

VAI TRÒ CỦA INTERLEUKIN-36 TRONG ĐIỀU HÒA VI MÔI TRƯỜNG KHỐI U VÀ LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ HƯỚNG ĐÍCH

Nguyễn Hùng Nhật Duy¹, Nguyễn Hùng Cao Viên², Phan Anh Tú¹,
Trần Thị Thúy Nga¹, Nguyễn Thị Thu Trang¹, Trần Quế Hương^{1*}

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng

²Bệnh viện Đa khoa khu vực Quảng Nam

TÓM TẮT

Trong điều trị ung thư, các liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch hiện chỉ hiệu quả ở một nhóm nhỏ bệnh nhân, do đó việc chuyển đổi vi môi trường khối u sang trạng thái miễn dịch hoạt hóa trở thành hướng tiếp cận quan trọng. Interleukin-36 (IL-36) đang được xem là trục điều hòa miễn dịch mới kết nối giữa miễn dịch bẩm sinh và thích nghi. IL-36 thúc đẩy phản ứng viêm kiểu Th1, tăng xâm nhập của tế bào T CD8⁺, NK và cảm ứng hình thành cấu trúc lympho thứ cấp, giúp phục hồi trạng thái miễn dịch hoạt hóa trong khối u, qua đó tăng cường hiệu quả của vaccin và các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Tuy nhiên, do đặc tính tiền viêm mạnh, IL-36 cần được kiểm soát liều lượng và phạm vi tác động để tránh gây viêm mạn. Việc phát triển các liệu pháp điều trị hướng đích IL-36 đơn lẻ và phối hợp trong đáp ứng miễn dịch hứa hẹn khai thác vai trò của cytokin này một cách an toàn và hiệu quả hơn trên bệnh lý ung thư.

Từ khóa: Interleukin 36, vi môi trường khối u, miễn dịch ung thư.

SUMMARY

THE ROLE OF INTERLEUKIN-36 IN MODULATING THE TUMOR MICROENVIRONMENT AND GUIDING CANCER IMMUNOTHERAPY

In cancer treatment, current immune checkpoint inhibitor therapies are effective only in a limited subset of patients; therefore, reprogramming the tumor microenvironment (TME) toward an immune-activated state has become an important therapeutic approach. Interleukin-36 (IL-36) is emerging as a novel immunoregulatory axis that bridges innate and adaptive immunity. IL-36 promotes Th1-type inflammatory responses, enhances the infiltration of CD8⁺ T cells and natural killer (NK) cells, and induces the formation of tertiary lymphoid structures (TLS), thereby restoring immune activation within tumors and improving the efficacy

Chịu trách nhiệm: Trần Quế Hương

Email: tqhuong@dhktyduocdn.edu.vn

Ngày nhận: 08/11/2025

Ngày phản biện: 15/11/2025

Ngày duyệt bài: 08/12/2025

of vaccines and immune checkpoint inhibitors. However, due to its strong pro-inflammatory nature, IL-36 must be carefully controlled in dosage and local activity to avoid off-target chronic inflammation. The development of therapies targeting IL-36 individually and in combination in the immune response promises to exploit the role of this cytokine more safely and effectively in cancer treatment.

Keywords: Interleukin-36, tumor microenvironment, cancer immunity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong hơn thập kỷ qua, các liệu pháp miễn dịch đặc biệt là ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint blockade - ICB) đã tạo ra bước tiến quan trọng trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có đáp ứng bền vững do vi môi trường khối u (the tumor microenvironment - TME) chứa nhiều tế bào ức chế miễn dịch, các cytokin chống viêm và hàng rào chuyển hóa khiến tế bào T không thể xâm nhập hoặc bị bất hoạt ngay tại vị trí khối u. Những khối u như vậy được gọi là u lạnh, gần như kháng hoàn toàn với liệu pháp miễn dịch hiện có. Vì vậy, thách thức hiện nay không chỉ là kích hoạt tế bào T, mà là biến đổi lại cấu trúc miễn dịch của TME, từ trạng thái ức chế sang trạng thái thuận lợi cho đáp ứng chống u.

Trong bối cảnh này, IL-36 (thành viên của họ IL-1) - trục cytokin mới có khả năng kết nối mạnh giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi trở thành đích nghiên cứu tiềm năng. Khác với IL-2 hay IL-12 vốn gây độc toàn thân cao, IL-36 cho thấy khả năng hoạt hóa miễn dịch tại chỗ một cách chọn lọc hơn [10]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh biểu hiện IL-36 trong tế bào khối u làm tăng mạnh xâm nhập của tế bào T CD8⁺, tế bào chết tự nhiên NK (Natural killer cell) và T $\gamma\delta$ thúc đẩy môi trường viêm chống lại khối u và làm khối u co nhỏ rõ rệt [17]. Nghiên cứu của S. Roy và cộng sự (2023) cũng cho thấy IL-36 có thể tái cấu trúc TME

ức chế thành TME hỗ trợ miễn dịch và kích hoạt miễn dịch bẩm sinh lẫn thích nghi [12]. Nồng độ IL-36 α cao ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, đại trực tràng và hắc tố có liên quan với tiên lượng tốt hơn [21]. Ngược lại, giảm biểu hiện IL-36 α khiến khối u tiến triển và tiên lượng xấu hơn. Như vậy, có thể thấy rằng, IL-36 có thể vừa đóng vai trò bảo vệ chống u, vừa là dấu ấn sinh học dự báo đáp ứng miễn dịch của cơ thể với khối u.

