

ANTI-CANCER EFFECT OF NATURAL KILLER CELLS IN AN IMMUNODEFICIENT MOUSE MODEL BEARING HUMAN LUNG CANCER TUMOR

Nguyen Thi Thuy Mau^{1,2}, Tran Van Khanh¹, Nguyen Linh Toan³, Tran Van Chieu¹,
Nguyen Thanh Binh¹, Tran Huy Thinh^{1,*}

¹Hanoi Medical University - No.1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi - 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

³Vietnam Military Medical University - 160 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

Received 13/10/2022

Revised 17/11/2022; Accepted 15/12/2022

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the anti-cancer effect of natural killer cells in an immunodeficient mouse model bearing human lung cancer tumor (H460 lineage).

Objects and methods: Natural killer (NK) cells were activated, differentiated, and proliferated in the laboratory until a concentration of at least 10^7 cells/ml was reached. Immune-deficient mice (nude mice) 6 - 8 weeks old, number of 24 animals, were injected with 10^6 H460 lineage human lung cancer cells under the skin of the thigh to create human lung cancer in nude mice. When the tumor size was about 50 - 70mm³ (after 10 days of transplantation), mice were divided into 4 groups (6 animals/group), the treatment groups were injected with NK cells through the tail vein with a dose of 10^6 cells per 10g, 5×10^6 cells per 10g and 10^7 cells per 10g, respectively, once a week, for 3 consecutive weeks, the control group was injected with 0,9% NaCl containing 5% human albumin.

Results: The group of mice with H460 human lung cancer treated with NK cells had a smaller tumor volume, a longer survival time and a lower death rate than the control group with $p > 0,05$ due to small sample size.

Conclusion: The study suggests that natural killer cells were effective against human lung cancer in an immune-deficient mouse model of xenograft cancer.

Key words: Natural killer cell, lung cancer, immunodeficient mouse.

*Corresponding author

Email address: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Phone number: (+84) 915 651 271

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i1.565>

HIỆU QUẢ KHÁNG UNG THƯ CỦA TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT THIỂU HỤT MIỄN DỊCH MANG KHỐI UNG THƯ PHỔI NGƯỜI

Nguyễn Thị Thúy Mậu^{1,2}, Trần Văn Khánh¹, Nguyễn Lĩnh Toàn³, Trần Văn Chiều¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Trần Huy Thịnh^{1,*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội - 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Học viện Quân Y - 160 Phùng Hưng, P. Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 13 tháng 10 năm 2022

Chỉnh sửa ngày: 17 tháng 11 năm 2022; Ngày duyệt đăng: 15 tháng 12 năm 2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả kháng ung thư của tế bào diệt tự nhiên (NK) trên chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối u thư phổi người (dòng H460).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tế bào NK được hoạt hoá, biệt hoá và tăng sinh trong phòng thí nghiệm đến khi đạt nồng độ ít nhất 10^7 tế bào/ml. Chuột thiếu hụt miễn dịch (nude mouse) 6 - 8 tuần tuổi, số lượng 24 con, được tiêm ghép 10^6 tế bào ung thư phổi người dòng H460 vào dưới da đùi để tạo khối u thư phổi người trên chuột nude. Khi khối u có kích thước khoảng 50 - 70mm³ (sau 10 ngày ghép), chuột được chia thành 4 nhóm (6 con/nhóm), nhóm điều trị được tiêm tế bào NK qua đường tĩnh mạch đuôi với liều lần lượt là 10^6 tế bào/10g thể trọng, 5×10^6 tế bào/10g thể trọng và 10^7 tế bào/10g thể trọng, 1 lần/tuần, trong 3 tuần liên tiếp, nhóm chứng tiêm dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin người.

Kết quả: Nhóm chuột mang khối u thư phổi người H460 được điều trị bằng tế bào NK có thể tích khối u nhỏ hơn, thời gian sống dài hơn và tỉ lệ chuột chết ít hơn so với nhóm chứng với $p > 0,05$ do cỡ mẫu nhỏ.

Kết luận: Nghiên cứu gợi ý cho thấy tế bào diệt tự nhiên có hiệu quả kháng ung thư phổi người trên mô hình chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối u thư ghép dị loài.

