

# Vắc-xin tế bào đuôi gai chống đa u tủy

Hoàng Mỹ Dung<sup>1,2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Đa u tủy là bệnh liên quan đến rối loạn tương bào không đồng nhất được đặc trưng bởi sự tăng trưởng không kiểm soát của tương bào ác tính trong tủy xương. Nguyên nhân trực tiếp gây bệnh đa u tủy vẫn chưa được xác định, tuy nhiên điều kiện môi trường và yếu tố di truyền đóng vai trò rất quan trọng trong sự hình thành bệnh lý. Đa u tủy được điều trị bởi (i) thuốc điều hòa miễn dịch (IMiDs), can thiệp vào hệ thống miễn dịch nhằm ngăn chặn sự phát triển của tế bào đa u tủy, (ii) glucocorticoids kích hoạt quá trình chết lập trình của tế bào đa u tủy bằng cách ức chế biểu hiện Bcl-xL và NF-KB, (iii) thuốc ức chế protease (PI) nhằm vào tiểu đơn vị beta 5 proteasome 20S (PSMB5), tuy nhiên đa u tủy vẫn không thể chữa khỏi. Hơn nữa, kháng thuốc là một thách thức đáng kể trong điều trị đa u tủy. Sự phát triển kháng thuốc ở đa u tủy chịu ảnh hưởng bởi các bất thường về di truyền, môi trường tủy xương và sự trốn tránh khỏi hệ thống miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch có nhiều hứa hẹn trong điều trị đa u tủy nhờ vào tính năng hỗ trợ phục hồi miễn dịch chống ung thư. Liệu pháp miễn dịch chống lại đa u tủy bao gồm nhiều cách tiếp cận khác nhau, trong đó vắc-xin tế bào đuôi gai là một trong những hướng phát triển tiềm năng trong điều trị kết hợp, hỗ trợ làm tăng khả năng sống sót ở bệnh nhân tái phát.

**Từ khóa:** đa u tủy, liệu pháp miễn dịch, vắc-xin tế bào đuôi gai, tương bào, tủy xương

<sup>1</sup>Bộ môn Công nghệ Sinh học, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh (HCMUT), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (VNU-HCM), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

## Liên hệ

**Hoàng Mỹ Dung**, Bộ môn Công nghệ Sinh học, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh (HCMUT), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (VNU-HCM), Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: hoangmydung@hcmut.edu.vn

## Lịch sử

- Ngày nhận: 21-10-2023
- Ngày chấp nhận: 02-01-2024
- Ngày đăng:

## DOI:



## Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



## 1 ĐA U TỦY

2 Đa u tủy là bệnh ác tính đặc trưng bởi sự phát triển  
3 không kiểm soát của tương bào. Hiện tại, đa u tủy vẫn  
4 được xem là bệnh nan y. Theo thống kê của tổ chức y  
5 tế thế giới thì đa u tủy có tỉ lệ xuất hiện là 1.27/100,000  
6 ở Việt Nam năm 2020. Bệnh có xu hướng phát triển ở  
7 người già trên 65 tuổi và tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn  
8 nữ giới. Điều kiện môi trường và yếu tố di truyền là  
9 những tác nhân ảnh hưởng đến sự hình thành bệnh  
10 lý, tuy nhiên hiện nay, nguyên nhân gây bệnh vẫn  
11 chưa được xác định<sup>1</sup>. Đa số bệnh nhân đa u tủy bắt  
12 đầu với bệnh tăng đơn dòng gamma không điển hình  
13 (MGUS), chuyển tiếp dần sang đa u tủy tiềm tàng  
14 (Smoldering multiple myeloma – SMM) không biểu  
15 hiện triệu chứng lâm sàng, khi xuất hiện các triệu  
16 chứng như đau xương, gãy xương tự phát, thiếu máu,  
17 suy thận, bệnh đã tiến triển thành đa u tủy có triệu  
18 chứng<sup>2,3</sup>. Theo hệ thống phân loại quốc tế ISS (Inter-  
19 national Staging System) có bổ sung tiêu chí về biểu  
20 hiện Lactate Dehydrogenase (LDH) và độ bất thường  
21 nhiễm sắc thể, đa u tủy được phân thành 3 loại: ISS-  
22 I được định nghĩa với lượng  $\beta_2$ -microglobulin huyết  
23 thanh < 3.5 mg/L, albumin huyết thanh  $\geq$  3.5 g/dL,  
24 mức biểu hiện LDH bình thường; ISS-III được định  
25 nghĩa với lượng  $\beta_2$ -microglobulin huyết thanh  $\geq$  5.5  
26 mg/L, bất thường nhiễm sắc thể và mức biểu hiện  
27 LDH cao; ISS-II được định nghĩa với những trường

hợp không được xếp vào nhóm phân loại ISS-I và ISS-  
III. Khả năng sống sót của bệnh nhân giảm dần theo  
sự gia tăng về cấp độ phân loại ISS<sup>4</sup>. Ngoài ra, bệnh  
đa u tủy còn được phân loại theo tương bào, bao gồm:  
dòng tế bào sản sinh cả hai chuỗi nặng và nhẹ, dòng  
tế bào chỉ sản sinh chuỗi nhẹ, hoặc dòng tế bào không  
sản sinh huyết thanh miễn dịch (Ig)<sup>5</sup>. Ở ung thư, khái  
niệm về sự tồn tại của tế bào gốc ung thư ngày càng  
trở nên phổ biến. Ở đa u tủy, một quần thể nhỏ tế bào  
có một số biểu hiện của tế bào gốc như khả năng hoạt  
động cao của các con đường tín hiệu thường thấy ở tế  
bào gốc như Notch, Hedgehog, PI3K/Akt, Wnt, giảm  
độ nhạy đối với thuốc điều trị<sup>6-8</sup>. Tuy nhiên, sự tồn  
tại và đặc điểm của tế bào gốc ung thư đa u tủy là một  
vấn đề còn đang tranh cãi do sự thiếu đi các phân tử  
bề mặt có khả năng xác định chính xác tế bào gốc ung  
thư và các dòng tương bào là những tế bào đã biệt  
hóa<sup>8</sup>. Đa u tủy có nguồn gốc phát triển từ các dòng  
tương bào ác tính ban đầu được sinh ra từ những biến  
đổi di truyền. Đột biến di truyền ở các dòng tế bào ác  
tính thường gặp là các đột biến liên quan đến KRAS,  
NRAS, BRAF, TP53 và DIS3. Đây là những gen quan  
trọng ảnh hưởng đến khả năng sống sót và tăng sinh,  
cũng như khả năng kháng thuốc ở đa u tủy. Sự tích tụ  
di truyền qua các lần phân chia dẫn đến sự hình thành  
các dòng tế bào ác tính ngày càng đa dạng và ưu thế,  
từ đó đa u tủy tiến triển ở người bệnh<sup>5</sup>.  
Sự tương tác giữa các tế bào đa u tủy và môi trường  
tủy xương đóng vai trò quan trọng trong cơ chế hình

Trích dẫn bài báo này: Dung H M. Vắc-xin tế bào đuôi gai chống đa u tủy. *Sci. Tech. Dev. J. - Eng. Tech.* 2024; (1):1-7.

