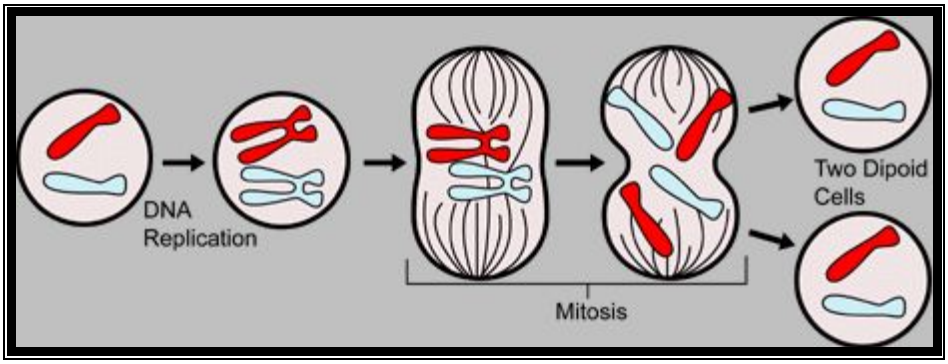
Chương 12

Rối loạn phát triển tổ chức

Phân chia tế bào là đặc tính cơ bản của cơ thể sinh vật sống. Tế bào sinh sản thông qua sự phân bào. Mọi sinh vật cao cấp đều do từ 2 nửa tế bào hợp thành: một nửa là tinh trùng và nửa kia là trứng, hợp thành một tế bào hoàn chỉnh. Trong cơ thể con người trưởng thành có chừng 1 tỷ tế bào. Sự phân chia theo hệ số 2: một tế bào thành hai, hai thành bốn .v.v. được gọi là chu kỳ tế bào, còn gọi là "chu kỳ nhân đôi" của tế bào và luôn luôn tuân theo những quy luật nhất định.

Mọi sinh vật đều được cấu tạo từ các tế bào, các tế bào họp thành các mô, các mô họp thành các cơ quan như tim, phổi, gan.v.v. Các cơ quan họp thành cơ thể. Vì vậy cơ quan nào cũng có thể rối loạn phát triển tổ chức và sinh vật nào cũng có thể có ung thư.



Hình 12.1: Sự phân chia tế bào

I. Chu kỳ tế bào và cơ chế sửa sai trong sao chép

1. Chu kỳ tế bào

Một chu kỳ sinh học tế bào tức là giai đoạn giữa hai lần phân chia gồm 4 pha: M, G_1, S, G_2. Chu kỳ phân chia kéo dài khoảng 16-24 giờ tuỳ theo mỗi loại tế bào.

M (mitosis): hoạt động phân chia tế bào hay nhân đôi tế bào

G1 (gap): Có sự tích luỹ vật chất nội bào và năng lượng, kết thúc ở điểm tới hạn R (restriction) vài giờ trước khi chuyển từ G1 sang S. Một khi tế bào đi qua được điểm R sẽ đi qua các pha khác để thực hiện được phân bào.

S (synthesis): giai đoạn tổng hợp DNA, lượng DNA tăng gấp đôi (từ 23 đôi thành 46 đôi)

G2: quy trình được hoàn tất và chuẩn bị sang pha sau

M (mitosis): mỗi cặp kép nhiễm sắc thể chia đôi, đi về 2 cực tạo thành 2 tế bào con y hệt tế bào mẹ.

Sau khi phân đôi 2 tế bào con có thể tiếp tục chu trình ấy hoặc đi vào thời kỳ nghỉ là G_0.

G_0: Các thời gian dừng của chu kỳ tế bào là để sửa chữa DNA cho tế bào sống sót và không tiến triển thành ung thư: sự ngừng chu kỳ tế bào ở G1/S tránh được sự tái sao của các DNA thương tổn, sự dừng ở G2/M tránh được sự ngưng tập của các nhiễm sắc thể bị thương tổn.

