

Các con đường tín hiệu chủ yếu trong nghiên cứu thuốc điều trị nhắm trúng đích cho ung thư đại trực tràng

Major signaling pathways used in drug development for colorectal cancer targeted therapies: a review

Nguyễn Thị Quỳnh Hương, Hồ Thị Ngọc, Hà Hải Anh^(*)

*Khoa Dược - Trường Đại học Duy Tân
Department of Pharmacy, Duy Tan University*

(Ngày nhận bài: 10/07/2018, ngày phản biện xong: 05/08/2018, ngày chấp nhận đăng: 13/08/2018)

Tóm tắt

Liệu pháp nhắm trúng đích điều trị ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là giải pháp phối hợp và thay thế cho các thuốc hóa trị tuyến đầu thường có độc tính cao, hạn chế về tính chọn lọc và nhiều nguy cơ kháng thuốc. Bài viết này khái quát về các con đường tín hiệu chủ yếu, được sử dụng trong phát triển thuốc cho các liệu pháp nhắm trúng đích, điều trị UTĐTT. Mục đích của bài viết là tóm lược cơ sở lý thuyết trong quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc nhắm trúng đích, đồng thời có thể tham khảo khi quyết định lựa chọn liệu pháp nhắm trúng đích phù hợp cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng trên thực tiễn lâm sàng.

Từ khóa: Liệu pháp nhắm trúng đích, ung thư đại trực tràng, con đường tín hiệu.

Abstract

Targeted treatment for colorectal cancer is a coordinated and alternative approach to first-line chemotherapies which known as highly toxic, non-selectivity and at high risk of drug resistance. This article outlines the major signaling pathways used in drug development for colorectal cancer targeted therapies. The purpose of the article is to summarize the basic background of these pathways for drug discovery and development. It also can be used as theoretical basis for making decisions for right targeted therapy for right patients with colorectal cancer in clinical practices.

Keywords: Targeted therapies, colorectal cancer, signaling pathways.

1. Mở đầu

Ung thư đại trực tràng là bệnh phổ biến đứng thứ 3 trong các loại ung thư [1, 2]. Từ những năm 1990, thuốc dành cho ung thư đại trực tràng chỉ

bao gồm 5-fluorouracil (5FU) và một số dẫn chất của nó (capecitabine hay tegafur) với những cải tiến chủ yếu về dược động học. Các thuốc hóa trị liệu khác như oxaliplatin, leucovorin cũng lần

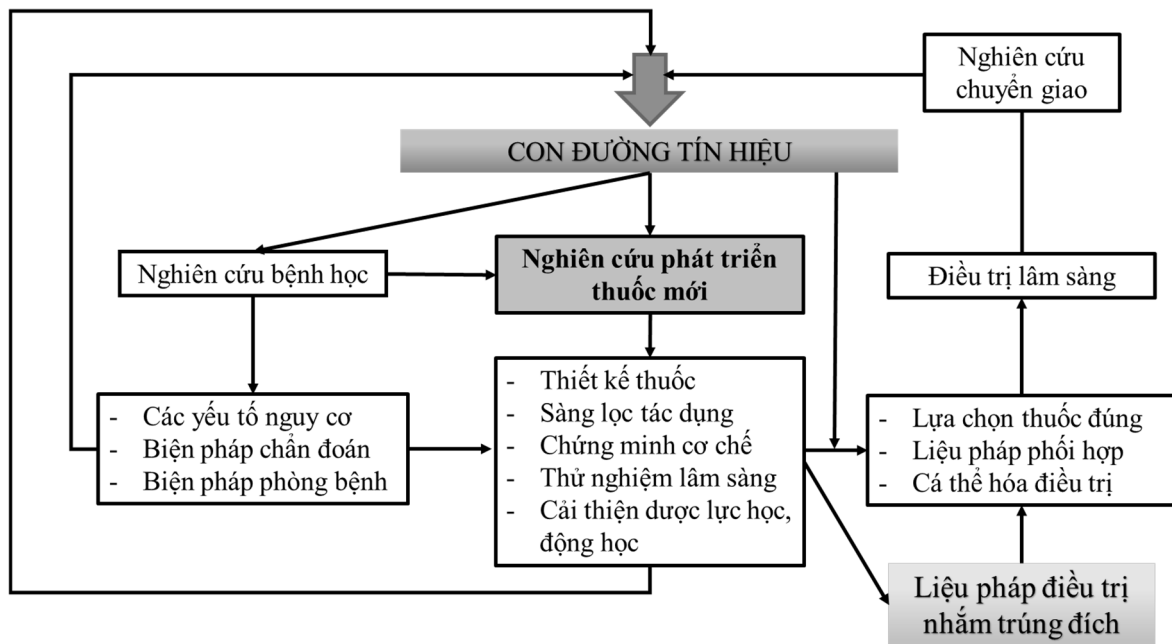
Email: haianh49@gmail.com

lượt được phê duyệt sử dụng. Tuy nhiên, bên cạnh những ưu điểm cơ bản, đặc điểm chung của các hóa trị liệu là độc tính cao, tính chọn lọc thấp và theo thời gian, xuất hiện nhiều nguy cơ kháng thuốc.

Các thuốc cho liệu pháp nhắm trúng đích điều trị UTĐTT được phê duyệt (bởi FDA) bao gồm các kháng thể đơn dòng (bevacizumab, ramucirumab, nivolumab) hay các thuốc phân tử nhỏ (regorafenib). Một số thuốc khác được sử dụng như liệu pháp dự phòng để giảm tỷ lệ tái phát hay dành cho nhóm nguy cơ cao bao gồm các

thuốc chống viêm như (celecoxib, sulindac) [3].

