



SỰ ĐÓNG GÓP TO LỚN CỦA Y HỌC HẠT NHÂN QUA XẠ HÌNH GEN VÀ PHÂN TỬ

A Great Contribution of Nuclear Medicine through Genomic and Molecular Imaging

Phan Sỹ An*

SUMMARY

Molecular imaging provides visualization of normal as well as abnormal cellular processes at a molecular or genetic level rather than at the anatomical level. In a narrow sense, molecular imaging means genetic imaging using imaging reporter genes. Conventional PET imaging reporter genes, such as HSV1-tk, and D2R are quite successful. Some investigators have tried to use scintigraphy for molecular imaging. Endogenous gene expressions such as p53 and HIF1-alpha have been visualized using this technique. The molecular imaging using the NIS gene can be applied to the monitoring in vivo distributions of target cells, such as cancer cells, immune cells and stem cells. These peptides can localize cancers in vivo (Peptide Receptor Radiation Scintigraphy: PRRS) and treat cancers (Peptide Receptor Radiation Therapy: PRRT). The development of PET/CT has led to genomic and proteomic imaging techniques to have a leading role in in vivo studies for evaluation and management of cardiovascular disease conditions. Molecular imaging plays also an increasingly significant role in neurological conditions such as: tumors, dementias (Alzheimer's and others), movement disorders, seizure disorders, and psychiatric disorders. PET/CT has also many advantages in the process of creating new medicines through the process of evaluating the pharmacokinetics (pharmacokinetics and pharmacodynamics).

Trong lời mở đầu cuốn sách Atlas PET/CT trong ung thư, GS J.Czernin (1) đã viết như sau: “Những thành quả khoa học với PET đã bắt đầu làm thay đổi con đường và cách thức mà loài người tiến hành nghiên cứu khoa học, tạo dựng những kiến thức và kĩ thuật mới gọi là y học phân tử (molecular medicine) tức là tạo ra những nguyên tắc, quy trình mới trong chẩn đoán và điều trị ở cấp độ phân tử. Ghi hình phân tử các mối liên kết in vivo (in vivo link) đang được nỗ lực thực hiện để khám phá ra con đường dẫn tới những hiểu biết mới về bệnh tật và chăm sóc bệnh nhân ở mức độ phân tử. Người ta cho rằng, sự xuất hiện kĩ thuật PET là một sự kiện đầy kịch tính đối với khoa học về sự sống (sinh học) bởi vì nhờ PET mà tiến sâu tới mức độ sinh học phân tử, di truyền phân tử, dược học phân tử... nên đưa được khoa học về sự sống đến với công nghệ nano với genomics và proteomics, tạo cho nó một cơ hội lớn lao để phát triển trong tương lai và biết đâu có thể đây là cơ hội mở đầu cho một cuộc cách mạng khoa học kĩ thuật (revolutionary technology developments) trong tương lai”.

Để giúp các đồng nghiệp quan tâm đến vai trò của Y học hạt nhân (YHHN) đối với y học phân tử và cảm nhận đúng ý kiến trên, chúng tôi xin giới thiệu một số khả năng của YHHN, đặc biệt là kĩ thuật PET/CT nhằm trong sự nghiệp nghiên cứu y học và chăm sóc sức khỏe nhân dân.

