

SESSION A

ĐỔI MỚI SÁNG TẠO VÀ LIỆU PHÁP TẾ BÀO MIỄN DỊCH

HIỆN TRẠNG ĐỔI MỚI SÁNG TẠO VÀ ỨNG DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO MIỄN DỊCH

PGS. TS. PHẠM VĂN PHÚC

Viện trưởng Viện Tế bào gốc, Trường ĐH KHTN, ĐHQG-HCM



Hiện trạng đổi mới sáng tạo và ứng dụng liệu pháp tế bào miễn dịch

PGS.TS. PHẠM VĂN PHÚC

Viện Tế bào gốc

Trường Đại học Khoa học tự nhiên, ĐHQG Tp.HCM

Email: phucpham@sci.edu.vn

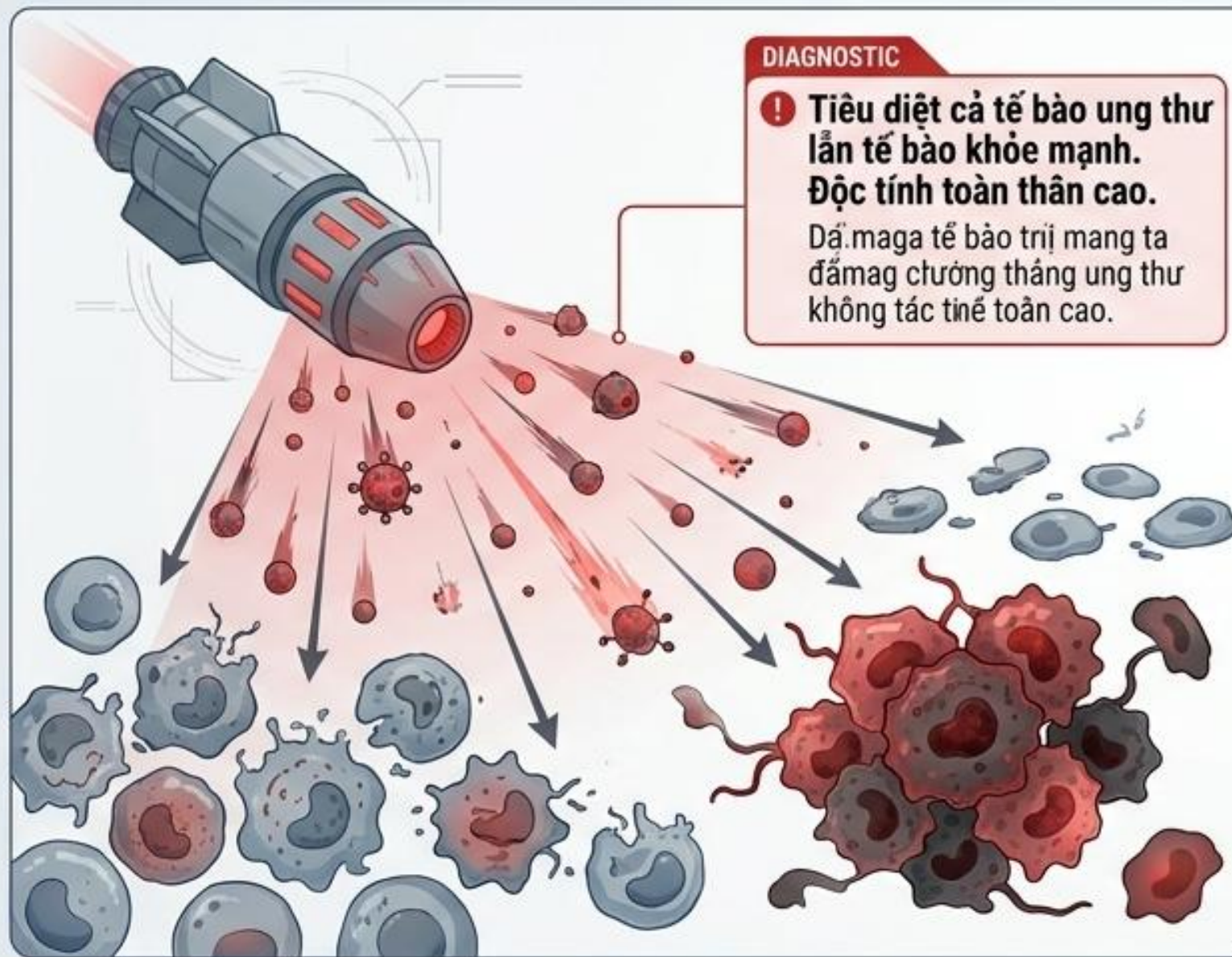
Sự chuyển dịch Kỷ nguyên: Từ Hóa trị diện rộng đến Vũ khí Sinh học Chính xác

Liệu pháp tế bào nuôi cấy (ACT) đại diện cho cuộc cách mạng cá thể hóa.
Thay vì rải thảm độc chất, chúng ta tái lập trình chính hệ miễn dịch để săn lùng khối u.

Quá khứ: Hóa / Xạ trị

DIAGNOSTIC

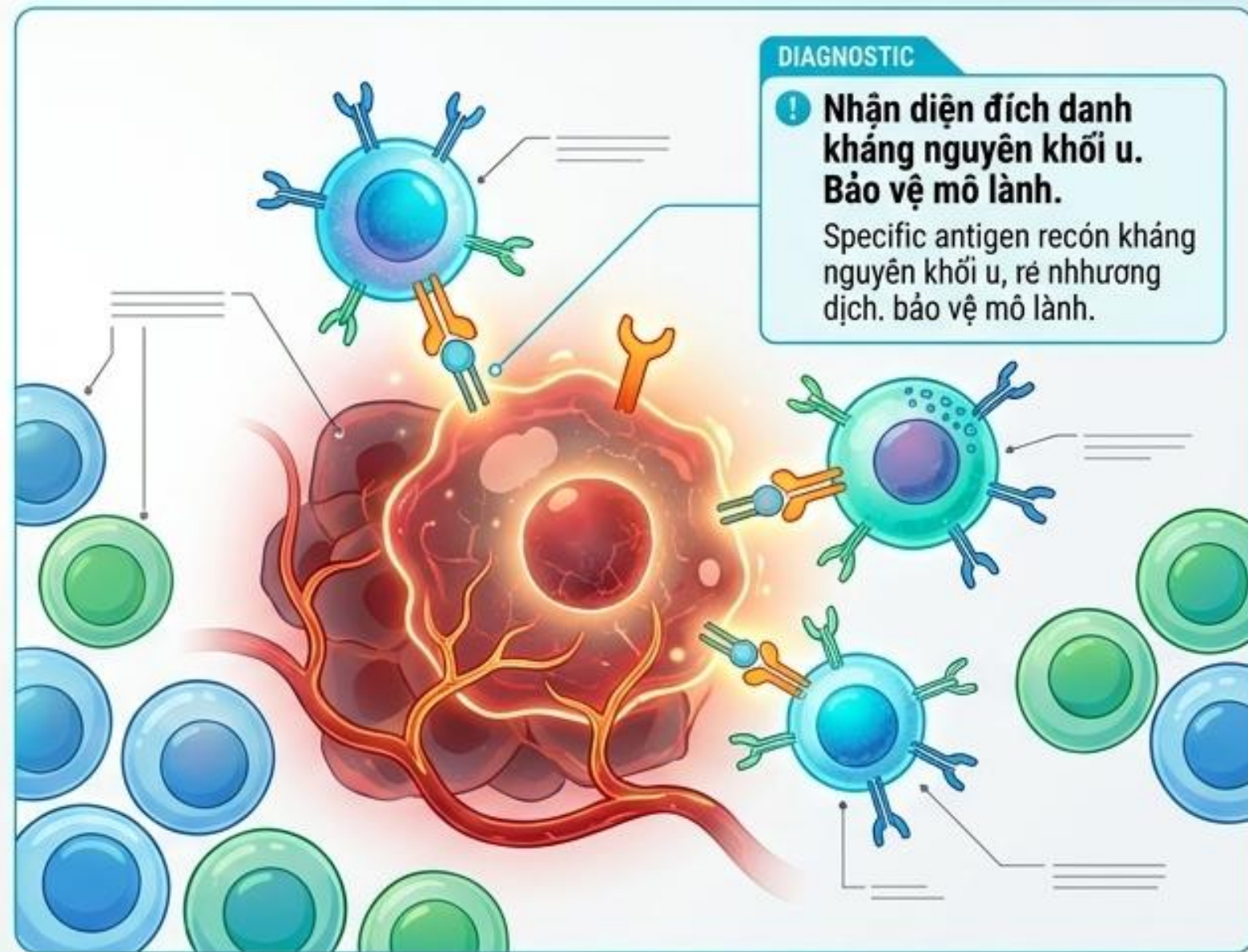
! **Tiêu diệt cả tế bào ung thư lẫn tế bào khỏe mạnh.**
Độc tính toàn thân cao.
Dễ mìn tế bào trị mang ta đả mìn chương thán ung thư không tác tiể toàn cao.



Hiện tại: Liệu pháp Tế bào ACT

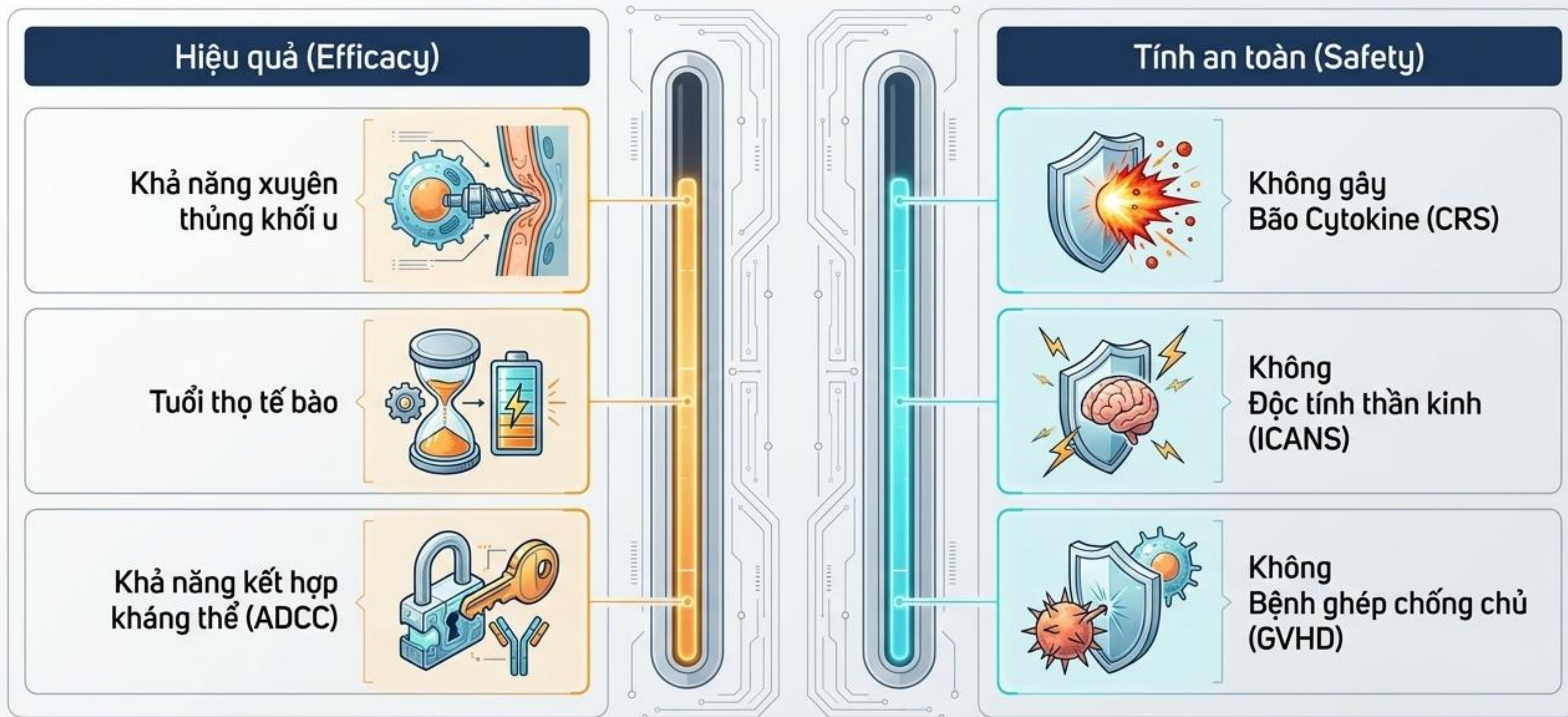
DIAGNOSTIC

! **Nhận diện đích danh kháng nguyên khối u.**
Bảo vệ mô lành.
Specific antigen recón kháng nguyên khối u, ré nhương dịch. bảo vệ mô lành.



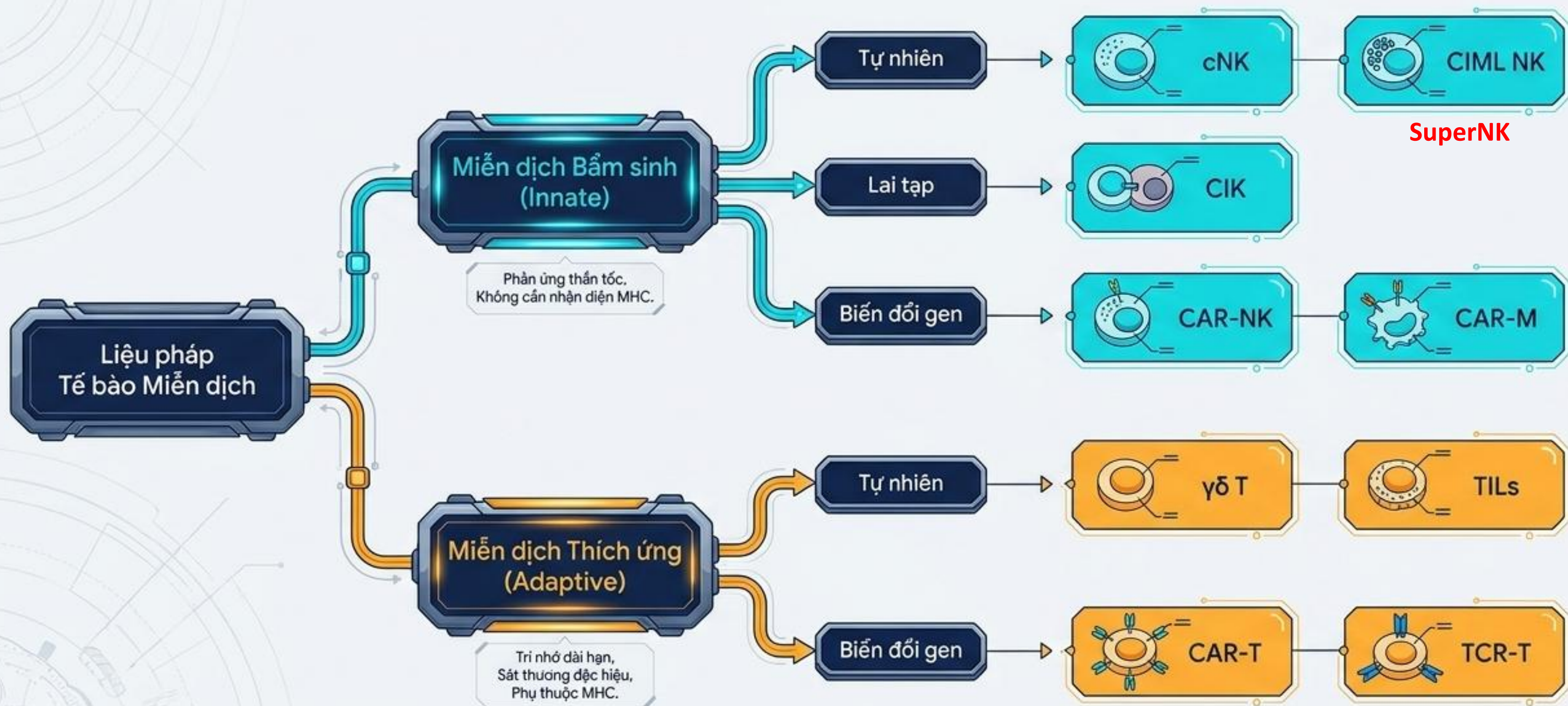
Hai Trụ cột Đánh giá: Hiệu quả Thực chiến và Tính an toàn

Trong y học miễn dịch, không có tế bào mạnh nhất tuyệt đối, chỉ có sự cân bằng tối ưu giữa sức sát thương và rủi ro sinh mệnh.