57 thành bệnh lý đa u tủy. Thông qua sự tương tác này, 108  
 58 các con đường truyền tín hiệu liên quan đến sự sống 109  
 59 sót, tiến triển, di chuyển và kháng thuốc của tế bào đa 110  
 60 u tủy được kích hoạt. Tế bào đa u tủy cư trú và được 111  
 61 lưu giữ trong tủy xương thông qua liên kết giữa các 112  
 62 phân tử biểu hiện bề mặt như CXCR4, VLA-4,  $\alpha 4\beta 7$  113  
 63 integrin, P-selectin glycoprotein ligand-1 và CD147 114  
 64 với các phối tử tương ứng trong tủy xương<sup>9</sup>. Tế bào 115  
 65 đa u tủy tương tác với protein ma trận ngoại bào trong 116  
 66 tủy xương gây ra hiện tượng kháng thuốc hóa trị qua 117  
 67 trung gian bám dính tế bào (CAMDR). Ngoài ra, sự 118  
 68 gắn kết của tế bào đa u tủy với các tế bào tủy xương 119  
 69 sẽ kích hoạt tiết ra nhiều cytokine và các yếu tố tăng 120  
 70 trưởng, chẳng hạn như IL-6, IGF-1, BAFF, APRIL, 121  
 71 TNF- $\alpha$  và VEGF. Những yếu tố này thúc đẩy sự phát 122  
 72 triển, tồn tại và di chuyển của tế bào đa u tủy, đồng 123  
 73 thời tạo ra khả năng kháng đối với phương pháp hóa 124  
 74 trị thường qui<sup>10,11</sup>. Hơn nữa, các exosome có trong 125  
 75 môi trường tủy xương đã được chứng minh là có vai 126  
 76 trò trong việc kháng thuốc, tăng cường hình thành 127  
 77 mạch và tạo ra môi trường ức chế miễn dịch<sup>12,13</sup>.

## 78 CƠ CHẾ LẤN TRỐN HỆ THỐNG MIỄN 128 79 DỊCH CỦA ĐA U TỦY 129

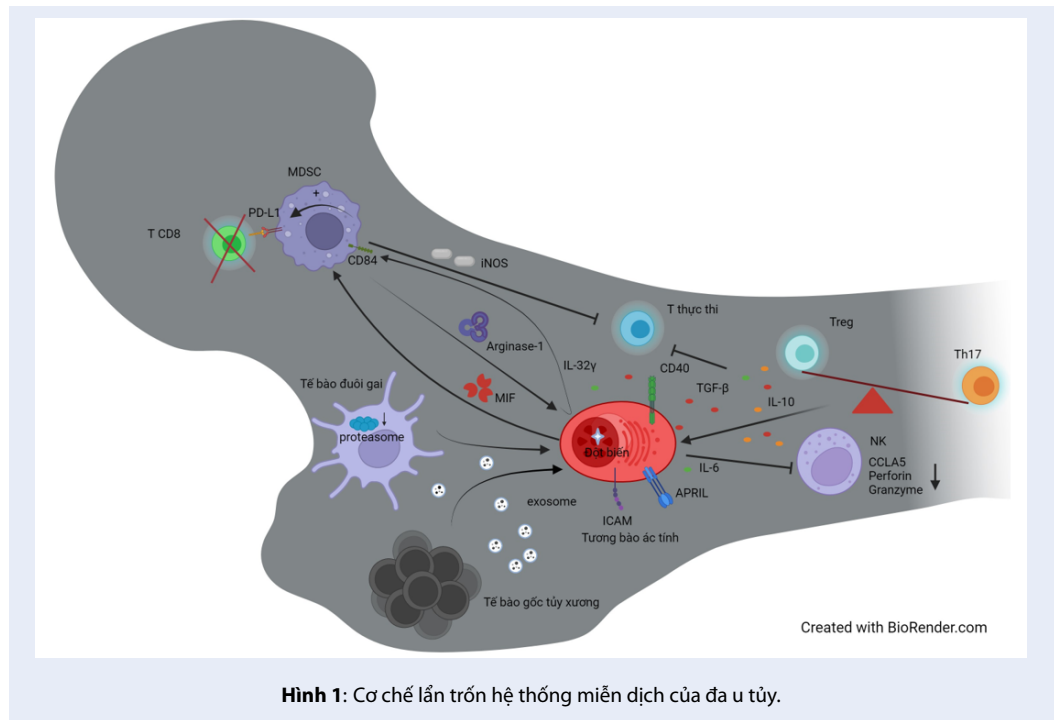
80 Môi trường tủy xương đóng vai trò quan trọng trong 130  
 81 điều hòa sự lấn trốn hệ miễn dịch thông qua hoạt động 131  
 82 của các tế bào ức chế miễn dịch (Hình 1). Tế bào T 132  
 83 điều hòa ( $T_{reg}$ ) giải phóng TGF- $\beta$  và IL-10, gây ức 133  
 84 chế sự phát triển của tế bào T thực thi, giúp điều hòa 134  
 85 miễn dịch. Sự cân bằng tỷ lệ giữa tế bào  $T_{reg}$  và T 135  
 86 hỗ trợ 17 ( $Th_{17}$ ) duy trì khả năng miễn dịch chống 136  
 87 ung thư<sup>14</sup>. Ngoài ra, tế bào ức chế có nguồn gốc từ 137  
 88 tủy xương (MDSC) cũng tham gia hỗ trợ cơ chế lấn 138  
 89 trốn miễn dịch. MDSC là một nhóm tế bào có nguồn 139  
 90 gốc tủy xương, có tác dụng ngăn chặn khả năng đáp 140  
 91 ứng và tăng sinh của tế bào T, ức chế viêm và nhiễm 141  
 92 trùng. MDSC tiết Arginase-1, trực tiếp thúc đẩy sự 142  
 93 tiến triển của đa u tủy và tăng cường khả năng kháng 143  
 94 đối với các phương pháp trị liệu<sup>15</sup>. MDSC còn tạo ra 144  
 95 iNOS, ngăn chặn hoạt động của tế bào T bằng cách ức 145  
 96 chế quá trình phosphoryl hóa nhóm tyrosine<sup>16</sup>. Môi 146  
 97 trường tủy xương ức chế quá trình chết lập trình của 147  
 98 tế bào đa u tủy. IL-6, TGF- $\beta$ , IL-10 và các phân tử bề 148  
 99 mặt như APRIL, ICAM-1 và CD40 cũng tham gia vào 149  
 100 cơ chế lấn trốn hệ thống miễn dịch<sup>1</sup>. Các exosome có 150  
 101 nguồn gốc từ tế bào gốc tủy xương chứa protein gây 151  
 102 ung thư, cytokine và các phân tử bám dính, thúc đẩy 152  
 103 tăng trưởng tế bào và tạo điều kiện cho sự tiến triển 153  
 104 của đa u tủy<sup>17</sup>.