2. Cơ chế sửa sai trong chu kỳ tế bào.

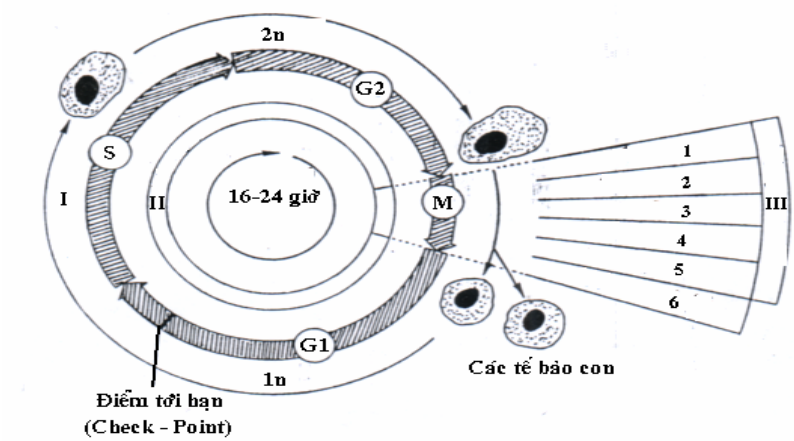
Ngay từ những năm 1960 Leland Hartwell đã phân lập được nhiều loại tế bào có đột biến gen ở một loại nấm men (Saccharomyces cerevisae). Bằng cách tái hợp chúng với nhau đã phát hiện ra sự kiểm soát phân chia tế bào nằm trên NST do hăng trăm gen khác nhau. tên gọi chung là gen CDC (cell division cycle genes) với chữ số theo sau cho từng thứ. Trong số các gen bày có hai loại quan trọng nhất là điểm khởi phát chu kỳ và những điểm quan trọng mà khi bị hư hỏng thì gián đoạn phân chia tế bào, gọi là điểm kiểm soát (check point)

2.1 Sửa sai trong sao chép

Thực nghiệm dùng các nucleotid, DNA polymerase để tổng hợp DNA thì nhận thấy sai sót xảy ra rất cao ($1x10^{-5}$) trong khi sao chép tự nhiên lại thấp hơn nhiều. DNA của E. coli có $3x10^6$ cặp bazơ như vậy thì mỗi lần sao chép phải có 30 sai sót xảy ra dẫn đến sự đột biến nhưng điều này không xảy ra như vậy trong tự nhiên. Nguyên nhân chính của sự chính xác này là hiện tượng sửa chữa DNA xảy ra ở mọi tế bào bình thường trong cơ thể sinh vật bậc cao.

Theo dõi tần số đột biến ở các quần thể lớn cho thấy tỷ lệ đột biến chỉ ở $1x10^{-9}$, như vậy ở người mỗi lần sao chép chỉ có 3 sai sót xảy ra cho mỗi DNA, như vậy kết luận cơ thể sinh vật đã có những cơ chế sửa sai tế bào.

Hàng chục loại enzym khác nhau đã tham gia vào quá trình sửa chữa các DNA tổn thương. Chúng nhận biết chọn lọc một bazơ bị thay đổi, loại bỏ nucleotid mang nó bằng cách cắt ra khỏi chuỗi DNA, sau đó thay bằng một nucleotid mang bazơ chính xác bổ sung và gắn DNA lại. Người ta cho rằng với cơ chế này cho phép sửa chữa 99,9% các sai sót.



I : Tổng hợp
II : Kỳ trung gian
III: Nguyên phân
1: Tiền kỳ trước
2: Kỳ trước
3: Kỳ giữa
4: Kỳ sau
5: Kỳ cuối
6: Sự phân chia bào tương

Hình 12.2: Chu kỳ tế bào

Mở đầu khi tế bào chuyển sang pha G1, Harwell phát hiện là nó sẽ bị ngăn lại khi thiếu chất dinh dưỡng hoặc chất chuyển hoá trung gian, có sự tham gia của gen RNA polymerase (primase) tạo ra đoạn mồi đầu tiên để cho DNA polymerase tiếp tục quá trình tái sao DNA cũng như loại bỏ mẩu mồi ấy. Khi tế bào qua khỏi điểm này (điểm khởi phát, điểm R: restriction) thì sẽ không quay trở lại được và phải đi tiếp sang pha S. Những rối loạn xảy ra ở các bước sau tế bào sẽ bị loại bỏ bằng cơ chế chết theo chương trình (apoptosis).

Các sự kiện của chu kỳ tế bào diễn tiến theo một trật tự nhất định, sự kiện trước phải được hoàn tất tốt đẹp thì sự kiện sau mới tiếp tục xảy ra. Các cơ chế kiểm soát nhờ hoạt động của những gen nằm ở những nơi gọi là điểm kiểm soát. Khi các điểm kiểm soát bị loại bỏ sẽ gây chết tế bào, sai lệch trong phân bố nhiễm sắc thể hay các phần tử tế bào hoặc tăng nhạy cảm với các yếu tố môi trường.

Sau này Harwell đã tìm ra được nhiều gen của điểm kiểm soát. Ví dụ như tế bào nấm có gen RAD53 khi bị chiếu tia thì sẽ gây ngừng ở G2 cho đến khi tổn thương được sửa chữa xong. Ở người có gen p53 trên nhiễm sắc thể 17 có vai trò điều hoà tương tự như RAD53. Khi gen này do đột biến không hoạt động được thì tế bào dù bị hư hại (đột biến hay thay đổi do yếu tố sinh ung thư) vẫn cứ thế mà tiếp tục phân chia thành những thế hệ tế bào con có rối loạn y hệt gọi là ác tính.

