạnh được kích hoạt bằng aminobisphosphonate alendronate có bổ sung IL-2 để điều trị khối ung thư tuyến tụy trên chuột thiếu hụt miễn dịch. Kết quả cho thấy, chuột được điều trị với $\gamma\delta T$ có thời gian sống kéo dài đáng kể so với chuột không được điều trị từ 23 đến 48 ngày với $p < 0,05$. Liệu pháp miễn dịch dựa trên tế bào $\gamma\delta T$ khi được kích hoạt bằng aminobisphosphonate alendronate có bổ sung IL-2 trong *in vitro* đạt hiệu quả trên chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối u người.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêm 0,25ml dung dịch chứa 10^7 tế bào $\gamma\delta T$ /10g thể trọng chuột nude cho thấy có tác dụng giảm kích thước khối u và

kéo dài thời gian sống của động vật thí nghiệm. Tóm lại, tế bào γδT có thể xâm nhập vào khối u và loại bỏ tế bào khối u; do đó, sử dụng tế bào γδT thông qua liệu pháp miễn dịch là một chiến lược chống ung thư thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu và các bác sĩ lâm sàng. Khám phá vai trò tế bào γδT trong môi trường sinh lý và môi trường khối u phổi có thể cho phép phát triển các phương pháp để cải thiện khả năng tế bào γδT di chuyển và xâm nhập vào các mô khối u, do đó nâng cao hiệu quả khả năng miễn dịch chống ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, liệu pháp truyền tế bào miễn dịch γδT điều trị ung thư phổi dòng H460 trên chuột thiếu hụt miễn dịch có tác dụng giảm kích thước khối u và kéo dài thời gian sống của động vật thí nghiệm ở nhóm GDT3 (điều trị 10^7 tế bào/10g thể trọng).

VI. KIẾN NGHỊ

Hiệu quả của liệu pháp tế bào γδT cần được đánh giá thêm trong các thử nghiệm lâm sàng. Chứng minh hiệu quả của phương pháp này sẽ góp phần quan trọng trong điều trị ung thư phổi nói riêng và ung thư khác nói chung đặc biệt là đối với bệnh nhân giai đoạn muộn và kháng trị.

Lời cảm ơn

Kết quả nghiên cứu này thuộc đề tài cấp nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào miễn dịch tự thân gamma delta T (γδT) và diệt tự nhiên (NK) trong điều trị ung thư phổi” do Trường Đại học Y Hà Nội chủ trì, PGS.TS Trần Huy Thịnh làm chủ nhiệm đề tài. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

Nguyễn Thị Thuý Mậu được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup - Công ty CP và hỗ trợ bởi Chương trình học bổng thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn, mã số VINIF.2021.TS.070.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. WHO. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Accessed October 19, 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: Potential targets for immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):551-563. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70159-0.
5. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. γδ T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):467-478. doi: 10.1038/nri2781.
6. Xu Y, Xiang Z, Alnaggar M, et al. Allogeneic Vγ9Vδ2 T-cell immunotherapy exhibits promising clinical safety and prolongs the survival of patients with late-stage lung or liver cancer. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):427-439. doi: 10.1038/s41423-020-0515-7.
7. Wu YL, Ding YP, Tanaka Y, et al. γδ T cells and their potential for immunotherapy. *Int J Biol Sci*. 2014;10(2):119-135. doi: 10.7150/ijbs.7823.
8. Lo Presti E, Pizzolato G, Gulotta E, et al. Current Advances in γδ T Cell-Based Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. Accessed October 22, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01401>.

9. Beck BH, Kim HG, Kim H, et al. Adoptively transferred ex vivo expanded gammadelta-T cells mediate in vivo antitumor activity in preclinical mouse models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):135-144. doi: 10.1007/s10549-009-0527-6.

10. Kabelitz D, Wesch D, Pitters E, Zöller M. Characterization of tumor reactivity of human V gamma 9V delta 2 gamma delta T cells in vitro and in SCID mice in vivo. *J Immunol.* 2004;173(11):6767-6776. doi: 10.4049/jimmunol.173.11.6767.

Summary

ANTI-CANCER EFFECT OF GAMMA DELTA T CELLS IN AN IMMUNODEFICIENT MOUSE MODEL BEARING HUMAN LUNG CANCER

This study aims to evaluate the anti-cancer effect of gamma delta T ($\gamma\delta$ T) cells in an immunodeficient mouse model bearing human lung cancer (H460 lineage). Gamma delta T ($\gamma\delta$ T) cells were activated and proliferated in vitro until a concentration of at least 10^7 cells/ml was reached. Immune-deficient mice bearing human lung cancer were divided into 4 groups with 6 animals per group, including 1 control group and 3 treatment groups (GDT1, GDT2, GDT3). The three treatment groups were injected with 10^6 cells/10g, 5×10^6 cells/10g, and 10^7 cells/10g concentrations of $\gamma\delta$ T cells. After injection, at day 20, the GDT3 group with H460 human lung cancer had a smaller tumor volume, longer survival time, and lower death rate compared to the control group. The results suggest that $\gamma\delta$ T cells may be effective against human lung cancer in an immune-deficient mouse model of xenograft tumors.

Keywords: gama delta T cells, lung cancer, immunodeficient Mouse.