105 Các tế bào ung thư trốn tránh hệ miễn dịch của vật 154  
 106 chủ thông qua cả cơ chế trực tiếp và gián tiếp. Cơ chế 155  
 107 trực tiếp bao gồm điều chỉnh tăng PD-L1 (CD274)

108 và CD276 ở bệnh nhân đa u tủy<sup>18,19</sup>. Các đột biến 109  
 ở gen gây ung thư MYC và HIF1 $\alpha$  tăng cường biểu 110  
 hiện PD-L1 ở các bệnh nhân đa u tủy thể nặng, làm 111  
 gia tăng tình trạng thiếu oxy ở các tế bào đa u tủy. 112  
 Các tế bào u tủy tiết IL-32 $\gamma$ , làm cho các đại thực bào 113  
 liên quan đến khối u biểu hiện PD-L1. Tiếp đến, PD- 114  
 L1 ức chế tế bào T CD8<sup>+</sup><sup>20</sup>. Tế bào đa u tủy trực 115  
 tiếp ức chế tế bào giết tự nhiên (NK). Tế bào NK ở 116  
 bệnh nhân đa u tủy biểu hiện thấp perforin, CCLA5 117  
 và granzyme<sup>21</sup>. Ngoài các cơ chế trực tiếp, tương bào 118  
 ác tính giải phóng yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào 119  
 (MIF), yếu tố này thúc đẩy sự biểu hiện của CD84 trên 120  
 các tế bào lân cận khối u trong tủy xương. CD84 kích 121  
 hoạt sự biệt hóa và tăng sinh MDSC, ức chế tế bào 122  
 T<sup>22</sup>. IL-10 và TGF $\beta$ , chủ yếu được giải phóng bởi các 123  
 tế bào lân cận khối u trong tủy xương, ức chế khả năng 124  
 miễn dịch qua trung gian tế bào T<sup>23,24</sup>.  $T_{reg}$  sản sinh 125  
 IL-10 và TGF- $\beta$ , làm trung gian cho hoạt động ức chế 126  
 miễn dịch của chúng trên các tế bào T. Ngoài ra, tương 127  
 bào ác tính cũng tiết ra TGF- $\beta$ , tạo ra môi trường ức 128  
 chế miễn dịch tạo điều kiện cho sự trốn tránh miễn 129  
 dịch<sup>24</sup>. IL-6 kích hoạt sự sản xuất IL-10, gia tăng ức 130  
 chế hơn nữa chức năng tế bào T và thúc đẩy sự đa dạng 131  
 dòng tế bào đa u tủy. IL-10 cũng có thể ảnh hưởng 132  
 đến sự phân cực của đại thực bào liên quan đến khối 133  
 u theo kiểu hình M2 ức chế miễn dịch<sup>25</sup>. Hơn nữa, 134  
 các tế bào đuôi gai tích tụ trong tủy xương của bệnh 135  
 nhân đa u tủy điều hòa giảm biểu hiện các tiểu đơn vị 136  
 proteasome, thúc đẩy sự trốn tránh miễn dịch của tế 137  
 bào ung thư<sup>26</sup> (Hình 1).

## 138 TÌNH TRẠNG KHÁNG THUỐC 139

140 Tình trạng kháng thuốc ở đa u tủy bị chi phối bởi 141  
 nhiều cơ chế khác nhau. Thalidomide thuộc nhóm 142  
 thuốc điều hòa miễn dịch (IMiD) có tác dụng ức chế 143  
 sự hình thành mạch khối u, gây ra cái chết lập trình, 144  
 ngăn chặn sự phát triển của tế bào đa u tủy và làm 145  
 giảm tình trạng viêm, chống lại sự giải phóng các cy- 146  
 tokine như TNF- $\alpha$  cần thiết cho sự phát triển của tế 147  
 bào u tủy<sup>27</sup>. Ikaros (IKZF1) và Aiolos (IKZF3) là các 148  
 yếu tố phiên mã kiểm soát các gen tăng sinh và sống 149  
 sót của u đa tủy. IMiD liên kết với Cereblon (CRBN) - 150  
 một thành phần của phức hợp CUL4-ROC1-DDB1- 151  
 CRBN, ảnh hưởng trực tiếp đến sự sống sót của tế bào 152  
 đa u tủy thông qua tác động gây phân hủy của các yếu 153  
 tố phiên mã IKZF1 và IKZF3<sup>20</sup>. Đột biến ở bất kỳ 154  
 thành phần nào của phức hợp này có thể tạo ra dòng 155  
 tương bào kháng IMiD. Bệnh nhân đa u tủy được điều 156  
 trị bằng IMiD có tỷ lệ đột biến IKZF1 cao hơn<sup>28,29</sup>. 157  
 Glucocorticoids là một liệu trình quan trọng của hầu 158  
 hết các chế độ trị liệu đa u tủy. Glucocorticoids kích 159  
 hoạt quá trình chết lập trình của tế bào đa u tủy bằng 160  
 cách ức chế biểu hiện Bcl-xL và NF-KB. Tuy nhiên,



Hình 1: Cơ chế lẩn trốn hệ thống miễn dịch của đa u tủy.

160 các dòng tương bào ác tính có thể phát triển khả năng  
 161 kháng glucocorticoid thông qua đột biến ở thụ thể  
 162 glucocorticoid NR3C1, đột biến TRAF3, NRAS hoặc  
 163 sự biểu hiện quá mức của MDR1 và Survivin (BIRC5),  
 164 cũng như sự điều hòa quá mức của chất kích hoạt quá  
 165 trình chết lập trình BIM (BCL2L11) ở bệnh nhân đa  
 166 u tủy tái phát<sup>30,31</sup>.