Từ khóa: Tế bào diệt tự nhiên, ung thư phổi, chuột thiếu hụt miễn dịch.

*Tác giả liên hệ

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Điện thoại: (+84) 915 651 271

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i1.565>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi chiếm hơn 13% tổng số ca ung thư mới mắc và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở Hoa Kỳ [1]. Trong đó, Việt Nam thuộc khu vực có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao nhất thế giới với tỷ lệ 22,8/100.000 dân. Những ghi nhận về tình hình ung thư tại Việt Nam cho thấy ung thư phổi đứng hàng thứ hai trong số các loại ung thư thường gặp. Ước tính năm 2020 nước ta có khoảng 26.000 ca mắc ung thư phổi mới, với con số tử vong lên đến 23.797 [2]. Bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn và có tính không đồng nhất ở mô bệnh học, do đó hầu hết bệnh nhân phải đối mặt với các liệu pháp điều trị có độc tính cao và tỷ lệ sống trên 5 năm dưới 20% [3, 4]. Liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân là một liệu pháp mới trong điều trị ung thư và có xu hướng phát triển mạnh mẽ trong những năm gần đây. Theo đó, các tế bào miễn dịch được lấy ra khỏi cơ thể từ nhiều nguồn khác nhau như tổ chức ung thư, hạch lympho và máu ngoại vi, sau đó được phân tách thành các dòng tế bào miễn dịch, nuôi cấy hoạt hoá, biệt hoá và tăng sinh với số lượng lớn rồi cuối cùng truyền trở lại cơ thể bệnh nhân để điều trị. Nghiên cứu ứng dụng của liệu pháp này đã có những tiến bộ vượt bậc và đang trở thành hướng tiếp cận chính cho liệu pháp sử dụng tế bào miễn dịch tự thân trong điều trị ung thư hiện nay. Nổi lên trong số đó là tế bào diệt tự nhiên (NK) như một cách tiếp cận đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư. Tế bào NK đã thu hút được sự chú ý do độc tính tự nhiên chống lại tế bào ung thư, tế bào nhiễm vi rút hay tế bào căng thẳng [5], thông qua các tín hiệu hoạt hoá và ức chế nhằm điều chỉnh hoạt động gây độc tế bào với tế bào ung thư và ngăn chặn độc tế bào với các tế bào khỏe mạnh [6]. Do đó, tế bào NK đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau, chẳng hạn như ung thư biểu mô tuyến, ung thư vú, ung thư ruột kết, và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ [7]. Tại Việt Nam, chúng ta đang trong giai đoạn đầu tiếp cận với các liệu pháp miễn dịch, có rất ít các nghiên cứu được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp sử dụng tế bào NK trong điều trị ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng kháng tế bào ung thư phổi người của tế bào miễn dịch NK ở chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối u phổi người, để từ đó là cơ sở thực hiện các thử nghiệm lâm sàng trên người nhằm chứng minh tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp miễn dịch tự thân của tế bào NK trong điều trị ung thư phổi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. 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 diệt tự nhiên (NK)

Tế bào miễn dịch NK được phân lập từ 20 ml máu ngoại vi của bệnh nhân ung thư phổi, sau đó được hoạt hoá trong môi trường AIM-V có bổ sung IL-2, IL-15, IL-18 theo tỷ lệ thích hợp và tăng sinh trong môi trường KBM. 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.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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
- Nhóm NK-1: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào NK trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25 ml chứa 10^6 tế bào/10g thể trọng 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.
- Nhóm NK-2: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào NK trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25 ml chứa 5×10^6 tế bào/10g thể trọng, 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.
- Nhóm NK-3: chuột NOD/SCID được gây u, tiêm tế bào NK trong dung dịch NaCl 0,9% chứa 5% albumin với thể tích 0,25 ml chứa 10^7 tế bào/10g thể trọng, 1 lần/tuần x 3 tuần, đường tĩnh mạch đuôi.