Hệ sinh thái Tế bào Miễn dịch Lâm sàng

Phân loại các bệnh chủng dựa trên bản chất tự nhiên và mức độ can thiệp gen.



Conventional NK (cNK): SỬ DỤNG CHỦ YẾU TRONG WELLNESS

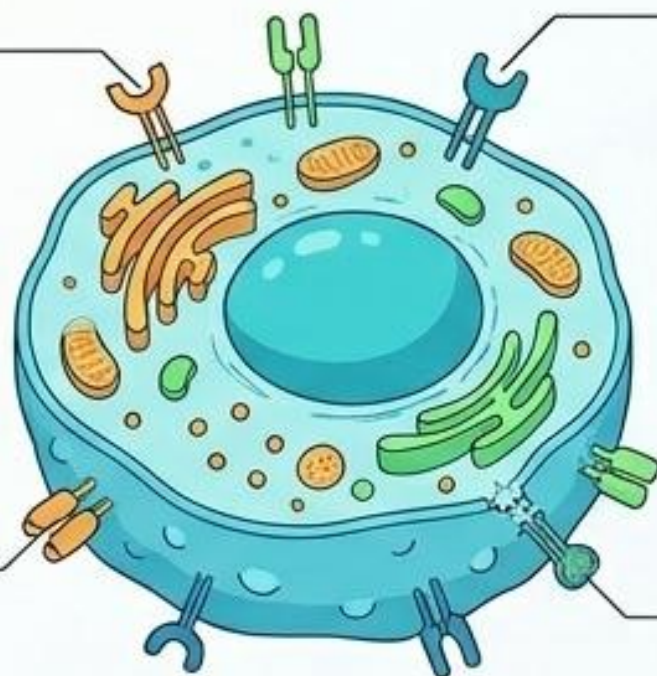
Liệu pháp hoàn hảo cho Wellness, dọn dẹp tế bào lão hóa, nhưng quá mỏng manh trước khối u thực thể.

Thụ thể KIR
(Chế độ ức chế)

NKG2D
(Thụ thể hoạt hóa
- Bất hoạt)

Basic NK
(domant)

Perforin/Granzyme
(Chưa kích hoạt)



Bản chất

Tế bào diệt tự nhiên nguyên bản.

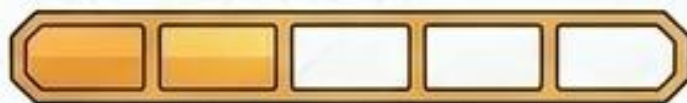
Tại sao thất bại trước Ung thư?

Bị đánh lừa bởi căn cước giả (MHC-I) của khối u.
Cơ chế ức chế thụ thể KIR khiến cNK tự động khóa cò súng khi gặp tế bào ung thư tự thân.

Ứng dụng lý tưởng

Tiêu diệt Tế bào Zombie (Senolytic), dọn dẹp virus EBV/Zona ngủ đông.

Hiệu quả: 2/5



Tuổi thọ siêu ngắn 3-7 ngày,
Dễ bị ru ngủ

Tính an toàn: 5/5



Tuyệt đối an toàn, không CRS

Memory-Like NK (CIML NK): DÙNG CHO UNG THƯ

Bản chất

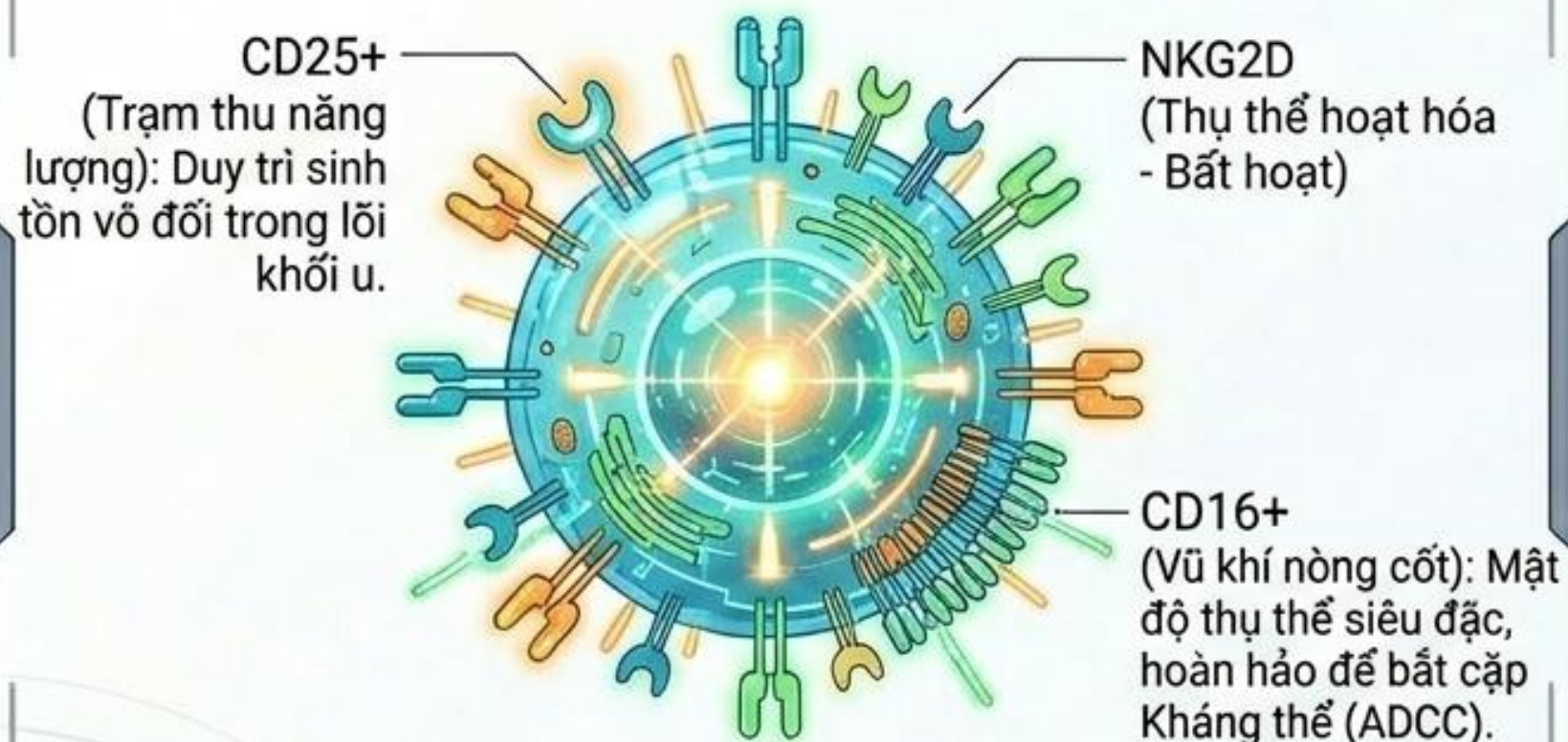
Tế bào NK mang trí nhớ biểu sinh.

Ứng dụng lâm sàng

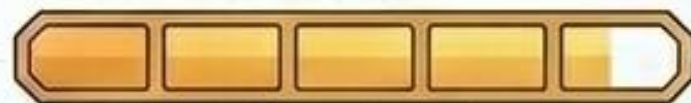
Đang tạo ra tỷ lệ lui bệnh ngoạn mục trong ung thư máu (AML) kháng trị. Vũ khí tối thượng khi kết hợp cùng thuốc kháng thể đơn dòng.

Ứng dụng lâm sàng

Đang tạo ra tỷ lệ lui bệnh ngoạn mục trong ung thư máu (AML) tự kháng thể đơn dòng.



Hiệu quả: 4.5/5



Lì đòn trước TME, sống sót hàng tháng trời.

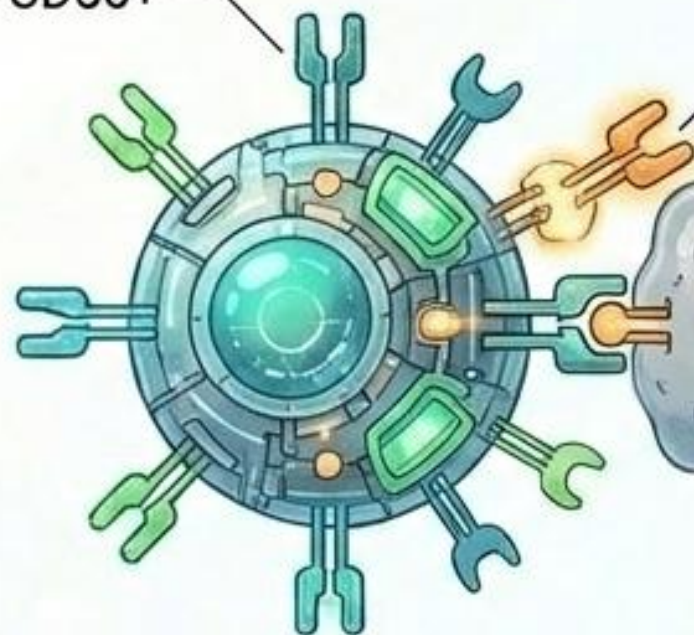
Tính an toàn: 4.5/5



Không GVHD, không CRS nguy hiểm.

Cytokine-Induced Killer (CIK): Đội quân Quét Rác Vi di căn

CD3+CD56+



NKG2D
(Thụ thể kích hoạt)

Tế bào khối u
(Histocompatibility
complex (MHC))

Bản chất

Tế bào lai mang đặc tính T và NK (CD3+CD56+).

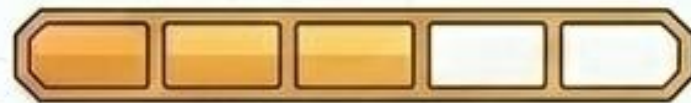
Điểm yếu chí mạng

Hầu như KHÔNG có thụ thể CD16, dẫn đến mù trước thuốc kháng thể đất tiền của bác sĩ.

Ứng dụng lý tưởng

Dọn dẹp vi di căn (MRD) để chống tái phát sau khi đã cắt bỏ khối u đặc (Dạ dày, Phổi, Gan).

Hiệu quả: 3/5



Hoạt động diện rộng, không
đặc hiệu 100%

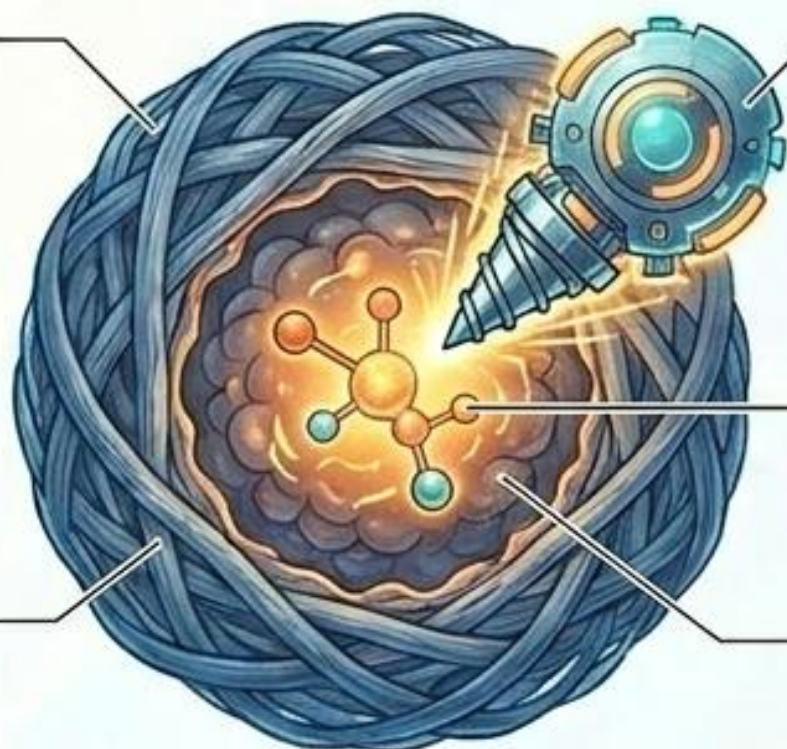
Tính an toàn: 4/5



Rủi ro GVHD cực thấp so với
tế bào T thường

Gamma Delta T ($\gamma\delta$ T): Mũi Khoan Phá Giáp

Lớp màng xơ cứng (stroma)



$\gamma\delta$ T cell (Mũi Khoan)

IPP (Rác thải sinh lý)

Lớp màng xơ cứng (stroma)

Lõi khối u (Mục tiêu IPP)

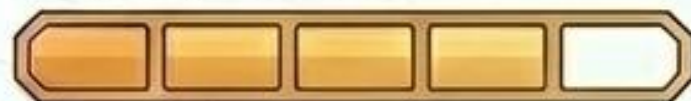
Bản chất

Phân nhóm tế bào T độc đáo chiếm 1-5% trong máu.