Các nghiên cứu cho thấy liệu pháp nhắm trúng đích đã góp phần cải thiện kết quả điều trị UTĐTT trên lâm sàng. Tuy nhiên, các liệu pháp này cũng phải đối mặt những thách thức mới như tỷ lệ đáp ứng thuốc còn thấp, hiện tượng kháng thuốc tăng theo thời gian. Những yếu tố này phụ thuộc vào đặc điểm hóa sinh khối u của bệnh nhân. Vì vậy, việc tìm hiểu các cơ chế và con đường tín hiệu (CDTH) có liên quan tới đích tác dụng của thuốc là hết sức cần thiết trong quá trình nghiên cứu phát triển các thuốc nhắm trúng đích và trong quá trình vận dụng các thuốc này trong điều trị lâm sàng (hình 1).



Hình 1: Sơ đồ vai trò của con đường tín hiệu trong nghiên cứu các liệu pháp điều trị nhắm trúng đích.

2. Quá trình bệnh sinh ung thư đại trực tràng và các con đường tín hiệu

Việc hình thành và phát triển UTĐTT thường trải qua quá trình tích lũy các biến đổi di truyền trong thời gian dài, qua nhiều con đường khác nhau, trong đó con đường bất ổn định nhiễm sắc thể (CIN) chiếm khoảng 85% các trường hợp. Thường gặp là đột biến các gen *APC*, *KRAS*, *TP53* và *SMAD4*, *PI3KCA* [4, 5]. Những đột

biến gen này ảnh hưởng tới một số con đường tín hiệu và yếu tố sinh học khác có liên quan tới việc phát triển khối u, tiến trình di căn (hình 2). Trong đó, gen ức chế khối u *APC* có vai trò kìm hãm con đường tín hiệu Wnt/beta-catenin [4]. Biến đổi di truyền *KRAS* ảnh hưởng tới con đường tín hiệu MAPK, có vai trò quan trọng trong quá trình hình thành và phát triển khối u. Đột biến gen *PI3KCA* cũng được mô tả trong nhiều tài liệu

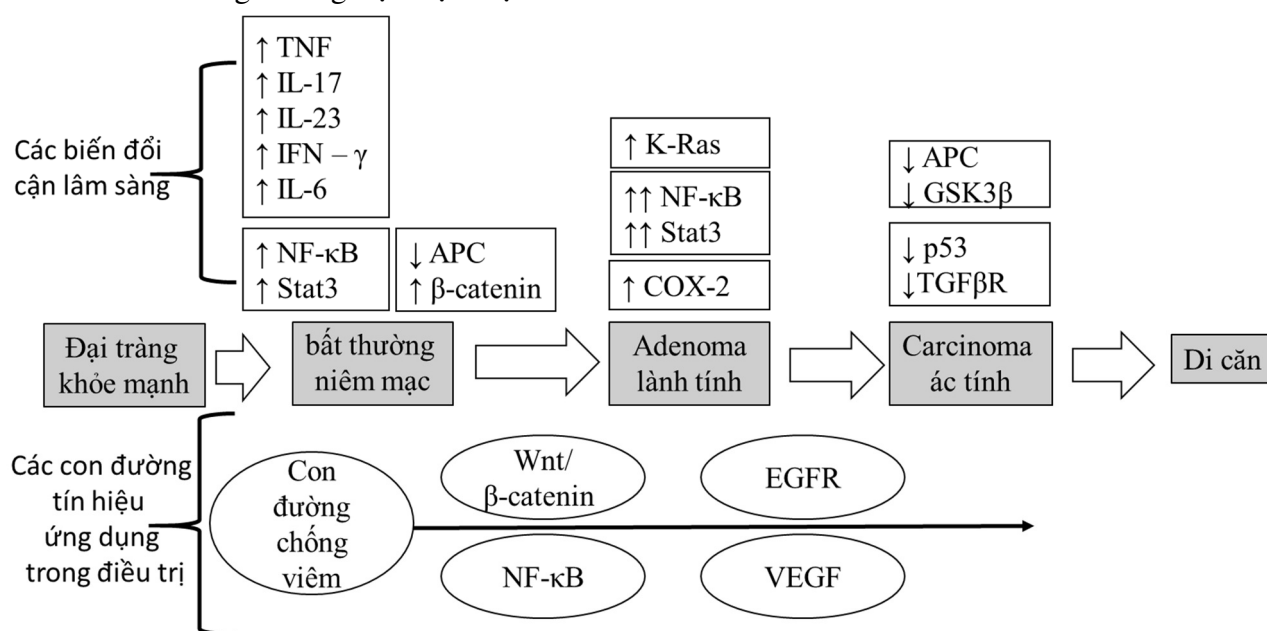
về UTĐTT và dẫn tới kích hoạt con đường PI3K/Akt/mTOR [6].

Trong hình 2, có thể thấy các yếu tố liên quan tới tình trạng viêm mãn tính như các interleukin, COX2 tăng lên trong quá trình phát triển bệnh. Điều này lý giải việc nhắm vào con đường tín hiệu thông qua cơ chế viêm có thể là biện pháp phòng và điều trị UTĐTT.

Bên cạnh đó, các tình trạng biểu hiện quá mức (overexpress) các yếu tố tăng trưởng như hay thụ thể của nó (như EGFR) gây ra mất kiểm soát trong sinh sản tế bào dẫn đến sự phát triển mạnh của khối u. Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu

(VEGF) được sản sinh bởi nhiều tế bào và có vai trò trong quá trình tăng sinh mạch máu, nuôi dưỡng khối u phát triển, do đó cũng là yếu tố được nghiên cứu trong phát triển các liệu pháp nhắm trúng đích sẽ trình bày trong phần tiếp theo.

Việc điều trị UTĐTT phụ thuộc vào những bước như chẩn đoán sớm, can thiệp kịp thời và lựa chọn liệu pháp phù hợp. Trong đó, các liệu pháp nhắm trúng đích là một trong những công cụ can thiệp hiệu quả bởi được nghiên cứu để nhắm vào các đích phân tử cụ thể trong các CDTH, và do đó có tính chọn lọc cao hơn các thuốc hóa trị liệu truyền thống.



Hình 2: Quá trình tiến triển bệnh UTĐTT và các biến đổi phân tử liên quan tới các con đường tín hiệu ứng dụng trong điều trị (mô phỏng và giản lược từ các tài liệu [4, 7, 8]).