1. Ghi hình y học với Y học phân tử

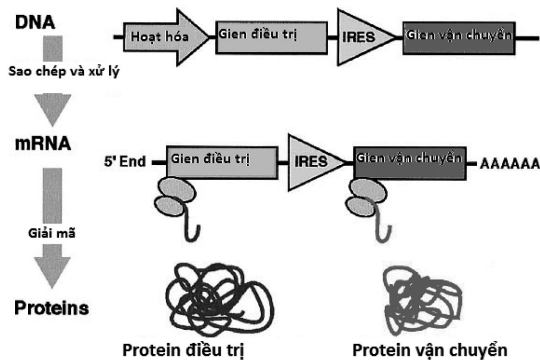
Ngoài các kĩ thuật khác của sinh học phân tử, ghi hình phân tử cũng đóng góp ngày càng quan trọng cho y học phân tử (4). YHHN ghi hình chức năng vẫn có những ưu điểm truyền thống là ghi hình không can thiệp vì sử dụng các hợp chất đánh dấu phóng xạ ở mức vi lượng. Điều đó tạo ra khả năng tối đa về các thực nghiệm in vivo thay cho các thực nghiệm in vitro thường tiến hành trước đây. Trong một nghĩa hẹp nào đó thì ghi hình phân tử có nghĩa là ghi hình bằng các gen và protein thông tin. Những tín hiệu đặc biệt tích tụ trên hình ảnh cho thấy rõ không gian, thời gian và số lượng của các biểu hiện dịch chuyển gen. Ghi hình phân tử cũng cung cấp những hình ảnh của tế bào bình thường hay bất thường ở mức độ phân tử hay gen. Ghi hình phân tử đầu tiên đã được thực hiện trước đây bằng kĩ

*Hội Điện quang và Y học hạt nhân Việt Nam

thuật huỳnh quang, tia X, cộng hưởng từ (MRI) hoặc siêu âm. Chúng ta đều biết rằng các kĩ thuật ghi hình y học cổ điển đó đều dựa vào các thay đổi về mật độ và cấu trúc của vật chất sống do hậu quả của bệnh tật. Ghi hình bằng tia X phát hiện các thay đổi cấu trúc nhờ định luật hấp thụ năng lượng chùm photon, hình ảnh siêu âm có được do hiện tượng phản xạ sóng âm mạnh xảy ra ở mặt ngăn cách 2 môi trường vật chất sinh học có mật độ khác nhau, còn hình ảnh cộng hưởng từ hình thành chịu ảnh hưởng của cường độ từ trường của số lượng các hạt nhân nguyên tử Hydro cấu trúc khác nhau có trong đối tượng ghi hình. Tất cả các kĩ thuật đó đều chỉ cho thấy hình ảnh của cấu trúc, mật độ vật chất và từ đó suy đoán các thay đổi bệnh lý một cách gián tiếp. Tuy nhiên, do ưu điểm tuyệt đối về chức năng của ghi hình y học hạt nhân nên những hình ảnh này cho thấy rõ các chi tiết về cả quá trình động học và chuyển hóa của sinh học tế bào, chuyển hóa, protein và gen.

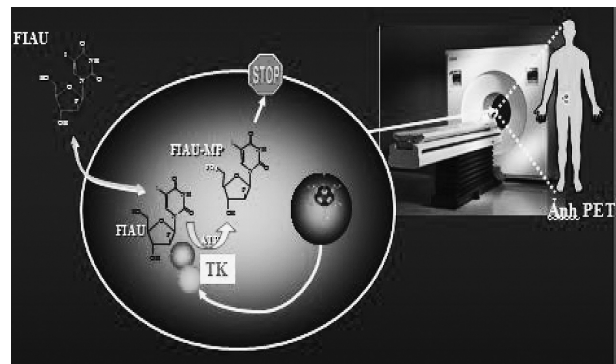
Ghi hình phân tử khác với các ghi hình truyền thống ở chỗ phải dùng các chất sinh học đánh dấu (Biomarker) để nhìn thấy các đích hoặc đường dẫn