Phương pháp đánh giá thể tích khối u: Dùng thước kẹp NSK đo kích thước khối u 2 lần/tuần

Công thức tính thể tích khối u:

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

Trong đó:

V: thể tích khối u (mm^3)

D: chiều dài khối u (mm)

R: chiều rộng khối u (mm)

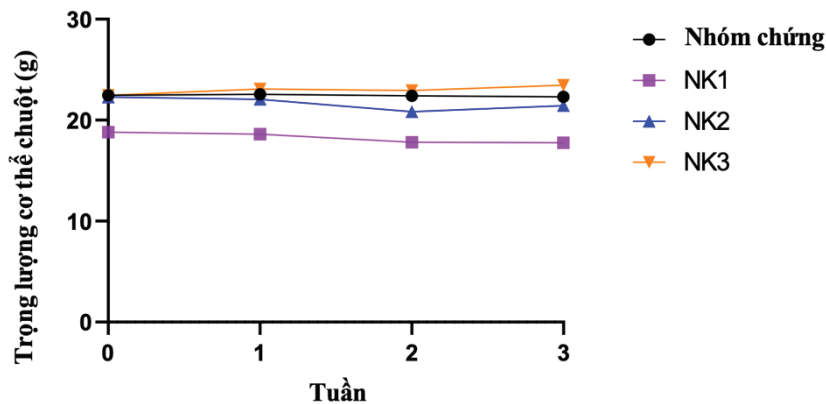
2.3. Phân tích và xử lý số liệu

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. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Trọng lượng cơ thể chuột khi điều trị bằng tế bào NK

Hình 1: Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột khi điều trị bằng tế bào NK

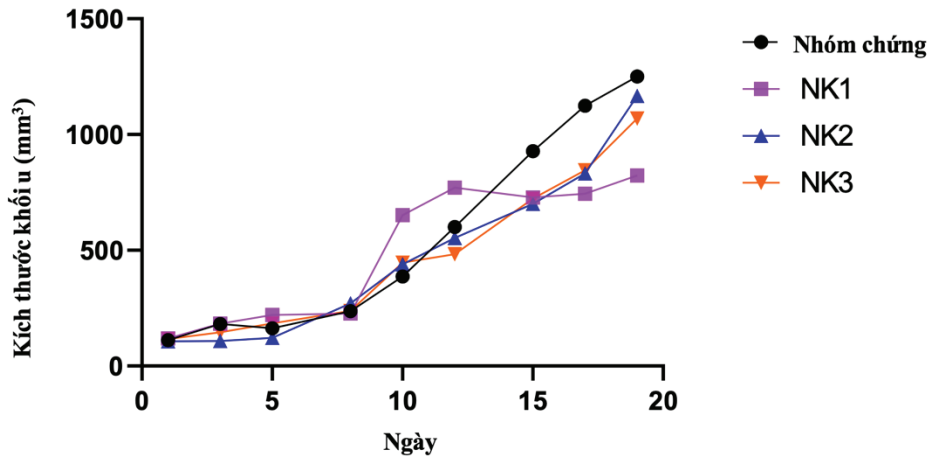


Trong 3 tuần điều trị khối u bằng tế bào NK, 24 con chuột trong 4 nhóm được cân 1 lần/tuần. So sánh trọng lượng chuột giữa các nhóm trong quá trình điều trị không thấy sự khác biệt giữa nhóm chứng và các nhóm điều trị bằng tế bào NK ($n=6$ mỗi nhóm, $p > 0,05$), ngoại

trừ nhóm NK1 có trọng lượng trung bình thấp hơn các nhóm khác nhưng trọng lượng cũng không thay đổi trong quá trình điều trị.

