

TẾ BÀO GỐC VÀ TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ: CƠ CHẾ VÀ ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

PGS.TS. Nguyễn Thị Thịnh

Trường Đại học Hòa Bình

Tác giả liên hệ: ntthinh@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 05/3/2024

Ngày nhận bản sửa: 11/3/2024

Ngày duyệt đăng: 14/3/2024

Tóm tắt

Tế bào gốc (Stem Cell) là những tế bào chưa biệt hóa, có tiềm năng phát triển thành nhiều loại tế bào khác nhau, là một phần của hệ thống sửa chữa của cơ thể, chúng có tiềm năng phân chia không hạn chế để bổ sung cho những tế bào khác đã bị tổn thương.

Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cell - MSCs) là tế bào gốc trưởng thành được biệt lập từ những nguồn gốc khác nhau, chúng có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau. MSCs có thể tự làm mới, có khả năng biệt hóa thành nhiều dòng tế bào. Nguồn gốc của MSCs là ở tủy xương, tổ chức mỡ và tổ chức cuống rốn.

MSCs đã và đang được nghiên cứu một cách sâu, rộng về sinh học, tiềm năng ứng dụng trong lâm sàng, trước hết là hiệu quả của MSCs trong điều trị bệnh, đặc biệt đối với các bệnh tự miễn, bệnh chủ kháng ghép, một số bệnh mãn tính khác và ung thư. Kết quả điều trị của MSCs phụ thuộc vào khả năng MSCs di chuyển đến vị trí tổn thương từ di chuyển, kết dính, ghép vào tổ chức đích. Một số yếu tố có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị của MSC homing. Việc ứng dụng tế bào gốc như là một biện pháp điều trị trong y học đang là vấn đề nổi bật, được nghiên cứu cả về nghiên cứu cơ bản, tiền lâm sàng và lâm sàng. Tuy nhiên, đây là vấn đề mới, đang được nghiên cứu, nên cần chỉ định điều trị đúng và sản phẩm phải được cấp phép theo luật định và rào cản chính là giá còn cao cũng như hiếm nguồn cung cấp tế bào gốc.

Từ khóa: Tế bào gốc, tế bào gốc trung mô, lâm sàng, chức năng, điều trị bằng tế bào gốc.

Stem Cells and Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms and Clinical Applications

Assoc. Prof., Dr. Nguyen Thi Thinh

Hoa Binh University

Corresponding Author: ntthinh@daihochoabinh.edu.vn

Abstract

Stem cells, with their potential for diverse cell lineage development, play a vital role in the body's regenerative processes. Mesenchymal stem cells (MSCs), a mature subset of stem cells derived from various sources like bone marrow, adipose tissue, and umbilical

cord tissue, possess the ability to differentiate into multiple cell types. Extensive research has explored the intricate biology of MSCs and their applications in treating autoimmune diseases, graft-versus-host disease, chronic conditions, and cancer. The therapeutic effectiveness of MSCs relies on their migratory, adhesive, and integrative properties within injured tissues. Factors influencing MSC homing impact treatment outcomes. The use of stem cells as a promising therapeutic approach in medicine involves fundamental research, preclinical investigations, and clinical trials. Precise treatment guidelines and stringent regulatory protocols are necessary due to the emerging nature of this field, addressing challenges such as high costs and limited stem cell availability.

Keywords: *Stem cells, mesenchymal stem cells, clinical, function, stem cell treatment.*

Đặt vấn đề

Y học tái tạo là một phương thức trị liệu mới đầy hứa hẹn dành cho những bệnh nhân bị hạn chế hoặc không có lựa chọn nào khác để điều trị bệnh. Do tiềm năng điều trị đa hướng thông qua việc ức chế viêm hoặc giết chết tế bào theo chương trình tủy diệt tế bào, kích thích hình thành mạch và biệt hóa, tế bào gốc đưa ra một cách tiếp cận mới và hiệu quả đối với một số bệnh nan y ở người. Trong những năm gần đây, những phát hiện đáng khích lệ trong các nghiên cứu tiền lâm sàng đã mở đường cho nhiều thử nghiệm lâm sàng sử dụng tế bào gốc để điều trị rất nhiều bệnh khác nhau. Ngày nay, các chiến lược điều trị hiện đại sẵn sàng sử dụng tế bào gốc trung mô (MSC) có nguồn gốc từ nhiều nguồn khác nhau. Do đặc tính của chúng, đặc biệt là khả năng tự tái tạo, biệt hóa thành nhiều dòng tế bào và tham gia điều hòa miễn dịch, tế bào gốc trung mô (MSC) đã trở thành một phương thức đầy hứa hẹn trong phát triển các chiến lược điều trị hiện đại và hiệu quả trong tương lai. Tiềm năng to lớn và sự sẵn có của tế bào

gốc trung mô (MSC) cho phép ứng dụng lâm sàng đa dạng trong điều trị nhiều bệnh nan y. Ngoài nhiều ưu điểm và lợi ích, vẫn còn nhiều thách thức về việc sử dụng tế bào gốc trung mô (MSC). Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trung mô (MSC là gì)? Làm thế nào để chúng đến được cơ quan đích? Việc sử dụng tế bào gốc trung mô (MSC) trên lâm sàng có an toàn không? Đây vẫn đang là những câu hỏi chính nảy sinh liên quan đến tế bào gốc trung mô (MSC) khi chúng được coi là công cụ trị liệu.