Trên cơ sở đó, mở ra hai định hướng ứng dụng lâm sàng đầy triển vọng của IL-36 trong điều trị ung thư: (i) Phối hợp IL-36 hoặc các chất chủ vận IL-36 với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, nhằm chuyển đổi khối u lạnh thành khối u nóng, tăng cường thâm nhập và hoạt tính của tế bào T, nâng cao tỉ lệ đáp ứng điều trị ở những bệnh nhân trước đây kháng miễn dịch; (ii) Khai thác IL-36 như chất hỗ trợ miễn dịch trong vaccin ung thư, để tăng hiệu quả trình diện kháng nguyên và điều hướng đáp ứng lympho theo kiểu Th1, từ đó khởi tạo miễn dịch chống u bền vững. Tuy nhiên, IL-36 là cytokin tiền viêm mạnh và đã được chứng minh liên quan đến bệnh lý viêm mạn tính, do đó liều lượng, vị trí tác động và thời gian biểu hiện cần được kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo an toàn và tránh thúc đẩy phản ứng viêm ngoài mục tiêu. Cho đến nay, các nghiên cứu tổng quan làm rõ vai trò trung gian của IL-36 trong điều hòa TME vẫn còn hạn chế. Vì vậy, nội dung tổng quan này hướng đến tổng hợp và phân tích rõ hơn vai

trò của IL-36 như một liệu pháp miễn dịch tiềm năng trong điều hòa TME và điều trị ung thư.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Bài viết được thực hiện dưới dạng tổng quan tường thuật (narrative review) nhằm tổng hợp và phân tích các bằng chứng hiện có về vai trò của interleukin-36 trong điều hòa vi môi trường khối u và tiềm năng ứng dụng của IL-36 trong liệu pháp miễn dịch ung thư. Tài liệu tham khảo được tìm kiếm trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Google Scholar, Scopus và Web of Science bằng các từ khóa: "IL-36", "IL-36 signaling", "tumor microenvironment", "cancer immunity", "immune checkpoint blockade", "IL-36R antagonist", mà không giới hạn thời gian công bố.

Các nghiên cứu được lựa chọn bao gồm:

- (1) Các bài báo mô tả cơ chế sinh học của IL-36 và trục IL-36/IL-36R;
- (2) Các nghiên cứu tiền lâm sàng đánh giá tác động của IL-36 lên các quần thể tế bào miễn dịch trong TME;
- (3) Các nghiên cứu *in vitro*, *in vivo*, phân tích liên quan đến IL-36 trong ung thư;
- (4) Báo cáo cập nhật về liệu pháp miễn dịch dựa trên IL-36.

Những tài liệu không có dữ liệu về cơ chế IL-36, hoạt tính miễn dịch hoặc các yếu tố liên quan đến điều hòa vi môi trường khối u được loại khỏi phạm vi tổng hợp. Các dữ liệu thu thập được sắp xếp theo từng chủ đề (đường truyền tín hiệu IL-36, tác động lên tế bào miễn dịch, ảnh hưởng trong TME, tiềm năng ứng dụng điều trị và hạn chế), từ đó tiến hành phân tích - đối chiếu nhằm làm rõ vai trò trung gian của IL-36 và các triển vọng trong phát triển liệu pháp miễn dịch hướng đích.

3. ĐƯỜNG TRUYỀN TÍN HIỆU CỦA IL-36

IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ được sinh tổng hợp chủ yếu dưới dạng tiền chất không hoạt động và chỉ trở thành cytokin có hoạt tính khi bị cắt ngắn

đầu N bởi các protease hạt của bạch cầu trung tính. Cơ chế này tạo nên lớp khóa ngoại bào giúp IL-36 chỉ được kích hoạt đúng tại ổ viêm nơi bạch cầu trung tính tập trung: cathepsin G và proteinase-3 hoạt hóa IL-36 α , cathepsin G hoạt hóa IL-36 β , elastase và proteinase-3 hoạt hóa IL-36 γ . Đồng thời, quá trình hình thành bẫy ngoại bào của bạch cầu trung tính (NETosis) giải phóng một lượng lớn protease vào đúng mô tổn thương, tăng cường tính khu trú của tín hiệu IL-36 theo không gian và thời gian. Khi phản ứng viêm mất kiểm soát, chính cơ chế này là nguyên nhân thúc đẩy viêm mạn, điều này đã được mô tả rõ trong các nghiên cứu của Henry (2016) và Bassoy (2018). Đáng chú ý, elastase còn có khả năng cắt IL-36Ra thành dạng đối kháng có hiệu lực mạnh hơn, gây điều hòa ngược nhằm ngăn tín hiệu IL-36 vượt ngưỡng [2, 6]. Khi các dạng IL-36 đã được hoạt hóa gắn lên IL-36R trên bề mặt tế bào, thụ thể này tiếp tục gắn với IL-1RAcP để tạo thành dị hợp thụ thể truyền tín hiệu như cấu trúc mô tả trong hình 1. Trong đường truyền tín hiệu này, các đối kháng nội sinh như IL-36Ra và IL-38 cạnh tranh trên IL-36R, cản trở sự ghép IL-36R-IL-1RAcP, từ đó chặn tín hiệu ngay tại màng [4, 14].