truyền. Biomarkers hòa trộn với các phân tử sinh học tại chỗ và do đó phản ánh đúng những thay đổi tại đó. Nó cho phép đánh giá trạng thái ở mức phân tử trước bệnh lý (predisease state or molecular states) nghĩa là trước khi có các triệu chứng lâm sàng. Ghi hình phân tử cũng cung cấp những hình ảnh của tế bào bình thường hay bất thường ở mức độ phân tử hay gen. Ghi hình phân tử bao gồm các hình ảnh chuyển hóa của protein và gen. Hiện nay, người ta cũng còn đang tìm đến các đích trong tế bào là các axit nhân. Người ta đã sắp xếp giá trị của ghi hình phân tử trong y học nhằm phát hiện thay đổi bệnh lý từ cấp độ gen, protein, các thay đổi hóa sinh và về sinh lý (9). Hình ảnh chụp nhấp nháy (scintigraphy) còn gọi là xạ hình nói chung hiện nay là kĩ thuật y học độc nhất cho thấy trực tiếp sự thay đổi chức năng của tế bào, mô, tạng bởi vì đó là hình ảnh về sự hấp thu các hợp chất đánh dấu phóng xạ, sự hấp thu đó phụ thuộc vào chức năng của các đối tượng ghi hình. Gần đây, nhờ các tiến bộ về các hợp chất đánh dấu phóng xạ mới và độ phân giải cao của các máy PET/CT đã xuất hiện kĩ thuật mới về ghi hình phân tử (Molecular Imaging).



Hình 1. Các bước phát hiện sự bộc lộ gen thông tin bằng ghi hình phân tử

Người ta đã phân cấp ghi hình phân tử theo các cấp độ như sau: ghi hình các biểu lộ gen ngoại sinh, nội sinh, dữ liệu phân tử trong tế bào như dẫn truyền tín hiệu, hoạt động của các receptor, các Protein như MoAb, Octreotide, Bombesine, quá trình tương tác protein - protein rồi đến ghi hình chuyển hóa và cuối cùng là ghi hình các quá trình sinh học tế bào bao gồm tăng sinh tế bào bằng thymidine F-18, uridine I-123, tình trạng thiếu oxy bằng misonidazole I-123, quá trình biệt hóa, hoạt động/hoạt hóa, chết theo chu trình bằng Annexin V- Tc-99m, sự tăng sinh mạch bằng In-111 đánh dấu RDG



Hình 2. Ghi hình bằng PET/CT gen thông tin HSV1-tk

peptide, lưu thông tế bào ung thư, miễn dịch, các tế bào tự thân. Những tiến bộ vượt bậc về công nghệ gen đã giúp các bác sĩ phát hiện ra các chuyển biến nhỏ nhất của mô, tế bào, có thể mới là dấu hiệu khởi đầu của một căn bệnh nào đó. Các nhà sản xuất hứa hẹn rằng đây sẽ là điểm khởi đầu cực kì chính xác để các bác sĩ nhanh chóng đưa ra phác đồ điều trị kịp thời. Giáo sư Samuel Wickline, một chuyên gia đầu ngành về sinh - dược - hóa học thuộc Đại học Dược Washington, Missouri, Mỹ nói: “Đây quả thực là một điều khác biệt hoàn toàn so với cách mà chúng ta vẫn thực hiện trước đây với các bệnh

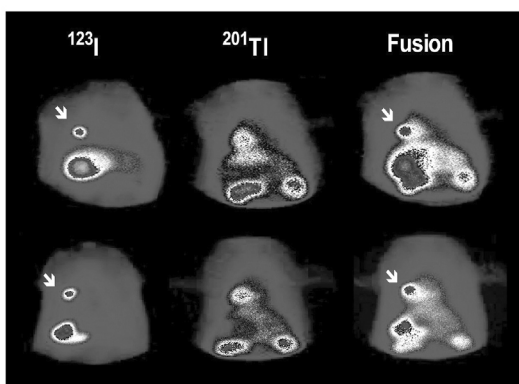
nhân. Kỹ thuật chụp ảnh hay ghi hình phân tử sẽ giúp phát hiện được các diễn biến rất sớm của căn bệnh. Điều đó có ý nghĩa đặc biệt quan trọng”.