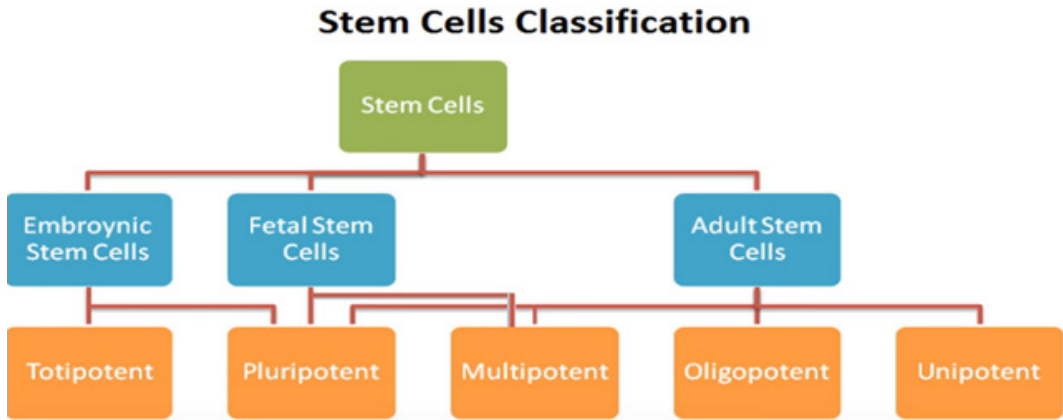
1. Đại cương về tế bào gốc

1.1. Tế bào gốc là gì?

Tế bào gốc là những tế bào chưa biệt hóa, có tiềm năng phát triển thành nhiều loại tế bào khác nhau, là một phần của hệ thống sửa chữa của cơ thể, chúng có tiềm năng phân chia không hạn chế để bổ sung cho những tế bào khác đã bị tổn thương.

Khi tế bào gốc phân chia, mỗi tế bào mới có tiềm năng duy trì tế bào gốc của mình, hoặc chuyển thành loại tế bào khác có chức năng biệt hóa hơn, như tế bào cơ, tế bào hồng cầu hoặc tế bào tim.

1.2. Phân loại tế bào gốc



- Dựa trên nguồn gốc, tế bào gốc có thể phân thành các loại sau [1]:

+ Tế bào gốc phôi (Embryonic Stem Cell): Tế bào gốc phôi được thu nhận từ khối tế bào bên trong của phôi nang. Đây là những tế bào gốc vạn năng, chúng có thể phân chia thành nhiều tế bào gốc hơn hoặc biệt hóa trở thành bất kì loại tế bào nào trong cơ thể (trừ các phần phụ của thai như bánh nhau, dây rốn).

+ Tế bào gốc trưởng thành (Adult Stem Cells): Các tế bào gốc trưởng thành tìm thấy số lượng ít ở trong các mô trưởng thành, như mô mỡ và tủy xương.

+ Tế bào gốc thai (Fetal Stem Cells): Các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra các tế bào gốc từ dây rốn và nước ối. Các tế bào này cũng có khả năng thay đổi thành các tế bào chuyên biệt.

- Dựa theo tiềm năng biệt hóa, tế bào gốc có thể phân thành các loại sau [2]:

+ *Totipotent* (Tế bào gốc toàn năng): Tế bào gốc totipotent được tạo ra từ một noãn và tinh trùng. Các tế bào totipotent có khả năng biệt hoá thành các dạng tế bào phôi và ngoài phôi.

+ *Pluripotent* (Tế bào gốc vạn năng): Tế bào gốc pluripotent là hậu duệ của tế bào gốc totipotent và có khả năng biệt hoá thành các tế bào xuất phát từ bất kỳ lớp mầm nào trong 3 lớp mầm nội

bì (Endoderm), trung bì (Mesoderm) và ngoại bì (Ectoderm).

+ *Multipotent* (Tế bào gốc đa năng): Tế bào gốc multipotent có khả năng tạo ra duy nhất các tế bào cùng họ với tế bào đó (ví dụ như tế bào gốc tạo máu thì có khả năng biệt hoá thành hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu...).

+ *Oligopotent* (Tế bào gốc thiếu năng): Tế bào gốc Oligopotent có thể biệt hóa thành một số loại tế bào, chẳng hạn như các tế bào gốc lymphoid hoặc tủy xương.

+ *Unipotent* (Tế bào gốc đơn năng): Tế bào gốc unipotent có khả năng tạo ra duy nhất một loại tế bào nhưng vẫn có tính chất tự làm mới, đây là điểm để phân biệt với tế bào không phải tế bào gốc (ví dụ: tế bào gốc cơ).

Năm 2006, nhà khoa học người Nhật bản Shinya Yamanaka (đạt giải Nobel Y học năm 2012) đã nghiên cứu, tạo ra một loại tế bào gốc “vạn năng cảm ứng” (*Induced Pluripotent Stem Cells - iPSC*), không phải là các tế bào gốc người trưởng thành, mà là các tế bào đã biệt hoá (ví dụ như tế bào biểu mô) được lập trình lại để phát sinh khả năng đa năng của tế bào pluripotent. Tác giả đã sử dụng tái lập trình di truyền (genetic reprogramming) với các protein phiên

mã (ví dụ, sử dụng các protein phiên mã Oct4, Sox2, Nanog và Lin28) để tạo iPSC từ tế bào da người. Giống như tế bào gốc phôi (ESC), iPSC đều là những tế bào vạn năng pluripotent. Do đó, chúng có khả năng biệt hoá rất cao. Về mặt lý thuyết, chúng có thể tạo ra bất kỳ tế bào nào trong cơ thể con người (nếu tế bào iPSC được tạo ra một cách “hoàn chỉnh”) [3].

2. Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal Stem Cells - MSCs)

2.1. Định cương về tế bào gốc trung mô (MSCs)

Tế bào gốc trung mô (MSCs) là tế bào gốc trưởng thành được biệt lập từ những nguồn gốc khác nhau, chúng có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau. Nguồn gốc của MSCs là ở tủy xương, tổ chức mỡ và tổ chức cuống rốn.