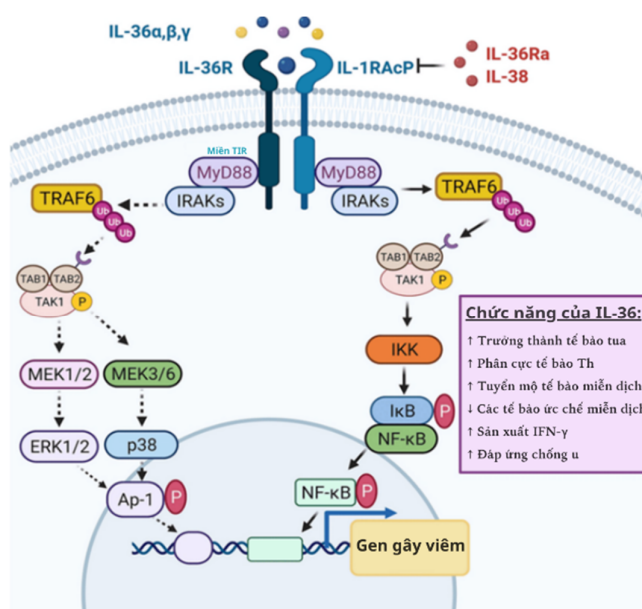
Sau khi dị hợp thụ thể truyền tín hiệu được hình thành, các miền TIR (Toll/IL-1 receptor) của IL-36R và IL-1RAcP phối hợp huy động MyD88, tiếp theo là phức hợp IRAK1/2, TRAF6, kinase trung tâm TAK1 (TGF- β -activated kinase 1) và các protein TAB. TAK1 hoạt động như một nút giao tín hiệu lớn, đồng thời kích hoạt hai tuyến đường chủ đạo thể hiện rõ trong hình 1: trục NF- κ B thông qua phức hợp IKK (phosphoryl hóa và phân hủy I κ B, giải phóng NF- κ B đi vào nhân) và trục MEK gồm p38 và ERK1/2 dẫn đến hoạt hóa AP-1. Các protein NF- κ B và AP-1 trải qua quá trình

chuyển vị trong nhân và thúc đẩy phiên mã các gen gây viêm.

Sự phối hợp NF- κ B và AP-1 làm tăng biểu hiện các cytokin (IL-6, TNF- α , IL-12), chemokin (CXCL9/10, CCL20) và các phân tử đồng kích thích, qua đó thúc đẩy quá trình trưởng thành tế bào tua, định hướng đáp ứng Th1 giàu IFN- γ và tăng huy động tế bào T CD8⁺, NK và T $\gamma\delta$ vào khối u. Nhờ đó, IL-36 γ cho thấy khả năng tái cấu trúc vi môi trường u theo hướng tăng giám sát miễn dịch, đồng thời cải thiện hiệu lực vaccin và ICB. Ở miễn dịch bẩm sinh, IL-36R nội tại ở bạch cầu trung

tính đủ để tăng hoạt tính chống u và hỗ trợ phối hợp với tế bào T/NK. IL-36 cũng hiệp đồng với kháng CTLA-4 thông qua giảm tế bào T Treg (tế bào T điều hòa) và tăng IFN- γ , tăng độ nhạy của các u lạnh với ICB [3, 10, 14].

Tín hiệu IL-36 được điều hòa theo ba tầng: hoạt hóa có điều kiện bởi protease/NETs, kiểm soát tại màng bởi IL-36Ra/IL-38 và khuếch đại tại nhân qua TAK1–NF- κ B/MEK. Việc cân bằng giữa các tầng quyết định vai trò IL-36 là tăng cường miễn dịch chống u hay thúc đẩy viêm mạn, tùy thuộc vi mô khối u và trạng thái miễn dịch nền.



Hình 1. Mô tả đường truyền tín hiệu nội bào qua phức hợp IL-36/IL-36R/IL-1RAcP [4]

4. VAI TRÒ CỦA IL-36 TRONG ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH VI MÔI TRƯỜNG KHỐI U

Trong vi môi trường khối u, IL-36 là một cytokin có khả năng tái lập trình toàn bộ đáp ứng miễn dịch thông qua việc điều hòa cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi. Vigne và cộng sự cho thấy IL-36R được biểu hiện trên cả T CD4⁺ và CD8⁺. Tín hiệu IL-36 tác động trực tiếp lên những tế bào T này làm

tăng sinh và tiết IL-2 mạnh mẽ hơn, đồng thời hiệp đồng với IL-12 để hướng tế bào T phân cực sang kiểu Th1 [16]. Điều này đồng nghĩa với việc IL-36 thúc đẩy tế bào T sản xuất IFN- γ nhiều hơn, rất quan trọng trong bối cảnh vi mô khối u (TME) vốn thường bị ưu thế bởi T Treg và tín hiệu ức chế. Công trình của Wang và cộng sự (2015) đã chứng minh trong mô hình u hắc tố B16F10 biểu hiện IL-36 γ , số

lượng tế bào T CD8⁺ và NK thâm nhập khối u tăng rõ rệt, trong khi các tế bào B có xu hướng giảm [17]. Kết quả này gợi ý IL-36 không chỉ cải thiện chức năng từng tế bào T mà còn tái định hình thành phần thâm nhập miễn dịch theo hướng có lợi cho chống u. Nghiên cứu của Vigne và cộng sự lại mô tả được tác động trực tiếp ở cấp độ tế bào T riêng. Điều này góp phần khẳng định IL-36 là một cytokin đa hướng, vừa kích hoạt trực tiếp tế bào T, vừa cải tổ môi trường xung quanh để tế bào hoạt động hiệu quả hơn.