Cơ chế Đột phá

Khoan thủng lớp màng xơ cứng của khối u rắn, đánh trực diện vào vùng lõi khối u độc hại nhất.

Hiệu quả: 4/5



Chuyên trị khối u rắn/u đặc

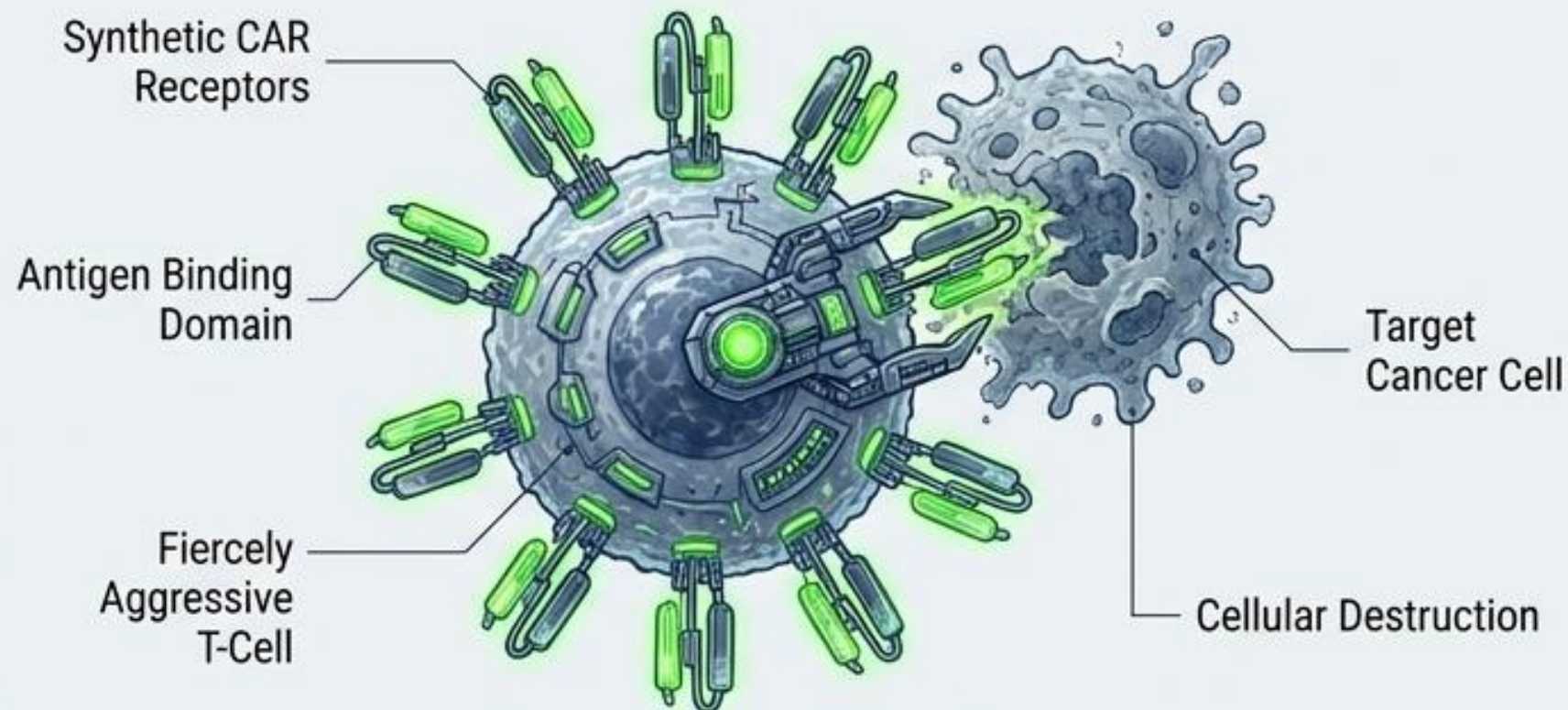
Tính an toàn: 4/5



Hoạt động độc lập MHC, không gây GVHD chéo

CAR-T Cells: Bom Nguyên Tử của Y học Miễn dịch

Visuals & Stats



Hiệu quả: 5/5

Lui bệnh vĩnh viễn chỉ sau 1 liều One-and-done với Leukemia/Lymphoma

Tính an toàn: 1/5

Báo động Đỏ - Nguy cơ tử vong

Diagnostic Data



Bản chất

Tế bào T tự thân gắn thụ thể nhân tạo (CAR).



Tác dụng phụ nguy hiểm

- **CRS (Bão Cytokine):** Xác khối u vỡ ra tạo sốc viêm toàn thân, sốt >40 độ, suy đa tạng.
- **ICANS:** Độc tính thần kinh nguy hiểm.

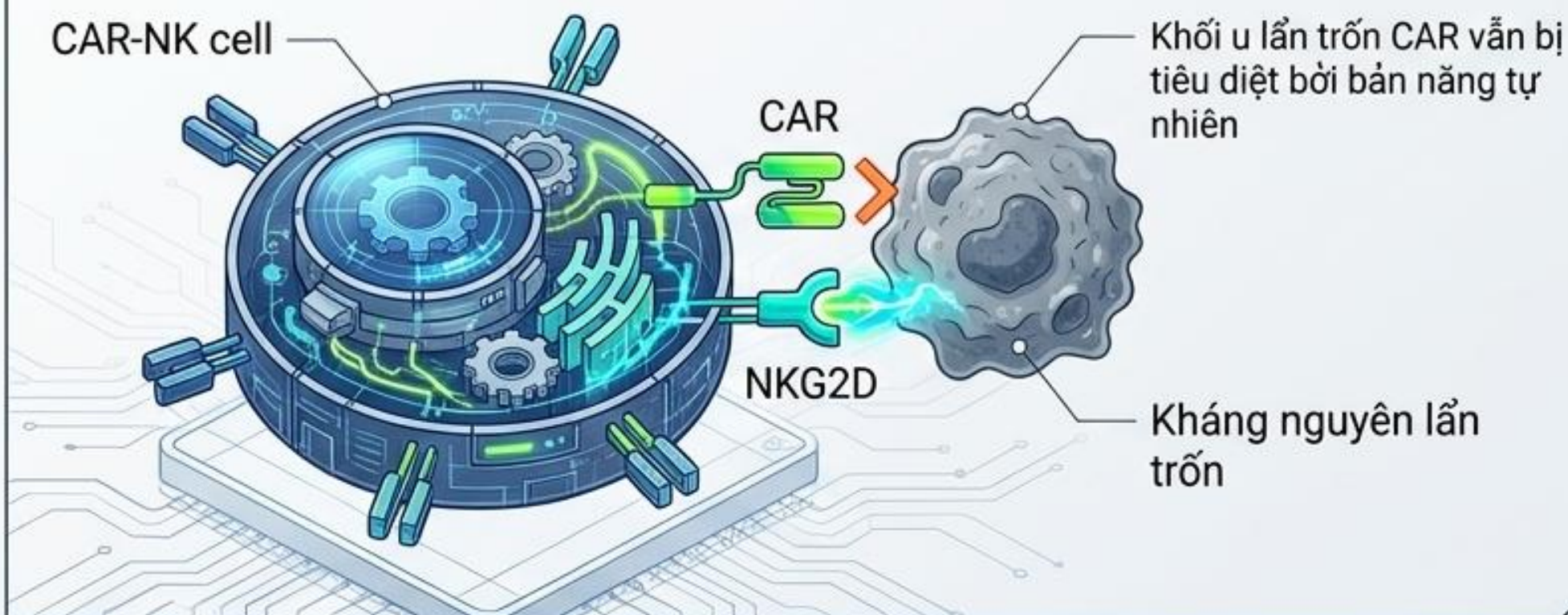


Hạn chế lâm sàng

Gần như vô dụng trước Khối u Rắn (Solid tumors) do màng bọc quá cứng và mất dấu kháng nguyên.

CAR-NK Cells: Lính Bắt Tỉa Tối Tân & An Toàn

Cellular Trading Card

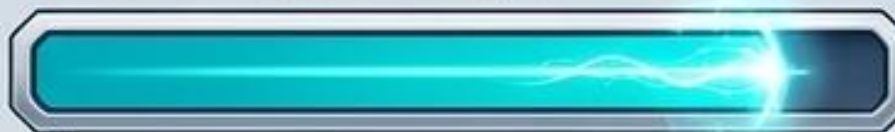


Hiệu quả: 4.5/5



Vũ khí ngầm bắn kép

Tính an toàn: 4.5/5



An toàn vượt trội

Diagnostic Data

Bản chất

Tế bào NK mang thụ thể nhân tạo (Off-the-shelf).

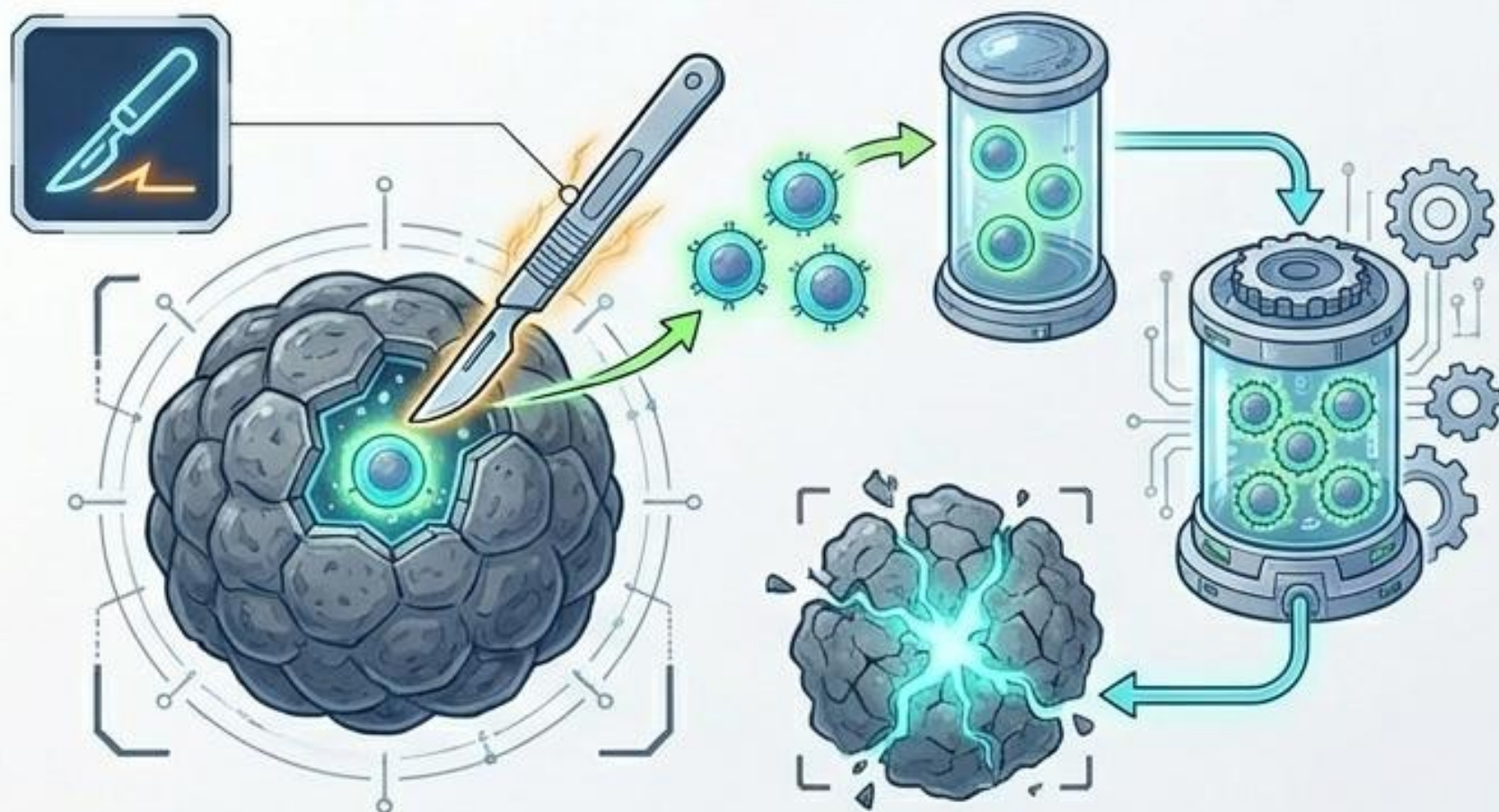
Dữ liệu An toàn Đột phá (ASH 2024 - TAK-007)

0% tỷ lệ CRS cấp độ nặng (Grade 3 trở lên) và 0% ICANS trong vòng 60 ngày sau truyền.

Khắc phục hoàn toàn tử huyết của CAR-T.

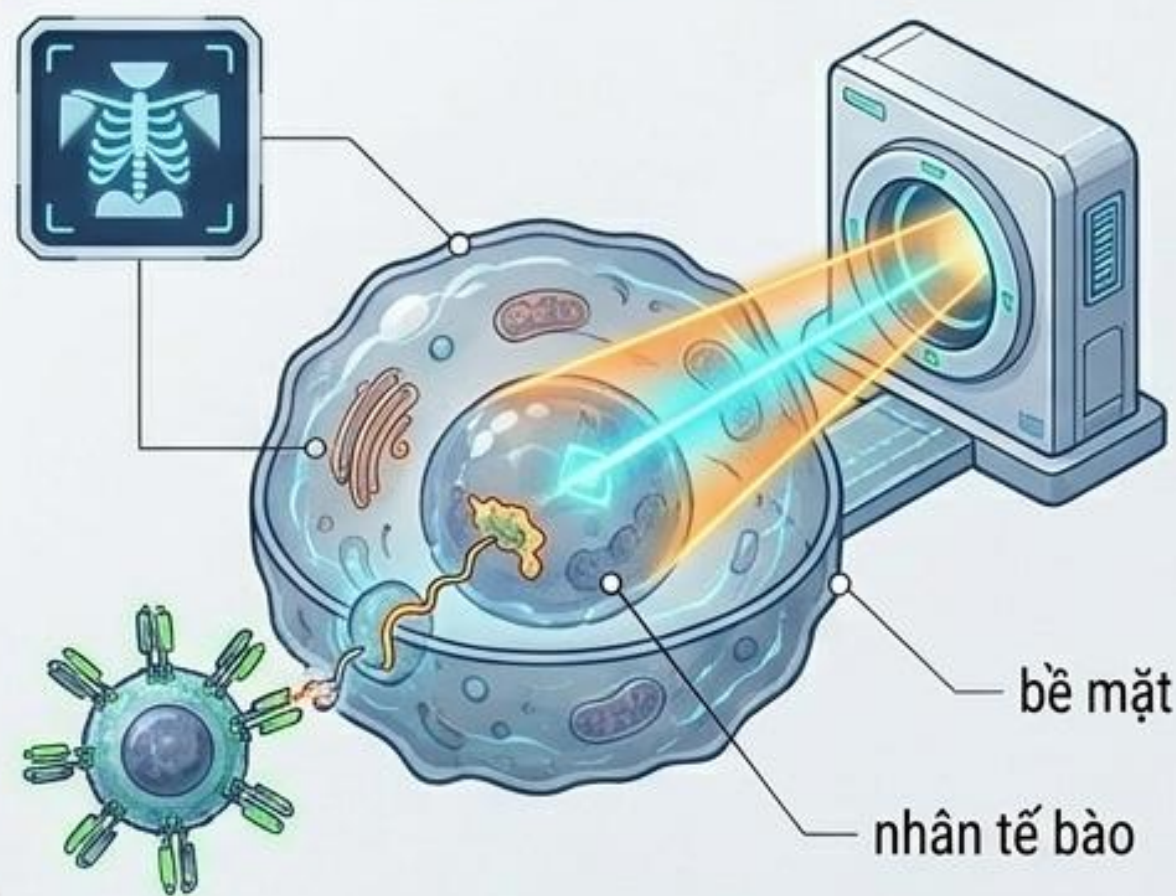
TILs & TCR-T: Trọng Pháo cho Mặt trận U Rắn

TILs: Lính Tử Thủ



Lấy tế bào T mắc kẹt sâu trong khối u (đã nhớ chính xác mặt kẻ thù), mang ra ngoài nhân lên hàng tỷ lần và truyền lại để tiêu diệt u từ bên trong. FDA đã duyệt thuốc Amtagvi cho ung thư hắc tố.