3. Các con đường tín hiệu và các liệu pháp nhắm trúng đích

3.1 Con đường tín hiệu Wnt/β-catenin

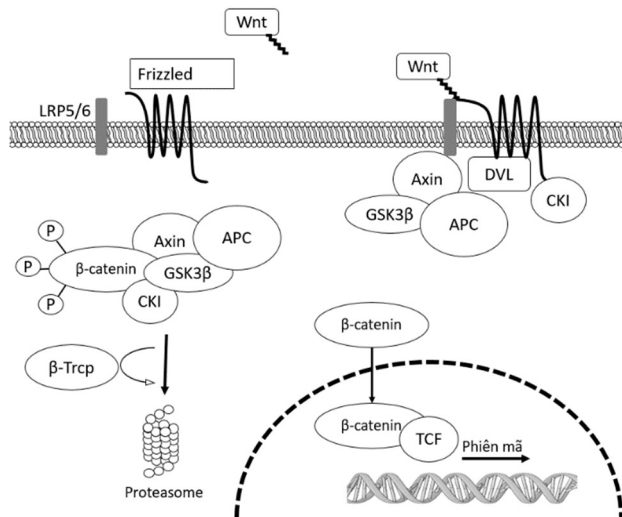
Gen APC có vai trò kìm hãm phát triển khối u. Khi thiếu hụt protein APC, chức năng của con đường tín hiệu Wnt/β-catenin bị mất ổn định, dẫn tới nguy cơ phát triển các polip lành tính ở đại trực tràng. Các polip này có thể phát triển thành ung thư đại trực tràng sau khi trải qua các giai đoạn phát triển bệnh như đã trình bày ở phần trên. Tín hiệu Wnt/β-catenin có liên quan tới

nhiều quá trình sinh trưởng và duy trì trạng thái cân bằng tại các mô trưởng thành thông qua điều phối quá trình biệt hóa, sinh sản tế bào, ổn định gene và kiểm soát chết theo chương trình. Một số đặc trưng cơ bản của con đường tín hiệu Wnt được trình bày trong hình 3.

Một số nghiên cứu phát triển thuốc mới nhắm vào các đích phân tử trong CDTH Wnt/β-catenin như một biện pháp ổn định lại trạng thái mất cân bằng nêu trên. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có thuốc được phát triển và lưu hành chính thức theo cơ

chế này. Các thuốc đang còn thử nghiệm lâm sàng và một số hợp chất ứng viên đang nghiên cứu tiền lâm sàng (bảng 1). Các chất được nghiên cứu bao gồm cả các dạng phân tử nhỏ và kháng thể đơn dòng, với các đích tác dụng được vận dụng khác nhau trên cùng CĐTH này.

Ở trạng thái không kích thích (bên trái), β -catenin tự do trong tế bào bị phosphoryl hóa bởi một phức hợp các protein khác nhau [9], sau đó bị giáng hóa nhờ proteasoma, giữ nồng độ β -catenin trong tế bào ở mức thấp [10]. Ở trạng thái kích thích (bên phải) Wnt kết hợp thụ thể Frizzled, đồng thụ thể LRP5/6. Frizzled bị phosphoryl hóa bởi CK1 và GSK3 β , cho phép kích hoạt một loạt các sự kiện phức tạp dẫn đến ngăn ngừa sự thoái hóa β -catenin. β -catenin được tích lũy rồi di chuyển vào nhân, liên kết với TCF/LEF, các yếu tố phiên mã, tác động đến việc mã hóa gen đích.[11]



Hình 3: Sơ đồ tín hiệu Wnt

Chú thích: LRP5/6 (lipoprotein-related protein). GSK3 β (kinases glycogen synthase kinase). CK1 (casein kinase 1). TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor).

Bảng 1: Các chất được nghiên cứu cho UTĐTT với CĐTH Wnt/ β -catenin

Chất nghiên cứu	Đích tác động	Giai đoạn nghiên cứu	TLTK(*)
PFK115-584	TCF / β -catenin	Tiền lâm sàng	[12]
Dẫn xuất 2,4-diamino-quinazoline	TCF/ β -catenin	Tiền lâm sàng	[13]
OMP- 18R5 (vantictumab)	Frizzled 7	Lâm sàng Pha 1	[14]
OMP-131R10 (Rosmantuzumab)	R-spondin 3	Lâm sàng Pha 1	[15]
Wnt-1 antibody	Wnt-1	Tiền lâm sàng	[16]
IWR-1	Tankyrase 1,2	Tiền lâm sàng	[17]
XAV939	Tankyrase 1	Tiền lâm sàng	[18]
JW55	Tankyrase 1,2	Tiền lâm sàng	[19]
LGK974	Porcupine	Lâm sàng Pha 1/2	[20]
ETC159	Porcupine	Lâm sàng Pha 1	[21]
PRI-724	TCF/CBP	Lâm sàng Pha 1/2	[22]
ICG-001	TCF/CBP	Tiền lâm sàng	[23]
Pyrrvinium pamoate	CK1	Tiền lâm sàng	[24, 25]

(*) TLTK: Tài liệu tham khảo.