3.2. Kích thước khối u chuột khi điều trị bằng tế bào NK

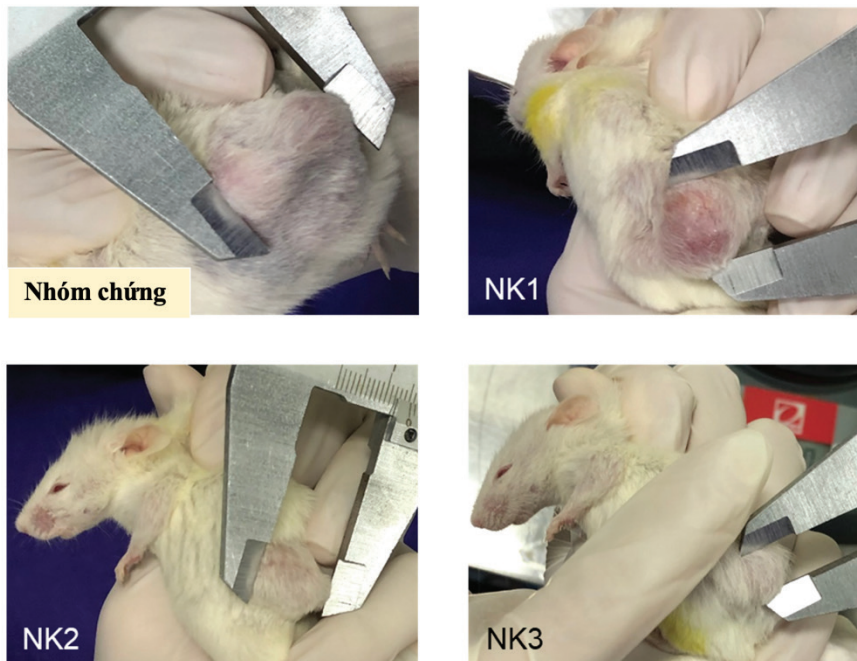
Hình 2: Kích thước khối u chuột trong quá trình điều bằng tế bào NK



Trong suốt quá trình điều trị 21 ngày, kích thước khối u được đo bằng thước kẹp NSK 2 lần/tuần. Biểu đồ cho thấy, kích thước khối u chuột giữa các nhóm trong quá

trình điều trị có xu hướng giảm kích thước khối u ở các nhóm điều trị so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $n=6$ mỗi nhóm, $p>0,05$.

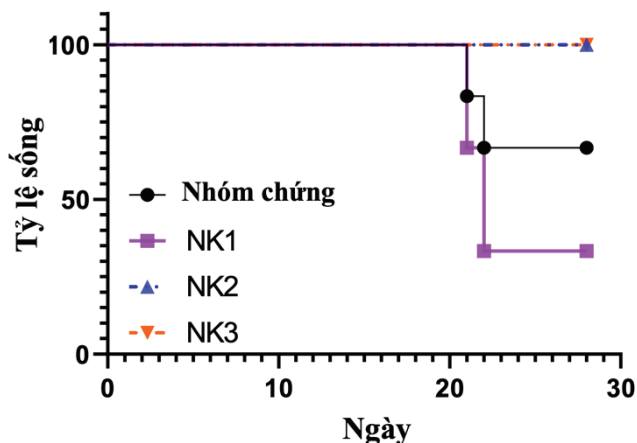
Hình 3: Hình ảnh đo kích thước khối u trên chuột nude khi điều trị bằng tế bào NK bằng thước kẹp NSK



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 3) 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 NK theo nồng độ khác nhau trong thời gian là 3 tuần.

Hình 4: Thời gian sống của chuột khi điều trị bằng tế bào NK



Thời gian sống của ba nhóm điều trị bằng tế bào NK đều dài hơn so với nhóm chứng, ngoại trừ nhóm điều trị NK1. Tại thời điểm kết thúc thí nghiệm, tất cả chuột trong nhóm NK2, NK3 đều còn sống, trong khi các nhóm khác đã chết 33%-66% (n=6 mỗi nhóm, p=0,0412).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tạo khối u trên chuột thiếu hụt miễn dịch đạt 100% sau 10 ngày tiêm, 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. Trong đó, tế bào diệt tự nhiên là một trong những tế bào lympho có độc tính diệt tế bào ung thư một cách tự nhiên, chúng có khả năng nhận biết và phân giải các tế bào ác tính và tế bào nhiễm virus mà không cần mẫn cảm trước đó [5]. Trong bức tranh về sự tương tác giữa hệ miễn dịch và khối u, NK đóng vai trò quan trọng do NK tham gia loại trừ khối u trong sự tương tác với các tế bào miễn dịch khác như tế bào lympho T-CD8, T-CD4, lympho B, tế bào tua, đại thực bào và các chất trong vi môi trường khối u do tế bào miễn dịch và tế bào khối u tiết ra. Sự hiểu biết về tế bào NK, đặc biệt các thụ thể trên bề mặt NK cho ta sự giải thích về cách NK nhận diện, hoạt hóa và kháng tế bào ung thư [8, 9]. Ở tế bào khỏe mạnh, thụ thể ức chế của NK được gắn với MHC lớp I, ức chế con đường hoạt hóa trong tế bào NK, do đó ức chế chức năng diệt của NK. Ở tế bào khối u, tế bào khối u giảm biểu lộ MHC-I (missing self), hoặc biểu hiện nhiều protein tự thân (induced self-ligands), hay epitop kháng nguyên u được gắn kháng thể, tế bào NK có thụ thể để nhận diện hoạt hóa tương ứng. Với tế bào u