Năm 1970 nhờ các kỹ thuật gen và sinh học phân tử đã phát hiện ra

khi vượt qua điểm khởi động thì tế bào cần hoạt động của 2 gen cdc2+/cdc28+ để bắt đầu tái sao DNA. Các gen này mã cho một protein kinase p34 là yếu tố điều hoà chủ yếu của phức hợp. Sau này người ta mới phát hiện ra vai trò của cyclin với p34cdc2 protein kinase

Năm 1980 R. Timothy Hunt đã phát hiện ra phân tử cyclin đầu tiên trong quá trình phân bào của con nhím biển, ức chế sự tổng hợp các protein này thì các giai đoạn phân bào không thực hiện được. Protein này hình thành rồi phân huỷ ngay trong mỗi chu kỳ tế bào nên mới có tên là cyclin (cycle). Hiện nay, cyclin tạo thành một họ gồm nhiều protein gần giống nhau có đặc tính chung là liên kết với các dưới đơn vị protein kinase trong họ cdc để trở nên các phức hợp hoạt động, gọi là protein kinase phụ thuộc cyclin (cdk). Để cho 1 pha chu kỳ tế bào đi qua được 1pha khác thì cdk này phải kết hợp với 1 cyclin nhất định.

Ví dụ:

Cyclin B + cdk1: giúp tế bào đi từ G2 sang M

Cyclin E + cdk2: G1→S

Cyclin D + cdk4: G0 → G1

Các gãy đơn (single strand breaks) và gãy kép (double strand breaks) của DNA làm tăng tổng hợp p53, làm tế bào dừng lại ở pha G1do ức chế được phức hợp Cyclin E + cdk2 nên tế bào không đi vào pha S. Nếu thiếu p53, tế bào dễ phát triển thành ung thư.

2.2. Sửa sai khi không sao chép

Có khoảng 50 enzym chuyên rà soát, phát hiện và sửa các sai sót trên phân tử DNA.

3. Sự chết tế bào

Phân bào làm tăng số lượng tế bào với bộ gen giống nhau. Song song với sự phân chia tế bào còn có những cơ chế kiểm soát sự chết của tế bào theo chu kỳ phát triển. Có thể gặp trong một số quá trình sinh lý như thoái triển sinh lý phụ thuộc nội tiết tố, tế bào lympho T gây độc (Tc) làm chết tế bào đích....Ngoài ra, không kể đến những trường hợp chết tế bào do thoái hoá, hoại tử, sự teo ..v.v.

3.1 Chết theo chương trình của tế bào (apoptosis nghĩa đen là rơi khỏi)

Trên tiêu bản nhuộm hematoxylin eosin cho thấy có sự biến tính của protein, chromatin đậm đặc. Cuối cùng có hiện tượng vỡ nhân do DNA bị gãy, tế bào nhanh chóng co lại và tạo ra các chồi bào tương, đứt gãy thành các "thể apotosis" chứa chất hoà tan và cơ quan tử của tế bào; các thể này được thực bào sau đó. Cơ chế này vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng tuy nhiên

thường bắt đầu bằng các thương tổn DNA, đặc biệt là hiện tượng gãy DNA chuỗi kép, tăng giải phóng topoisomerase (có trong tế bào bình thường hoặc ác tính) có tác dụng tách đôi sợi DNA xoắn kép khi sao chép, sửa chữa các thương tổn DNA. Khi thiếu enzym này thì nhiễm sắc thể không phân ly và tế bào không phân bào được. Nhưng khi quá nhiều topoisomerase thì tế bào cũng sẽ chết theo chương trình khi có sự kết hợp giữa DNA chuỗi kép và topoisomerase II.

Tóm lại, ở sinh vật đa bào sự kiểm soát phân bào và chết theo chương trình được kiểm soát bằng nhiều cơ chế phức tạp. Khi cơ chế kiểm soát này bị hỏng thì dẫn đến nguyên phân không giới hạn và tế bào hầu như không biệt hoá, xảy ra ở ung thư.

3.2 Sự kiểm soát di truyền đối với apoptosis

Bộ gen tuyến trùng Caenorhabditis elegans có 1031 gen, trong đó có 131 gen có phân định sẵn là chết theo chương trình. Có 14 gen khác nhau tham gia vào kiểm soát di truyền đối với apotosis.

Nếu có sự đột biến làm bất hoạt các gen ức chế sinh ung thư (ced -3 và ced -4) thì các tế bào trên sống sót tuy nhiên nếu đột biến gen kích thích sinh ung thư (ced -9) làm cho một số tế bào bình thường sống sót nay bị chết. Nghiên cứu cấu trúc chức năng của một protein của gen ced-9 thì thấy giống như sản phẩm của một proto-oncogen có tên là bcl-2. Ngoài ra p53 là sản phẩm của gen ức chế ung thư, là chất hoạt hoá một trong những con đường dẫn đến apoptosis và làm giảm protein bcl-2.