MSCs có thể tự làm mới, có khả năng biệt hóa thành nhiều dòng tế bào, có thể bổ sung tế bào gốc người bằng cách cấy ghép, vì chúng có thể tránh được thải ghép do hệ thống miễn dịch của cơ thể.

MSCs đã và đang được nghiên cứu một cách sâu, rộng về sinh học, tiềm năng áp dụng trong lâm sàng, trước hết là hiệu quả của MSCs trong điều trị bệnh, đặc biệt đối với các bệnh tự miễn (understanding autoimmune disease),

bệnh chủ kháng ghép (graft versus host disease), và ung thư.

Từ “Mesenchymal” liên quan đến nguồn gốc phôi (embryonic origin), phát sinh từ lớp mầm trung bì (the mesoderm germ layer). Lớp mầm trung bì là một trong ba lớp mầm đầu tiên được hình thành trong giai đoạn sớm phát triển phôi. Lớp mầm trung bì tạo nên nhiều loại tế bào khác nhau của tổ chức liên kết như cơ, xương, sụn, mỡ, cũng như những tế bào hình thành vi mạch, các tế bào máu và hệ thống tiết niệu.

2.2. Đặc điểm MSCs người

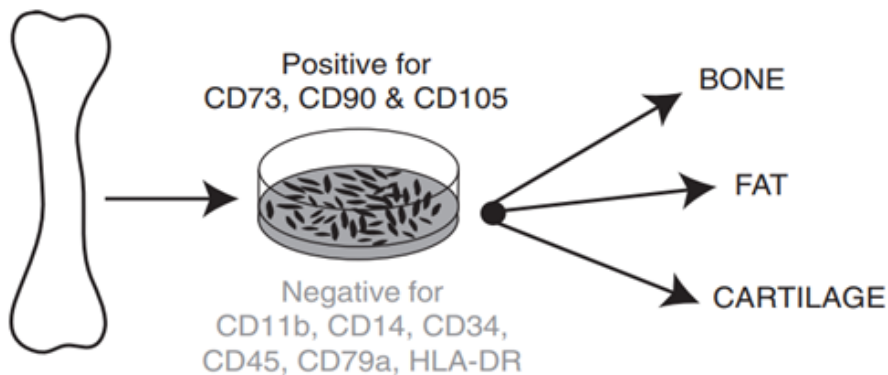
- Các tiêu chuẩn tối thiểu để xây dựng MSCs:

Hiệp hội Quốc tế về Liệu pháp Tế bào (International Society for Cellular Therapy) đã đưa ra tiêu chuẩn tối thiểu để xác định MSCs người là [4]:

+ MSCs có thể thích ứng một cách uyển chuyển để tồn tại trong môi trường nuôi cấy chuẩn.

+ MSCs có thể bộc lộ (express) CD105, CD73, và CD90, nhưng không bộc lộ CD45, CD34, CD14 hoặc CD11b, CD79a hoặc CD19, và phân tử bề mặt HLA-DR.

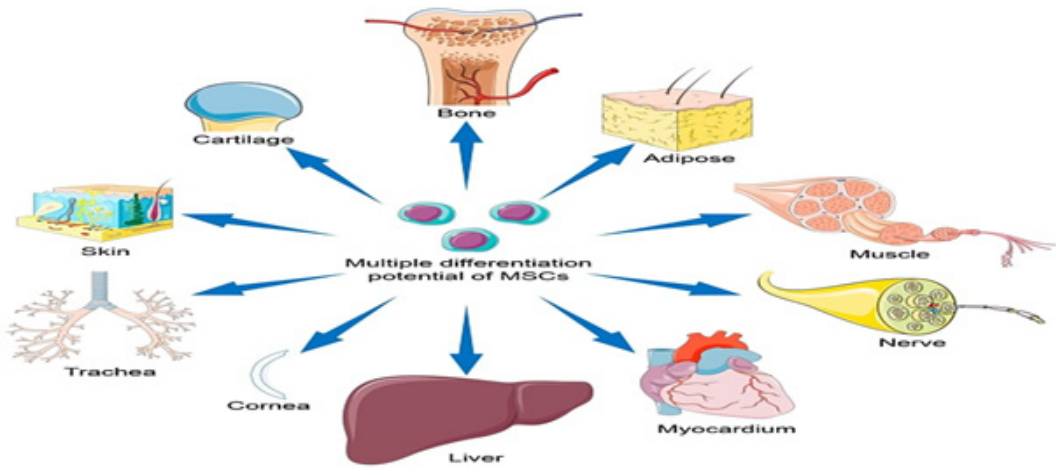
+ MSCs có thể biệt hóa thành tạo cốt bào (osteoblasts), tế bào mỡ (adipocyte), và nguyên bào sụn (chondroblasts) trong ống nghiệm (in vitro).



Sơ đồ 1. Minh họa “Tiêu chuẩn tối thiểu để xác định tế bào gốc trung mô”

Mặc dầu các tiêu chuẩn để xác định MSCs có thể cần được điều chỉnh vì những hiểu biết rất mới gần đây, tuy nhiên, tiêu chuẩn tối thiểu do ISCT đưa ra giúp chuẩn hóa để nghiên cứu MSCs, thúc đẩy hợp tác, thống nhất trong nghiên cứu.

- *Tiềm năng biệt hóa của MSCs (differentiation potential of MSCs):*



Sơ đồ 2. Tiềm năng biệt hóa của MSCs [2]

+ MSCs là một trong các tế bào gốc trưởng thành có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau như tạo cốt bào, các tế bào sụn, tế bào mỡ. MSCs người cũng có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác như tế bào cơ (myocytes), tế bào thần kinh (neural cells), và tế bào mô đệm (stromal cells).