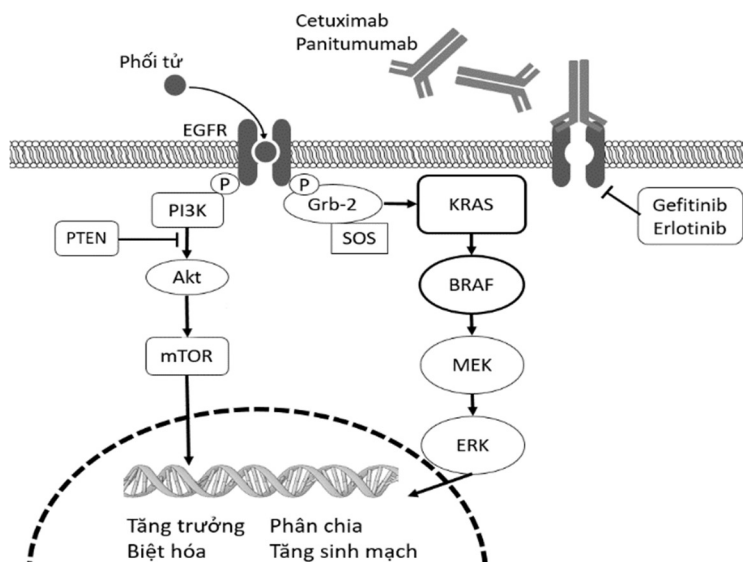
3.2 Thụ thể EGFR và các đích nhắm trong CĐTH của nó

EGFR là receptor tyrosine kinase, được kích hoạt khi kết hợp với phối tử (ligand) của nó, phát

động tín hiệu nội bào qua 2 con đường. Con đường thứ nhất được thực hiện thông qua các chất trung gian hóa học KRAS/BRAF/MEK/ER. Con đường thứ 2 được thực hiện thông qua PI3K

/AKT/mTOR. Cả 2 đều liên quan đến sự tăng sinh tế bào, sự hình thành mạch, di căn và khả

năng sống của tế bào như bảo vệ tế bào khỏi cơ chế theo chương trình. [26, 27]



Hình 4. Sơ đồ con đường tín hiệu qua thụ thể EGFR và KRAS. Mối quan hệ với cơ chế thuốc điều trị.

Bảng 2. Các chất tác động lên con đường tín hiệu EGFR được nghiên cứu theo hướng điều trị UTĐTT

Tác nhân	Cơ chế	Giai đoạn nghiên cứu	TLTK
Các kháng thể đơn dòng			
Cetuximab	Kháng EGFR	FDA chấp thuận năm 2004	[28]
Panitumumab	Kháng EGFR	FDA chấp thuận năm 2006	[29]
MEHD7945A	Kháng EGFR	Lâm sàng Pha II	[30]
Các chất ức chế tyrosin kinase			
Gefitinib	Kháng EGFR	Lâm sàng Pha III	[31]
Erlotinib	Kháng EGFR	Lâm sàng Pha I/II	[32]
Vemurafenib	Ức chế BRAF	Lâm sàng Pha Ib/II	[33]
Dabrafenib	Ức chế BRAF	Lâm sàng Pha I/II	[34]
Encorafenib	Ức chế BRAF	Lâm sàng Pha III	[35]
BMS-908662	Ức chế BRAF	Lâm sàng Pha I/II	[36]
Selumetinib	Ức chế MEK1/2	Lâm sàng Pha I/II	[37]
Trametinib	Ức chế MEK	Lâm sàng Pha III	[38]
Binimetnib	Ức chế MEK	Lâm sàng Phase Ib / II	[39]
Cobimetinib	Ức chế MEK	Lâm sàng Pha III	[40]
Vemurafenib	Ức chế MEK	Lâm sàng Pha II	[33]
SCH772984	Ức chế ERK	N/A	[41]
Alpelisib	Ức chế PI3K	Lâm sàng Pha II/III	

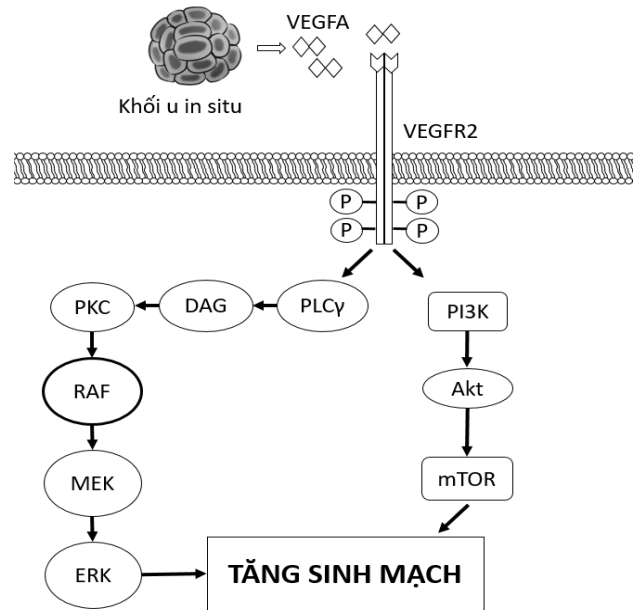
Đối với ung thư đại trực tràng, tình trạng tăng biểu hiện quá mức EGFR được tìm thấy với tỷ lệ khoảng 50% [42]. Vì thế, thụ thể EGFR và CDTH liên quan sớm được coi là đích nhắm quan trọng trong các liệu pháp điều trị ung thư đại trực tràng di căn. Một số nghiên cứu gần đây, tập trung vào các kháng thể đơn dòng điều trị UTĐTT. Các kháng thể này tác động trên miền ngoại bào của thụ thể, làm giảm dẫn truyền tín hiệu từ EGFR. Bên cạnh đó, các chất phân tử nhỏ (chủ yếu là các chất ức chế tyrosin kinase) được nghiên cứu nhắm vào các giai đoạn khác trong CDTH này như KRAS, BRAF, MEK, ERK hay là PI3K (bảng 2).

Khả năng đề kháng các kháng thể đơn dòng nhắm vào EGFR đã được chứng minh là có liên quan tới tình trạng đột biến kích hoạt KRAS. Do đó, bệnh nhân ung thư đại trực tràng thường được xét nghiệm đột biến KRAS, khi đưa ra quyết định điều trị, người ta có thể lựa chọn liệu pháp nhắm vào EGFR khi chưa xuất hiện đột biến KRAS. Những đột biến có liên quan tới KRAS được phát hiện trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng với tỷ lệ từ 35 – 45 % [43]

3.3 Đích thụ thể VEGFR và ức chế tăng sinh mạch (anti-angiogenesis)

Mạch máu có vai trò nuôi dưỡng khối u, bên cạnh đó, mạch máu còn đóng vai trò quan trọng trong quá trình dịch chuyển và di căn. Như vậy các yếu tố sinh mạch đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành và phát triển của bệnh ung thư. Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) được sản sinh bởi nhiều tế bào, bao gồm tế bào nội mạc mạch máu. Đây là yếu tố sinh

mạch tự nhiên (neovascularization) nhằm tạo ra các mạch máu mới và được kích hoạt thông qua tương tác với các thụ thể chuyên biệt (VEGFR) dẫn đến việc hình thành các mạch máu mới từ nội mạc có trước (hình 5).