3.3. Apoptosis và bệnh lý khác

Sự chết theo chương trình của tế bào giữ vai trò cơ bản trong nhiều bệnh: điều hoà trực tiếp sự phát triển của khối u, góp phần ngăn chận hay làm chậm đi sự phát triển của bệnh AIDS. Nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của apoptosis trong tuổi thọ, bệnh Alzheimer,.vv. Tuy được phát hiện không lâu nhưng apoptosis đã thu hút những nghiên cứu về điều trị ung thư và những bệnh lý khác.

4. Ung thư

4.1 Khái niệm về ung thư

Ung thư là sự tăng sinh tế bào vô hạn, bất chấp sự kiểm soát bình thường, có khả năng xâm chiếm các tổ chức chung quanh và di căn đi nơi khác.

Ngày nay người ta đã biết bản chất ung thư liên quan liên quan đến các biến đổi di truyền trên DNA làm sai hỏng tiến trình tăng sinh tế bào bình thường. Nguyên nhân do đột biến của các gen sinh ung thư (oncogene) hay gen ức chế sinh ung thư (tumor suppressor gene). Xác

định được sự thay đổi đột biến đó để chẩn đoán sớm ung thư, mặt khác người ta có thể dùng các biện pháp gen để điều trị ung thư (genotherapy)

4.2 Các yếu tố gây ung thư và cơ chế tác dụng

4.2.1 Yếu tố lý học

- Bức xạ mặt trời (không ion hoá): tia tử ngoại mặt trời có thể gây ung thư da, các u hắc tố (melanoma). Tính nhạy cảm với ánh sáng mặt trời liên quan nghịch với sắc tố da vì melanin có tác dụng lọc bức xạ tử ngoại có hiệu quả.

- Bức xạ ion hoá: có thể gây ung thư da và ung thư máu. Những vùng có hàm lượng phóng xạ cao trong không khí (tại Hiroshima và Nagasaki ở Nhật Bản) có tỷ lệ ung thư dòng tế bào tuỷ cấp tính cao do nhiễm xạ từ khi trong bụng mẹ cũng như người hành nghề quang tuyến, tiếp xúc với chất phóng xạ, điều trị với tia xạ, I^{131} hay P^{32}.v.v. Ngược lại, chuột bị chiếu tia xạ toàn thân hay bị u lympho và ung thư máu thể lympho.

4.2.2 Yếu tố hoá học

Các yếu tố hoá học gây ung thư ngày càng phát hiện nhiều (hơn 50.000 hoá chất đã được sử dụng trong công nghiệp và mỗi năm có thêm 1.000 chất mới). Chúng có thể là hợp chất vô cơ (arsen, crom, nickel.v.v.) hoặc hữu cơ hydrocarbua đa vòng, axit amin thơm, nitrosamin, thuốc nhuộm, hydrazin, các chất gây alkyl hoá, một số chất kháng sinh, một số chất có trong thiên nhiên như aflatoxin và ngay cả một vài nội tiết steroid tổng hợp. Cơ chế tác dụng của hoá chất gây ung thư có thể chia làm hai nhóm:

- Tác dụng trực tiếp ở dạng chúng được đưa vào cơ thể:

+ Các hợp chất có nhân alkyl

+ Các hợp chất có arsenic .

+ Chromate và amiant dùng trong công nghệ khai khoáng

- Tác dụng gián tiếp qua chuyển hoá (tiền thân chất gây ung thư): sau khi đưa vào cơ thể thì sẽ được các enzym hay vi khuẩn đường ruột biến đổi trở thành chất gây ung thư.

+ Polynuclear acromatic hydrocarbone: gặp rất nhiều trong môi trường và trong đời sống:Trong khói bếp, khói thuốc lá, bồ hóng, nhựa đường, hắc ín, khói động cơ nổ thải ra.v.v. Còn gặp trong sản phẩm kỹ nghệ hoá học tổng hợp, chưng cất dầu hoả.v.v.

+ Acromatic amines: Sử dụng nhiều trong công nghệ hoá chất như 2-naph-thylamine, 4-nitro biphenyl, benzydine. Tần suất và cơ quan bị ung

thư bởi một hoá chất nhất định thường có tính đặc hiệu loài, chủng tộc và phản ảnh yếu tố di truyền.

+ Hợp chất có nhân azote: thuốc nhuộm như orthoaminozotoluene (màu đỏ), 4-dimethylaminobenzene (màu vàng) có thể gây ung thư phủ tạng ở thợ nhuộm.

+ Các nitrosamine, triazene: có nhiều trong thức ăn (rau, thịt, cá, nước chấm) với hàm lượng cao ở thức ăn khô, thức ăn để lâu ngày, thức ăn tổng hợp. Quá trình chuyển hoá như sau:

NO_3 - vi khuẩn/ enzym (NO_2

NO_2 + R-CH2NH-R(R-CH2N (NO)-R (alkylnitrosamine: chất gây ung thư)

Phản ứng này xảy ra trong dạ dày, từ các nitrate có sẵn trong thức ăn dưới tác dụng của vi khuẩn và men, chuyển hoá thành nitrite, sau đó gắn với gốc R để trở thành alkylnitrosamine có khả năng gây ung thư.