Từ nền tảng đó, khi chuyển sang xem xét tác động của IL-36 trên tế bào NK, bức tranh trở nên phức tạp hơn nhưng vẫn nhất quán với mô hình nói trên. Theo phân tích của Byrne (2021), IL-36 đơn thuần chỉ kích hoạt tế bào NK ở mức hạn chế, chỉ khi có mặt các tín hiệu đồng kích thích như IL-12/IL-18 thì IL-36 mới làm NK tăng sản xuất IFN- γ đáng kể, cho thấy rằng tác động trực tiếp của IL-36 đơn lẻ lên NK tương đối yếu [3]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Roy (2023) bổ sung một mảnh ghép quan trọng khi nhấn mạnh vai trò trung gian của bạch cầu trung tính bằng phát hiện IL-36R hiện diện trên bạch cầu trung tính và khi được kích hoạt, các tế bào này tiết ra lượng lớn ROS và granzym B, đồng thời phóng thích chemokine CXCL10 thu hút tế bào lympho [12].

Trên trục tế bào dòng tủy (myeloid), IL-36 thể hiện rõ vai trò tái lập trình vi môi trường khối u. Trong ung thư hắc tố, Lou và cộng sự (2023) chứng minh IL-36 α thúc đẩy đại thực bào chuyển sang kiểu M1 giàu IL-1 β , IL-6, TNF- α , đồng thời tăng thâm nhập của đại thực bào MHC-II và T CD8⁺ vào khối u, đi kèm với giảm tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy (Myeloid-derived suppressor cells - MDSC) đơn nhân, T CD4⁺ và T Treg [8]. Kết quả này giải thích vì sao IL-36 α ức chế sự phát triển khối u và tạo môi trường TME thiên về Th1.

Trong khi đó, IL-36 γ được báo cáo làm giảm số lượng tế bào B, gây thúc đẩy u và giảm MDSC granulocytic Gr1⁺, đồng thời tăng cường biểu hiện phân tử MHC-II trên các quần thể MDSC tại khối u, biến những tế bào này thành tình trạng hoạt hóa miễn dịch hơn là ức chế. Điều này chứng minh IL-36 không chỉ kích thích tế bào lympho mà còn là chất điều hòa mạnh các thành phần miễn dịch bẩm sinh trong TME [1].

Trong TME, IL-36 không chỉ tác động trên tế bào lympho và tế bào myeloid mà còn tác động lên sự hình thành các cấu trúc lympho thứ cấp (TLS). Các nghiên cứu cho thấy IL-36 γ thúc đẩy sự xuất hiện TLS ngay trong mô khối u. Các TLS là nơi tế bào T và B tương tác, trình diện kháng nguyên và tạo đáp ứng miễn dịch đặc hiệu ngay tại mô u. Trên mô hình chuột, việc tiêm IL-36 γ trực tiếp vào khối u đã tạo ra nhiều TLS hơn, dẫn đến khả năng kiểm soát khối u tốt hơn. Ở bệnh nhân ung thư, sự hiện diện của TLS trong khối u cũng thường tương quan với tiên lượng sống kéo dài, gợi ý rằng IL-36 có thể đóng vai trò hỗ trợ tự nhiên trong quá trình này, đồng thời còn tăng cường hiệu quả của các liệu pháp miễn dịch. Nhờ khả năng chuyển từ trạng thái ức chế sang trạng thái hoạt hóa chống u, IL-36 được xem như tác nhân hỗ trợ hứa hẹn cho nhóm thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICB) [6, 8]. Việc kết hợp IL-36 α với kháng thể kháng PD-L1 được chứng minh làm giảm đáng kể kích thước khối u và kéo dài thời gian sống so với dùng riêng lẻ từng liệu pháp trên mô hình *in vivo* [11]. Hiệu quả này được giải thích do IL-36 tăng cường thâm nhập T CD8⁺ và tế bào trình diện kháng nguyên vào u, từ đó giúp thuốc kháng PD-L1 phát huy tối đa tác dụng. Ngoài ra, IL-36 α còn được ghi nhận làm giảm biểu hiện HIF-1 α và VEGF-A trong u phổi không tế bào nhỏ, dẫn đến giảm mật độ mạch máu và ức chế tân sinh mạch. Như vậy, IL-36

đóng vai trò như một trục cytokin trung gian khuếch đại toàn bộ tín hiệu miễn dịch trong vi môi trường khối u giúp vừa huy động và hoạt hóa các tế bào miễn dịch bẩm sinh lẫn thích nghi, vừa thúc đẩy phân cực đại thực bào, kích hoạt bạch cầu trung tính và tế bào tua, đồng thời tạo điều kiện hình thành cấu trúc lympho thứ cấp và tăng cường hiệu lực của các liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

5. ỨNG DỤNG TIỀM NĂNG CỦA IL-36 TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

Sau khi được xác định là một cytokin có khả năng hoạt hóa miễn dịch đa tầng, IL-36 đã nhanh chóng trở thành mục tiêu cho các chiến lược trị liệu mới nhằm nâng cao hiệu quả của các liệu pháp miễn dịch hiện hành. Các chiến lược hiện nay tập trung vào hai hướng chính: (1) Sử dụng IL-36 như chất hỗ trợ cho vắc xin; (2) Phối hợp IL-36 với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch để mở rộng phạm vi đáp ứng của bệnh nhân ung thư.