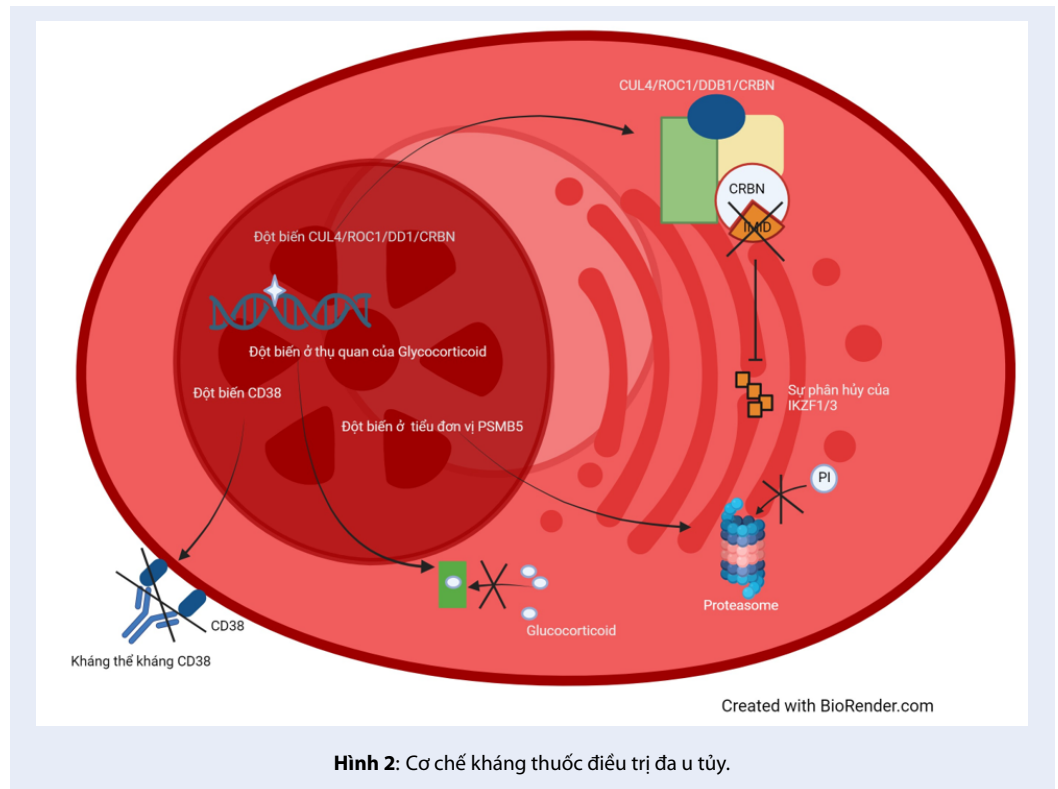
167 Thuốc ức chế protease (PI) nhắm vào tiểu đơn vị beta  
 168 5 proteasome 20S (PSMB5). Bortezomib là phương  
 169 pháp điều trị được lựa chọn đầu tiên cho nhiều bệnh  
 170 nhân, nhưng việc tái sử dụng bortezomib sau tái phát  
 171 thường biểu hiện không đáp ứng. Đột biến thay thế  
 172 PSMB5 ở bệnh nhân đa u tủy có thể là nguyên nhân  
 173 gây ra tình trạng kháng bortezomib. Khả năng kháng  
 174 thuốc đối với các PI khác nhắm vào PSMB5 đã trở  
 175 thành mối lo ngại trong điều trị u đa tủy<sup>32</sup>. Ngoài ra,  
 176 tình trạng kháng PI thường liên quan đến khuếch đại  
 177 nhiễm sắc thể 1q21 xảy ra ở giai đoạn đa u tủy thể  
 178 nặng<sup>33</sup>.

179 Để khắc phục tình trạng kháng và cải thiện thời gian  
 180 sống sót cho bệnh nhân đa u tủy tái phát, các liệu pháp  
 181 miễn dịch và phương pháp điều trị nhắm đích đang  
 182 được phát triển. CD38 có nhiều chức năng trong tế  
 183 bào đa u tủy như thúc đẩy sự tăng sinh tế bào, bám  
 184 dính và khả năng sống sót. Ở bệnh nhân đa u tủy,  
 185 kháng thể đơn dòng (mAbs) nhắm mục tiêu CD38  
 186 (daratumumab), thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-  
 187 T) chống lại BCMA hoặc GPRC5D đã được chứng  
 188 minh có tác dụng kiểm soát bệnh ở giai đoạn bệnh thể

189 nặng. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân đa u tủy đều tái  
 190 phát sau các liệu pháp miễn dịch do thay đổi cấu trúc  
 191 kháng nguyên, biểu hiện quá mức chất ức chế miễn  
 192 dịch<sup>34-36</sup> (Hình 2).

### 193 VẮC-XIN TẾ BÀO ĐUÔI GAI CHỐNG 194 ĐA U TỦY

195 Tế bào đuôi gai (DC) đóng vai trò quan trọng trong  
 196 việc khởi động và điều chỉnh các phản ứng miễn dịch  
 197 đặc hiệu với kháng nguyên. Trình diện chéo là điểm  
 198 đặc trưng của tế bào DC. DC trình diện các kháng  
 199 nguyên có nguồn gốc ngoại bào trên các phân tử  
 200 MHCII của chúng và kích hoạt tế bào T CD8. Vắc-  
 201 xin DC đã được chứng minh là một phương pháp  
 202 hiệu quả để tăng cường khả năng miễn dịch chống  
 203 ung thư. Kháng nguyên liên quan đến ung thư (TAA)  
 204 được cho tiếp xúc với DC, sau đó DC sẽ trình diện  
 205 các kháng nguyên này và kích hoạt tế bào T. DC có  
 206 nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân (MoDC) là nguồn  
 207 được sử dụng phổ biến nhất cho vắc-xin DC<sup>37</sup>, mặc  
 208 dù các loại DC khác như pDC, LC và CD1c<sup>+</sup> DC cũng  
 209 đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh  
 210 nhân ung thư. Các kháng nguyên được nạp vào tế bào  
 211 DC thường đến từ dịch ly giải tế bào ung thư, mRNA  
 212 thu nhận từ tế bào ung thư, các peptit thiết kế từ TAA,  
 213 mRNA mã hóa TAA hoặc toàn bộ tế bào ung thư<sup>38</sup>.  
 214 Quá trình trưởng thành của DC có thể được tạo  
 215 ra bằng cách sử dụng nhiều loại hỗ trợ kích hoạt