+ Các hợp chất có sẵn trong thiên nhiên: aflatoxin trong nấm mốc của đậu phụng (lạc) và một số loại ngũ cốc khác. Chất pyrrolyzidine có trong một số cây dùng thay chè ở một số bộ tộc Châu Phi có tác dụng chữa bệnh nhưng có thể gây ung thư gan với liều nhỏ dùng lâu ngày. Ngoài ra Safrol trong hương liệu, chất cyclamate trong gia vị có thể gây ung thư gan, bàng quang , dạ dày.v.v.

4.2.3.Vai trò của vi rút

Sự khác biệt lớn nhất giữa vi rút gây ung thư và vi rút gây bệnh nhiễm khuẩn đơn thuần là vi rút gây nhiễm khuẩn khi phân bào và phát triển trong tế bào chủ sẽ phá huỷ tế bào mà chúng ký sinh trong khi vi rút gây ung thư thì vừa dung giải (ít hơn) vừa gây chuyển biến ác tính trong tế bào. Điều này đã được chứng minh ở thực nghiệm và lâm sàng.

Một số vi rút liên quan đến ung thư ở người:

- Vi rút DNA: + họ Apovavirus (papillomavirus),
  + họ Hepadnavirus (hepatitis B virus)
  + họ Herpesvirus (Epstein – Barr virus)
- Vi rút RNA: + Retrovirus (HIV-1, HIV-2)

4.3. Các yếu tố liên quan sự xuất hiện ung thư .

4.3.1 Di truyền

Các loại vật khác nhau về tính thụ cảm với hoá chất gây ung thư. Khó xác định ảnh hưởng di truyền trong ung thư người vì khó tách biệt các yếu tố kinh tế, xã hội, môi trường. Tuy nhiên sự xuất hiện của nhiễm

sắc thể Philadelphia trong bệnh bạch cầu tuỷ mãn tính, ung thư xuất hiện ở trẻ sinh đôi là nét đặc thù của ung thư gia đình.

Ngoài ra, ung thư liên quan với chủng tộc như u lympho Burkitt gặp tỷ lệ cao ở người Uganda trong khi ung thư vòm mũi họng thì tỷ lệ cao ở người Trung quốc, dù đã di cư sang Mỹ lâu năm so với dân địa phương. Đặc biệt, tỷ lệ nhiễm vi rút Epstein – Barr của các cư dân trên thế giới là như nhau 95-97%.

4.3.2 Tuổi, giới

Sự phát triển ung thư của một số tổ chức và cơ quan phụ thuộc vào giới, tuổi. Một số ung thư hay xuất hiện ở nam do liên quan nghề nghiệp hay hút thuốc. Nội tiết có thể giữ vai trò hoá chất gây ung thư nội sinh (cấu trúc nội tiết sinh dục giống cấu trúc benzopyrene, cholesterol.v.v.).

Tuổi càng cao thì tần số biến dị càng tăng ($>10^{-5}$), đáp ứng miễn dịch giảm thì càng tăng khả năng bị ung thư. Trong thực nghiệm thì tổ chức đích ở những động vật non thì nhạy cảm với yếu tố gây ung thư hơn là già.

4.3.3. Dinh dưỡng

Chuột cho ăn đói về lượng nhưng không thiếu chất thì tỷ lệ ung thư thực nghiệm thấp do hạn chế năng lượng; tế bào sẽ không phân bào đầy đủ dù đã bị biến đổi ác tính.

Hàm lượng chất béo cao trong chế độ ăn của người Châu Âu so với người Châu Á có thể ảnh hưởng đến nội tiết tố steroid; do đó phụ nữ Châu Âu dễ bị ung thư vú hơn phụ nữ Châu Á hoặc do chế độ ăn ít chất xơ đã làm cho tỷ lệ ung thư đại tràng tăng ở người Châu Âu.

4.3.4. Môi trường

Môi trường sinh sống (độ ẩm, ô nhiễm, khí hậu.v.v.) cùng với các điều kiện sinh sống và dinh dưỡng đều là những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh ung thư. Ví dụ: ung thư vòm mũi họng tỷ lệ cao ở Châu Á nhất là những vùng chài lưới ở biển hay ăn cá tôm khô, ung thư tuyến giáp thường gặp ở Thuỵ Sĩ, ung thư phế quản phổi cao ở các nước có nhiều người nghiện thuốc lá.v.v. Làm trong sạch môi trường, thay đổi những điều kiện sống, thói quen bất lợi góp phần lớn trong việc phòng chống sự phát triển ung thư trong cộng đồng.