+ MSCs có thể biệt hóa thành các tế bào khác nhau như [5]:

- Tạo cốt bào
- Tế bào sụn
- Tế bào mỡ
- Tế bào cơ
- Tế bào thần kinh
- Tế bào gan
- Tế bào tụy
- Tế bào cơ tim
- Tế bào nội mạc mạch máu
- Tế bào biểu mô

+ Trong các nghiên cứu [6, 7], MSCs có thể biệt hóa thành các tế bào từ lớp mầm trung bì (mesodermal) như tế bào tạo xương, tế bào mỡ, tế bào sụn,

cũng như các tế bào nguồn gốc từ lớp mầm ngoại bì (ectodermal) và nội bì (endodermal) như tế bào thần kinh, tế bào gan. Điều này cho thấy tiềm năng biệt hóa của MSCs có thể thay đổi phụ thuộc vào nguồn gốc nó được tạo ra, tình trạng phát triển và vi môi trường nuôi cấy.

+ Sự biệt hóa là khi tế bào kém biệt hóa trở thành tế bào biệt hóa hơn. Trong các tế bào MSCs, biệt hóa liên quan với quá trình các tế bào gốc trở thành các tế bào đặc hiệu như tế bào cơ, tế bào thần kinh, tế bào xương.

+ Các yếu tố di truyền và yếu tố biểu sinh kiểm soát quá trình biệt hóa. Các yếu tố di truyền gồm sự bộc lộ các yếu tố phiên mã đặc hiệu (specific transcription factors) và các phân tử tín hiệu (signaling molecules). Ngược lại, các yếu tố biểu sinh là quá trình methyl hóa DNA (DNA methylation), biến đổi histone (histone modification) và bộc lộ RNA không mã hóa (non-coding RNA expression).

+ Quá trình biệt hóa có thể chia ra các giai đoạn:

Giai đoạn đầu tiên: Hoạt hóa các gene đặc hiệu, đưa đến bộc lộ các yếu tố phiên mã, các yếu tố này kiểm soát số mệnh của tế bào.

Giai đoạn hai: Bắt đầu tăng sinh tế bào và hình thành những type tế bào đặc biệt.

Giai đoạn ba (giai đoạn cuối): Các tế bào trưởng thành đưa đến hình thành những tế bào chức năng.

- Những yếu tố có thể ảnh hưởng đến tiềm năng biệt hóa:

+ Vi môi trường, trong đó, sẵn có các yếu tố phát triển.

+ Sự hiện diện của của các tế bào khác có thể ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa, ví dụ, các phân tử tín hiệu đặc biệt như các proteins tạo hình xương (Bone morphogenetic proteins- BMPs) kích thích biệt hóa tế bào gốc thành tế bào xương, hoặc các vị trí tích hợp liên quan Wntless (Wnts) có thể biệt hóa thành tế bào thần kinh.

+ MSCs hoặc các tế bào trưởng thành trung mô đa năng (multipotent mesenchymal stromal cells), quá trình biệt hóa có thể bị kích ứng bởi các tác nhân gây biệt hóa như các yếu tố phát triển đặc hiệu, các hormone, các phức hợp hóa học trong môi trường nuôi cấy.

+ Tiềm năng biệt hóa của MSCs có thể bị thay đổi phụ thuộc vào nguồn gốc của tế bào, điều kiện phát triển và vi môi trường nuôi cấy các tế bào đó.

2.3. Chức năng của MSCs

- Tiềm năng biệt hóa: Khả năng biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau như

tạo cốt bào, tế bào sụn và tế bào mỡ, ngoài ra, MSCs có thể ức chế đáp ứng miễn dịch và kích thích sửa chữa tổ chức [8, 9].

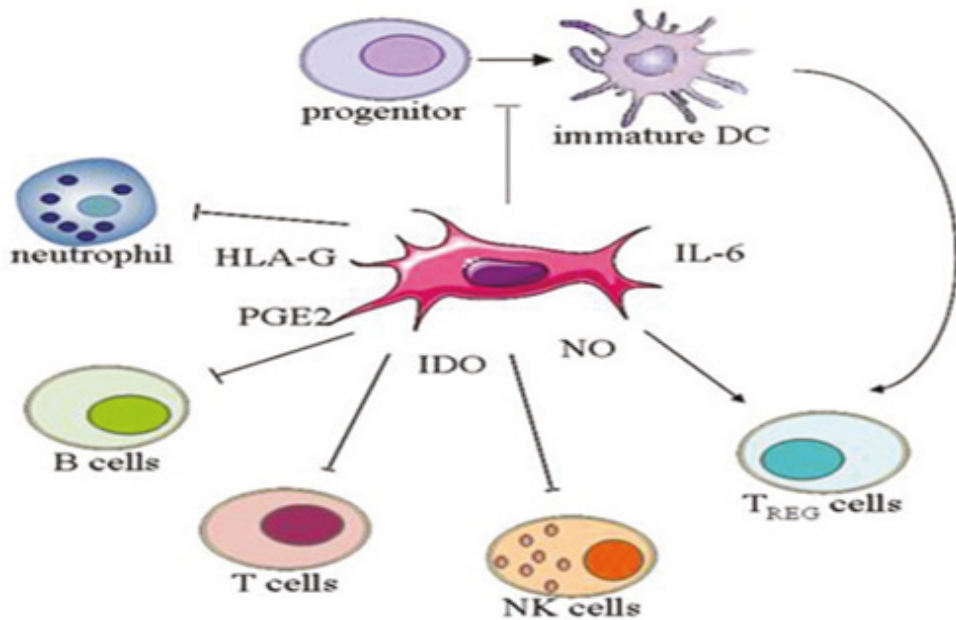
- Điều biến miễn dịch: MSCs như đã biết có tiềm năng điều biến miễn dịch, nghĩa là, các tế bào này có thể điều chỉnh tác động của hệ thống miễn dịch, giảm viêm và ức chế đáp ứng miễn dịch. Vì vậy, chúng trở thành ứng viên đầy hứa hẹn cho các liệu pháp dựa trên tế bào gốc của các bệnh khác nhau như các bệnh tự miễn, bệnh mô ghép chống lại vật chủ và thải ghép.