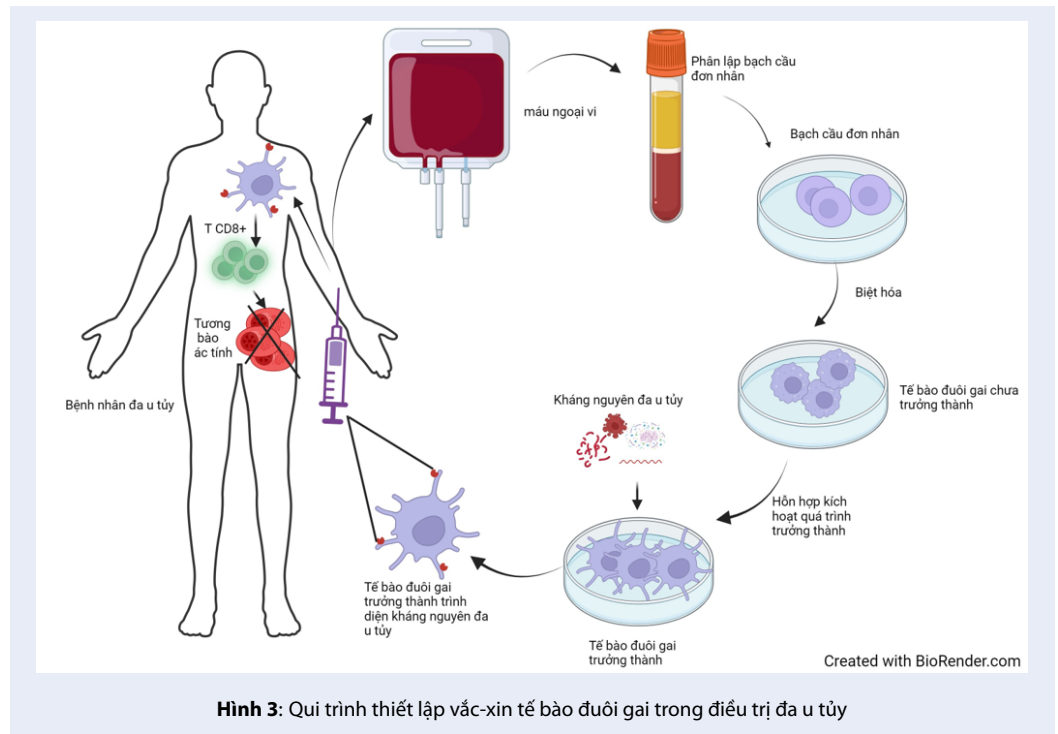
Hình 2: Cơ chế kháng thuốc điều trị đa u tủy.

216 quá trình trưởng thành khác nhau như (TNF $\alpha$ , IL-  
 217 1 $\beta$ , IL-6, PGE2), (CD40L Trimer, poly IC, LPS)<sup>39</sup>,  
 218 (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ )<sup>40</sup>, (chất chủ vận TLR3,  
 219 TLR4, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )<sup>41</sup>, (v-FlaB, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>42</sup>,  
 220 (MPLA, IFN- $\gamma$ )<sup>43</sup>, (GLA)<sup>44</sup>, các chiết xuất tự nhiên  
 221 kết hợp với các yếu tố khác (Uncarinic acid C, IFN-  
 222  $\gamma$ )<sup>45</sup>, (Cryptomerionem, độc tố tà)<sup>46</sup>. Hơn nữa, một  
 223 số loại vắc-xin DC đã được phát triển dựa vào sự  
 224 tương tác giữa các tế bào DC, tế bào NK và tế bào lympho  
 225 T CD8<sup>+</sup>, kết hợp các cytokine và các chất chủ vận  
 226 TLR<sup>47</sup>.

227 Nhiều loại kháng nguyên đa u tủy khác nhau được sử  
 228 dụng trong tương tác với DC bao gồm protein idio-  
 229 type (Id) do tế bào đa u tủy tiết ra, TAA của đa u tủy  
 230 và toàn bộ kháng nguyên tế bào đa u tủy. Tiêm vắc-  
 231 xin bằng Id-DC thúc đẩy việc kích hoạt các tế bào T  
 232 độc (CTL) đặc hiệu của Id. Tuy nhiên, Id biểu hiện  
 233 tính kháng nguyên yếu, tế bào T hoạt động kém hiệu  
 234 quả khi có protein Id hòa tan quá mức ở bệnh nhân  
 235 đa u tủy. Một số TAA của đa u tủy đã được phát hiện  
 236 để tạo ra vắc-xin DC cho thấy đáp ứng gây độc tốt với  
 237 các dòng tế bào đa u tủy như U266, IM-9 và tế bào  
 238 đa u tủy từ bệnh nhân. DC có thể tương tác với hỗn  
 239 hợp gồm nhiều peptit hoặc được chuyển mRNA mã  
 240 hóa cho các kháng nguyên này<sup>47</sup>. DC được tải với  
 241 toàn bộ kháng nguyên khối u dưới dạng thể chất lập  
 242 trình, dịch ly giải tế bào đa u tủy hoặc RNA tổng số

từ tế bào đa u tủy, có thể tạo ra phản ứng miễn dịch  
 243 đặc hiệu chống lại đa u tủy. Trong số này, thể chất lập  
 244 trình cho thấy tiềm năng ứng dụng vào thử nghiệm  
 245 lâm sàng. Trong quá trình tạo thể chất lập trình như  
 246 chiếu xạ UVB (Ultraviolet B), xử lý tế bào bằng hạt từ  
 247 polyethylenimine kết hợp với chiếu xạ UVB hoặc xử  
 248 lý tế bào bằng chaetocin, tế bào đa u tủy có thể phát ra  
 249 các tín hiệu nguy hiểm như Hsp70, Hsp90, HMGB1  
 250 và tiết ra MAGE-A3 và MAGE-C1/CT7 trên bề mặt  
 251 tế bào<sup>48,49</sup> (Hình 3).

252 Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II, bệnh nhân đa u tủy  
 253 được tiêm vắc-xin chống ung thư từ tế bào đuôi gai  
 254 trình diện kháng nguyên là Id. Liệu pháp không gây  
 255 bất cứ phản ứng lâm sàng và có xu hướng làm giảm  
 256 tiến triển bệnh ở nhóm được tiêm vắc-xin ở thời điểm  
 257 12 tháng kể từ lần tiêm vắc-xin đầu tiên<sup>50</sup>. Ngoài ra,  
 258 tính an toàn và hiệu quả miễn dịch của vắc-xin DC  
 259 được tải thể chất lập trình từ tế bào đa u tủy chiếu  
 260 UVB (VAX-DC) đã được báo cáo trong thử nghiệm  
 261 lâm sàng (NCT02248402) trên bệnh nhân đa u tủy tái  
 262 phát. Tất cả bệnh nhân đều còn sống sau thời gian  
 263 theo dõi 16,1 tháng<sup>51</sup>. Trong thử nghiệm lâm sàng  
 264 giai đoạn I (NCT02851056), vắc-xin tế bào đuôi gai  
 265 trình diện kháng nguyên survivin không gây ra các  
 266 tác dụng phụ nghiêm trọng trên 13 bệnh nhân thử  
 267 nghiệm. 85% cá thể thử nghiệm cho đáp ứng miễn  
 268 dịch tốt với survivin cả về miễn dịch tế bào và miễn  
 269 dịch



Hình 3: Quy trình thiết lập vắc-xin tế bào đuôi gai trong điều trị đa u tủy

270 dịch thể dịch<sup>52</sup>. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2  
 271 (NCT02728102) đánh giá tác động của vắc-xin DC  
 272 dung hợp với tế bào ung thư lên 203 bệnh nhân. Kết  
 273 quả cho thấy vắc-xin DC dung hợp tế bào ung thư kết  
 274 hợp lenalidomide dẫn đến sự gia tăng đáp ứng miễn  
 275 dịch tế bào<sup>53</sup>.