Kỹ thuật này hứa hẹn sẽ giúp tìm thấy dấu hiệu của căn bệnh nan y như Alzheimer và ung thư hàng năm trời trước khi những triệu chứng đầu tiên xuất hiện. Bác sĩ Eric Russell, Trưởng khoa YHHN - Bệnh viện Memorial, Chicago, Mỹ, nói: “Kỹ thuật mới này có vẻ sẽ giúp chúng ta thấy được nguy cơ của bệnh tật trước khi chúng trở nên hiển nhiên trên cơ thể bệnh nhân. Kỹ thuật chụp ảnh phân tử dựa trên việc liên kết các gen và protein, điều mà các kỹ thuật X-quang hoặc soi, chụp thông thường không thể làm được. Kỹ thuật này sử dụng chất đánh dấu phóng xạ để có được những hình ảnh cụ thể về phân tử, giống như chúng ta đưa được một chiếc kính hiển vi vào bên trong cơ thể vậy”. Còn GS Wickline nhấn mạnh: “Đây có thể là một bước ngoặt mới trong công tác điều trị và chẩn đoán bệnh”.

2. Những thành tựu gần đây của ghi hình phân tử, gen bằng YHHN

Ví dụ minh họa rõ rệt nhất về ghi hình chức năng chuyển hóa của PET là:

¹⁸FDG đánh dấu Protein vận chuyển Glucose và men



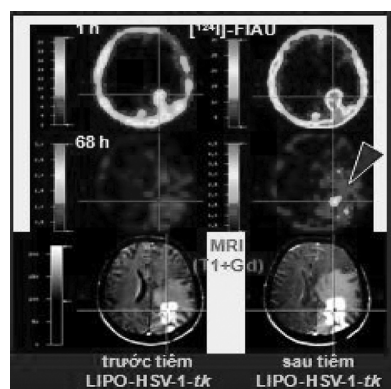
Hình 3. Hình ảnh tim súc vật thực nghiệm sau khi tiêm gen NIS đánh dấu phóng xạ vào cơ tim

NIS có nhiều ưu điểm để ghi hình gen thông tin vì nó là một chất dễ điều chế, dễ đánh dấu với hạt nhân phóng xạ và cũng vì ta đã hiểu biết rất rõ về chuyển hóa và độ thanh lọc các chất này trong cơ thể. NIS có thể không tương tác với các quá trình hóa sinh tế bào cơ sở. Trong thực tế hiện nay, ghi hình gen thông tin có thể được thực hiện khá dễ dàng với NIS, bởi vì hầu hết các khoa Y học hạt nhân đều được trang bị với các máy

Hexokinase của quá trình Phosphoryl hóa trong chuyển hóa Glucose. Vì vậy, ¹⁸FDG được dùng để đánh giá các chỉ số chuyển hóa sử dụng Glucose trong toàn cơ thể.

¹⁸FTL (Fluoro deoxythymidine) đánh dấu chất vận chuyển Thymidine và men Thymidine Kinase trong quá trình Phosphoryl hóa Thymidine (6). FTL được dùng để khảo sát quá trình tái tạo (replication) ADN tức là quá trình sinh sản tế bào (proliferation). Cả hai quá trình chuyển hóa Glucose và tái tạo ADN, tăng sinh tế bào đều tăng cao trong bệnh ung thư.

Đầu tiên, ghi hình gen thông tin đã được thực hiện bằng máy ghi hình cắt lớp bức xạ positron (PET). PET đã hoàn toàn thành công trong ghi hình gen thông tin với các chất như HSV1 - tk và D2R. Tuy nhiên, khó khăn là việc tổng hợp các chất này còn phức tạp với các đồng vị phóng xạ phát positron và trang thiết bị PET rất đắt tiền. Khắc phục điều này, có một số nhà nghiên cứu đã cố gắng sử dụng các thuốc phóng xạ phát các tia gamma để ghi hình phân tử với SPECT. Gen receptor somatostatin và octreotide đánh dấu In-111 đã được sử dụng trong phương pháp ghi hình này. Các nhà nghiên cứu đã lựa chọn dùng gen natri/iodide symporter (NIS) gắn đồng vị phóng xạ Iod hoặc Tc-99m để ghi hình gen thông tin.