TCR-T: Máy Quét Xuyên Thấu



Khác với CAR-T chỉ nhìn thấy bề mặt, TCR-T được chỉnh sửa gen để quét các kháng nguyên ẩn sâu bên trong nhân tế bào ung thư. FDA đã duyệt thuốc Tecelra cho Sarcoma.

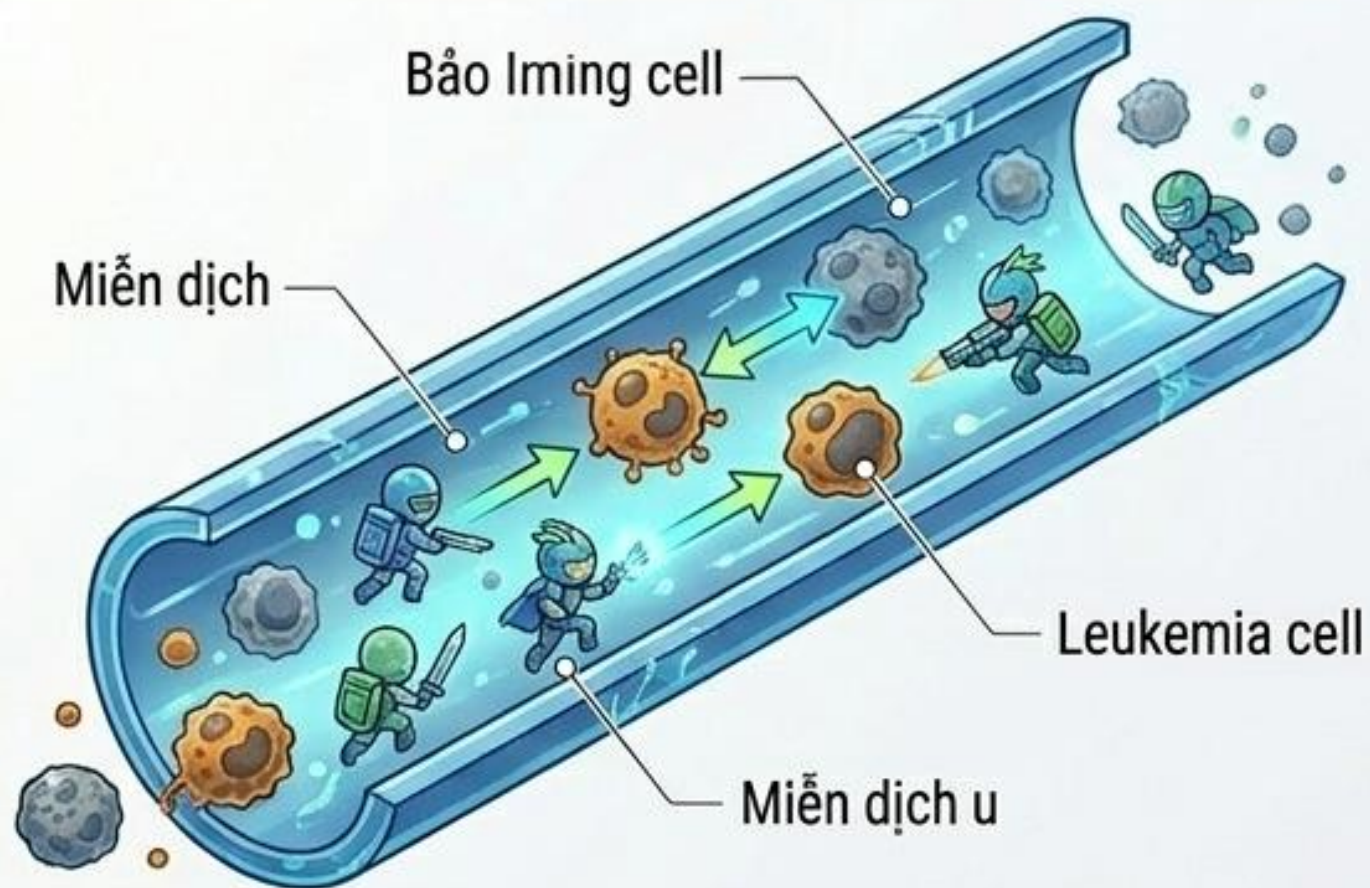
Ma trận Phân tích An toàn - Hiệu quả

Bức tranh toàn cảnh về vị thế của từng liệu pháp trên bàn cân lâm sàng.



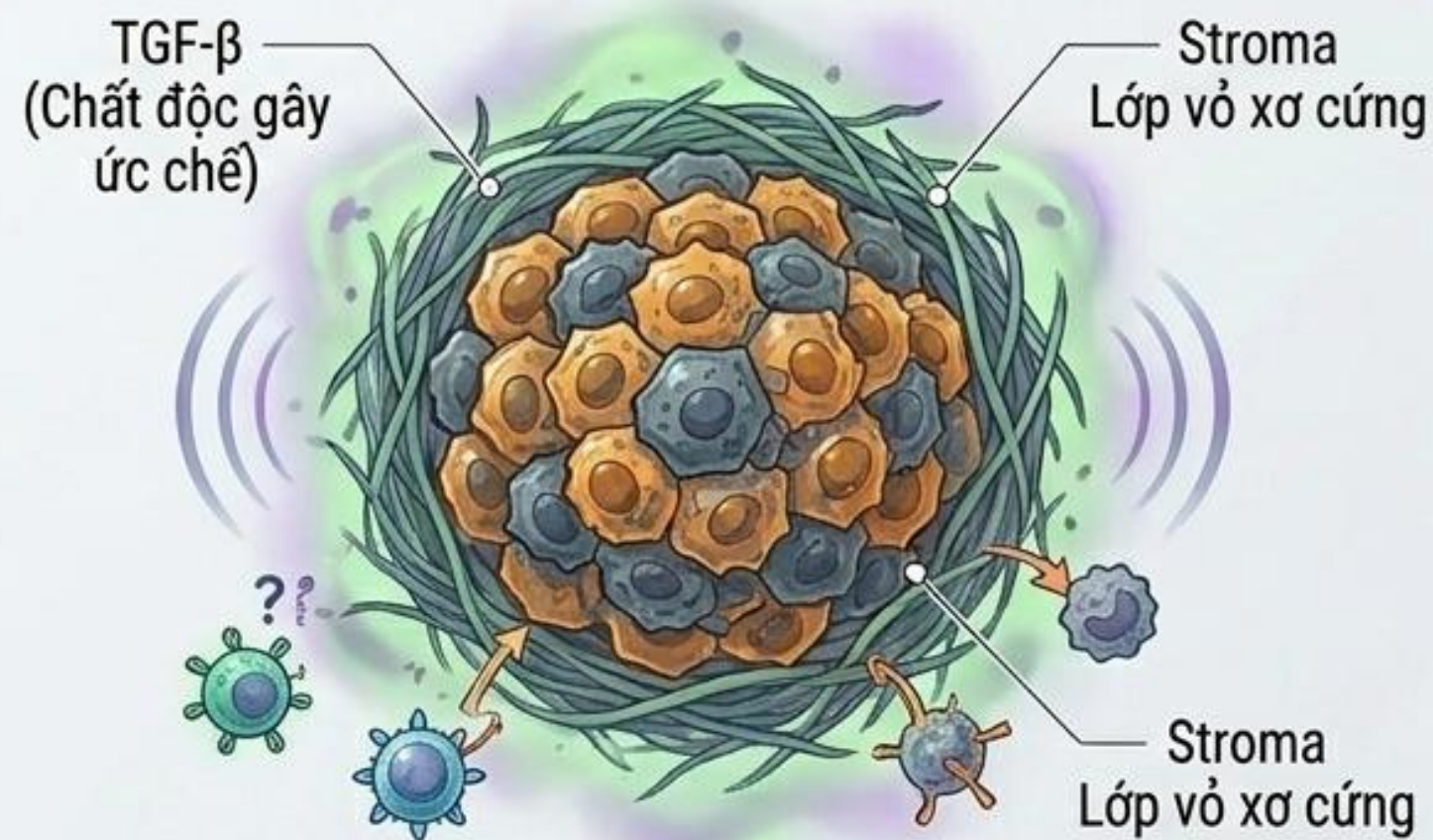
Bản đồ Chiến trường: U Lỏng (Liquid) vs. U Rắn (Solid)

Ung thư Lỏng / Blood Cancers



Sân nhà của hệ miễn dịch. Không có rào cản vật lý. Các siêu vũ khí như CAR-T và CIML NK dễ dàng bùng nổ hiệu quả tiêu diệt tối đa.

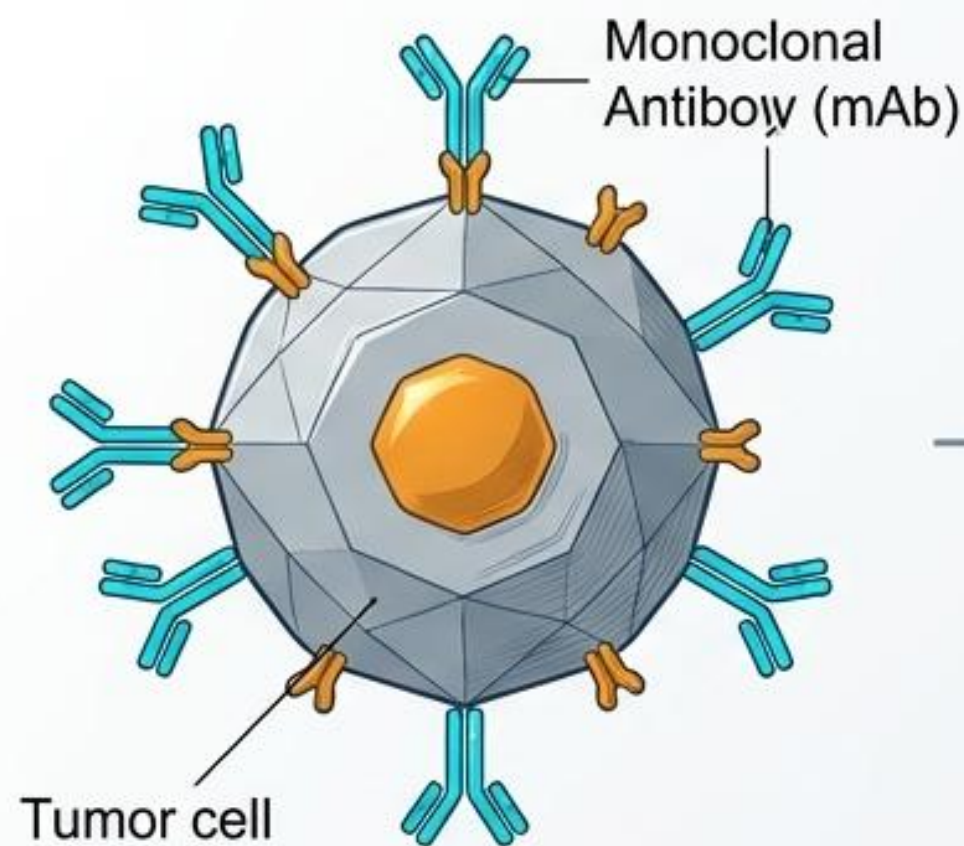
Khối u Rắn / Solid Tumors



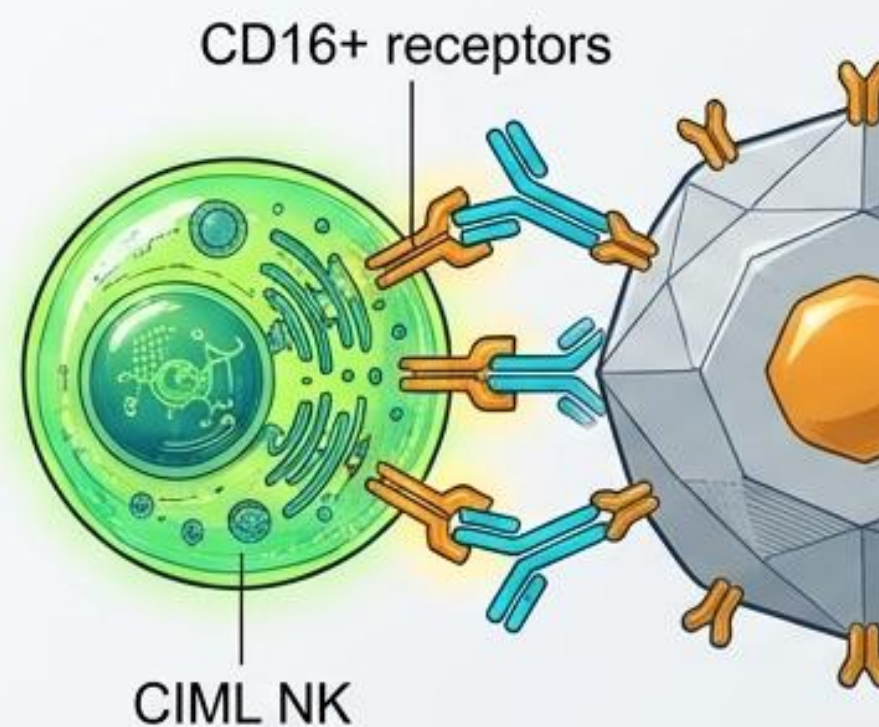
Môi trường vi khối u (TME) vô cùng khắc nghiệt. Lá chắn xơ cứng chặn đứng Tế bào T thông thường, axit và chất độc TGF-β ru ngủ hệ miễn dịch. Bắt buộc phải dùng các lực lượng chuyên biệt như yế T, TILs hoặc Armored CAR-NK.