5.1. IL-36 hỗ trợ miễn dịch

Trong bối cảnh vaccin và liệu pháp gen ung thư, IL-36 được xem như một chất hỗ trợ miễn dịch thế hệ mới nhờ khả năng kích hoạt miễn dịch đa tầng và định hướng phản ứng viêm kiểu Th1. Nhiều mô hình tiền lâm sàng đã chứng minh rằng việc đồng biểu hiện IL-36 γ trong vaccin DNA có thể tăng đáng kể sản xuất IFN- γ và IL-12, qua đó khuếch đại đáp ứng lympho đặc hiệu kháng nguyên và tạo trí nhớ miễn dịch kéo dài [11]. Khi IL-36 được chèn vào plasmid vaccin (opt-36 γ t), đáp ứng CD4 $^{+}$ và CD8 $^{+}$ tiết IFN- γ tăng rõ rệt so với vaccin đơn độc, cho thấy vai trò của IL-36 γ như một bộ khuếch đại nội sinh của phản ứng miễn dịch do vaccin cảm ứng [7]. Các phân tích chỉ ra rằng IL-36 thúc đẩy trưởng thành tế bào trình diện kháng nguyên, tăng biểu hiện các phân tử đồng kích thích CD80/CD86

và cảm ứng tiết cytokin IL-12, IFN- γ , từ đó hình thành phản ứng lympho kiểu Th1 ưu thế [8]. Ở cấp độ mô, việc tiêm tế bào tua mang IL-36 γ (DC-IL-36 γ) vào khối u đại tràng của chuột đã làm tăng đáng kể sự hình thành cấu trúc lympho thứ cấp và ức chế phát triển u, hiệu ứng này biến mất ở chuột thiếu thụ thể IL-36R, chứng minh vai trò trung gian đặc hiệu của tín hiệu IL-36 [4]. Đáng chú ý, các nền tảng vaccin mRNA thế hệ mới, điển hình như mRNA-2752 (Moderna) cũng đã tích hợp IL-36 γ cùng IL-23 và OX40L để tăng hoạt hóa miễn dịch chống ung thư trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn sớm [5].

Như vậy, IL-36 không chỉ nâng cao hiệu quả khởi phát đáp ứng miễn dịch của vắc xin mà còn định hình một vi môi trường viêm thuận lợi, đặc trưng bởi sự gia tăng tế bào T CD8 $^{+}$, NK, DC và IFN- γ . Nhờ đó, IL-36 giúp tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư mà không gây độc tính toàn thân đáng kể, khẳng định tiềm năng hỗ trợ miễn dịch có giá trị trong liệu pháp vắc xin và liệu pháp gen chống ung thư.

5.2. Phối hợp IL-36 với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

Cùng với sự phát triển của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICB), IL-36 chính là tác nhân khuếch đại đáp ứng kháng u tiềm năng, có khả năng kích hoạt những khối u lạnh đã kháng với liệu pháp ICB truyền thống. Cơ chế hiệp đồng này dựa trên cơ chế tác động hai chiều: IL-36 kích hoạt miễn dịch bẩm sinh và cảm ứng viêm kiểu Th1; ICB giải phóng nhanh ức chế lên tế bào T, giúp phản ứng miễn dịch được duy trì mạnh và bền hơn. Trong nghiên cứu Lou và cộng sự (2023), khi tiêm IL-36 α vào chuột mang u hắc tố B16 làm tăng mạnh sự xâm nhập của đại thực bào kiểu M1, tế bào T CD8 $^{+}$, làm giảm đáng kể MDSC và T Treg trong vi môi trường khối u, dẫn đến ức chế phát triển u một cách rõ rệt [8].

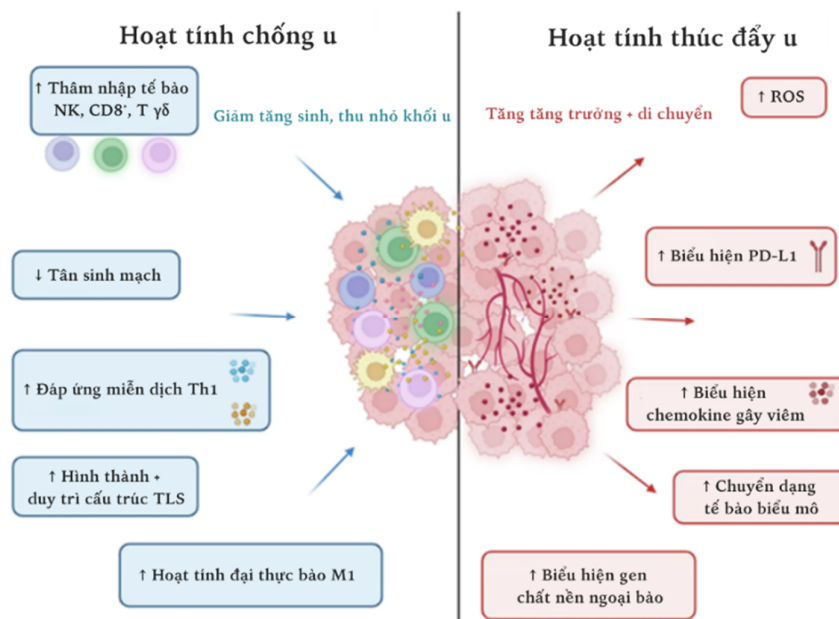
Khi IL-36 α được kết hợp với kháng thể ức chế PD-L1, hiệu quả ức chế khối u được tăng cường đáng kể so với liệu pháp đơn trị, đồng thời lượng tế bào miễn dịch xâm nhập và hoạt tính chống u gia tăng [4]. Tương tự, Qiuxiao và cộng sự cũng chứng minh rằng biểu hiện IL-36 trong tế bào ung thư khi kết hợp với kháng thể kháng CTLA-4. Kết quả tạo ra phản ứng miễn dịch loại 1 mạnh hơn nhiều so với từng liệu pháp riêng lẻ. Tỷ lệ tế bào T CD4 $^{+}$ và T CD8 $^{+}$ sản xuất IFN- γ và biểu hiện Ki-67 (chỉ số đo lường mức độ tăng sinh tế bào) tăng rõ, cho thấy khả năng hoạt hóa mạnh tế bào lympho. Các tác giả gợi ý rằng IL-36 tạo ra môi trường viêm thuận lợi, gia tăng trình diện kháng nguyên, thu hút bạch cầu lympho và giảm ức chế miễn dịch nội u; trong khi kháng CTLA-4 giúp loại bỏ phần T Treg thứ phát do IL-36 kích thích tạo nên hiệu ứng hiệp đồng miễn dịch kép [11]. Như vậy, phối hợp IL-36 với ICB có thể tạo ra đáp ứng kháng u toàn diện hơn, IL-36 thúc đẩy sự hoạt hóa và thu hút tế bào hiệu ứng, còn kháng thể ức chế điểm kiểm soát làm giảm ức chế miễn dịch trong khối u.