### 276 KẾT LUẬN

277 Liệu pháp vắc-xin DC đã được chứng minh là phương  
 278 pháp trị liệu an toàn và hiệu quả đối với bệnh nhân đa  
 279 u tủy. Vắc-xin DC là liệu pháp ex-vivo, có hiệu quả  
 280 tác động phụ thuộc nguồn gốc DC, quá trình trưởng  
 281 thành, loại kháng nguyên được sử dụng. Ngoài ra, hệ  
 282 miễn dịch suy giảm ở bệnh nhân đa u tủy còn phụ  
 283 thuộc vào môi trường khối u, gây cản trở sự hoạt hóa  
 284 của tế bào T. Vì vậy, các nghiên cứu phát triển nguồn  
 285 DC có hoạt tính cao như tăng khả năng di chuyển  
 286 đến hạch bạch huyết, khả năng huấn luyện tế bào T  
 287 CD8,... là cần thiết. Quan trọng nhất, việc kết hợp liệu  
 288 pháp vắc-xin DC với các liệu pháp khác, hoặc phương  
 289 pháp điều trị truyền thống nhằm đa mục tiêu vào tế  
 290 bào đa u tủy và cải thiện môi trường tủy xương, làm  
 291 tăng hiệu quả trị liệu, kéo dài thời gian sống sót hoặc  
 292 trì hoãn tái phát.

### 293 TỪ VIẾT TẮT

294 CTL Tế bào T độc  
 295 DC Tế bào đuôi gai

Id Protein idiotype 296  
 IMiD Thuốc điều hòa miễn dịch 297  
 ISS International Staging System 298  
 LDH Lactate Dehydrogenase 299  
 MDSC Tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương 300  
 MGUS Bệnh tăng đơn dòng gamma không điển hình 301  
 NK Tế bào giết tự nhiên 302  
 PI Thuốc ức chế protease 303  
 SMM Đa u tủy tiềm tàng 304  
 TAA Kháng nguyên liên quan đến ung thư 305  
 Th<sub>17</sub> T hỗ trợ 17 306  
 T<sub>reg</sub> T điều hòa 307  
 UVB Ultraviolet B 308

### 309 LỜI CẢM ƠN

310 Tôi xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Bách khoa  
 311 Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện thuận lợi về  
 312 thời gian để tôi có thể hoàn thành bài báo này.

### 313 XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

314 Tác giả không có bất cứ xung đột lợi ích nào.

### 315 ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

316 Tác giả hoàn toàn chịu trách nhiệm về bản thảo.

### 317 TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 318 1. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, et al. Patho-  
 319 genesis and treatment of multiple myeloma. MedComm.  
 320 2022;3(2):e146;PMID: 35665368. Available from: [https://doi.  
 321 org/10.1002/mco2.146](https://doi.org/10.1002/mco2.146).