Sức mạnh của CIML khi kết hợp với kháng thể đơn dòng

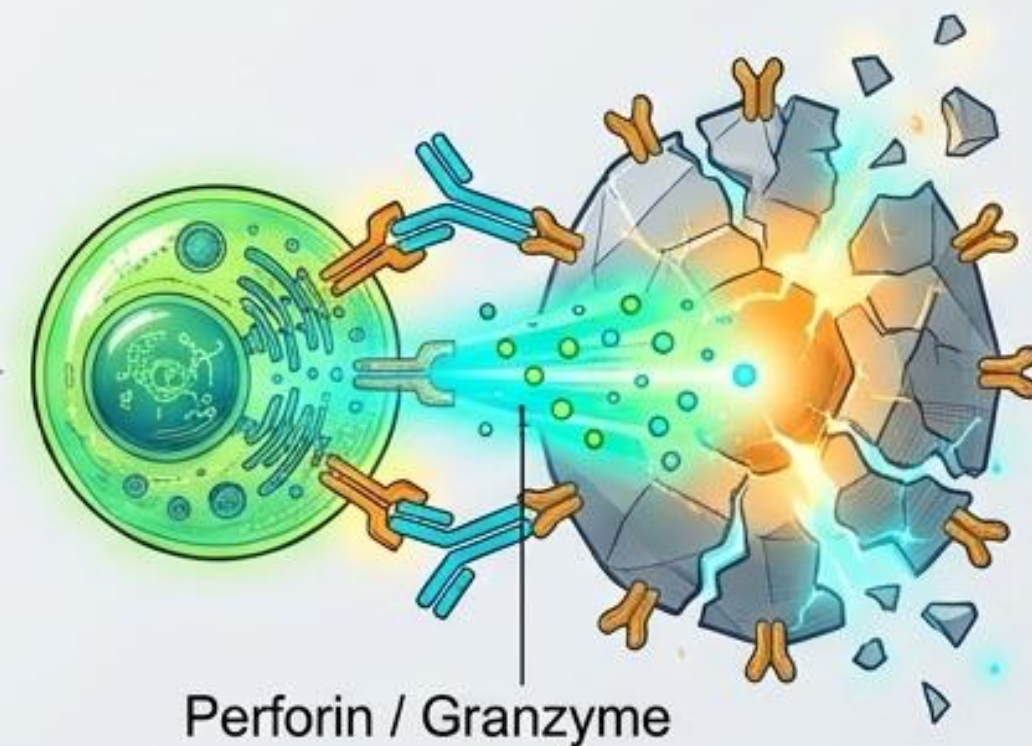
1 Kháng thể đánh dấu



2 Khóa mục tiêu



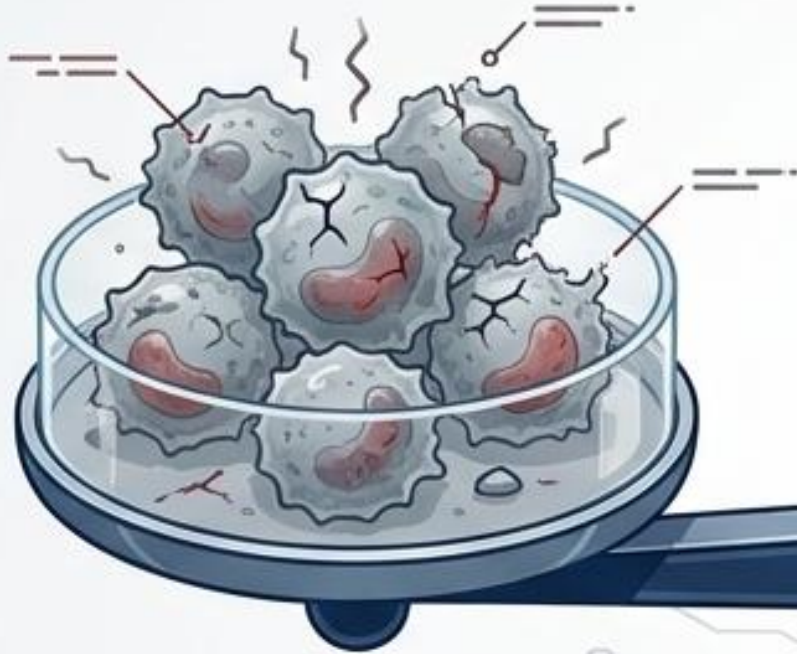
3 Xả độc tố



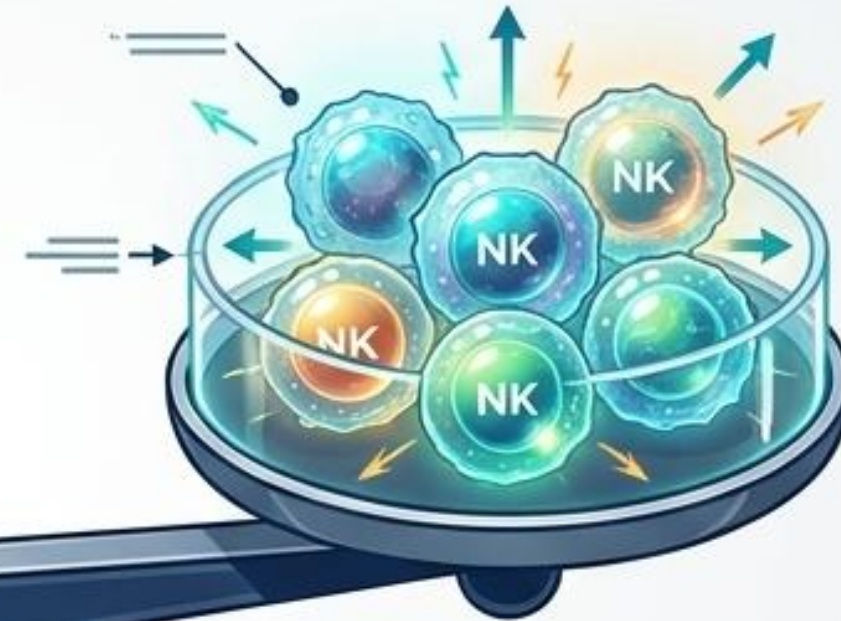
Lưu ý lâm sàng: Tế bào CIK hoặc cNK tự thân thường thất bại ở pha này do quá trình nuôi cấy làm rụng mất thụ thể CD16, ... khiến chúng mù trước thuốc kháng thể.

Nguồn tế bào ?

Autologous
(Tự thân - Lấy máu người bệnh)



Allogeneic / Off-the-shelf
(Đồng loài - Máu cuống rốn / Người hiến)



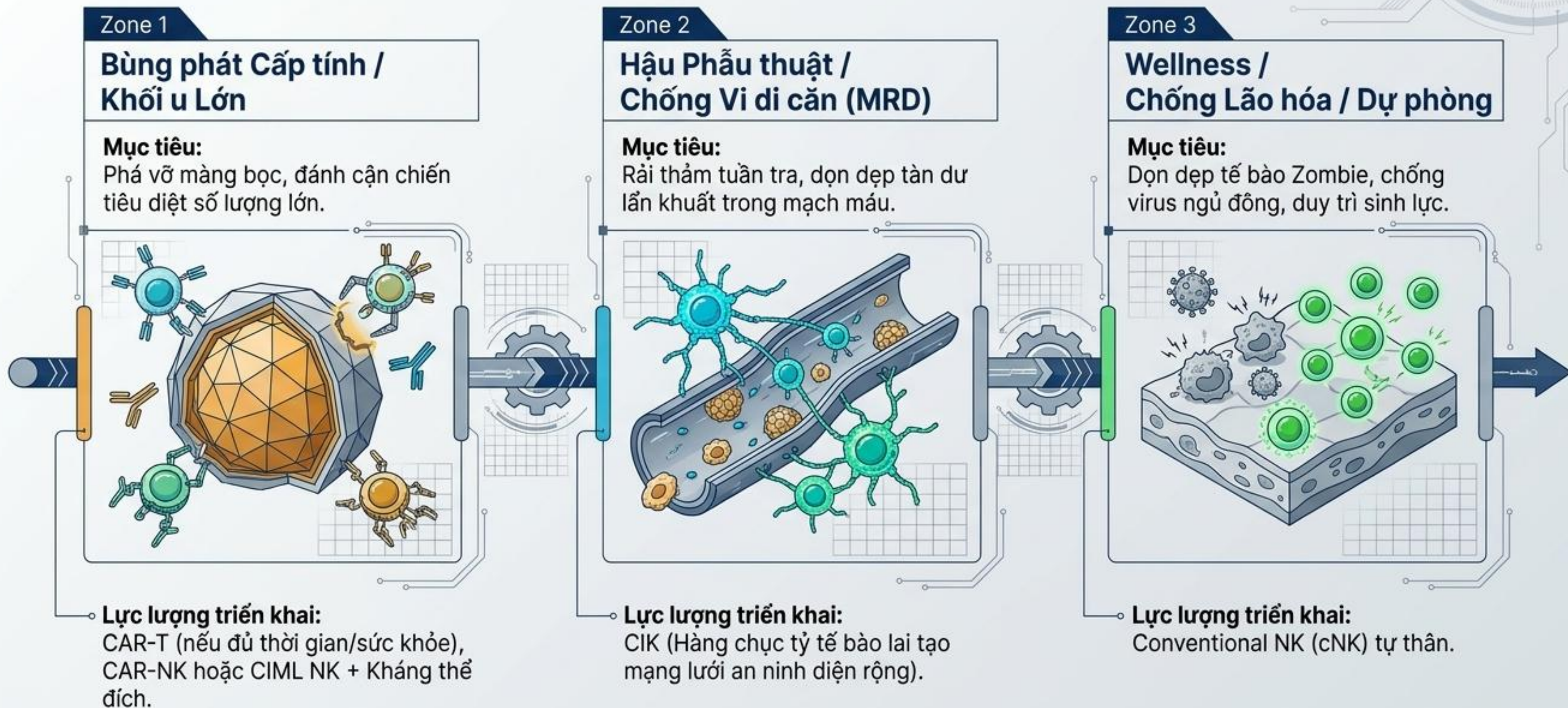
- Rủi ro 1: Tế bào đã kiệt quệ do hóa/xạ trị nhiều đợt.
- Rủi ro 2: Bị khối u lừa bằng Căn cước giả (MHC-I tự thân).
- Rủi ro 3: Nuôi nhầm tế bào ung thư máu có lẫn trong mẫu (Dấu ấn CD19+).



- Sức trẻ tuyệt đối từ tế bào hiến tặng khỏe mạnh.
- Đánh bại cơ chế lẩn trốn của khối u nhờ sự lệch gen (KIR Mismatch).
- Sẵn sàng chiến đấu: Rã đông và truyền ngay lập tức để cứu mạng (Zero Wait Time).

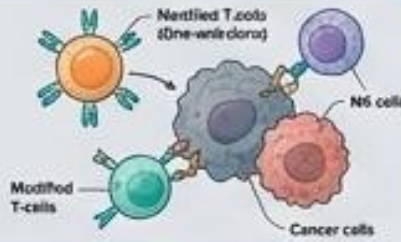
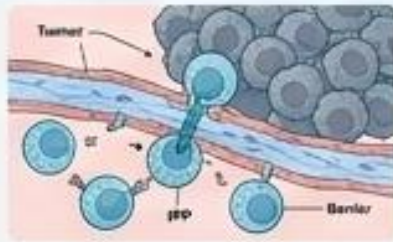
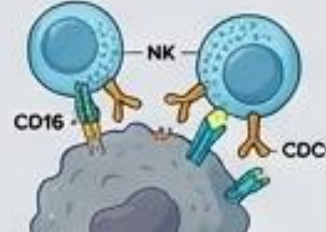
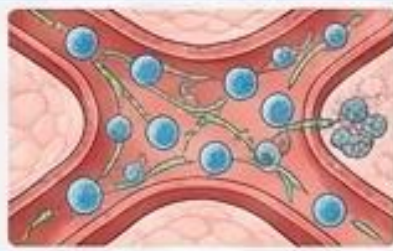
Trục thời gian Lâm sàng: Triển khai Lực lượng theo Giai đoạn

Việc chọn đúng loại tế bào vào đúng thời điểm mang ý nghĩa định đoạt cục diện điều trị.



Bảng Quyết định Lâm sàng (Master Decision Matrix)

Lựa chọn tối ưu dựa trên mục tiêu, loại bệnh và tình trạng thể lực.

Tình huống / Mục tiêu	Lựa chọn Ưu tiên	Lý do cốt lõi (Vũ khí định đoạt)
Ung thư Lỏng (Bạch cầu, Lymphoma, Đa u tủy)	 CAR-T hoặc CIML NK 	CAR-T diệt tận gốc (One-and-done), CIML NK kết hợp ADCC vô địch. 
Khối u Rắn (Nguyên khối, đánh trực diện)	 γδ T, TILs, TCR-T 	Bản năng khoan xuyên màng xơ cứng, nhận diện rác thải sinh lý (IPP). 
Đang dùng Phác đồ Thuốc Kháng Thể (Mọi loại u)	 CIML NK / CAR-NK 	Kích hoạt tối đa cơ chế ADCC nhờ giữ vững mật độ CD16+ 
Dọn dẹp vi di căn (Sau Phẫu thuật)	 CIK 	Quân số khổng lồ tuần tra diện rộng, bắt tàn dư lẫn khuất. 
Cấp cứu / Suy kiệt tạng nặng	 CAR-NK 	Không bão viêm CRS nguy hiểm, sẵn đông truyền cứu mạng tức thì. 

**Hiện trạng cấp phép tế bào
miễn dịch trên thế giới**

THE REVERSE FUNNEL: GLOBAL CELL THERAPY LANDSCAPE



01

Thực Tế Thương Mại

10 liệu pháp đã được FDA Hoa Kỳ phê duyệt.



02

Cận Kê Vạch Đích

Phân tích các thử nghiệm Phase III (CIK & γδ T).



03

Kỷ Nguyên Đổi Mới

Bùng nổ thử nghiệm Phase I/II & Kỷ nguyên "Off-The-Shelf".