5.3. Giới hạn của IL-36 trong liệu pháp miễn dịch ung thư

Mặc dù IL-36 mang lại nhiều lợi ích trong việc kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống u, nhưng chính đặc tính gây viêm mạnh cũng tiềm ẩn không ít rủi ro. Với vai trò là một cytokin tiền viêm, IL-36 được biết đến như một mắc xích quan trọng trong nhiều bệnh viêm mạn tính như viêm loét đại tràng và vẩy nến [1]. Sự hoạt hóa kéo dài của trục IL-36/IL-36R có thể duy trì phản ứng viêm quá mức, gây tổn thương mô và tạo điều kiện sinh ung. Trong mô hình viêm đại tràng gây bởi DSS (mô hình thực nghiệm sử dụng dextran sulfate natri (DSS) để mô phỏng), nồng độ IL-36 α và IL-36 γ tăng mạnh, kích hoạt IL-36R dẫn đến

tăng sinh nguyên bào sợi, thu hút bạch cầu trung tính tiết IL-22 và thúc đẩy phản ứng viêm lan tỏa trong niêm mạc ruột [4]. Do đó, biểu hiện IL-36 không kiểm soát có thể góp phần vào cơ chế hình thành viêm ruột mạn và tăng nguy cơ ung thư đại - trực tràng.

Trong bệnh lý ung thư, bên cạnh khả năng kích thích miễn dịch, IL-36R nội tại trên tế bào u có thể thúc đẩy đặc tính ác tính của khối u (hình 2). Nghiên cứu cho thấy hoạt hóa IL-36R trên tế bào ung thư đại tràng làm tăng cường di cư, xâm lấn và tăng sinh của tế bào u, trong khi ức chế IL-36R dẫn đến giảm đáng kể kích thước u và mức độ phân chia (đánh dấu Ki-67) của tế bào u [1]. Ở bệnh nhân ung thư dạ dày, nồng độ IL-36 γ cao trong mô u cũng tương quan với tiên lượng xấu, cho thấy IL-36 có thể chuyển đổi vai trò từ cytokin chống u sang yếu tố thúc đẩy tiến triển u. Ngoài ảnh hưởng trực tiếp lên tế bào ung thư, IL-36 còn có thể thúc đẩy các yếu tố viêm thứ phát làm giảm hiệu quả của đáp ứng miễn dịch. Dưới tác động cộng hưởng với IL-17 và TNF, IL-36 γ làm tăng sản xuất các chemokin tiền viêm như CXCL1, IL-8 và CCL20 thúc đẩy tân sinh mạch, huy động bạch cầu trung tính và MDSC gây ức chế miễn dịch. Trong một số nghiên cứu, IL-36 γ còn kích hoạt biểu hiện PD-L1 trên tế bào ung thư phổi dòng SK-MES-1 tạo nên cơ chế ức chế miễn dịch thứ cấp. Trên mô hình ung thư vú ở chuột, IL-36 γ làm tăng tỷ lệ T Treg trong khối u và chỉ khi phối hợp với kháng thể kháng CTLA-4 mới đạt được hiệu quả tiêu chống u rõ rệt [11]. Những bằng chứng trên cho thấy việc kích hoạt IL-36 không chọn lọc có thể dẫn đến tình trạng viêm mạn kéo dài, gia tăng tế bào ức chế miễn dịch (T Treg, MDSC) và hoạt hóa điểm kiểm soát miễn dịch (PD-L1), có thể làm giảm hoặc thậm chí đảo ngược hiệu quả kháng u.



Hình 2. Vai trò hai mặt của IL-36 trong vi môi trường u [4]

Vì vậy, việc ứng dụng IL-36 trong liệu pháp miễn dịch ung thư đòi hỏi kiểm soát chặt chẽ về liều lượng, vị trí và thời gian biểu hiện. Các chiến lược điều trị toàn thân hoặc liều cao kéo dài có thể gây viêm hệ thống và tổn thương mô lành. Hướng tiếp cận tối ưu hơn là liều thấp, khu trú tại khối u và kích hoạt ngắn hạn, giúp cân bằng giữa tăng cường miễn dịch và hạn chế viêm mạn ngoài mục tiêu. Trong tương lai, các giải pháp kỹ thuật như đối kháng IL-36R, hệ dẫn truyền nano hoặc vector virus điều hòa có điều kiện sẽ đóng vai trò quan trọng trong việc tinh chỉnh hoạt tính của IL-36, đảm bảo cytokin này chỉ phát huy tác dụng trong không gian và thời gian cần thiết.