4.3.5. Yếu tố nội tiết

Có hai loại ung thư chịu ảnh hưởng rõ của nội tiết: ung thư tiền liệt tuyến không phát triển sau khi cắt bỏ tinh hoàn hay tiêm oestrogen. Trong thực nghiệm người ta có thể gây u buồng trứng, u tinh hoàn và tử cung ở

chuột bằng tiêm oestrogen hay kích tố sinh dục. Ung thư vú không cắt bỏ khối u được thì cắt bỏ buồng trứng và tiêm androgen.

4.3.6. Yếu tố miễn dịch

Những tế bào ác tính mang kháng nguyên ung thư kích thích hệ thống đáp ứng miễn dịch chống lại chúng. Tuy nhiên, nếu hệ thống miễn dịch chống ung thư suy giảm như ở tuổi già sẽ làm ung thư dễ xuất hiện. Tỷ lệ một số loại ung thư tăng cao ở người suy giảm miễn dịch. Kích thích bộ máy miễn dịch để tự chống trả lại bệnh ung thư là một hướng mới có nhiều hứa hẹn trong tương lai gần.

5. Các giả thuyết chính trong cơ chế bệnh sinh ung thư

Có hai khả năng dẫn đến ung thư:

- Đột biến cấu trúc làm gen sinh ung thư trở nên siêu hoạt: alen biến đổi được gọi là oncogen (gen sinh ung thư); còn alen bình thường gọi là proto-oncogen (gen tiền sinh ung thư).
- Đột biến cấu trúc làm gen kềm hãm bị bất hoạt: gen kềm hãm còn được gọi là gen ức chế sinh ung thư.

Gần đây một số tác giả còn chứng minh có sự biến đổi ngoài gen (epigenetic change). ví dụ sự methyl hoá quá mức các đảo CpG trong promoter ở gen p53 cũng làm thuận lợi cho ung thư phát triển).

5.1 Thuyết vi rút sinh ung thư .

Thuyết vi rút sinh ung thư bắt nguồn từ những công trình nghiên cứu về vi rút của Kellermann và Bang, Rous.v.v. Đa số vi rút sinh ung thư trên thực nghiệm đều thuộc loại vi rút RNA , các RNA này rất giống RNA của tế bào chủ. Todaro và Huebner phát hiện bộ gen vi rút RNA nằm trong nhân tế bào chủ và khi hoạt động sẽ như một vi rút thực sự sẽ làm tổn thương sự tổng hợp DNA của tế bào và kết hợp RNA của vi rút với acid nhân của tế bào chủ hình thành acid nhân mới, một bộ gen mới có khả năng tăng sinh vô hạn cơ thể không kiểm soát được tạo nên những tế bào ác tính. Một số ung thư có bằng chứng của vi rút trên người. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy sự kiểm soát của miễn dịch có vai trò trực tiếp với vi rút hơn là kháng nguyên ung thư. Những chuột không có tuyến ức hoặc sử dụng huyết thanh kháng tế bào lympho không phải luôn luôn phát triển u, trong khi tỷ lệ ung thư rất cao khi sử dụng chuột nhiễm DNA của vi rút polyoma. Đáp ứng miễn dịch trong phần lớn khối u ít hiệu quả.

Một vài loại u ở người đã biết rõ vai trò của vi rút như ung thư cổ tử cung, ung thư gan có thể gây ra nhiều tử vong trên thế giới. Kháng nguyên vi rút trên bề mặt tế bào có lẽ là các đích của hệ thống miễn dịch nhưng đã thể hiện rõ bằng chứng của sự thay đổi của di truyền (đột biến, khuếch đại

gen, mất đoạn gen, chuyển đoạn gen). Một số kháng nguyên của tế bào ung thư nói chung không có trên tổ chức bình thường (TATAs- Tumor Associated Transplantation Antigens), một số khác có thể có ở người bình thường nhưng đặc hiệu khối u trên từng cá thể (TSTAs-Tumor Specific Transplantation Antigens), vi dụ kháng nguyên CD10 trên tế bào tiền B.

5.2. Thuyết đột biến gen do các yếu tố vật lý, hoá học

Sự biến đổi này bao gồm:

– Biến đổi số lượng và cấu trúc của nhiễm sắc thể

– Biến đổi gen do thay đổi cấu trúc DNA tạo những gen đột biến

Cơ chế gây đột biến của một số nguyên nhân: đột biến có thể xảy ra do tác động của các tác nhân trong môi trường sống và đột biến tự nhiên xảy ra trong quá trình tế bào nhân đôi. Ở người xảy ra với tần số thấp, nhưng có thể tăng khi có nhiều yếu tố nội và ngoại sinh can thiệp.