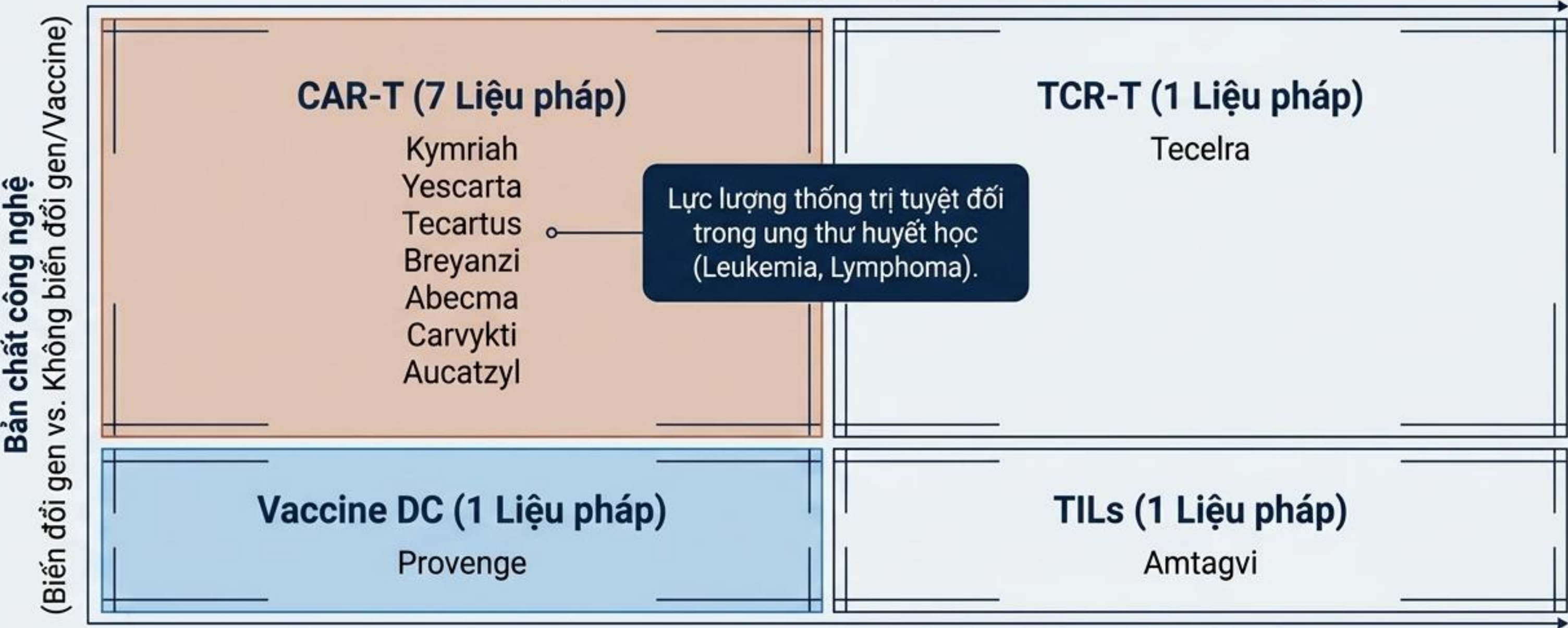
04

Cuộc Đua Địa Chính Trị

Phân bổ nguồn lực toàn cầu & Sự trỗi dậy của Châu Á.

PHÂN LOẠI 10 LIỆU PHÁP TẾ BÀO ĐƯỢC FDA PHÊ DUYỆT (TÍNH ĐẾN 2026)

Phân loại tế bào (Tế bào T Thích ứng vs. Lympho thâm nhiễm/Tế bào Tua)



Tính đến năm 2026, 100% các liệu pháp được FDA cấp phép chuyên biệt cho điều trị ung thư đều thuộc nhánh Miễn dịch Thích ứng (Adaptive) và Tế bào Tua. Các nhánh Miễn dịch Bẩm sinh (như NK) vẫn đang trong giai đoạn thử nghiệm.



Ung Thư Lỏng (Huyết Học)

- Sân nhà của **CAR-T**.
- Chuyên trị các dạng **Leukemia**, **Lymphoma**, **Đa u tủy**.
- Hiệu quả lui bệnh **cực cao** nhưng đi kèm **rủi ro Bão Cytokine (CRS)**.
- Mục tiêu “nổi” dễ nhận diện (**CD19**, **BCMA**).

2017

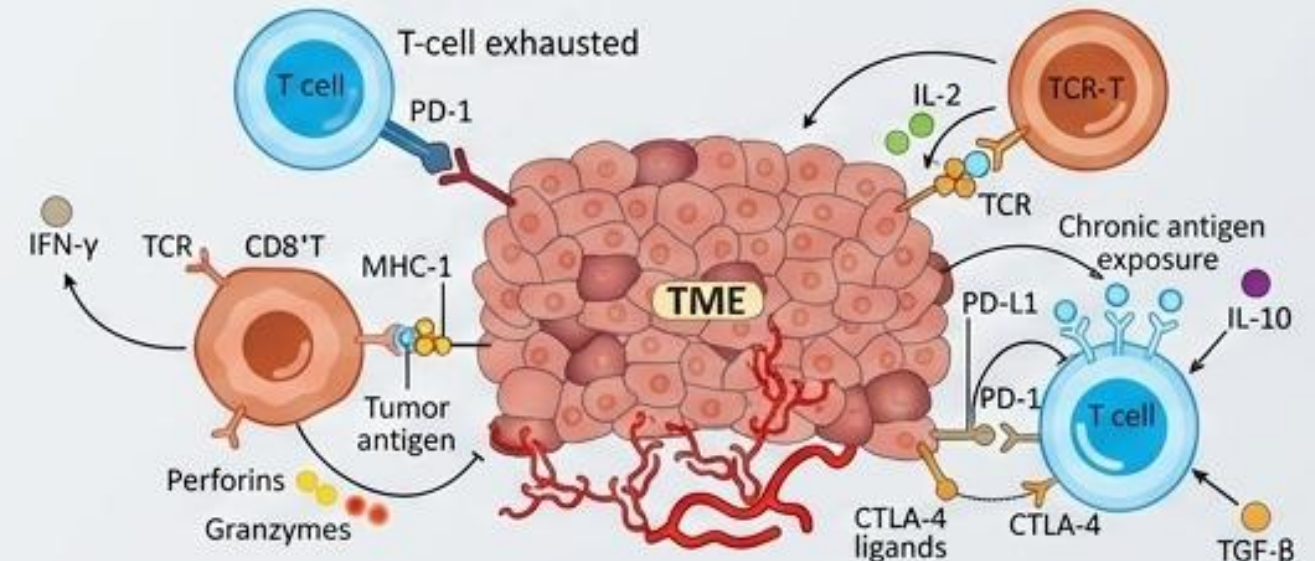
2024

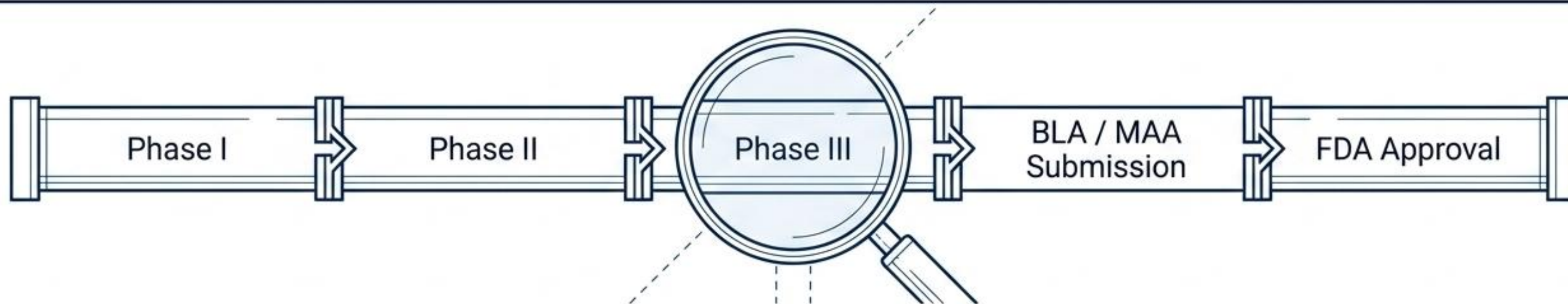


Ung Thư Rắn (Khối U Đặc)

Bước ngoặt lịch sử năm 2024.

- **Amtagvi (TILs - Tháng 02/2024)**: Phê duyệt cho Ung thư hắc tố (Melanoma). Giải cứu tế bào T kiệt sức từ chính lõi khối u.
- **Tecelra (TCR-T - Tháng 08/2024)**: Phê duyệt cho Sarcoma bao hoạt dịch. Khả năng như “máy quét X-Quang” nhìn thấu kháng nguyên ẩn sâu trong tế bào.

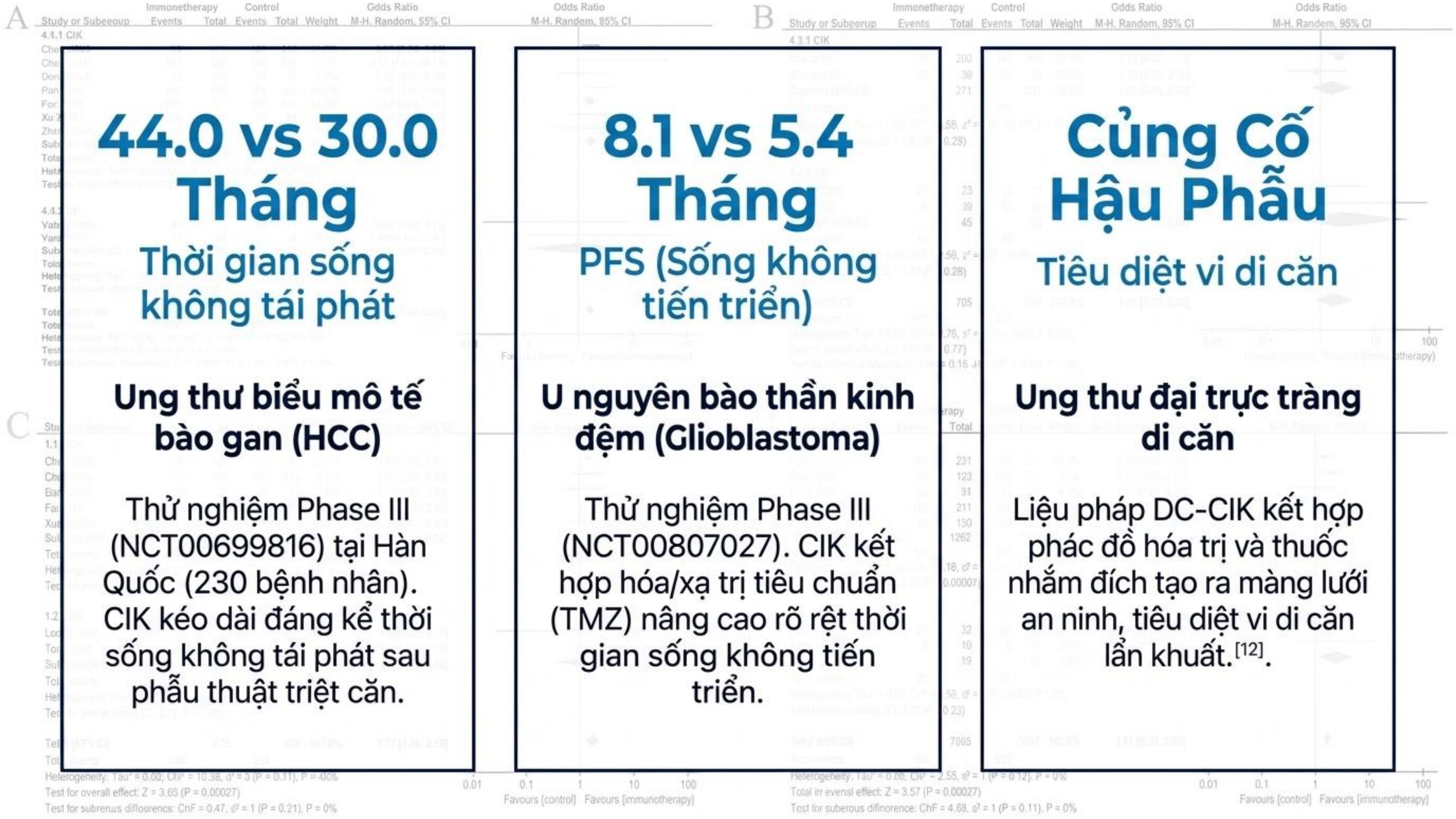




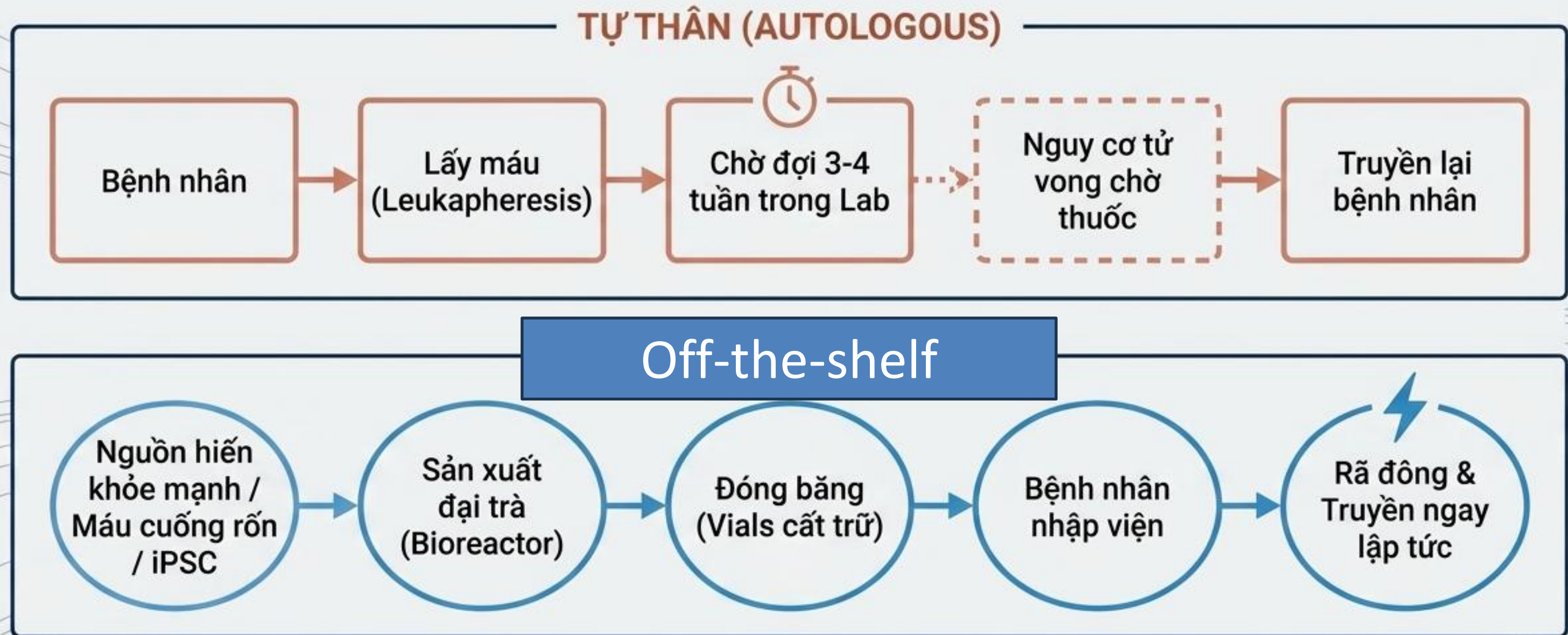
Cận Kề Vạch Đích: Lực Lượng Tiên Phong Bước Vào Phase III

Nhóm CIK & DC-CIK	
Miễn dịch bẩm sinh	
	"Dân quân đa năng". Được thử nghiệm mạnh mẽ tại Châu Á.
	Mục tiêu: Quét sạch tàn dư vi di căn sau phẫu thuật ung thư khối u đặc.