giảm biểu hiện MHC-I, thụ thể ức chế không được gắn, không ức chế con đường hoạt hóa nên tế bào NK thực hiện chức năng diệt. Trong trường hợp tế bào u tăng biểu hiện protein tự thân, gắn vào các thụ thể hoạt hóa như NKG2D, tế bào NK nhận diện hoạt hóa thực hiện chức năng của mình, kể cả khi tế bào u vẫn biểu hiện MHC-I để gắn với thụ thể ức chế NK. Còn nếu tế bào u có biểu hiện kháng nguyên được gắn vào các kháng thể đơn dòng, và chúng gắn với thụ thể FcγRIII của NK thì NK hoạt hóa nhận diện, kích hoạt chức năng gây độc phụ thuộc vào tế bào. Sau khi được hoạt hóa nhận diện kháng nguyên, tế bào NK trở thành tế bào có thẩm quyền miễn dịch, có khả năng kháng ung thư theo nhiều cơ chế khác nhau. Cơ chế kháng ung thư của tế bào NK bao gồm: i) giải phóng các hạt chứa các protein gây độc tế bào perforin và granzyme; ii) tăng cường biểu hiện các phối tử bề mặt Fas-L và phối tử thuộc họ các yếu tố hoại tử khối u (TNFα-L) và TRAIL-L; iii) tiết các cytokine IFN-γ, TNF-α và các chemokine MIP-1α/β, RANTES; iv) gia tăng biểu hiện thụ thể CD16 gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) [10]. 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 đùi chuột nude, phù hợp cho đánh giá hiệu quả kháng ung thư của liệu pháp truyền tế bào miễn dịch NK bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi chuột, cũng như truyền khối tế bào miễn dịch tự thân NK bằng đường truyền tĩnh mạch trên người. Kết quả cho thấy, việc truyền tế bào diệt tự nhiên làm khối u chậm phát triển từ ngày thứ 5 sau tiêm, với nhóm chứng khối u vẫn tiếp tục tăng, trong khi khối u ở các nhóm NK1, NK2, NK3 có xu thế phát triển chậm lại (Hình 2). Khi theo dõi thời gian sống