6. ỨNG DỤNG *IN SILICO* VÀ TRIỂN VỌNG TRONG NGHIÊN CỨU IL-36

Trong bối cảnh y học hiện đại chuyển dịch sang các nền tảng dữ liệu và mô phỏng số, IL-36 như một ví dụ tiêu biểu cho cách tiếp cận tích hợp sinh học cấu trúc, mô phỏng phân tử, thư viện mã hóa và thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc nhằm hiểu rõ hơn cơ chế

tín hiệu và khám phá chất điều hòa miễn dịch mới. Ở cấp độ phân tử, IL-36R với cấu trúc ba miền giống Ig, trong đó miền D1–D2 tạo nên mặt lõm nơi IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ gắn để khởi phát tín hiệu. Các dữ liệu tinh thể học cho thấy phần lớn giao diện tiếp xúc giữa IL-36 và IL-36R tập trung tại miền D1 của thụ thể, xác định được khoang gắn kết của phối tử và nhận diện những vị trí dễ bị tấn công bởi các phân tử nhỏ [19, 20].

Trên cơ sở đó, Velcicky và cộng sự (2025) IL-36R, phát hiện được hai cấu trúc: peptid vòng 36R-P192 và phân tử nhỏ 36R-D481. Cấu trúc tinh thể của P192 cho thấy peptide này gắn trực tiếp vào miền D1 của thụ thể, ngay khoang hoạt tính gắn với IL-36 và ức chế cạnh tranh với cytokin này. Trong khi đó, D481 (khối lượng <1000 Da) tương tác với hốc kỵ nước nằm sâu trong miền D1, gây biến dạng thụ thể IL-36R và làm mất khả năng tương tác với IL-36. D481 có tác động mạnh hơn trên khả năng gắn kết của thụ thể với IL-36 α và IL-36 γ , nhưng thấp hơn với IL-36 β ,

có thể do sự khác biệt trong tương tác hình học giữa các dạng đồng phân. Những phát hiện này là minh chứng đầu tiên cho khả năng phát triển chất ức chế IL-36R phân tử nhỏ, một mục tiêu vốn được xem là khó tác động do giao diện tương tác protein–protein rất phẳng của họ IL-1R [15].

Todorović và cộng sự phát triển nghiên cứu theo hướng ức chế IL-36 thay vì thụ thể và đã phát hiện dẫn chất 2-oxypyrimidine (A-552) có khả năng gắn IL-36 γ , ngăn cản cytokin này tiếp cận IL-36R. A-552 cho thấy khả năng giảm đáp ứng viêm trong mô hình viêm da, mở ra chiến lược điều hòa IL-36 từ phổi tử thay vì thụ thể [13]. Tuy nhiên, cách thức ức chế bằng peptide/phân tử nhỏ có cơ chế khác biệt so với các kháng thể như spesolimab hay imsidolimab. Kháng thể không gắn lên vị trí gắn tự nhiên của IL-36 mà chiếm toàn bộ miền D1–D2, gây cản trở lập thể khiến IL-36R không thể tái cấu trúc hoặc không thể gắn IL-1RAcP. Do đó, hiệu lực kháng thể thường mạnh và kéo dài, trong khi peptide macrocyclic (P192) hay phân tử nhỏ (D481) lại cho phép tinh chỉnh chọn lọc dạng đồng phân protein, tăng khả năng thâm mô và mở ra nhiều lựa chọn đường dùng [9, 18].

Có thể thấy rằng, hướng tiếp cận *in silico* đang dần đóng vai trò quan trọng trong định hướng nghiên cứu trên IL-36, giúp kết nối giữa dữ liệu phân tử, mạng tín hiệu và biểu hiện miễn dịch. Mặc dù vẫn còn khoảng cách nhất định giữa mô phỏng tính toán và ứng dụng lâm sàng, việc kết hợp các mô hình AI hiện đại với sự phát triển của sinh học cấu trúc hứa hẹn mở ra những triển vọng mới trong điều trị ung thư và các bệnh viêm mạn tính. Đồng thời, các phương pháp này cũng góp phần định hướng thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc một cách hiệu quả hơn, giúp tiết kiệm thời gian và chi phí trong quá trình phát triển thuốc mới.