Hình 5. Cơ chế tạo mạch của khối u

VEGF gắn với thụ thể VEGFR, phosphoryl hóa phần trong màng của nó làm kích hoạt con đường tín hiệu PLC-γ/ PKC / Ras / Raf / MEK / MAPK và con đường PI3K/AKT, dẫn tới tăng sinh mạch [44]. VEGF còn có khả năng làm gia tăng số lượng, thúc đẩy sự di chuyển của các tế bào nội mô mạch máu; đồng thời còn làm tăng khả năng thâm thấu của mạch máu và thay đổi sự biểu hiện của gen. Các tế bào nội mô hoạt hóa sẽ tăng sinh và tiết ra các enzym proteolytic làm thoái hóa các chất ở ngoại bào, cho phép các tế bào di chuyển đến khối u, hình thành mạch máu nuôi dưỡng khối u. [45]

Bảng 3. Thuộc tác dụng lên con đường tín hiệu VEGF

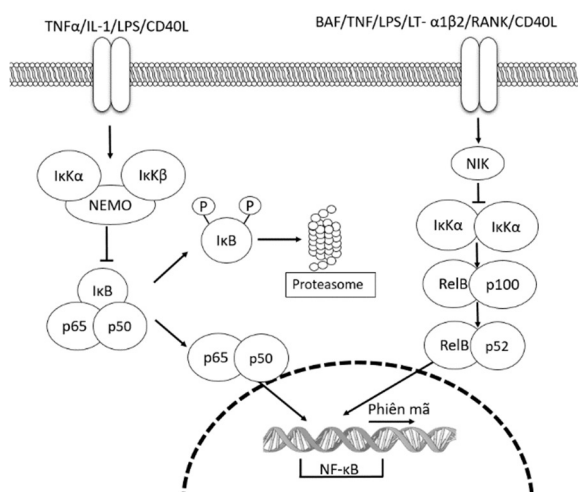
Tác nhân	Đích tác động	Ghi chú	TLTK
Các kháng thể đơn dòng			
Bevacizumab	VEGF-A	FDA chấp thuận (2013)	[46]
Ramucirumab	VEGFR2 ở ngoại bào	FDA chấp thuận (2015)	[47]

Protein tái tổ hợp

Aflibercept	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	FDA chấp thuận (2012)	[48]
Các chất ức chế tyrosin kinase			
Regorafenib	VEGFR-1, 2, 3; PDGFR; c-kit FGFR	Pha III	[49]
Vatalanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	Lâm sàng Pha I/II	[50]
Sunitinib	VEGFR, c-Kit, RET, flt3	Lâm sàng Pha I/II	[51]
Apatinib	VEGFR-2	Lâm sàng Pha III	[52]
Cediranib	VEGF-D, VEGFR-1, VEGFR-3	Lâm sàng Pha III	[53]

3.4 Con đường tín hiệu NF-κB

Yếu tố nhân kappa B (NF-κB, Nuclear factor-kappaB) là yếu tố có vai trò điều phối quá trình sao mã đáp ứng sớm, qua đó điều hòa các tín hiệu đáp ứng kích thích miễn dịch, chống virus. Khi tồn tại ở trạng thái nghỉ ở bào tương, NF-κB liên kết với các protein IκB. Trạng thái liên kết này dẫn đến ức chế hoạt động của NF-κB. Khi NF-κB có thể được kích hoạt bởi các tác nhân bên ngoài (vi khuẩn, virus, bức xạ, ...), gây giáng hóa IκB, NF-κB được giải phóng và đi vào nhân tế bào, kích hoạt quá trình sao mã thông qua 2 con đường như mô tả ở hình 6.



Hình 6: Sơ đồ con đường NF-κB theo 2 hướng kinh điển (bên trái) và không kinh điển (bên phải)

Ở trạng thái kích thích, tín hiệu NF-κB có thể được hoạt hóa theo 2 hướng: (1) Ở con đường kinh điển, IκK phosphoryl hóa IκB nhằm thúc đẩy sự giáng hóa IκB qua quá trình ubiquitin hóa bởi proteasome 26S, dẫn tới chuyển dịch NF-κB (p50-p65) vào nhân tế bào và tác động đến quá trình phiên mã của gen đích. (2) Ở con đường không kinh điển, NIK bị hoạt hóa và kéo IκKα đến phức hợp p100, ubiquitin hóa p100, tạo sản phẩm là p52. Ở trạng thái hoạt động, p52/RelB có thể di chuyển đến nhân và tác động đến sự suy giảm biểu hiện của gen [54-56]

Gen đích NF-κB đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các gen bao gồm gen liên quan đến viêm (TNF, IL-6, ICAM), khả năng sống của tế bào (cIAP1/2, Bcl-2, Bcl-xL), sự tăng trưởng tế bào (CDK2), sự phát triển khối u (COX2), tạo mạch (VEGF) và bảo vệ tế bào khỏi cơ chế chết theo chương trình [57, 58].

Một số thuốc ức chế NF-κB đã được chứng minh hiệu quả trên lâm sàng trong điều trị ung thư đại trực tràng như chất ức chế proteasome là bortezomib. Ngoài ra, để ức chế NF-κB, các cơ chế phân tử để ức chế IκK hoặc IκB được coi là những đích ngắm quan trọng trong phát triển thuốc dựa trên CĐTH này [59] (bảng 4).