- Phản ứng miễn dịch thấp: Tế bào gốc trung mô có khả năng giảm miễn dịch, thường thiếu protein MHC-II, do vậy, tế bào T không nhận dạng được kháng nguyên. MSCs cũng không có các yếu tố đồng kích thích như CD40, CD40L, CD80, CD86, là những yếu tố hoạt hóa tế bào T.

- Tác động trên tế bào đuôi gai (dendritic cells) và tế bào diệt tự nhiên (natural killer cells): MSCs ngăn chặn sự trưởng thành và di cư của tế bào đuôi gai và tế bào diệt tự nhiên đến các hạch bạch huyết. MSCs làm giảm tiết TNF- α của tế bào đuôi gai và IFN-gamma của tế bào diệt tự nhiên. MSCs làm tăng tiết IL-10 của dendritic cells.

- Kim hãm tăng sinh tế bào T, tạo ra môi trường ức chế miễn dịch tại chỗ: MSCs sản xuất NO có tác dụng ức chế phosphoryl hóa, đặc biệt đối với tăng sinh tế bào T.

- MSCs tiết heparinocyte Growth Factor (HGF). PGE2 và Transforming growth factor- β -1 (TGF- β -1), tạo ra môi trường ức chế miễn dịch tại chỗ.



Sơ đồ 3. Tương tác giữa MSCs với tế bào miễn dịch

MSCs được nghiên cứu tiền lâm sàng nhiều nhất và thúc đẩy nghiên cứu lâm sàng để điều trị các bệnh như viêm xương khớp, sai sót tạo xương, bệnh Crohn, bệnh xơ hệ thống (multiple sclerosis), bệnh Parkinson và nhiều bệnh khác.

- *Kích thích sửa chữa và tái tạo tổ chức.* MSCs kích thích sửa chữa tổ chức bằng giải phóng các yếu tố phát triển và các cytokines có tác dụng điều động các tế bào khác đến vị trí bị tổn thương, kích thích hình thành vi mạch mới để sửa chữa tổ chức.

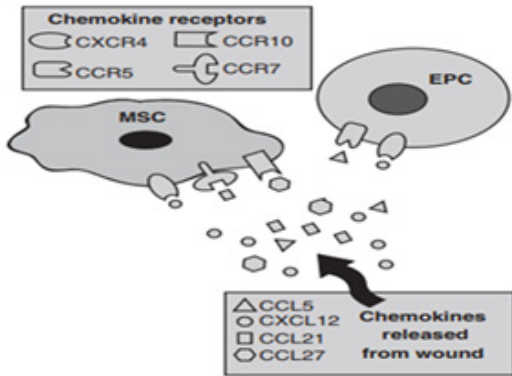
MSCs tiết rất nhiều yếu tố phát triển, cytokines và các phân tử kết dính khác nhau có tác động đến vi môi trường các tổ chức đích đã bị tổn thương và thoái hóa, và như vậy, tham gia duy trì tác dụng paracrine dương tính trên sửa chữa tổ chức [10]. Những cơ chế cơ bản này rất phức tạp, trong đó, các yếu tố điều chỉnh do MSCs tiết ra có vai trò quan trọng, tuy nhiên, các cơ chế này khác nhau giữa các loài.

3. Cơ chế homing của MSCs

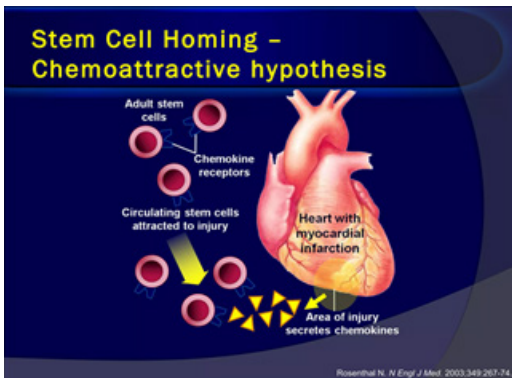
Y học vẫn chưa hiểu biết đầy đủ về cơ chế homing MSC nội sinh đến vị trí tổn thương. MSCs đã được chứng minh bộc lộ các chemokines và chemokine receptors khác nhau và đi đến các vị trí tổn thương (viêm) bằng cách di trú theo hướng chemokines và cytokines. Chemokines và receptors của nó là các yếu tố trung gian quan trọng của homing tế bào gốc. Trục chemokine-chemokine receptor trong MSC homing đi đến vị trí tổn thương là CXCL12-CXCR4. Gần đây, CCL27-CCR10 và CCL21-CCR7 được ghi nhận có thể tham gia vào quá trình này.

Nitzsche và các cộng sự [11] chia homing thành hai loại: Homing không hệ thống (non-systemic homing), MSCs được ghép vào tại tổ chức đích, sau đó, được hướng đến vị trí tổn thương qua độ dốc chemokine (chemokine gradient). Homing hệ thống (systemic homing), MSCs được đưa vào từ ngoài hoặc nội sinh đi vào tuần hoàn, sau đó, trải qua quá trình nhiều bước để thoát ra khỏi

hệ tuần hoàn để đi đến vị trí tổn thương (viêm). Cơ chế phân tử cơ bản của MSC homing dựa trên mô hình nhiều bước: (1) Cột, buộc (Thethering) và lăn (rolling) bởi selectins; (2) Hoạt động (activation) bởi cytokines; (3) Bắt giữ (arrest) bởi integrins; (4) Xuyên mạch (diapedesis); (5) Di trú (migration) ngoài mạch máu theo hướng chemokine homing không hệ thống [12].