- 322 2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle, Robert A, Duin Mv, Sonneveld P, 393  
 323 Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease 394  
 324 Primers 2017;3:1-20;PMID: 16750621. Available from: https: 395  
 325 //doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.004. 396
- 326 3. Gilchrist A, Echeverria SL. Targeting chemokine receptor CCR1 397  
 327 as a potential therapeutic approach for multiple myeloma. 398  
 328 Frontiers in Endocrinology. 2022;13:283;PMID: 35399952. 399  
 329 Available from: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.846310. 400
- 330 4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Gold- 401  
 331 schmidt H, Rosinol L, et al. Revised international stag- 402  
 332 ing system for multiple myeloma: a report from Interna- 403  
 333 tional Myeloma Working Group. Journal of clinical oncology. 404  
 334 2015;33(26):2863 :DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267;PMID: 405  
 335 26240224. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2015. 406  
 336 61.2267. 407
- 337 5. Soekojo CY, Ooi M, de Mel S, Chng WJ. Immunotherapy in mul- 408  
 338 tiple myeloma. Cells. 2020;9(3):601;PMID: 32138182. Available 409  
 339 from: https://doi.org/10.3390/cells9030601. 410
- 340 6. Colombo M, Galletti S, Garavelli S, Platonova N, Paoli 411  
 341 A, Basile A, et al. Notch signaling deregulation in mul- 412  
 342 tiple myeloma: A rational molecular target. Oncotarget. 413  
 343 2015;6(29):26826;PMID: 26308486. Available from: https:// 414  
 344 doi.org/10.18632/oncotarget.5025. 415
- 345 7. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt 416  
 346 signaling in multiple myeloma: a central player in disease 417  
 347 with therapeutic potential. Journal of hematology oncology. 418  
 348 2018;11:1-18;Available from: https://doi.org/10.1186/s13045- 419  
 349 018-0615-3. 420
- 350 8. Gao M, Kong Y, Yang G, Gao L, Shi J. Multiple myeloma can- 421  
 351 cer stem cells. Oncotarget. 2016;7(23):35466;PMID: 27007154. 422  
 352 Available from: https://doi.org/10.18632/oncotarget.8154. 423
- 353 9. García-Ortiz A, Rodríguez-García Y, Encinas J, Maroto-Martín 424  
 354 E, Castellano E, Teixidó J, et al. The role of tumor microen- 425  
 355 vironment in multiple myeloma development and progres- 426  
 356 sion. Cancers. 2021;13(2):217;Available from: https://doi.org/ 427  
 357 10.3390/cancers13020217. 428
- 358 10. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Ander- 429  
 359 son KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in 430  
 360 the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nature 431  
 361 Reviews Cancer 2007;7(8):585-98;PMID: 17646864. Available 432  
 362 from: https://doi.org/10.1038/nrc2189. 433
- 363 11. Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, Khan OS, Raza SS, Kulinski M, et 434  
 364 al. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways 435  
 365 in the pathogenesis of multiple myeloma. International Jour- 436  
 366 nal of Molecular Sciences. 2020;21(14):5002;PMID: 32679860. 437  
 367 Available from: https://doi.org/10.3390/ijms21145002. 438
- 368 12. Wang J, De Veirman K, Faict S, Frassanito MA, Ribatti D, Vacca 439  
 369 A, et al. Multiple myeloma exosomes establish a favourable 440  
 370 bone marrow microenvironment with enhanced angiogen- 441  
 371 esis and immunosuppression. The Journal of pathology. 442  
 372 2016;239(2):162-73;PMID: 26956697. Available from: https: 443  
 373 //doi.org/10.1002/path.4712. 444
- 374 13. Xu H, Han H, Song S, Yi N, Qian Ca, Qiu Y, et al. Exosome- 445  
 375 transmitted PSMA3 and PSMA3-AS1 promote proteasome in- 446  
 376 hibitor resistance in multiple myeloma. Clinical Cancer Re- 447  
 377 search. 2019;25(6):1923-35;PMID: 30610101. Available from: 448  
 378 https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2363. 449
- 379 14. Braga WM, Atanackovic D, Colleoni GW. The role of regulatory 450  
 380 T cells and TH17 cells in multiple myeloma. Clinical develop- 451  
 381 mental immunology. 2012;2012;PMID: 22489248. Available 452  
 382 from: https://doi.org/10.1155/2012/293479. 453
- 383 15. Romano A, Parrinello NL, La Cava P, Tibullo D, Giallongo C, 454  
 384 Camiolo G, et al. PMN-MDSC and arginase are increased in 455  
 385 myeloma and may contribute to resistance to therapy. Expert 456  
 386 review of molecular diagnostics. 2018;18(7):675-83;PMID: 457  
 387 29707981. Available from: https://doi.org/10.1080/14737159. 458  
 388 2018.1470929. 459
- 389 16. Ria R, Vacca A. Bone marrow stromal cells-induced drug resis- 460  
 390 tance in multiple myeloma. International journal of molecu- 461  
 391 lar sciences. 2020;21(2):613;PMID: 31963513. Available from: 462  
 392 https://doi.org/10.3390/ijms21020613. 463
17. Li M, Xia B, Wang Y, You MJ, Zhang Y. Potential therapeutic 393  
 394 roles of exosomes in multiple myeloma: a systematic review. 395  
 396 Journal of Cancer. 2019;10(24):6154;PMID: 31762825. Avail- 397  
 398 able from: https://doi.org/10.7150/jca.31752. 399
18. Costa F, Vescovini R, Marchica V, Storti P, Notarfranchi L, 400  
 401 Dalla Palma B, et al. PD-L1/PD-1 pattern of expression within 402  
 403 the bone marrow immune microenvironment in smoldering 404  
 404 myeloma and active multiple myeloma patients. Frontiers 405  
 406 in immunology. 2021;11:613007;PMID: 33488620. Available 407  
 408 from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613007. 409
19. Lin L, Cao L, Liu Y, Wang K, Zhang X, Qin X, et al. B7-H3 pro- 410  
 411 motes multiple myeloma cell survival and proliferation by 411  
 412 ROS-dependent activation of Src/STAT3 and c-Cbl-mediated 412  
 413 degradation of SOCS3. Leukemia. 2019;33(6):1475-86;PMID: 413  
 414 30573782. Available from: https://doi.org/10.1038/s41375- 414  
 415 018-0331-6. 415
20. Forster S, Radpour R, Ochsenbein AF. Molecular and immuno- 416  
 417 logical mechanisms of clonal evolution in multiple myeloma. 417  
 418 Frontiers in immunology. 2023;14;PMID: 37744361. Available 418  
 419 from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243997. 419
21. Liang Y, He H, Wang W, Wang H, Mo S, Fu R, et al. Malignant 420  
 421 clonal evolution drives multiple myeloma cellular ecologi- 420  
 422 cal diversity and microenvironment reprogramming. Molecu- 421  
 423 lar Cancer. 2022;21(1):1-22;PMID: 36131282. Available from: 422  
 424 https://doi.org/10.1186/s12943-022-01648-z. 423
22. Lewinsky H, Gunes EG, David K, Radomir L, Kramer MP, Pel- 424  
 425 legrino B, et al. CD84 is a regulator of the immunosup- 424  
 425 pressive microenvironment in multiple myeloma. JCI insight. 425  
 426 2021;6(4);PMID: 33465053. Available from: https://doi.org/10. 426  
 427 1172/jci.insight.141683. 427
23. Alexandrakis MG, Goulidakis N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, 428  
 429 Neonakis I, et al. Interleukin-10 induces both plasma cell pro- 428  
 430 liferation and angiogenesis in multiple myeloma. Pathology 429  
 431 Oncology Research. 2015;21:929-34;PMID: 25743259. Avail- 430  
 431 able from: https://doi.org/10.1007/s12253-015-9921-z. 431
24. Rana PS, Soler DC, Kort J, Driscoll JJ. Targeting TGF- $\beta$  signaling 432  
 433 in the multiple myeloma microenvironment: Steering CARs 432  
 434 and T cells in the right direction. Frontiers in Cell Developmen- 433  
 435 tal Biology. 2022;10:1059715;PMID: 36578789. Available from: 434  
 436 https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1059715. 435
25. Sun J, Park C, Guenther N, Gurley S, Zhang L, Lubben B, et 436  
 437 al. Tumor-associated macrophages in multiple myeloma: Ad- 436  
 438 vances in biology and therapy. Journal for ImmunoTherapy 437  
 439 of Cancer. 2022;10(4);PMID: 35428704. Available from: https: 438  
 440 //doi.org/10.1136/jitc-2021-003975. 439
26. Leone P, Berardi S, Frassanito MA, Ria R, De Re V, Cicco 440  
 441 S, et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of 440  
 442 myeloma patients where they protect tumor plasma cells 441  
 443 from CD8+ T-cell killing. Blood. 2015;126(12):1443-51;PMID: 442  
 443 26185130. Available from: https://doi.org/10.1182/blood- 443  
 444 2015-01-623975. 444
27. Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the 445  
 446 treatment of multiple myeloma. European Journal of Cancer. 445  
 447 2006;42(11):1612-22;PMID: 28726797. Available from: https: 446  
 448 //doi.org/10.1038/nrdp.2017.46. 447
28. Vo JN, Wu Y-M, Mishler J, Hall S, Mannan R, Wang L, et al. 448  
 449 The genetic heterogeneity and drug resistance mechanisms 448  
 450 of relapsed refractory multiple myeloma. Nature Communica- 449  
 451 tions. 2022;13(1):3750;PMID: 35768438. Available from: https: 450  
 452 //doi.org/10.1038/s41467-022-31430-0. 451
29. Barrio S, Munawar U, Zhu YX, Giesen N, Shi C-X, Da 452  
 453 Viá M, et al. IKZF1/3 and CRL4CRBN E3 ubiquitin ligase 452  
 454 mutations and resistance to immunomodulatory drugs in 453  
 455 multiple myeloma. Haematologica. 2020;105(5):e237: DOI: 454  
 456 10.3324/haematol.2019.217943;PMID: 31558666. Available 455  
 457 from: https://doi.org/10.3324/haematol.2019.217943. 456
30. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple 457  
 458 myeloma: past, present, and future. Annals of hematology. 458  
 459 2019;98(1):19-28;PMID: 30073393. Available from: 459  
 460 https://doi.org/10.1007/s00277-018-3465-8. 460
31. Tsubaki M, Satou T, Itoh T, Imano M, Komai M, Nishinobo 461  
 462 463