Bảng 4. Một số thuốc tiêu biểu với đích tác động trên con đường NF-κB

Chất nghiên cứu	Cơ chế	TLTK
Parthenolide	ức chế IκKβ	[60]
Curcumin	ức chế IκKβ	[61]
Bortezomib (Velcade)	ức chế proteasome	[60, 62]
Acid gallic	ức chế acetyl hóa và hoạt hóa NF-κB	[60]
Flubendazole	ức chế phosphoryl hóa p65	[63]
Pristimerin	ức chế phosphoryl hóa IκK và giáng hóa IκB-α	[64]

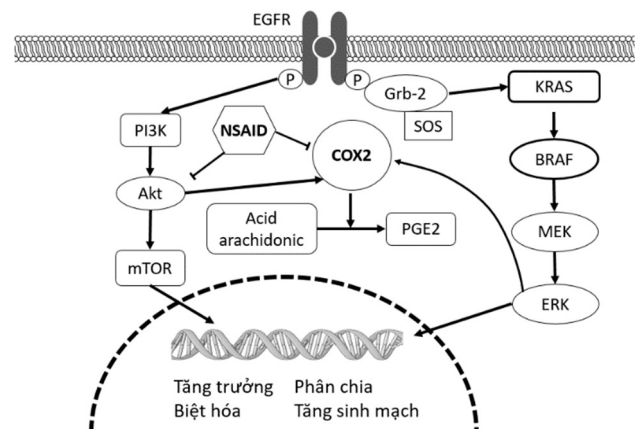
Các thuốc đã được sử dụng từ lâu trên lâm sàng với tác dụng chống viêm (Aspirin, Nafamostat mesilate), gần đây cũng được nghiên cứu khả năng chống UTĐTT thông qua ức chế con đường NF-κB [65, 66]. Một số hợp chất chiết xuất từ thực vật cũng cho thấy khả năng ức chế con đường NF-κB, như các hoạt chất từ Nhân sâm (*Panax ginseng*) [67], Hà thủ ô đỏ (*Polygonum multiflorum*) [68], Vả tây (*Ficus carica*) [69], Rễ vàng (*Rhodiola rosea*) [70]. Tuy nhiên, các đích phân tử cụ thể và cơ chế tác động lên con đường NF-κB của các hợp chất này còn chưa được làm rõ.

3.5. Cơ chế chống viêm và mối quan hệ giữa các CĐTH

Trong nhiều nghiên cứu khác nhau để tìm mối liên quan giữa viêm và ung thư đã phát hiện những cơ sở cho rằng các khối u thường phát sinh trong và sau quá trình viêm mạn tính. Trong cận lâm sàng, các mẫu sinh thiết khối u cũng thường có tế bào viêm. Các nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan giữa các chỉ số sinh học liên quan tới cơ chế viêm và yếu tố nguy cơ dẫn tới ung thư đại trực tràng (xem hình 2). Trên thực tiễn lâm sàng, một số thuốc chống viêm không steroid (NSAID) được sử dụng để dự phòng ung thư đại trực tràng như Aspirin, Celecoxib, Sulindac [3]. Cơ chế chống ung thư của các thuốc NSAID và mối liên quan tới các con đường tín hiệu khác được mô tả trong hình 7.

Trong khuôn khổ bài báo có hạn, chúng tôi chỉ đề cập những CĐTH chủ yếu, được công bố nhiều trong các nghiên cứu phát triển thuốc UTĐTT. Các CĐTH hay cơ chế khác có thể nhắc tới bao gồm p53, PI3K, MicroRNA... có thể chứa những yếu tố hoặc nhánh chung với các CĐTH đã đề cập trong bài.

Theo tài liệu nghiên cứu [71], có mối liên quan giữa các CĐTH, sự phát triển khối u và quá trình viêm. Các con đường tín hiệu được chứng minh đối với các NSAID bao gồm dựa trên ức chế COX và cơ chế không phụ thuộc vào COX mà qua các con đường khác. Ví dụ như trường hợp của Mesalazine có tác dụng ức chế COX2 và cũng được chứng minh cơ chế tác dụng chống ung thư thông qua ức chế NF-κB và Wnt/beta-catenin, đồng thời ức chế thụ thể EGFR



Hình 7. Cơ chế hoạt động của các thuốc NSAID có liên quan đến tác dụng phòng và điều trị ung thư (giản lược theo [71]).

4. Kết luận và đề xuất

Nhìn chung, các con đường tín hiệu liên quan tới UTĐTT có nhiều yếu tố cận lâm sàng liên quan tới quá trình bệnh sinh. Giữa các CĐTH có các nhánh liên quan, có thể tạo các mối liên quan bởi chung nhau những tác nhân/yếu tố trung gian. Điều này có thể lý giải bởi trong bệnh lý ung thư, các đặc tính (hallmarks) có mối liên hệ với nhau chặt chẽ trong quá trình tạo lập, phát triển và di căn... từ đó xác lập mối liên hệ giữa các đích tác dụng và con đường tín hiệu liên quan.

Một trong những hướng nghiên cứu được quan tâm là các thuốc chống viêm có thể có mối quan hệ với các CĐTH chống ung thư khác trong UTĐTT. Điều này phù hợp với lý luận “Viêm là nguồn gốc của nhiều bệnh lý”. Lợi thế của việc phát triển các thuốc này là đã có dữ liệu về tính an toàn của thuốc trong quá trình sử dụng trước đây. Việc khám phá đích tác dụng mới của thuốc sẽ rút ngắn thời gian và giảm đầu tư nghiên cứu.

Việt Nam có nguồn tài nguyên dược liệu phong phú, nhiều loài thực vật đặc hữu. Trong đó, nhiều hoạt chất chiết xuất từ dược liệu đã được chứng minh khả năng chống viêm. Từ các vật liệu này, có thể mở ra các hướng nghiên cứu mới cho tác dụng phòng và điều trị ung thư, bao gồm cả UTĐTT dựa trên các cơ chế bệnh sinh và các CĐTH đã được khoa học làm sáng tỏ.

