

TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Phạm Tấn Pháp, Lê Thị Bích Phượng

Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh TP Hồ Chí Minh

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một nhóm bệnh lý rối loạn chuyển hóa thường gặp, biểu hiện đặc trưng bởi sự tăng đường huyết mạn tính. Tỷ lệ bị bệnh ĐTĐ đã gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới, trong đó có Việt Nam do nhiều nguyên nhân khác nhau. Hầu hết các trường hợp ĐTĐ diễn tiến mạn tính suốt phần đời còn lại và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế với những biến chứng cấp tính. Trước thực tiễn nêu trên, các nhà khoa học đã nghiên cứu ứng dụng nhiều phương pháp khác nhau trong điều trị ĐTĐ, trong đó liệu pháp sử dụng tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cell - MSC) nổi lên như là một ứng viên giàu tiềm năng, và còn giúp điều trị được nhiều bệnh lý khác.

Một vài nét về bệnh ĐTĐ type 2

ĐTĐ, còn gọi là tiểu đường, là thuật ngữ chỉ một nhóm bệnh lý rối loạn chuyển hóa thường gặp, biểu hiện đặc trưng bởi sự tăng đường huyết mạn tính. Quá trình tương tác phức tạp của yếu tố di truyền và môi trường là nguyên nhân gây ra nhiều thể bệnh ĐTĐ. Theo Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA), bệnh được chia thành 3 nhóm tùy theo nguyên nhân: ĐTĐ type 1, type 2 và type đặc hiệu khác (ĐTĐ thai kỳ, sơ sinh, qua trung gian miễn dịch...). Trong đó, ĐTĐ type 2 chiếm 90-95% trường hợp, type 1 khoảng 3-5% và nguyên nhân khác là 3%.

Số người bị bệnh ĐTĐ trên toàn cầu đã gia tăng đáng kể

trong 3 thập kỷ qua, từ 30 triệu người năm 1985 lên 415 triệu người năm 2017. Liên đoàn ĐTĐ quốc tế (IDF) ước tính tỷ lệ bị bệnh ĐTĐ toàn cầu năm 2019 là 9,3% (tương đương 463 triệu người), tăng lên 10,2% (578 triệu người) vào năm 2030 và 10,9% (700 triệu người) vào năm 2045. Thể bệnh ĐTĐ type 2 đang gia tăng nhanh hơn type 1 do sự gia tăng bệnh béo phì, đời sống công nghiệp hóa (giảm hoạt động thể lực, tiêu thụ nhiều thức ăn giàu năng lượng) và sự lão hóa của dân số. Theo Bộ Y tế*, số người mắc bệnh ĐTĐ trên cả nước tính

*https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/viet-nam-co-3-5-trieu-nguoi-truong-thanh-mac-ai-thao-uong?inheritRedirect=false.

đến tháng 3/2021 là hơn 3,5 triệu người và sẽ tăng lên gần gấp đôi (6,3 triệu người) vào năm 2045. Việt Nam được xếp vào nhóm 10 quốc gia có tỷ lệ gia tăng bệnh nhân ĐTĐ cao nhất thế giới (tăng 5,5% mỗi năm).

ĐTĐ type 2 có nguyên nhân đa gen, đa yếu tố và cơ chế sinh bệnh phức tạp. Trong đó, hai yếu tố nền tảng của sinh lý bệnh và có liên quan mật thiết là sự đề kháng insulin và rối loạn tiết insulin. Đa số các nghiên cứu cho thấy, đề kháng insulin xảy ra trước rối loạn tiết insulin nhưng bệnh chỉ tiến triển khi tiết insulin trở nên không thích hợp.

Đề kháng insulin làm suy yếu việc sử dụng glucose tại tế bào

các mô đích nhạy cảm insulin (đặc biệt là cơ vân, gan, mô mỡ) gây tăng lượng glucose ở gan, cả hai tác dụng góp phần vào sự tăng đường huyết. Tình trạng đường huyết tăng cao liên tục gây ra hiện tượng nhiễm độc glucose mạn tính cùng với sự gia tăng mạn tính các axit béo tự do sẽ làm suy giảm thêm tiết insulin và gây chết tế bào beta tụy. Hậu quả cuối cùng là cạn kiệt tế bào beta. Điều này cũng giải thích hiện tượng các trường hợp ĐTĐ type 2 lâu năm sẽ không còn hoặc ít đáp ứng với các thuốc uống kích thích beta tụy tiết insulin.

Hầu hết các trường hợp ĐTĐ diễn tiến mạn tính suốt phần đời còn lại và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế với những biến chứng cấp tính (nhiễm ceton, tăng áp lực thẩm thấu máu...) và các biến chứng mạn tính đa dạng trên nhiều hệ cơ quan như: bệnh mạch máu lớn (bệnh mạch vành, mạch máu não...), bệnh mạch máu nhỏ (bệnh lý võng mạc, thận, thần kinh), dễ nhiễm trùng... Trong đó phải kể đến bệnh thận do ĐTĐ hiện nay là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận giai đoạn cuối.