Tế bào yδ T (Gamma Delta T)	
Miễn dịch thích ứng đặc biệt	
	Sát thủ khoan phá khối u không phụ thuộc kháng nguyên MHC.
	Tiên phong thiết kế CAR.



Xu Hướng Phase I/II: Từ “Tự Thân” Đến “Off-The-Shelf”

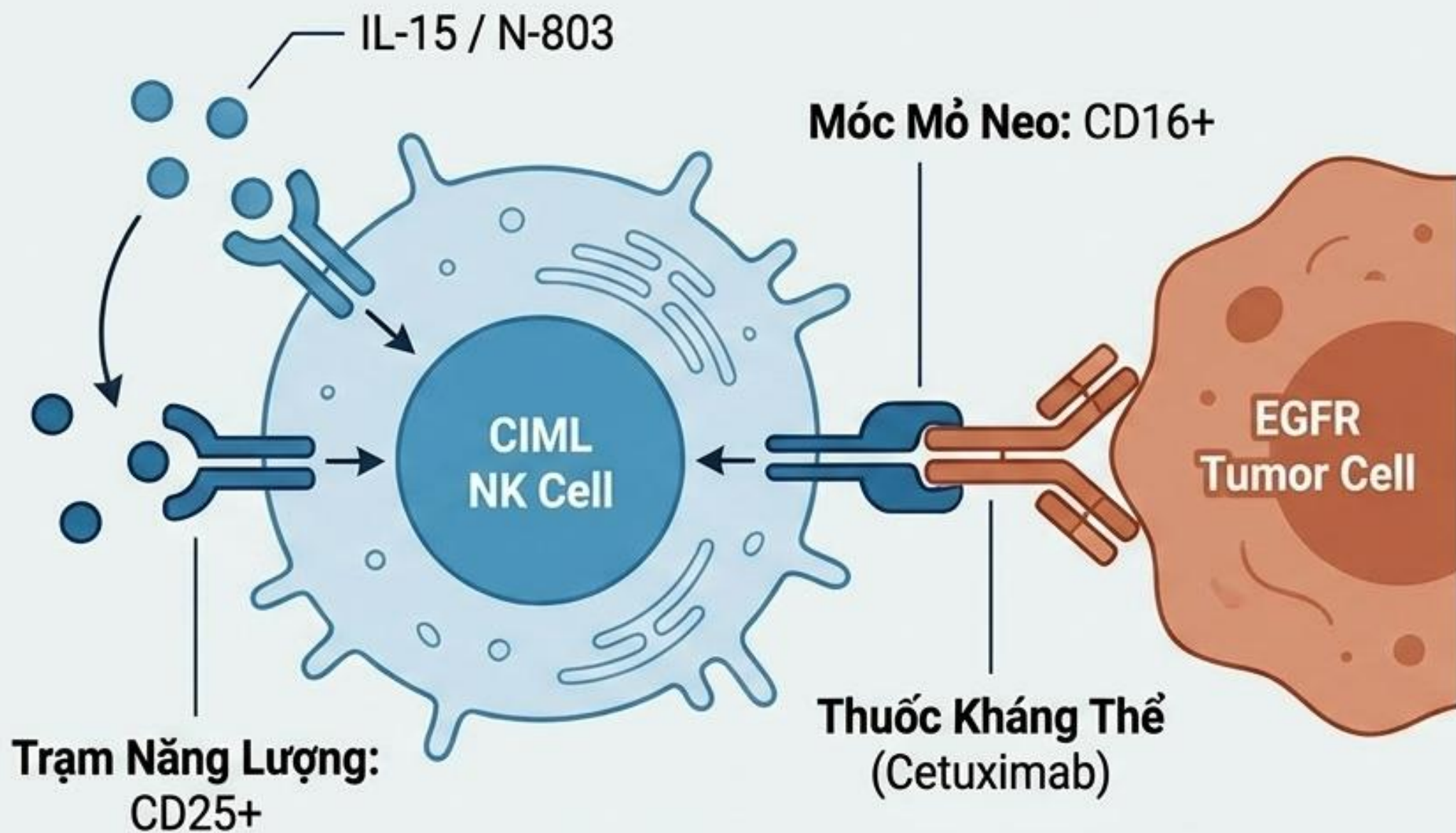


Kỷ nguyên đổi mới tập trung vào các tế bào bẩm sinh (như NK) vì chúng không gây ra bệnh ghép chống chủ (GVHD). Giải quyết triệt để rào cản chi phí nửa triệu USD và thời gian chờ đợi của CAR-T kinh điển.

Hệ Sinh Thái Tế Bào NK (Natural Killer) Đang Bùng Nổ

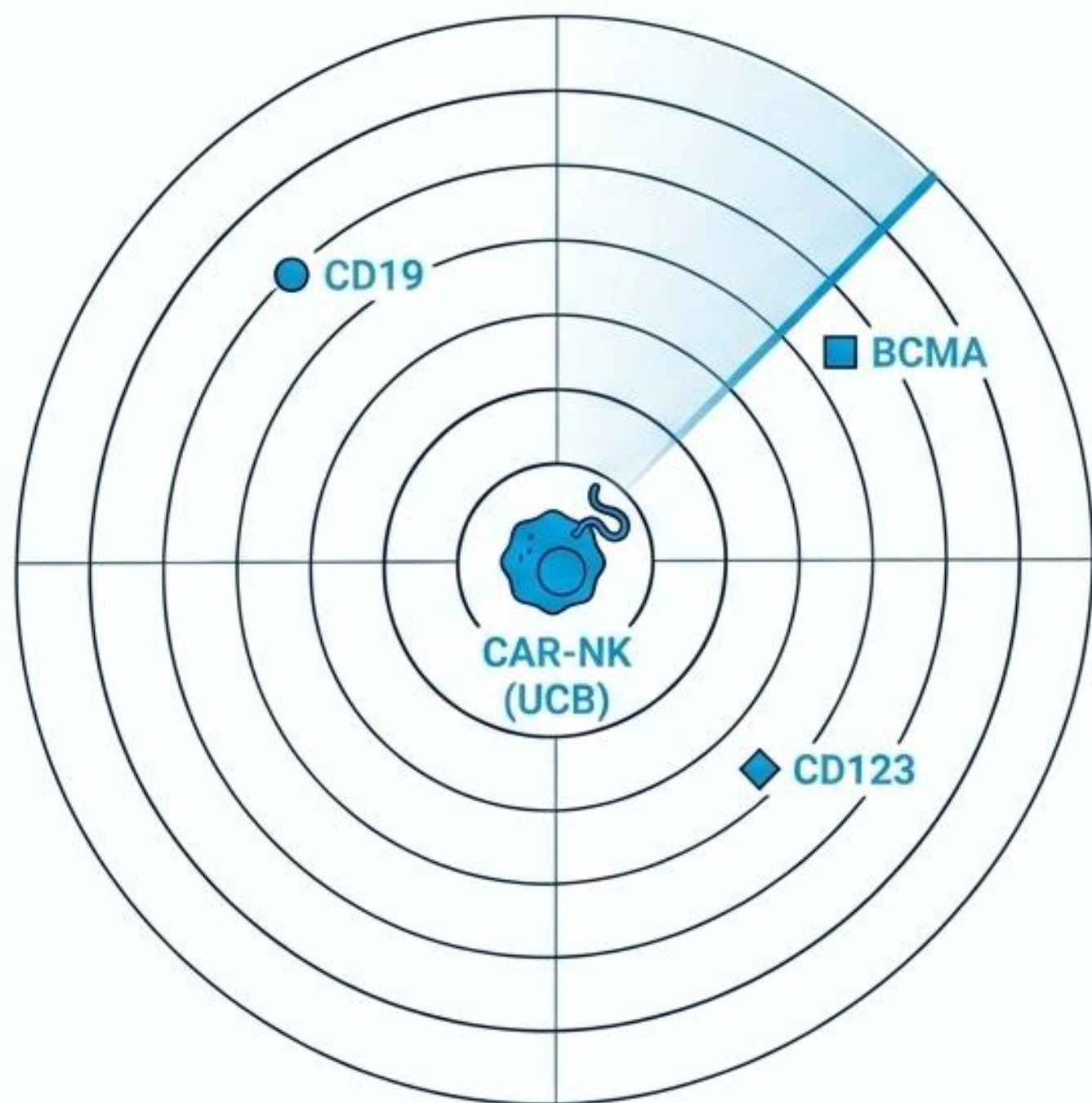
	cNK	CIML NK (Memory-like)	CAR-NK (Engineered)
Bản chất & Sửa đổi	Lính bộ binh tự nhiên (Không sửa đổi gen).	Lính đặc nhiệm (Kích thích bằng Cytokine IL-12/15/18 để tạo trí nhớ).	Cỗ máy nhân tạo (Dùng virus cấy gen CAR).
Tuổi thọ trong cơ thể	Rất ngắn (3-7 ngày).	Rất dài (nhiều tháng nhờ thụ thể sinh tồn CD25+).	Trung bình.
Mục tiêu lâm sàng	Wellness, trẻ hóa, dọn tế bào lão hóa.	Ung thư máu kháng trị, Ung thư rắn (Kết hợp thuốc kháng thể).	Cấp cứu ung thư máu thần tốc, “Tàng hình” trước trốn tránh kháng nguyên.

Điểm Sáng 1: CIML NK - Trí Nhớ Sinh Tồn & Tác Chiến Hiệp Đồng (Phase I/II)



- **Thực Chiến Lâm Sàng:** Thử nghiệm của WashU/Wugen với siêu thuốc 'Off-the-shelf' WU-NK-101.
- **Thành Tự:** Lui bệnh ngoạn mục ở Bạch cầu tủy cấp tính (AML).
- **Đột Phá Khối U Rắn:** Thử nghiệm trên Ung thư Đầu & Cổ (HNSCC).
- **Cơ Chế:** Sự kết hợp sinh tử: CIML NK + Thuốc kháng thể đích (Cetuximab) = Đòn bóp cò tiêu diệt hiệp đồng (ADCC).

Điểm Sáng 2: CAR-NK - Đặc Nhiệm Bắn Tỉa Tốc Độ Cao



- **Vật Liệu Vàng**

Sử dụng **máu cuống rốn** (UCB). Tế bào sơ sinh tiếp nhận gen CAR cực kỳ dễ dàng, một túi máu tạo ra hàng trăm liều "Off-the-shelf".

- **Thử Nghiệm Tiêu Biểu**

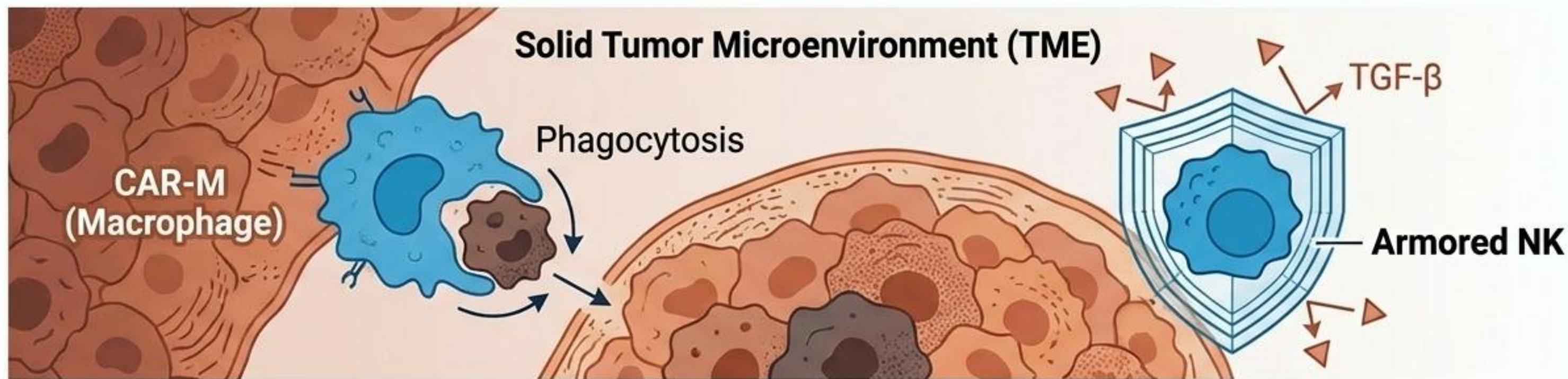
Takeda (TAK-007): Phase 2 (NCT05020015) trên u lympho (LBCL/iNHL).

MD Anderson: Công bố chấn động trên tạp chí NEJM (2020).

- **Dữ Liệu Vàng**

Tỷ lệ **lui bệnh** lên tới **73%** trong ung thư máu mà hoàn toàn không xảy ra Bão Cytokine (CRS cấp độ ≥ 3) hay độc tính thần kinh (ICANS).

Đột Phá Lỗi Khối U Rắn: CAR-M & Armored NK



Vấn đề: Môi trường vi khối u (TME) thiếu oxy, đậm đặc axit và độc tố ru ngủ ($\text{TGF-}\beta$) khiến các tế bào T/NK thông thường 'tử trận'.

- **Giải pháp 1 (CAR-Macrophages)**

Gắn radar CAR cho Đại thực bào. Tận dụng bản năng len lỏi sâu vào mô đặc để "nuốt chửng" khối u từ bên trong.

- **Giải pháp 2 (Armored CAR-NK)**

Thế hệ thứ 4. Cắt bỏ gen nhận độc tố và tự trang bị bình năng lượng nội bộ (tự tiết IL-15) để x" đạn liên tục giữa vòng vây khắc nghiệt.