7. KẾT LUẬN

IL-36 là một cytokin có vai trò quan trọng trong việc điều hòa miễn dịch và định hình vi môi trường khối u. Nhiều bằng chứng cho thấy IL-36 có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch chống ung thư, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch hoặc sử dụng làm chất hỗ trợ trong vaccin ung thư. Tuy nhiên, do đặc tính tiền viêm, việc ứng dụng IL-36 cần được kiểm soát về liều lượng, vị trí và thời gian biểu hiện nhằm hạn chế phản ứng viêm ngoài mục tiêu. Việc kết hợp các mô hình *in silico* và liệu pháp miễn dịch hướng đích hứa hẹn mang lại hướng tiếp cận an toàn và hiệu quả hơn trong điều trị ung thư dựa trên IL-36.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baker, K., O'Donnell, C., Bendix, M., Keogh, S., Byrne, J., O'Riordain, M., ... & Brint, E. (2022), "IL-36 signalling enhances a pro-tumorigenic phenotype in colon cancer cells with cancer cell growth restricted by administration of the IL-36R antagonist", *Oncogene*, 41(19), pp. 2672 - 2684.
2. Basso, E. Y., Towne, J. E., & Gabay, C. (2018), "Regulation and function of interleukin-36 cytokins", *Immunological reviews*, 281(1), pp. 169 - 178.
3. Byrne, J., Baker, K., Houston, A., & Brint, E. (2021), "IL-36 cytokins in inflammatory and malignant diseases: not the new kid on the block anymore", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(17-18), pp. 6215 - 6227.
4. Finucane, M., Brint, E., & Houston, A. (2025), "The complex roles of IL-36 and IL-38 in cancer: Friends or foes?", *Oncogene*, pp. 1 - 11.
5. Fu, Q., Zhao, X., Hu, J., Jiao, Y., Yan, Y., Pan, X., ... & Jiao, F. (2025), "mRNA vaccines in the context of cancer treatment: From concept to application", *Journal of translational medicine*, 23(1), p. 12.

6. Henry, C. M., Sullivan, G. P., Clancy, D. M., Afonina, I. S., Kulms, D., & Martin, S. J. (2016), "Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines", *Cell reports*, 14(4), pp. 708 - 722.
7. Louis, L., Wise, M. C., Choi, H., Villarreal, D. O., Muthumani, K., & Weiner, D. B. (2019), "Designed DNA-encoded IL-36 gamma acts as a potent molecular adjuvant enhancing zika synthetic DNA vaccine-induced immunity and protection in a lethal challenge model", *Vaccines*, 7(2), p. 42.
8. Lou, X., Duan, S., Li, M., Yuan, Y., Chen, S., Wang, Z., ... & Qian, F. (2023), "IL-36 α inhibits melanoma by inducing pro-inflammatory polarization of macrophages", *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 72(9), pp. 3045 - 3061.
9. Morita, A., Okubo, Y., Imafuku, S., & Terui, T. (2024), "Spesolimab, the first-in-class anti-IL-36R antibody: From bench to clinic", *The Journal of Dermatology*, 51(11), pp. 1379 - 1391.
10. Queen, D., Ediriweera, C., & Liu, L. (2019), "Function and regulation of IL-36 signaling in inflammatory diseases and cancer development", *Frontiers in cell and developmental biology*, 7, p. 317.
11. Qu, Q., Zhai, Z., Xu, J., Li, S., Chen, C., & Lu, B. (2020), "IL36 cooperates with anti-CTLA-4 mAbs to facilitate antitumor immune responses", *Frontiers in immunology*, 11, p. 634.
12. Roy, S., Fitzgerald, K., Lalani, A., Lai, C. W., Kim, A., Kim, J., ... & Noubade, R. (2023), "Autonomous IL-36R signaling in neutrophils activates potent antitumor effector functions", *The Journal of Clinical Investigation*, 133(12).
13. Todorović, V., Su, Z., Putman, C. B., Kakavas, S. J., Salte, K. M., McDonald, H. A., & Scott, V. E. (2019), "Small molecule IL-36 γ antagonist as a novel therapeutic approach for plaque psoriasis", *Scientific Reports*, 9(1), p. 9089.
14. Van de Veerdonk, F. L., Stoeckman, A. K., Wu, G., Boeckermann, A. N., Azam, T., Netea, M. G., ... & Dinarello, C. A. (2012), "IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(8), pp. 3001 - 3005.
15. Velicky, J., Cremosnik, G., Scheufler, C., Meier, P., Wirth, E., Felber, R., ... & Martiny-Baron, G. (2025), "Discovery of selective low molecular weight interleukin-36 receptor antagonists by encoded library technologies", *Nature communications*, 16(1), p. 1669.
16. Vigne, S., Palmer, G., Martin, P., Lamacchia, C., Strebel, D., Rodriguez, E., ... & Gabay, C. (2012), "IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4+ T cells", *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(17), pp. 3478 - 3487.
17. Wang, X., Zhao, X., Feng, C., Weinstein, A., Xia, R., Wen, W., ... & Lu, B. (2015), "IL-36 γ transforms the tumor microenvironment and promotes type 1 lymphocyte-mediated antitumor immune responses", *Cancer cell*, 28(3), pp. 296 - 306.
18. Warren, R. B., Reich, A., Kaszuba, A., Placek, W., Griffiths, C. E., Zhou, J., ... & Gudjonsson, J. E. (2023), "Imsidolimab, an anti-interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis: results from the phase II GALLOP trial", *British Journal of Dermatology*, 189(2), pp. 161 - 169.
19. Yi, G., Ybe, J. A., Saha, S. S., Caviness, G., Raymond, E., Ganesan, R., ... & Kao, C. C. (2016), "Structural and functional attributes of the interleukin-36 receptor", *Journal of Biological Chemistry*, 291(32), pp. 16597 - 16609.
20. Zarezadeh Mehrabadi, A., Aghamohamadi, N., Khoshmirsafa, M., Aghamajidi, A., Pilehforoshha, M., Massoumi, R., & Falak, R. (2022), "The roles of interleukin-1 receptor accessory protein in certain inflammatory conditions", *Immunology*, 166(1), pp. 38 - 46.
21. Zhang, R., Jiang, M., Huang, M., Yang, J., Liu, Q., Zhao, Z., ... & Zhang, M. (2023), "Prognostic value of Interleukin-36s in cancers: A systematic review and meta-analysis", *Cytokine*, 172, p. 156397.