Hình 4. Ghi hình PET về biểu hiện trong gen HSV1-tk trị liệu ở bệnh nhân bị Glioma

Gamma Camera SPECT, PET và thuốc phóng xạ. Trong tim mạch học, một số nhà nghiên cứu cũng đã ghi hình sự biểu lộ gen nội sinh sau khi tiêm chất hoạt hóa - NIS đánh dấu vào cơ tim bởi vì chất hoạt hóa nhạy cảm với các yếu tố sao chép đặc hiệu sản phẩm gen nội sinh. Ghi hình gen thông tin cho phép nhìn thấy được sự biểu hiện của các gen nội sinh, ngoại sinh và các hiện tượng sinh học bên trong tế bào. Một số nhà nghiên cứu đã phác

họa cấu trúc của gen thông tin đặc biệt dưới sự kiểm soát ngược chiều của các nguyên tố hoạt hóa (promoter elements). Các nguyên tố hoạt hóa đó có thể nhạy cảm với hoạt động của các yếu tố sao chép nội sinh vì chúng phối hợp với các gen nội sinh đặc biệt. Chiến lược này được gọi là “hệ thống gen cis-reporter”. Một khi chất hoạt hóa được kích hoạt do tiết ra gen nội sinh, sản phẩm của gen này lại kích hoạt chất hoạt hóa đó, kết quả là gen thông tin được kích hoạt và hiển thị được nhờ ghi hình y học hạt nhân bằng SPECT, nhất là PET/CT.

Các biểu hiện của gen thông tin nội sinh như p53 trong gan và HIF1-alpha đã tạo được hình ảnh bằng kĩ thuật ghi hình phân tử với NIS (7). Với phương pháp ghi hình gen thông tin, một số sự kiện sinh học trong tế bào có thể được nhìn thấy các dây tín hiệu truyền tính trạng của TGF - beta. Nhiều cơ sở y học hạt nhân đã ghi hình hoạt tính của receptor estrogen và axit retinoic bằng sử dụng hệ ghi hình thông tin CIS-NIS.

Ghi hình phân tử bằng gen NIS có thể được áp dụng để ghi hình sự phân bố của các tế bào đích như tế bào ung thư, tế bào miễn dịch và các tế bào gốc. PET đã ghi hình sự biểu lộ HSV1-tk trong các bệnh nhân Glioma, trong liệu pháp gen với HSV1-tk để nghiên cứu sự hấp thụ in vitro và phân bố in vivo. Chất ¹⁸F-FHBG thông qua ghi hình phân tử PET-CT bằng reporter gene HSV1-tk là T47D và T47D-tk trong ung thư vú adenocarcinoma cho thấy độ hấp thụ in vitro của ¹⁸FHBG trong tế bào có T47D-tk cao hơn rõ rệt so với T47D bộc lộ trong tế bào. Vì vậy, ghi hình với ¹⁸FHBG có thể giúp định vị bộc lộ của gen HSV1-tk. Kĩ thuật này giúp hiển thị gen thông tin ¹⁸FHBG và trong điều trị khối u bằng gen HSV1-tk (8).

Kĩ thuật ghi hình phân tử bằng PET/CT cũng rất có giá trị trong nghiên cứu ghép tế bào mầm thần kinh để xem xét khả năng điều trị rối loạn thần kinh bởi vì sau khi tiêm một cách có hệ thống các tế bào tự thân, chúng di chuyển qua hệ thống thần kinh trung ương và tụ lại trong các vị trí thiếu máu cục bộ trong não (5).