Trục Chemokine-chemokine receptor điều chỉnh homing tế bào gốc đến vết thương. Homing của MSCs từ tủy xương đến vết thương cũng được điều chỉnh bởi những trục chemokine-chemokine receptor sau đây: CXCL12-CXCR4, CCL27-CCR10 và CCL21-CCR4. Homing của tiền tế bào nội mô (endothelial progenitor cells) đến vết thương được điều chỉnh bởi CXCL12-CXCR4 và CCL5-CCR5



MSCs di chuyển đến vị trí bị tổn thương (ví dụ như vùng NMCT), nó sẽ biệt hóa thành tế bào cơ tim dưới tác động của cytokines và các tác nhân trong cơ chế paracrine

Kết quả điều trị của MSCs phụ thuộc vào khả năng MSCs đi đến vị trí tổn thương từ di chuyển, kết dính, ghép vào tổ chức đích. Một số yếu tố có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị của MSC homing: Môi trường nuôi cấy; Số tế bào MSC đến được vị trí tổn thương; Tuổi người cho; Khả năng tiếp nhận; Đường vào (truyền TM, tiêm tại chỗ...). Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng: Những tế bào mới được biệt lập có hiệu quả cao hơn những tế bào được nuôi cấy trong ống nghiệm (in vitro), có thể do quá trình già hóa/biệt hóa diễn ra trong ống nghiệm; Môi trường nuôi cấy có ảnh hưởng rất lớn đến khả năng homing, vì chúng có thể làm thay đổi sự bộc lộ các markers trên bề mặt của tế bào tham gia vào quá trình này.

3.1. Nguồn gốc MSCs, có thể có ở một số tổ chức sau đây [2, 8]:

- **Tủy xương (Bone Marrow)** là nguồn gốc MSCs được sử dụng nhiều nhất. Tủy xương là tổ chức túi nhỏ chứa các tế bào chưa trưởng thành, trong đó có MSCs, những tế bào này có thể được lấy ra bằng cách hút, tương đối đơn giản và an toàn.

- **Tổ chức mỡ.** MSCs có thể được phân lập từ tổ chức mỡ, đây là tổ chức tích trữ mỡ trong cơ thể, có thể lấy bằng cách hút mỡ.

- **Tế bào máu ngoại vi.** MSCs có thể có một số nhỏ trong máu ngoại vi ở người trưởng thành khỏe mạnh, thu thập bằng kỹ thuật apheresis, nó giống với máu người cho.

- **Dịch hoạt dịch.** Có một số ít MSCs trong hoạt dịch của khớp, có thể thu thập bằng kỹ thuật arthrocentesis, thủ thuật an toàn và có hiệu quả.

- **Tủy răng.** Có một số ít MSCs trong tủy răng, có thể thu thập bằng thủ

thuật apicoectomy, là một phẫu thuật nha khoa.

- *Tổ chức cuống rốn.* MSCs có thể thu được từ tổ chức cuống rốn, là tổ chức nối thai nhi với nhau thai. Lấy tổ chức cuống rốn ở thời gian sinh, có thể được bảo quản để sử dụng trong tương lai.

- *Tổ chức nhau thai.* MSCs có thể thu thập được từ nhau thai trong khi sinh, có thể bảo quản để sử dụng trong tương lai.

- *Những tế bào lấy từ tổ chức cuống rốn,* đặc biệt thạch Wharton's Jelly, trẻ nhất và được sử dụng đầu tiên. Dây rốn được lấy sau khi sinh, dễ thu thập và khả dụng để nghiên cứu. Những tế bào trẻ này cho chúng tiềm năng rất lớn để chuyển thành type của tế bào rất cần thiết trong cơ thể. Các tế bào trẻ cũng có xu hướng sao chép nhanh hơn, và MSCs không chỉ biệt hóa thành các type tế bào khác, mà còn đa type tế bào để tăng hiệu quả lành vết thương.

3.2. Những hạn chế của MSCs trong nghiên cứu

MSCs là tế bào đa năng đã được chứng minh hiệu quả đầy hứa hẹn trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, tuy nhiên, vẫn có hạn chế và thách thức liên quan với sử dụng các tế bào này trong nghiên cứu:

- *Tính không đồng nhất.* MSCs từ những nguồn gốc khác nhau như tủy xương, tổ chức mỡ có thể có những tính chất khác và có thể không thể thay thế cho nhau. Vì vậy, có thể gây nên khó khăn để so sánh kết quả từ những nghiên cứu khác nhau.

- *Sinh khả dụng trong phân lập và phát triển.* Phân lập và phát triển của MSCs từ những nguồn gốc khác nhau có thể thay đổi và cũng có thể có đặc tính khác nhau, gây khó khăn cho sao

chép kết quả từ nghiên cứu này đến nghiên cứu khác.

- *Tiềm năng biệt hóa bị hạn chế.* Trong khi MSCs có thể biệt hóa thành những loại tế bào khác nhau, tiềm năng biệt hóa của chúng có thể thay đổi phụ thuộc vào nguồn gốc của tế bào, tình trạng phát triển (expansion), và vi môi trường nuôi cấy.