– Tác dụng tia phóng xạ ion hoá (tiaX): Khi chiếu tia X vào tổ chức, tần số đột biến tăng dến 150 lần, gây nên đột biến DNA, rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể. Cơ chế do tia X có thể tách các electron ra khỏi nguyên tử do đó thay đổi điện tích và dẫn đến sự thay đổi cấu trúc của DNA do các phản ứng hoá học xảy ra

– Các tia xạ không ion hoá : không làm thay đổi điện tích của các nguyên tử nhưng có thể làm cho các electron nhảy từ vòng này sang vòng khác và dẫn đến sự thay đổi những cặp bazơ cạnh nhau. Ví dụ tia tử ngoại làm cho các bazơ pyrimidine liên kết cộng hoá trị (thymine và cytosine) làm thành cặp pyrimidine, sẽ không bắt cặp chính xác với bazơ purin trong quá trình nhân đôi DNA.

– Hoá chất: nhiều loại hoá chất gây đột biến trên cả gen và nhiễm sắc thể trực tiếp và gián tiếp (acrydine có thể tự cài vào các bazơ làm méo cấu trúc xoắn kép của DNA và gây đột biến DNA

+ Hoá chất tác động lên acid nhân tạo nên những nhiễm sắc thể kém bền vững, tạo nên gen đột biến tức thì hoặc vài thế hệ sau mới xuất hiện

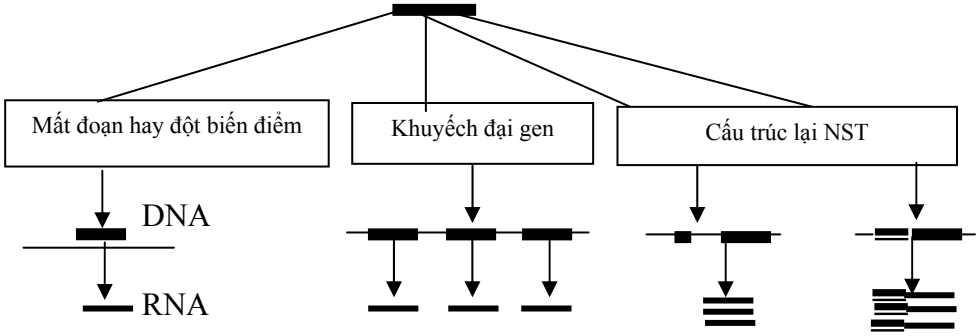
+Hoá chất tác động thông qua ức chế enzym catalase có khả năng ngăn cản hoặc hạn chế đột biến gen.

5.3. Các oncogen và proto - oncogen

5.3.1 Proto- oncogen: là các gen mà bình thường có vai trò kiểm soát sự sinh sản tế bào và sự biệt hoá của tế bào. Như vậy, sản phẩm của proto-oncogen điều hoà sự sinh trưởng và phân chia bình thường của tế bào. Các protein đó làm lành vết thương, kích thích sự sinh trưởng các mô và các cơ quan ở giai đoạn bào thai và khi trưởng thành thì có thể không làm việc

nữa. Trên thực tế các proto - oncogen hầu như liên quan đến tất cả các phân tử tham gia vào hệ thống tín hiệu tế bào như các protein tiết, thụ thể xuyên màng, gen điều hoà.v.v.

5.3.2. Oncogen: proto-oncogen được hoạt hoá thành oncogen bởi những con đường khác nhau như cài thêm các promotor, các enhancer, chuyển vị nhiễm sắc thể, khuếch đại gen, đột biến điểm.



Protein siêu hoạt tạo ra với số lượng bình thường .

Protein bình thường được siêu sản xuất .

Các đoạn thúc đẩy kế làm protein bình thường siêu sản xuất

Protein kết hợp siêu sản xuất . hoặc siêu hoạt

Hình 12.3: Cách biến đổi proto - oncogen thành oncogen

Bảng 12.1: Sự liên quan giữa proto-oncogen và oncogen ở một số ung thư.

Proto - oncogen	Oncogen	Ung thư do vi rut gây ra
Protein kinase	abl	Ung thư máu tế bào tiền B
Protein kinase	erl -B	Ung thư hồng cầu, u tế bào sợi
Protein kinase	src	Sarcoma

5.3.3. Cơ chế hoạt động của oncogen

– Hoạt động như các sản phẩm chuyển hoá nội bào tham gia vào sự kiểm soát sinh trưởng. Ví dụ protein src hoạt động như tyrosin kinase, protein ras như là chất kích hoạt adenyl cyclase. Các sản phẩm này đều ảnh hưởng đến quá trình kiểm soát phân chia tế bào liên quan quá trình phosphoryl hoá những protein tham gia (phosphoryl hoá cdk1 ở gốc Thr 161.

- Bắt chước hoạt động của các yếu tố sinh trưởng (grow factors): Erythropoietin, IL-1, IL-2, EGF.v.v.
- Bắt chước hoạt động của các thụ thể với yếu tố sinh trưởng nào đó.