Những năm gần đây, một số nhà hóa dược phóng xạ đã tìm các đích phân tử trong cơ thể để đưa các thuốc phóng xạ vào chẩn đoán và điều trị ung thư. Các đích phân tử ấy chính là các receptor vốn có trên bề mặt các tế bào của các cơ quan trong cơ thể. Cho đến nay, một số nghiên cứu đã có những kết quả đầy hứa hẹn (2, 3). Đầu tiên là nhóm thuốc phóng xạ đưa vào các đích phân tử receptor peptid. Peptid không chỉ tồn tại ở

dạng tự nhiên mà còn được tổng hợp nhân tạo theo ý muốn. Hiện nay, đã tổng hợp được rất nhiều peptid mới và đánh dấu bằng các hạt nhân phóng xạ. Người ta tập trung chú ý tới các peptid có tính điều tiết như các peptid thần kinh (neuropeptids) có trong não, hormon peptid hệ tiêu hóa, cũng như các peptid có trong hệ mạch và peptid của hệ nội tiết. Các peptid somatostatin, các peptid ở ruột hoạt hóa mạch VIP (Vasoactive Intestinal Peptid), cholecystokinin (CCK), gastein-releasing peptide (GRP) và neurotensin đã được đặc biệt chú ý tới. Các peptid này có thể đóng vai trò đặc biệt không chỉ trong các điều kiện bình thường mà còn trong các quá trình bệnh lý. Những ứng dụng lâm sàng thành công của kĩ thuật ghi hình các phân tử peptid đánh dấu phóng xạ này là các mục tiêu lớn trong chẩn đoán và điều trị bằng YHHN. Nhiều công trình nghiên cứu đã công bố, kết quả cho thấy các receptor peptid là các đích phân tử ở các tế bào khối u. Các peptid tương ứng được đánh dấu hạt nhân phóng xạ thích hợp là các phân tử tìm đích. YHHN chẩn đoán đã sử dụng cơ chế phân tử đích để ghi hình các khối u gọi là phương pháp ghi hình nhấp nháy phóng xạ receptor peptid (Peptide Receptor Radiation Scintigraphy: PRRS). YHHN điều trị các khối u ung thư bằng các cơ chế đích phân tử được gọi là phương pháp điều trị phóng xạ receptor peptid (Peptide Receptor Radiation Therapy: PRRT). Nhóm peptid đánh dấu hạt nhân phóng xạ tìm đến các đích receptor trong một số khối u đã và đang nghiên cứu ứng dụng chẩn đoán và điều trị ung thư như somatostatin, CCK 2, VIP, peptid glucagon-like-1, corticotropin, neuro-peptid Y, neurotensin, peptid giải phóng gastrin. Đó là các thuốc phóng xạ đầy hứa hẹn tìm đến các đích phân tử trên bề mặt tế bào khối u ung thư.



Hình 5. Ghi hình về tín hiệu chuyển đổi đường truyền TGFb ở súc vật thực nghiệm bằng PET

Nội dung căn bản của nghiên cứu về sự phát triển dược phẩm bao gồm hóa tổng hợp, y hóa, dược động học, sinh học phân tử, sinh lý, hóa sinh,... Hiện tại, quá trình phát triển dược phẩm liên quan đến hàng ngàn hợp chất có đặc tính thích hợp. Quá trình này bao gồm việc tầm soát trong phòng thí nghiệm (in vitro), thử nghiệm trên súc vật (in vivo), cuối cùng là đánh giá hiệu quả trên con người, cụ thể là xác định dược động học, độ an toàn và hiệu nghiệm, xác định liều lượng, đánh giá hiệu quả lâm sàng và các tác dụng phụ. Fluorine không chỉ là thành phần bình thường của các phân tử sinh học mà nó còn phản ứng như bio-isotere với Hydro (H) hay nhóm Hydroxyl (OH) hiện diện trong một số thuốc. Do vậy, F-18 được sử dụng để đánh dấu với một số dược phẩm trong giai đoạn nghiên cứu trên súc vật và con người theo quy trình của luật lệ về kiểm nhận dành cho một dược phẩm mới. Ứng dụng PET trong lĩnh vực nghiên cứu phát minh dược phẩm nhằm đánh giá sự phân phối thuốc trong cơ thể và đo lường những thay đổi của thuốc trong lưu lượng máu cũng như mức độ dính kết với thụ thể. Sự đánh dấu các đồng vị phóng xạ PET vào phân tử của dược phẩm được khảo sát cho phép PET theo dõi các tác động của thuốc sau khi vào cơ thể và hoạt động như thế nào. Gần đây việc có các máy chụp PET với độ phân giải cao có khả năng chụp hình những thú vật nhỏ (Animal PET) đã giúp cho thử nghiệm lâm sàng các dược phẩm nghiên cứu trên súc vật trở nên chính xác và nhanh chóng hơn. Tóm lại, kĩ thuật PET đã cải thiện và rút ngắn thời gian thử nghiệm lâm sàng trên súc vật và con người. Nhờ vậy, mà công tác nghiên cứu phát minh dược phẩm mới trở nên nhanh chóng và ít tốn kém hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Czermin J., M. Dahlbom, O. Ratib, C. "Shiepers: Atlas of PET/CT Imaging in Oncology". Springer - Verlag Berlin Heidelberg 2004.
2. Heppeler A, et al: "Receptor targeting for tumor location and therapy with radiopeptides". *Curr Med Chem* 2000; 7: 971 - 994.
3. Kwekkeboom DJ, et al: "Peptide receptor imaging and therapy". *J Nucl Med* 2000; 41: 1704 - 1713.
4. Massoud TF, Gambhir SS. "Kết hợp hình ảnh phân tử không xâm lấn vào y học phân tử: một mô hình phát triển", *Xu hướng trong Y học phân tử*, Vol. 13, số 5, tháng 5 năm 2007, tr 183-191.