4. Điều trị bằng tế bào gốc

- Điều trị bằng tế bào gốc là đưa tế bào gốc trưởng thành vào tổ chức đã bị tổn thương để điều trị bệnh hoặc điều trị tại vùng bị tổn thương. Khả năng của tế bào gốc là tự tái sinh, biệt hóa, thay thế tế bào vùng bị bệnh hay bị tổn thương, với nguy cơ thải thấp, ít có tác dụng không mong muốn. Hiện nay, điều trị bằng tế bào gốc đang là biện pháp mới, nhiều tiềm năng, đang phát triển. Tế bào gốc là sinh phẩm, là y học tái tạo, khác với điều trị y học, dược học truyền thống. Do vậy, còn nhiều vấn đề cần được cơ quan có thẩm quyền quyết định.

- Tế bào gốc trưởng thành là một lựa chọn điều trị an toàn: Tế bào gốc trưởng thành, trong đó, có tế bào gốc trung mô, được sử dụng trong môi trường lâm sàng, vì chúng an toàn và phù hợp cho các phương pháp điều trị y tế do:

+ *Đa năng:* Tế bào gốc trưởng thành, MSCs, có thể biệt hóa thành nhiều loại tế bào, khiến chúng trở nên linh hoạt trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý khác nhau.

+ *Nguy cơ bị đào thải miễn dịch thấp:* Tế bào gốc trưởng thành, MSCs, ít có khả năng bị hệ thống miễn dịch của cơ thể đào thải hơn so với tế bào gốc phôi, có thể dẫn đến viêm và tổn thương mô.

+ *Dễ thu hoạch:* Tế bào gốc trưởng thành, MSCs, có thể dễ dàng thu hoạch từ nhiều nguồn khác nhau như mô mỡ,

tủy xương và máu cuống rốn, giúp chúng dễ tiếp cận hơn cho các phương pháp điều trị y tế.

+ *Được nghiên cứu rộng rãi:* Tế bào gốc trưởng thành, MSCs, đã được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các tình trạng bệnh lý khác nhau. Những nghiên cứu này đã cung cấp rất nhiều thông tin về tính an toàn và hiệu quả của chúng.

- Tuy nhiên, có những vấn đề đang cần nghiên cứu sâu hơn, ví dụ: MSCs có tính dị nguyên (dualistic nature) liên quan đến ung thư [8], [13].

+ MSCs có tác dụng chống ung thư. Các yếu tố (cytokines) do MSCs tiết ra có tác dụng chống ung thư.

+ MSCs kích thích phát triển ung thư, tiềm đồng thời BM-MSCs với tế bào ung thư in vivo gây phát triển khối u trong các mô hình thực nghiệm ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, tuyến tiền liệt, phổi và ung thư dạ dày [14, 15].

Trong môi trường tạo khối u, MSCs có thể biệt hóa thành các type tế bào liên quan với ung thư. Ung thư vú chưa có di căn, tiềm MSCs vào làm tăng di căn.

Phụ thuộc vào mô hình thực nghiệm, phương pháp nuôi cấy, tính đồng nhất của MSCs, số lượng tế bào đưa vào, các yếu tố mà MSCs tiết ra.

5. Chỉ định điều trị bằng MSCs

- *Viêm xương khớp:* Kích thích sửa chữa tổ chức sụn, giảm viêm, bệnh thoái hóa khớp ảnh hưởng đến sụn và xương.

- *Bệnh viêm khớp dạng thấp:* tác dụng chống viêm và điều biến miễn dịch, có thể được áp dụng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, những rối loạn tự miễn gây viêm và tổn thương khớp.

- *Bệnh vật chủ kháng ghép:* Tính năng ức chế miễn dịch, MSCs có thể

được áp dụng điều trị bệnh vật chủ kháng ghép xảy ra sau ghép tủy xương.

- *Bệnh nhồi máu cơ tim:* MSCs đã được nghiên cứu về tiềm năng kích thích sửa chữa tổ chức tim sau cơn tấn công tim.

- *Tổn thương ống tủy:* MSCs đã được nghiên cứu về tiềm năng kích thích sửa chữa tổ chức thần kinh đã bị tổn thương và tổn thương ống tủy.

- *Các bệnh tự miễn:* MSCs đã được chứng minh có tác dụng chống viêm và điều biến miễn dịch, có thể được áp dụng trong điều trị các bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis), bệnh lupus.

- *Bệnh đái tháo đường type 1 & type 2:* MSCs đã được nghiên cứu tiềm năng hỗ trợ, bảo vệ tế bào β tụy tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 [16].

- *Các bệnh phổi:* MSCs đã có nhiều tổng quan về tiềm năng hỗ trợ sửa chữa tổ chức phổi trong một số tình trạng như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

- *Bệnh viêm gan B có suy gan cấp, mạn* [17, 18]; bệnh gan mạn tính [19].

- *Bệnh đa xơ cứng:* MSCs đã được chứng minh có tác dụng chống viêm và điều biến miễn dịch, do vậy, MSCs có thể áp dụng điều trị bệnh đa xơ cứng.

- *Bệnh Lyme:* MSCs đã được phân tích về tiềm năng hỗ trợ sửa chữa tổ chức tổn thương, giảm viêm do bệnh Lyme, nhiễm vi khuẩn lây bởi tick.

- *Bệnh Parkinson:* MSCs có tiềm năng bảo vệ và sửa chữa các tế bào thần kinh đã bị tổn thương trong não, những rối loạn do thoái hóa ảnh hưởng đến vận động.

- *Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (Amyotrophic lateral sclerosis-ALS):* Hỗ trợ, bảo vệ và sửa chữa các tế bào thần kinh trong dây tủy sống (spinal cord)

đã bị tổn thương trong bệnh ALS., bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển ảnh hưởng đến các tế bào thần kinh và dây tủy sống.