Tài liệu tham khảo

- [1] American_Cancer_Society, Colorectal cancer facts and figures 2017 - 2019. 2017: Atlanta.
- [2] Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66**(1): p. 7-30.
- [3] Ruder, E.H., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(7): p. 1340-50.
- [4] Arvelo, F., F. Sojo, and C. Cotte, Biology of colorectal cancer. *Ecancermedalscience*, 2015. **9**: p. 520.
- [5] Hà, N.T. and L.T. Đô, Tổng quan về ung thư đại trực tràng Tạp chí Khoa học & Công Nghệ - Đại học Duy Tân, 2017. **4**(23): p. 93-98.
- [6] Pandurangan, A.K., Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013. **14**(4): p. 2201-5.
- [7] Terzic, J., et al., Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, 2010. **138**(6): p. 2101-2114 e5.
- [8] Weinberg, R.A., *The biology of Cancer* Second ed. 2014: Garland Science.
- [9] Basu, S., G. Haase, and A. Ben-Ze'ev, Wnt signaling in cancer stem cells and colon cancer metastasis. *F1000Research*, 2016. **5**: p. F1000 Faculty Rev-699.
- [10] Curtin, J.C. and M.V. Lorenzi, Drug Discovery Approaches to Target Wnt Signaling in Cancer Stem Cells. *Oncotarget*, 2010. **1**(7): p. 552-566.
- [11] Komiya, Y. and R. Habas, Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*, 2008. **4**(2): p. 68-75.
- [12] Mologni, L., et al., Synergistic Effects of Combined Wnt/KRAS Inhibition in Colorectal Cancer Cells. *PLoS ONE*, 2012. **7**(12): p. e51449.
- [13] Chen, Z., et al., 2,4-Diamino-quinazolines as inhibitors of β -catenin/Tcf-4 pathway: Potential treatment for colorectal cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009. **19**(17): p. 4980-4983.
- [14] Gurney, A., et al., Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012. **109**(29): p. 11717-11722.
- [15] Storm, E.E., et al., Targeting PTPRK-RSPO3 colon tumours promotes differentiation and loss of stem-cell function. *Nature*, 2015. **529**: p. 97.
- [16] He, B., et al., Blockade of Wnt-1 signaling induces apoptosis in human colorectal cancer cells containing downstream mutations. *Oncogene*, 2005. **24**: p. 3054.
- [17] Chen, B., et al., Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nature chemical biology*, 2009. **5**(2): p. 100-107.
- [18] Tian, X.-H., et al., XAV939, a tankyrase 1 inhibitor, promotes cell apoptosis in neuroblastoma cell lines by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2013. **32**(1): p. 100.
- [19] Waaler, J., et al., A Novel Tankyrase Inhibitor Decreases Canonical Wnt Signaling in Colon Carcinoma Cells and Reduces Tumor Growth in Conditional APC Mutant Mice. *Cancer Research*, 2012. **72**(11): p. 2822.

- [20] Liu, J., et al., Targeting Wnt-driven cancer through the inhibition of Porcupine by LGK974. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. **110**(50): p. 20224.
- [21] Madan, B., et al., Wnt addiction of genetically defined cancers reversed by PORCN inhibition. *Oncogene*, 2016. **35**(17): p. 2197-2207.
- [22] Ko, A.H., et al., Final results of a phase Ib dose-escalation study of PRI-724, a CBP/beta-catenin modulator, plus gemcitabine (GEM) in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma (APC) as second-line therapy after FOLFIRINOX or FOLFOX. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(15_suppl): p. e15721-e15721.
- [23] Emami, K.H., et al., A small molecule inhibitor of β -catenin/cyclic AMP response element-binding protein transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004. **101**(34): p. 12682-12687.
- [24] Thorne, C.A., et al., Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 α . *Nature chemical biology*, 2010. **6**(11): p. 829-836.
- [25] Uthe, F.-W., et al., The impact of pyrvinium pamoate on colon cancer cell viability. *International Journal of Colorectal Disease*, 2014. **29**(10): p. 1189-1198.
- [26] Takahashi, N., et al., Serum levels of hepatocyte growth factor and epiregulin are associated with the prognosis on anti-EGFR antibody treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 2014. **110**(11): p. 2716-2727.
- [27] Miyamoto, Y., K. Suyama, and H. Baba, Recent Advances in Targeting the EGFR Signaling Pathway for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. **18**(4): p. 752.
- [28] Wong, S.-F., Cetuximab: An epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Therapeutics*, 2005. **27**(6): p. 684-694.
- [29] GM, K., Panitumumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 2010. **70**(8): p. 1059-1078.
- [30] Johnson, B., L. Cooke, and D. Mahadevan, Next generation sequencing identifies 'interactome' signatures in relapsed and refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2017. **8**(1): p. 20-31.
- [31] Nakata, S., et al., Deficient HER3 expression in poorly-differentiated colorectal cancer cells enhances gefitinib sensitivity. *International Journal of Oncology*, 2014. **45**(4): p. 1583-1593.
- [32] Gillen, D.L., et al., A Phase IIa Randomized, Double-Blind Trial of Erlotinib in Inhibiting Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in Aberrant Crypt Foci of the Colorectum. *Cancer Prevention Research*, 2015. **8**(3): p. 222-230.
- [33] Kopetz, S., et al., Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. **33**(34): p. 4032-4038.
- [34] Rutkowski, P. and C. Blank, Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014. **13**(9): p. 1249-1258.
- [35] Koelblinger, P., O. Thuerigen, and R. Dummer, Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Current Opinion in Oncology*, 2018. **30**(2): p. 125-133.
- [36] Dickson, M.A., et al., Phase I study of XL281 (BMS-908662), a potent oral RAF kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*, 2015. **33**(2): p. 349-356.
- [37] Dymond, A.W., et al., Effects of cytochrome P450 (CYP3A4 and CYP2C19) inhibition and induction on the exposure of selumetinib, a MEK1/2 inhibitor, in healthy subjects: results from two clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2017. **73**(2): p. 175-184.
- [38] Geng, R., et al., Synthetic lethal short hairpin RNA screening reveals that ring finger protein 183 confers resistance to trametinib in colorectal cancer cells. *Chinese Journal of Cancer*, 2017. **36**: p. 63.
- [39] Ascierto, P.A., et al., MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2013. **14**(3): p. 249-256.
- [40] Larkin, J., et al., Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*, 2014. **371**(20): p. 1867-1876.
- [41] Chaikuad, A., et al., A unique inhibitor binding site in ERK1/2 is associated with slow binding kinetics. *Nature chemical biology*, 2014. **10**(10): p. 853-860.
- [42] Demurtas, L., et al., The role of primary tumour sidedness, EGFR gene copy number and EGFR promoter methylation in RAS/BRAF wild-type colorectal cancer patients receiving irinotecan/cetuximab. *British Journal Of Cancer*, 2017. **117**: p. 315.
- [43] Therkildsen, C., et al., The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, 2014. **53**(7): p. 852-864.
- [44] Koch, S. and L. Claesson-Welsh, Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012. **2**(7): p. a006502.