3. Kết luận

Cả SPECT và PET đều đã được dùng như một kĩ thuật định lượng nên rất có ý nghĩa trong đánh giá chức năng chuyển hóa về hóa sinh, sinh học, dược học để khảo sát, thăm dò chức năng các đối tượng sống. Đặc biệt ngay sau khi xuất hiện, PET đã đóng góp to lớn trong việc khám phá ra nhiều chức năng sinh học bình thường cũng như thay đổi bệnh lý thông qua các súc vật sống thực nghiệm cũng như nghiên cứu ở con người. Sự phát triển PET đã đưa đến kĩ thuật ghi hình phân tử tốt hơn để đánh giá chức năng của các tế bào bình thường và bị thay đổi bệnh lý trong các cơ thể sống, có vai trò dẫn đầu trong các nghiên cứu in vivo. Các thành công đạt được nhờ sự lựa chọn các đích quan tâm ở mức độ phân tử trong mô lành và bệnh lý (protein, RNA và DNA) rồi đánh dấu chúng bằng các đồng vị phóng xạ (ĐVPX) phát positron (F-18, C-11, N-13, O-15, I-124, Ca-64, Ga-68). Hiện nay, PET đã có giá trị to lớn và tạo thành một cầu nối lớn giữa các nghiên cứu khoa học về sự sống từ in vitro trước đây chuyển sang thời kì nghiên cứu in vivo. Chính vì thế ngày nay, PET đã tạo ra nền tảng khoa học mới cho các chuyên ngành hóa sinh, sinh học nhờ kĩ thuật ghi hình phân tử về quá trình chuyển hóa. Nhờ đó, thời kì đầu từ sau khi được sáng chế, PET chủ yếu được sử dụng về khía cạnh lâm sàng và sau này phát triển mạnh trong nghiên cứu khoa học. PET/CT cũng có rất nhiều ưu điểm trong quá trình tạo ra các dược phẩm mới nhờ quá trình đánh giá dược động học (pharmacokinetics và pharmacodynamics).

5. *JNM*, September, 2010. *Molecular Imaging of the Dopamine Transporter*.

6. *JNM*, June, 2010. *Small-Molecule Biomarkers for Clinical PET Imaging of Apoptosis*.

7. *JNM*, December, 2009. *¹⁸F-FDOPA: A Multiple-Target Molecule*.

8. *JNM*, November, 2009. *The Advantages of Nanoparticles for PET*.

Ghi chú : Các hình đều trích từ báo cáo của GS. June Key Chung (Hàn Quốc) tại Hội nghị quốc tế về YHHN & Ung thư tháng 4/ năm 2006 tại Hà Nội.