464 M, et al. Overexpression of MDR1 and survivin, and decreased Bim expression mediate multidrug-resistance in multiple myeloma cells. *Leukemia research*. 2012;36(10):1315-22;PMID: 22819074. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.07.003>.

465

466

467

468

469 32. Allmeroth K, Horn M, Kroef V, Miethe S, Müller R-U, Denzel MS. Bortezomib resistance mutations in PSMB5 determine response to second-generation proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35(3):887-92;PMID: 32690882. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0989-4>.

470

471

472

473

474 33. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers*. 2021;13(2):256;PMID: 33445467. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13020256>.

475

476

477 34. Van de Donk NW, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2134;PMID: 30294326. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02134>.

478

479

480

481 35. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(13):1196-206;PMID: 36170501. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209900>.

482

483

484

485

486 36. Atilla PA, Atilla E. Resistance against anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells: Recent advances and coping strategies. *Translational Oncology*. 2022;22:101459;PMID: 35617812. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101459>.

487

488

489

490 37. Fu C, Zhou L, Mi Q-S, Jiang A. DC-based vaccines for cancer immunotherapy. *Vaccines*. 2020;8(4):706;PMID: 33255895. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines8040706>.

491

492

493 38. Sprooten J, Ceusters J, Coosemans A, Agostinis P, De Vleeschouwer S, Zitvogel L, et al. Trial watch: dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2019;8(11):1638212;PMID: 31646087. Available from: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1638212>.

494

495

496

497

498 39. Lee AW, Truong T, Bickham K, Fonteneau J-F, Larsson M, Da Silva I, et al. A clinical grade cocktail of cytokines and PGE2 results in uniform maturation of human monocyte-derived dendritic cells: implications for immunotherapy. *Vaccines*. 2002;20:A8-A22;PMID: 12477423. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00382-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00382-1).

499

500

501

502

503

504 40. Mailliard RB, Wankowicz-Kalinska A, Cai Q, Wesa A, Hilkens CM, Kapsenberg ML, et al.  $\alpha$ -type-1 polarized dendritic cells: a novel immunization tool with optimized CTL-inducing activity. *Cancer research*. 2004;64(17):5934-7;PMID: 15342370. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1261>.

505

506

507

508

509

510 41. Nguyen-Pham T-N, Lim M-S, Nguyen TAT, Lee Y-K, Jin C-J, Lee HJ, et al. Type I and II interferons enhance dendritic cell maturation and migration capacity by regulating CD38 and CD74 that have synergistic effects with TLR agonists. *Cellular Molecular Immunology*. 2011;8(4):341-7;PMID: 21423200. Available from: <https://doi.org/10.1038/cmi.2011.7>.

511

512

513

514

515

516 42. Hong CY, Kim SY, Lee H-J, Lee SE, Lim SC, Rhee JH, et al. A bacterial flagellin in combination with proinflammatory cytokines activates human monocyte-derived dendritic cells to generate cytotoxic T lymphocytes having increased homing signals to cancer. *Journal of Immunotherapy*. 2014;37(1):16-25;PMID: 24316552. Available from: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000008>.

517

518

519

520

521

522

523 43. Kolanowski ST, Sritharan L, Lissenberg-Thunnissen SN, Van Schijndel GM, Van Ham SM, Ten Brinke A. Comparison of media and serum supplementation for generation of monophosphoryl lipid A/interferon- $\gamma$ -matured type I dendritic cells for immunotherapy. *Cytotherapy*. 2014;16(6):826-34;PMID: 24529557. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.12.005>.

524

525

526

527

528

529

530 44. Pantel A, Cheong C, Dandamudi D, Shrestha E, Mehandru S, Brane L, et al. A new synthetic TLR4 agonist, GLA, allows dendritic cells targeted with antigen to elicit Th1 T-cell immunity in vivo. *European journal of immunology*. 2012;42(1):101-9;PMID: 22002164. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.201141855>.

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

# Dendritic cell-based vaccine against multiple myeloma

Dung M. Hoang<sup>1,2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

Multiple myeloma is a disease related to the disorder of heterogeneous cell proliferation, characterized by uncontrolled growth of malignant plasma cells in the bone marrow. Cause of multiple myeloma is still not determined, however, environmental conditions, and genetic factors play a crucial role in the pathogenesis. Multiple myeloma is treated by (i) immunomodulatory drugs (IMiDs), which modulate the immune system to prevent the development of myeloma cells; (ii) glucocorticoids, which activate programmed cell death by inhibiting the expression of Bcl-xL and NF- $\kappa$ B, and (iii) proteasome inhibitors (PI), targeting the beta 5 subunit of the 20S proteasome (PSMB5). However, multiple myeloma remains incurable. Moreover, drug resistance is a significant challenge in the treatment of multiple myeloma. The development of drug resistance in multiple myeloma is influenced by genetic abnormalities, bone marrow microenvironment, and immune escape. Immunotherapy is promising for multiple myeloma treatment due to its ability to support immune recovery against cancer. Immunotherapy against multiple myeloma includes various approaches. Among these, dendritic cell-based vaccine is one of the potential directions in combination treatment, enhancing the survival rate in relapsed patients.

**Key words:** multiple myeloma, immunotherapy, dendritic cell-based vaccine, plasma, bone marrow

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh University of Technology (HCMUT), Ho Chi Minh, Vietnam

<sup>2</sup>Vietnam National University, Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh, Vietnam

## Correspondence

**Dung M. Hoang**, Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh University of Technology (HCMUT), Ho Chi Minh, Vietnam

Vietnam National University, Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh, Vietnam

Email: hoangmydung@hcmut.edu.vn

## History

- Received: 21-10-2023
- Accepted: 02-01-2024
- Published Online:

## DOI :



## Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Hoang D M. **Dendritic cell-based vaccine against multiple myeloma.** *Sci. Tech. Dev. J. – Engineering and Technology* 2024; (1):1-1.