Ngày nay người ta đã chứng minh được các yếu tố sinh trưởng và các oncogen có tác dụng hổ tương trong một số con đường

5.4. Các gen ức chế ung thư

5.4.1. Khái niệm: gen ức chế sinh ung thư là gen điều hoà sự phân chia tế bào bằng cách làm chậm sự phân bào, sửa chữa các sai sót của DNA, lệnh cho tế bào chết đi (apoptosis). Khi gen này bị đột biến (đột biến mắc phải) hay không có (di truyền) thì tế bào có thể tăng sinh không kiểm soát được, từ đó đưa đến ung thư. Sự phát hiện ra nó giúp hiểu biết các cơ chế phân tử sự biến chuyển ác tính của tế bào. Ngoài ra, có thể gen p53 bị khoá do methyl hoá quá mức ở promoter, cũng làm thuận lợi cho ung thư phát triển.

Hiện nay, người ta xác định khoảng 30 gen ức chế sinh ung thư, trong đó có BCRA1, BCRA2, p53.v.v. Gen p53 mã cho protein 53.

5.4.2. Gen p53

Gen p53 nằm trên nhiễm sắc thể 17, sản phẩm của gen có TLPT là 53kDa, p53 liên kết với những protein khác nhau của vi rút hình thành phức hợp không hoạt động, do đó vi rút có thể ức chế p53 để sinh ung thư. p53 liên kết với những đoạn đặc hiệu trong ds DNA : (1) làm cho DNA bị gãy trong quá trình phát triển và phân chia tế bào (2) ngăn cản sự khuếch đại không có quy tắc (3) ngăn cản biến dị DNA (4) đưa tế bào vào sự phá huỷ đã được chương trình hoá. Sự chết đã được chương trình hoá (apoptosis xảy ra bình thường ở bào thai, phát triển, cả khi trưởng thành. Sự hư hỏng apoptosis có thể làm cho tế bào sống sót không thích hợp và phát triển thành tế bào ung thư, ức chế sự chết tế bào này bởi các nguyên nhân làm đột biến gen p53 có thể dẫn đến ung thư. Ngoài ra, p53 có thể tổng hợp ra p21 là một protein làm ức chế protein kinase phụ thuộc cyclin (cdk). Do đó làm cho tế bào không qua được điểm kiểm soát trong chu kỳ phân chia tế bào

Những đột biến p53 dễ gặp trong một số ung thư người như ung thư đại tràng (70%), ung thư vú 40%), ung thư phổi 50%)

5.4.3. Gen nhận biết các DNA bị tổn thương và gen sửa chữa DNA tổn thương

Khi các gen này bị mất chức năng hay đột biến cũng gây ung thư, nghĩa là trong điều kiện hoạt động bình thường các gen này có vai trò ức chế ung thư phát triển thông qua các sản phẩm của chúng là các enzym hoặc các protein hoạt tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An (1997), J. C. Homberg. Miễn dịch học. Nhà xuất bản Y học. 1997.
2. Vũ Triệu An (2001), Giải thưởng Nobel 2001 về sinh y học, Tạp chí Nghiên cứu Y học, Vol 16. số 3, tháng 12, 2001, tr. 41-44
3. Đái Duy Ban (2005), " Gen trong ung thư và một số nghiên cứu chẩn đoán gen". Tài liệu lưu hành Hội nghị Sinh hoá Miền trung lần thư hai.
4. Huỳnh Đình Chiến. Miễn dịch học lâm sàng. Nhà xuất bản Giáo dục. 1998
5. Phạm Thành Hổ (2000). Di truyền học. Nhà xuất bản Giáo dục.
6. Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Đình Hường, Đặng Đức Trạch, Lê Thế Trung. Miễn dịch học. University Press of Amsterdam, 1974
7. Phan thị Phi Phi (1987). Miễn dịch học ung thư. Nhà xuất bản Y học.
8. Phan thị Phi Phi (2002). Sinh lý bệnh rối loạn phát triển tổ chức Sinh lý bệnh. Nhà xuất bản Y học.
9. Trịnh văn Quang (2002). Bách khoa thư Ung thư học. Nhà Xuất bản Y học
10. John Bradley, James Mc Cluskey. Clinical immunology. Oxford University Press. 1997.
11. David Freifelder. Essential Molecular Biolology. Jones and Barlett Publishers.1985
12. Ganong W. Review of medical physiology, Appeleton and Lange, 1993
13. Guyton A. C. Hall J. E, Textbook of medical physiology, W. B. Saunder company, 1996
14. Harrison's principles of internal medicine. (1996). Volume 2 . Nhà xuất bản Graw
15. J. Kaplan, D. Delpech. Biologie moleculaire et medecine. 1998.
16. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. Immunology. Gower Medical Publishing. 1989, 1998.
17. J Tienne (1997). Biochimie génétique. Biologie moléculaire.. Nhà xuất bản Masson.