- *Bệnh ung thư* [20].

- MSCs đã được chứng minh có kết quả đầy triển vọng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, Tuy nhiên, cần nghiên cứu nhiều hơn để hiểu đầy đủ tiềm năng điều trị an toàn và hiệu quả trên lâm sàng, sao cho MSCs được sử dụng như là một phương pháp điều trị nhiều bệnh khác nhau, mà trước đây, chưa điều trị có hiệu quả.

Kết luận

Tế bào gốc và áp dụng tế bào gốc như là một biện pháp điều trị trong y học đang là vấn đề nổi bật, được nghiên cứu cả về nghiên cứu cơ bản, tiền lâm sàng và đang nghiên cứu mạnh trong thời gian gần đây áp dụng trên lâm sàng.

Tế bào được chọn đầu tiên là tế bào gốc trung mô, vì những đặc điểm ưu việt của nó như không thải ghép, và nhiều ưu việt khác.

Phát minh Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC) là một bước ngoặt quan trọng trong nghiên cứu tế bào gốc, tạo bước ngoặt mới trong chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh hiểm nghèo mà y học truyền thống chưa chữa được.

Điều trị bằng tế bào gốc đã có kết quả đầy triển vọng, nhưng thời gian theo dõi sau điều trị còn ngắn. Do vậy, theo dõi lâu dài sau điều trị là vấn đề hết sức quan trọng.

Đây là vấn đề mới, đang được nghiên cứu, nên chỉ định phải đúng, sản phẩm phải được cấp phép theo luật định.

Rào cản chính là giá còn cao, cũng như hiếm nguồn cung cấp tế bào gốc./.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh, “Tế bào gốc “tiềm năng lớn” trong cơ thể”, tháng 3/2021. <https://benhvienvanhanh.com/uncategorized/te-bao-goc-tiem-nang-lon-trong-co-the/>. [Truy cập 10/03/2023].
- [2]. Louis A. Cona, MD, “Mesenchymal Stem Cells: A comprehensive Overview of their properties and use”, Updated on May 12, 2013. Da Vinci Wellness Centre.
- [3]. Trọng Cẩm, “Phát hiện đột phá của chủ nhân Nobel Y học 2012”. <https://vietnamnet.vn/phan-hien-dot-pha-cua-chu-nhan-nobel-y-hoc-2012-91756.html>. [Truy cập 10/03/2024].
- [4]. Dominici M, Le Blanc, Muller I, et al., “Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement”, *Cytotherapy*, 2006. DOI: 10.1080/14653240600855905. [Accessed March 11, 2024].
- [5]. Pittenger MF, AM Mackay, Beck SC, et al., “Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells”, *Science*, 1999. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.
- [6]. Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, Liakath Ali FB, Al-Hendy A. I, “Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice”, *Int J Mol Sci*, 2022 Mar 5;23(5):2850. doi: 10.3390/ijms23052850.
- [7]. Mohammad Mousaei Ghasroldasht , Jin Seok , Hang-Soo Park , Farzana Begum Liakath Aliand Ayman Al-Hendy, “Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice”, *Int. J. Mol. Sci*, 2022, 23, 2850. <https://doi.org/10.3390/ijms23052850>.

[8]. Aleksandra Musiał-Wysocka¹, Marta Kot¹, and Marcin Majka¹, “The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies”, *Cell Transplantation*, 2019, Vol. 28(7) 801–812.

[9]. Lukáš Zachar Darina Bačenkova Ján Rosocha, “Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment”, *Journal of Inflammation Research*, 2016:9 231–240.

[10]. Souf ane Ghannam, Carine Bouf, Farida Djouad, Christian Jorgensen and Danièle Noël, “Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications”, *Stem Cell Research & Therapy*, 2010, 1:2. DOI: 10.1186/scrt2.

[11]. Nitzsche F, et al., “Concise review: MSC Adhesion Cascade – insights into homing and transendothelial migration”, *Stem Cells*, 35, 1446 – 1460, 2017.

[12]. Mujib Ullah, Daniel D. Liu, and Avnesh S. Thakor, “Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement”, *iScience*, 2019. DOI: 10.1016/j.isci.2019.05.004.

[13]. Peter W. Marks, Celia M., Robert M. Califf, “Clarifying Stem – Cells Therapy’s Benefits and Risks”, *The New England Journal of Medicine*, 2017. DOI: 10.1056/NEJMp1613723.

[14]. Michael Meyer – Hermann, “Estimation of the cancer risk induced by therapies targeting stem cell replication and treatment recommendations”, *Scientific Reports*, August 2018.

[15]. Shinagawa K, Kitadai Y, et al., “Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer”, *Int J Cancer*, 2010. DOI: 10.1002/ijc. 25440.

[16]. EI – Badawy a, EI – Badri N, “Clinical Efficacy of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A systematic review and Meta – analysis”, *Transpl Immunol*, 2022. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101740.

[17]. Gaeun Kim, Young Woo, et al., “Therapeutic effects of mesenchymal stem cells for patients with chronic liver diseases: Systematic review and meta-analysis”, *Korean Med Sci*, 2015. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1405.

[18]. Bing Zhu, Shaoli You, et al., “A novel stem tcell therapy for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure”, *Braz J Med Biol Res*, 2020. DOI: 10.1590/1414-431X20209728.

[19]. Tian-Tian Li, Ze-Rui Wang, et al., “Stem Cell Therapies for Chronic Liver Diseases: Progress and Challenges”, *Stem Cells Transl Med*, 2022. DOI: 10.1093/stcltm/szac053.

[20]. Abdelkrim Hmadcha, Alejandro Martin-Montalvo, et al., “Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy”, *Front Bioeng Biotechnol*, 2020. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00043.