cho đến khi kết thúc thí nghiệm, tất cả số chuột nude ở nhóm NK2 và NK3 đều sống sau 3 tuần tiêm tế bào miễn dịch NK, ngoại trừ nhóm chứng và nhóm NK1 đều có số chuột nude chết từ 33%-66% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong những năm 1980, một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ung thư cao hơn ở những người bị rối loạn chức năng tế bào NK. Kể từ đó, các nghiên cứu ngày càng khẳng định rằng tác dụng kháng ung thư của tế bào NK có thể chống lại nhiều loại khối u, bao gồm đầu và cổ, hầu họng, ung thư đại trực tràng và phổi [11]. Bằng chứng trực tiếp cho thấy, các tế bào NK hoạt động chống lại ung thư phổi được thực hiện bởi Kras là ung thư phổi tự phát và thí nghiệm cấy ghép tế bào ung thư phổi trên chuột, cả hai thí nghiệm đều chỉ ra rằng những con chuột thiếu tế bào NK có trọng lượng khối u phổi lớn hơn [12]. Tuy nhiên, tác dụng chống khối u mới chỉ giới hạn ở giai đoạn đầu của ung thư phổi được Kras thực hiện trên chuột do rối loạn chức năng tế bào NK. Trong vài năm qua, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tế bào NK có thể xâm nhập vào ung thư phổi và lượng tế bào NK thâm nhiễm khối u có liên quan đáng kể đến khả năng sống sót của bệnh nhân sau phẫu thuật, điều này cho thấy rằng sự xâm nhập tế bào NK vào khối u có thể có lợi cho tiên lượng của bệnh nhân [13]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các kết quả của nghiên cứu khác như nghiên cứu của Fangming Wang và cộng sự (2022) cho thấy hiệu quả của tế bào NK trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến trên mô hình tiền lâm sàng ở chuột [14]; In hye Jun và cộng sự (2018) cho thấy khả năng gây độc của tế bào NK chống lại ung thư đường mật trên mô hình chuột nude [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêm 0,25 ml dung dịch chứa 10^7 tế bào NK/10 g thể trọng chuột nude cho thấy kháng khối u đạt hiệu quả nhất. Tóm lại, tế bào NK có thể xâm nhập và loại bỏ tế bào khối u; do đó, sử dụng tế bào NK 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 NK 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 NK 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.

5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, liệu pháp truyền tế bào

miễn dịch NK 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 liều NK2 và NK3. Phương pháp này không ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể chuột. Hiệu quả của liệu pháp tế bào NK 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 ($\gamma\delta$ T) 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.

Tác giả 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] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al., Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>, 2022.
- [2] 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: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>, 2021.
- [3] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 26(21), 3552–3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>, 2008.
- [4] Torre LA, Siegel RL, Jemal A et al., Lung Cancer Statistics. In A. Ahmad & S. Gadgeel (Eds.),

- Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies (pp. 1–19). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1, 2016.
- [5] Kay HD, Fagnani R, Bonnard GD, Cytotoxicity against the K562 erythroleukemia cell line by human natural killer (NK) cells which do not bear free Fc receptors for IgG. *International Journal of Cancer*, 24(2), 141–150. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910240204>, 1979.
- [6] Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM et al., Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. *Nature*, 413(6852), 165–171. <https://doi.org/10.1038/35093109>, 2001.
- [7] Motohashi S, Ishikawa A, Ishikawa E et al., A phase I study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 12(20 Pt 1), 6079–6086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0114>, 2006.
- [8] PhD Butterfield LH, FACS Kaufman HL, FACS Marincola FM, *Cancer Immunotherapy Principles and Practice*, Second Edition (2nd edition.). Demos Medical, 2021.
- [9] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ, Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature Immunology*, 17(9), 1025–1036. <https://doi.org/10.1038/ni.3518>, 2016.
- [10] Cheng M, Chen Y, Xiao W et al., NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 10(3), 230–252. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.10>, 2013.
- [11] Roder JC, Haliotis T, Klein M et al., A new immunodeficiency disorder in humans involving NK cells. *Nature*, 284(5756), 553–555. <https://doi.org/10.1038/284553a0>, 1980.
- [12] Takeda K, Nakayama M, Sakaki M et al., IFN- γ production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. *Journal of Leukocyte Biology*, 90(4), 777–785. <https://doi.org/10.1189/jlb.0411208>, 2011.
- [13] Jin S, Deng Y, Hao JW et al., NK Cell Phenotypic Modulation in Lung Cancer Environment. *PLOS ONE*, 9(10), e109976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109976>, 2014.
- [14] Wang F, Dong X, Wang J et al., Allogeneic Expanded Human Peripheral NK Cells Control Prostate Cancer Growth in a Preclinical Mouse Model of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Immunology Research*, 2022, e1786395. <https://doi.org/10.1155/2022/1786395>, 2022.
- [15] JUNG IH, KIM DH, YOO DK et al., In Vivo Study of Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity Against Cholangiocarcinoma in a Nude Mouse Model. *In Vivo*, 32(4), 771–781. <https://doi.org/10.21873/invivo.112307>.