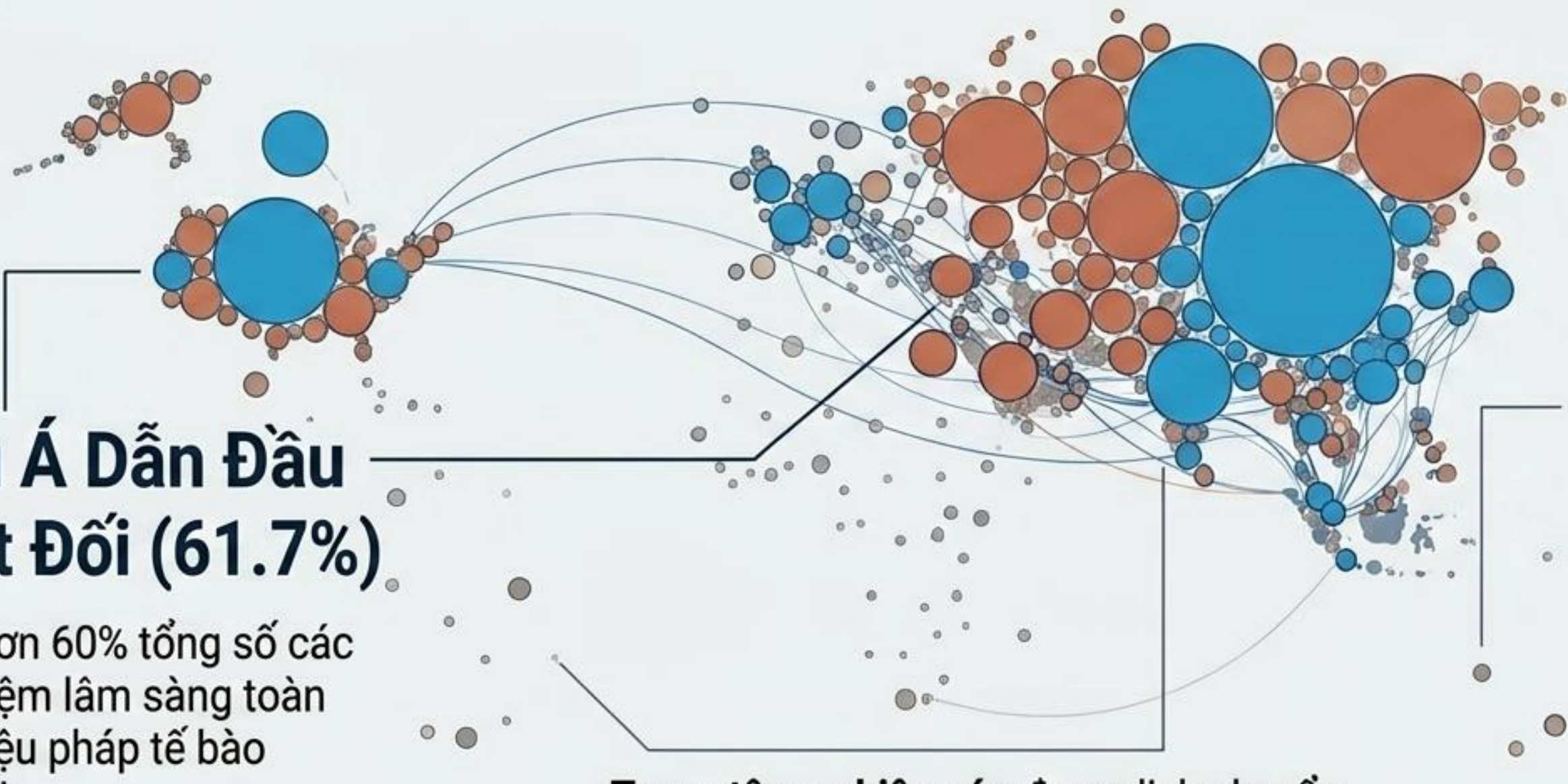
Bản Đồ Nguồn Lực Nghiên Cứu Toàn Cầu

Châu Á Dẫn Đầu Tuyệt Đối (61.7%)

Chiếm hơn 60% tổng số các thử nghiệm lâm sàng toàn cầu về liệu pháp tế bào miễn dịch.

Trọng tâm nghiên cứu đang dịch chuyển **mạnh mẽ** từ phương Tây sang phương Đông, đặc biệt là trong nhóm tế bào **bẩm sinh**.

Vùng Xám:
Sự vắng bóng gần như hoàn
uẩn như hoàn
toàn của các thử
nghiệm tại Nam
Mỹ và Châu Phi,
bộc lộ khoảng
trống lớn trong
khả năng tiếp
cận y tế tiên tiến
toàn cầu.

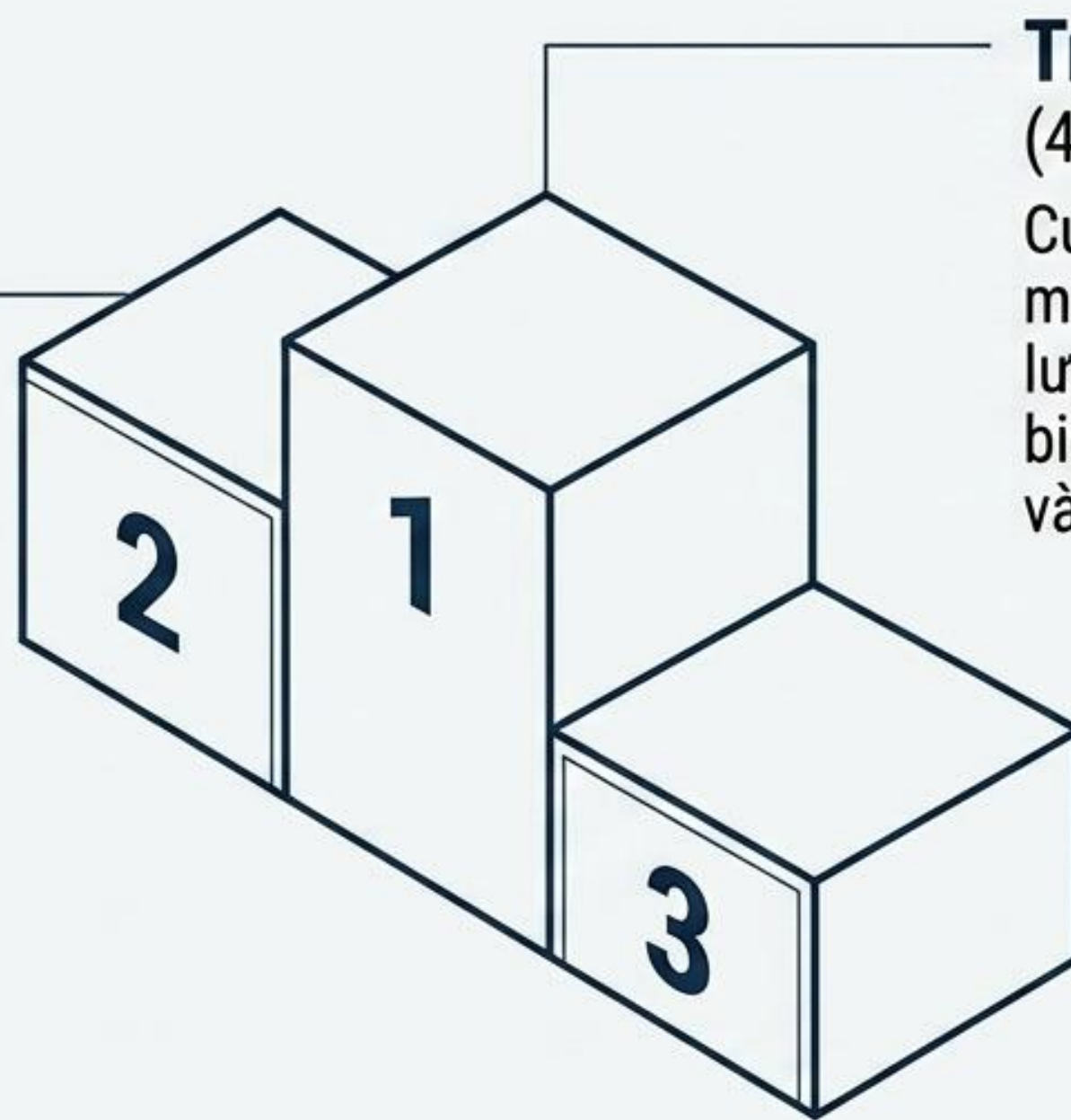


Top 3 Quốc Gia Định Hình Tương Lai Liệu Pháp Tế Bào

Hoa Kỳ

(31.9% - 45 Thử nghiệm)

Kẻ tiên phong công nghệ, nắm giữ hầu hết các bằng sáng chế cốt lõi và các liệu pháp được FDA phê duyệt hiện hành.



Trung Quốc

(44.0% - 62 Thử nghiệm)

Cường quốc đang trỗi dậy mạnh mẽ, dẫn đầu tuyệt đối về số lượng thử nghiệm lâm sàng, đặc biệt trong nhóm tế bào gốc sinh và ung thư khối u đặc.

Tây Ban Nha

(2.8% - 4 Thử nghiệm)

Điểm sáng dẫn đầu toàn bộ khu vực Châu Âu về nghiên cứu lâm sàng.

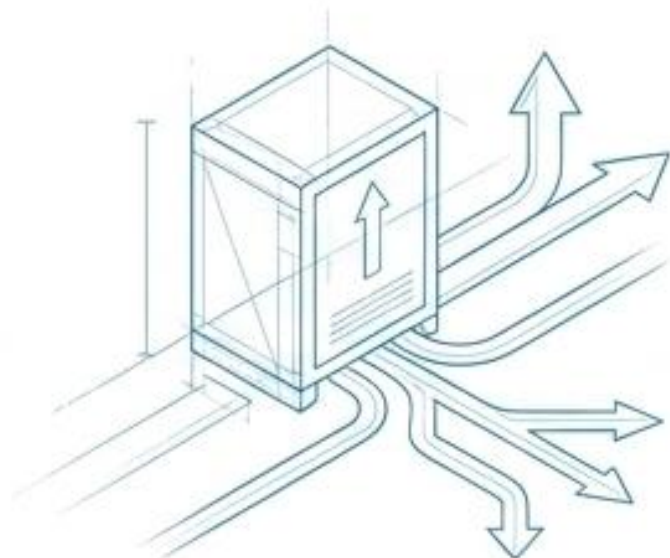
Bản Đồ Chiến Thuật Tế Bào Miễn Dịch (Master Map)

	Hệ Bẩm Sinh (Ít/Không biến đổi gen)	Hệ Thích Ứng (Biến đổi gen cực mạnh)
Ung Thư Lỏng (Máu/Tủy)	CIML NK (Hiệp đồng kháng thể) CAR-NK (Tốc độ, an toàn, Off-the-shelf)	CAR-T (Vua tuyệt đối, 1 liều duy nhất, rủi ro CRS)
Khối U Rắn (Gan/Phổi/Da)	γδ T (Khoan màng, nhận diện rác) CIK (Quét tàn dư vi di căn) CAR-M (Đại thực bào nuốt chửng)	TILs (Cựu binh lấy từ lõi u) TCR-T (Máy quét xuyên thấu kháng nguyên ẩn)
Phòng Ngừa & Bảo Trì	cNK (Dọn tế bào lão hóa, Wellness)	DC Vaccine (Duy trì trí nhớ hệ miễn dịch dài hạn)

Tương Lai Của Y Học Miễn Dịch

1 Sự Trỗi Dậy Của 'Off-The-Shelf'

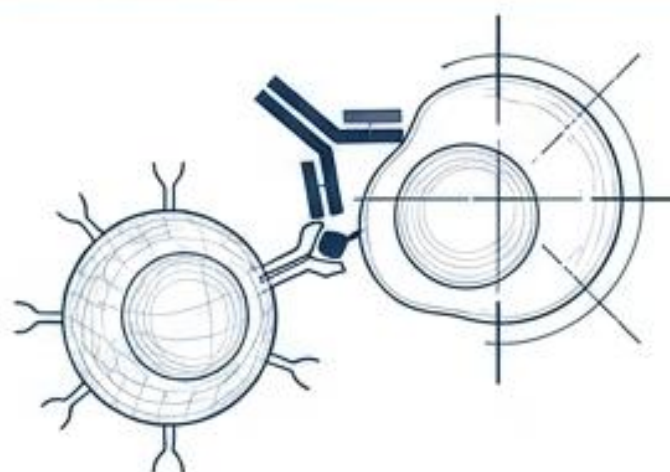
Chấm dứt kỷ nguyên chờ đợi mòn mỏi. Các liệu pháp từ máu cuống rốn và iPSC sẽ biến tế bào miễn dịch thành thuốc cấp cứu đóng băng có sẵn tại mọi bệnh viện.



2 Kỷ Nguyên Hiệp Đồng Tác Chiến

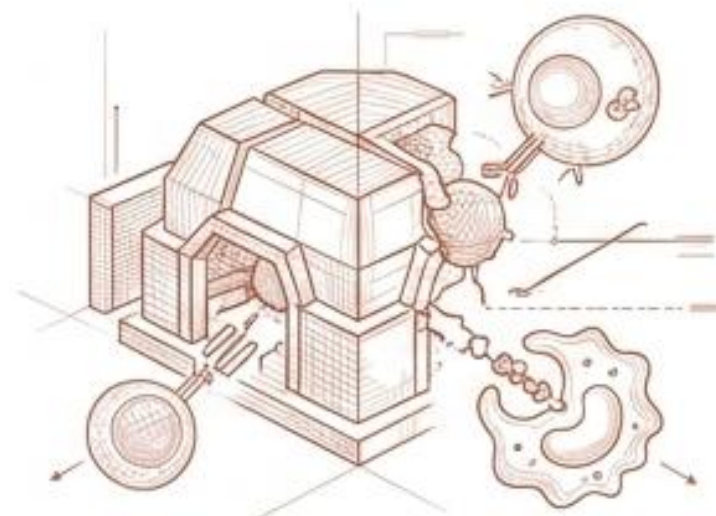
Không còn chiến đấu đơn độc. Sự kết hợp hoàn hảo giữa Tế bào miễn dịch (Người bóp cò) + Thuốc kháng thể đích (Vũ khí) sẽ định đoạt kết cục của khối u.

2 Kỷ Nguyên Hiệp Đồng Tác Chiến



3 San Bằng Thành Trì Khối U Đặc

Với sự tham chiến của TILs, TCR-T và CAR-Macrophages, lớp vỏ xơ cứng và môi trường độc hại của ung thư thể rắn sẽ không còn là rào cản bất khả xâm phạm.



Chúng ta không chỉ điều trị ung thư. Chúng ta đang lập trình lại bản năng sinh tồn của con người.