- [45] Sun, W., Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 2012. **5**: p. 63-63.
- [46] Botrel, T.E.A., et al., Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. **16**(1): p. 677.
- [47] Cohn, A.L., et al., Exposure–response relationship of ramucirumab in patients with advanced second-line colorectal cancer: exploratory analysis of the RAISE trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2017. **80**(3): p. 599-608.
- [48] Ciombor, K.K. and J. Berlin, Aflibercept—a Decoy VEGF Receptor. *Current oncology reports*, 2014. **16**(2): p. 368-368.
- [49] Fan, L.-C., et al., Regorafenib (Stivarga) pharmacologically targets epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Oncotarget*, 2016. **7**(39): p. 64136-64147.
- [50] Giatromanolaki, A., et al., Vascular density analysis in colorectal cancer patients treated with vatalanib (PTK787/ZK222584) in the randomised CONFIRM trials. *British Journal of Cancer*, 2012. **107**(7): p. 1044-1050.
- [51] Lahti, S., et al., In vitro biologic efficacy of sunitinib drug-eluting beads on human colorectal and hepatocellular carcinoma—A pilot study. *PLoS ONE*, 2017. **12**(4): p. e0174539.
- [52] Lu, W., et al., Apatinib has anti-tumor effects and induces autophagy in colon cancer cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017. **20**(9): p. 990-995.
- [53] Melsens, E., et al., The VEGFR Inhibitor Cediranib Improves the Efficacy of Fractionated Radiotherapy in a Colorectal Cancer Xenograft Model. *European Surgical Research*, 2017. **58**(3-4): p. 95-108.
- [54] Tian, H., et al., Upregulation of ASAP3 contributes to colorectal carcinogenesis and indicates poor survival outcome. *Cancer Science*, 2017. **108**(8): p. 1544-1555.
- [55] Richmond, A., NF- κ B, CHEMOKINE GENE TRANSCRIPTION AND TUMOUR GROWTH. *Nature reviews. Immunology*, 2002. **2**(9): p. 664-674.
- [56] Shih, R.-H., C.-Y. Wang, and C.-M. Yang, NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2015. **8**: p. 77.
- [57] Godwin, P., et al., Targeting Nuclear Factor-Kappa B to Overcome Resistance to Chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, 2013. **3**: p. 120.
- [58] Jr, T.O., Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) Translocation Assay Development and Validation for High Content Screening, ed. C. Sittampalam, Brimacombe K, et al. 2012: Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences.
- [59] Sakamoto, K. and S. Maeda, Targeting NF-kappaB for colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2010. **14**(6): p. 593-601.
- [60] Tafani, M., et al., Modulators of HIF1 α and NF κ B in Cancer Treatment: Is it a Rational Approach for Controlling Malignant Progression? *Frontiers in Pharmacology*, 2013. **4**: p. 13.
- [61] Prasad, S., et al., Curcumin-Free Turmeric Exhibits Activity against Human HCT-116 Colon Tumor Xenograft: Comparison with Curcumin and Whole Turmeric. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. **8**: p. 871.
- [62] Wu, T., et al., Co-inhibition of BET proteins and NF- κ B as a potential therapy for colorectal cancer through synergistic inhibiting MYC and FOXM1 expressions. *Cell Death & Disease*, 2018. **9**(3): p. 315.
- [63] Veronika, H., et al., The Effect of Flubendazole on Adhesion and Migration in SW480 and SW620 Colon Cancer Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2018. **18**: p. 1-10.
- [64] BA, Y., et al., Pristimerin exhibits in vitro and in vivo anticancer activities through inhibition of nuclear factor- κ B signaling pathway in colorectal cancer cells. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2018. **40**: p. 140-147.
- [65] Ying, J., et al., Aspirin inhibited the metastasis of colon cancer cells by inhibiting the expression of toll-like receptor 4. *Cell & Bioscience*, 2018. **8**: p. 1.
- [66] Lu, Y.X., et al., Inhibition of the NF-kappaB pathway by nafamostat mesilate suppresses colorectal cancer growth and metastasis. *Cancer Lett*, 2016. **380**(1): p. 87-97.
- [67] Yang, X., et al., Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBP β /NF- κ B signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017. **96**: p. 1240-1245.
- [68] Lin, C.-L., et al., Chemopreventive Potential of 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside on the Formation of Aberrant Crypt Foci in Azoxymethane-Induced Colorectal Cancer in Rats. *BioMed Research International*, 2017. **2017**: p. 3634915.
- [69] Sharma, S.H., et al., Molecular chemoprevention by morin – A plant flavonoid that targets nuclear factor kappa B in experimental colon cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. **100**: p. 367-373.
- [70] Li, H. and C. Chen, Inhibition of autophagy enhances synergistic effects of Salidroside and anti-tumor agents against colorectal cancer. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017. **17**: p. 538.
- [71] Stolfi, C., et al., Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(9): p. 17972-85.