

QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN CĂN BẢN CỦA TẾ BÀO UNG THƯ

Cách đây gần 80 năm, nhà khoa học Otto Warburg quan sát thấy tế bào ung thư biểu hiện quá trình trao đổi chất khác với những tế bào trưởng thành bình thường. Nhiều thập niên sau, sự quan sát này được các thầy thuốc lâm sàng sử dụng để

Cách đây gần 80 năm, nhà khoa học Otto Warburg quan sát thấy tế bào ung thư biểu hiện quá trình trao đổi chất khác với những tế bào trưởng thành bình thường. Nhiều thập niên sau, sự quan sát này được các thầy thuốc lâm sàng sử dụng để hình dung rõ hơn các khối u nhờ vào công nghệ chụp ảnh positron PET (positron emission technology). Nhưng hiện nay người ta vẫn chưa biết làm cách nào các tế bào khối u đạt được quá trình trao đổi chất thay thế này và liệu tiến trình này có quan trọng đối với sự lớn mạnh của khối u hay không.

Hiện nay, hai bài viết trên ấn bản 13 tháng 03 của tờ Nature đã giúp trả lời những câu hỏi trên. Được tiến hành bởi các nhà khoa học tại Trung tâm y tế Beth Israel Deaconess (BIDMC) và Trường Y Harvard, công trình này phát hiện quá trình trao đổi chất - được biết như tác động Warburg, là cần thiết cho sự phát triển mạnh mẽ của khối u, đồng thời cũng xác định được dạng M2 của pyruvate kinase (PKM2), một loại enzyme liên quan đến trao đổi chất đường, cơ chế quan trọng đằng sau quá trình này. Khám phá trên có thể cung cấp mục tiêu mới cho các liệu pháp chữa ung thư trong tương lai.

Theo tác giả chính Tiến sĩ Lewis Cantley, Giám đốc của Trung tâm ung thư tại BIDMC và Giảng viên môn Sinh học hệ thống tại Trường Y Harvard "Bằng công trình này chúng tôi đã trả lời được câu hỏi căn bản liên quan đến khả năng phát triển và sinh sôi nhanh chóng của tế bào khối u."

Sự điều phối trao đổi chất trong các tế bào phát triển quá nhanh, ví dụ như những khối u hoặc các mô bào thai, khác với sự điều phối ở những tế bào trưởng thành bình thường. "Thông qua tác động Warburg, các tế bào ung thư sinh năng lượng bằng cách hấp thụ glu-cô ở tốc độ nhanh hơn những tế bào khác trong khi cùng lúc đó chúng sử dụng tỉ lệ nhỏ hơn chất đường glu-cô trong quá trình sản xuất năng lượng."

Nhà khoa học Otto Warburg (Ảnh: Nobelprize.org)

Điều này cho phép các tế bào ung thư có khả năng như những tế bào phôi thai, tăng trưởng với tốc độ cực nhanh. "Đặc tính chuyển hóa năng lượng độc đáo này của tế bào ung thư đã dẫn đến sự thành công của phương pháp chụp PET với vai trò là phương tiện phát hiện ung thư; vì các chất

glu-cô phóng xạ được tiêm vào cơ thể bệnh nhân trước khi kiểm tra chụp thường được các tế bào khối u đói glu-cô ưu ái tiêu thụ, và các vùng tiêu thụ glu-cô cao sẽ hiển thị rõ trên màn hình PET."

Sử dụng một màn phân tích protein trong máu để nhận diện chất phosphotyrosine mới kết hợp các protein, Cantley và các cộng sự lần đầu tiên đã xác định được PKM2 có thể kết hợp vào các chuỗi chứa phosphotyrosine. "Chúng tôi có thể quan sát được thấy, trái với các dạng pyruvate kinase trong phần lớn các mô trưởng thành bình thường, chỉ có PKM2 tìm thấy trong tế bào phôi thai tương tác với pyruvate kinase. Phát hiện này đặc biệt thú vị vì những báo cáo trước chứng tỏ rằng dạng M2 này là dạng pyruvate kinase được tất cả các tế bào ung thư tiêu thụ."

Để hiểu hết ý nghĩa của khám phá này, Cantley và các cộng sự kế tiếp sẽ tiến hành những thí nghiệm để đánh giá tầm quan trọng của PKM2 đối với tế bào ung thư. Lý giải rằng mô khối u biến chuyển biểu hiện pyruvate kinase từ một đồng vị M1 trưởng thành thành một đồng vị M2 phôi thai, họ tiến hành các phân tích immunoblotting và immunohistochemistry của rất nhiều các dòng ung thư, các mẫu ung thư ngực ung thư ruột kết, khẳng định rằng PKM2 là thể duy nhất của pyruvate kinase tìm thấy trong các tế bào ung thư.

Các nhà khoa học tắt biểu hiện của PKM2 trong các dòng ung thư người và cho thể M1 trưởng thành hoạt động. Việc chuyển đổi từ thể M2 bào thai sang đồng vị M1 trưởng thành dẫn đến suy giảm lactate và làm tăng sự tiêu thụ oxy – sự đảo ngược lại của tác động Warburg.

"Chúng tôi đủ sức chứng tỏ rằng chỉ có những tế bào có thể M2 của pyruvate kinase – và chuyển hóa glu-cô theo cách mà Otto Warburg miêu tả cách đây 80 năm – mới có khả năng tạo ra các khối u ở chuột." Thêm vào đó, các nhà khoa học minh họa được chính khả năng PKM2 tương tác với phosphotyrosine cho phép thể pyruvate kinase này thực hiện quá trình chuyển hóa glu-cô độc đáo quan sát được trong các tế bào ung thư, từ đó khiến các tế bào nảy sinh ra khối u trong cơ thể sống."

Những phát hiện này phù hợp với ý kiến cho rằng các tế bào khối u ưu tiên dùng glu-cô cho những mục đích khác hơn là sản xuất adenosine triphosphate (ATP), nguồn năng lượng của các tế bào bình thường. "Chúng tôi nghi ngờ rằng cơ chế này đã tiến hóa nhằm đảm bảo các mô phôi thai chỉ sử dụng glu-cô để tăng trưởng khi chúng được protein-tyrosine kinases thụ cảm yếu tố phát triển thích hợp kích hoạt. Thông qua việc tái hoạt động của PKM2, các tế bào ung thư đòi hỏi phải sử dụng glu-cô trong quá trình đồng hóa."

"Vì chúng tôi phát hiện thấy PKM2 ở tất cả các tế bào ung thư qua kiểm tra, vì loại này không có mặt ở phần lớn các mô trưởng thành bình thường, và vì nó đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành khối u, loại pyruvate kinase là một mục tiêu cho các biện pháp chữa ung thư."

Công trình này được tài trợ từ Viện Sức khỏe quốc gia và Quỹ nghiên cứu ung thư Damon Runyon.