Mục tiêu điều trị trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 hiện nay bao quát nhiều khía cạnh, gồm kiểm soát về đường huyết, huyết áp, lipid máu, ngoài ra còn tư vấn cho bệnh nhân về chế độ ăn uống và tập luyện phù hợp. Kiểm soát đường huyết hiệu quả nhằm loại



MSC đang nổi lên như là một ứng viên giàu tiềm năng trong điều trị ĐTĐ type 2.

bỏ các triệu chứng liên quan đến tăng đường huyết, kiểm soát yếu tố nguy cơ làm giảm biến chứng mạch máu, làm chậm tiến triển các biến chứng đã có, giảm nguy cơ tàn tật và tử vong.

Hiện nay, bên cạnh các nhóm thuốc cổ điển thì các nhóm thuốc mới điều trị ĐTĐ type 2 đã được đưa ra thị trường (như nhóm ức chế kênh SGLT-2), giúp có sự lựa chọn thuốc đa dạng và thích hợp cho nhiều đối tượng bệnh. Các nhóm thuốc mới phát triển với mong muốn ít tác dụng phụ, đường huyết ổn định tốt hơn nhằm đem lại hiệu quả điều trị cao và an toàn cho người bệnh. Tuy nhiên, tỷ lệ người bệnh mắc các biến chứng của ĐTĐ vẫn còn cao và số lượng thuốc dùng để ổn định đường huyết ngày càng tăng dần theo thời gian. Đó cũng chính là những hạn chế của phương pháp điều trị hiện nay.

MSC và cơ chế trong điều trị ĐTĐ type 2

Cùng với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ sinh học, nhiều thành tựu về tế bào học và di truyền - sinh học phân tử đã được ứng dụng vào lĩnh vực chăm sóc sức khỏe. Trong đó, MSC nổi lên như là một ứng viên giàu tiềm năng, giúp điều trị được nhiều bệnh lý khác nhau.

Theo Hiệp hội liệu pháp tế bào quốc tế (ISCT), MSC là quần thể tế bào gốc trưởng thành đa tiềm năng, sở hữu các đặc tính đặc trưng như: khả năng biệt hóa thành những loại tế bào nhất định (xương, sụn, mỡ) để cấu thành nên các mô, cơ quan của một cơ thể sinh vật; khả năng điều biến miễn dịch. Qua các nghiên cứu, người ta nhận thấy MSC có nhiều cơ chế trong điều trị ĐTĐ type 2, trong đó tập trung ở 4 cơ chế chính sau:

Biệt hoá thành tế bào tiết insulin: là một trong những cơ chế chính đầu tiên của MSC trong việc hạ đường huyết trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Cơ chế biệt hoá thành các tế bào nội tiết trong tụy được điều khiển bởi các yếu tố như Pdx-1, Ngn-3, Neuro-D1, Pax4 và Pax6. Với việc biết chính xác các yếu tố thúc đẩy quá trình biệt hoá sẽ giúp rất nhiều cho việc tái lập chương trình thúc đẩy tế bào tiền thân hay tế bào gốc thành MSC tiết insulin.

Thúc đẩy tái tạo của tế bào tiền thân tụy: MSC còn có khả năng thúc đẩy sự tái tạo của tế bào tiền thân beta bằng cách di cư tới vùng tụy đảo có tế bào bị tổn thương. Thực hiện quá trình này, MSC sẽ tiết ra nhiều loại cytokines và các yếu tố phát triển sau một hay nhiều lần ghép MSC; tạo ra một vi môi trường mà nhờ đó các tế bào tiền thân nội sinh sẽ tăng sinh và biệt hoá thành tế bào beta trưởng thành, giúp điều hoà đường huyết.

Bảo vệ tế bào beta nội sinh: MSC có đặc tính điều hoà miễn dịch và được biết đến như một tế bào có ưu thế về miễn dịch khi biểu hiện thấp MHC lớp II và các phân tử đồng kích thích (MHC là phân tử tương hợp mô giúp nhận biết tế bào lạ và quen trong cơ thể người). Là một thành phần chính của miễn dịch thu được, lympho T đóng vai trò quan trọng trong các bệnh tự miễn và phản ứng thải ghép. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, MSC ức chế sự tăng

sinh lympho T bằng cách ức chế sự chuyển hoá năng lượng của lympho T, thúc đẩy sự dung nạp lympho T hoặc làm tăng số lượng T điều hoà (được biết đến như một loại tế bào ức chế lympho T hoạt động, là một phân lớp của lympho T giúp điều hoà hệ miễn dịch, duy trì sự dung nạp của tự kháng nguyên và ngăn chặn các bệnh). Hơn nữa, MSC còn có khả năng ức chế sự tăng sinh lympho B và giảm các chức năng của các tế bào miễn dịch khác như: T gây độc, tế bào tiêu diệt tự nhiên và các cytokines hay các phân tử có chức năng miễn dịch. Chính hiệu quả ức chế miễn dịch trên các tế bào miễn dịch làm giảm nhẹ quá trình tự miễn, dẫn tới sự phá huỷ tế bào beta tuyến tụy.

Giảm sự đề kháng insulin: rối loạn chức năng tiết insulin và đề kháng insulin là 2 tình trạng cùng tồn tại song song ở bệnh nhân ĐTĐ type 2. Do đó, việc điều trị hiệu quả ĐTĐ type 2 không thể chỉ bằng khôi phục hay cải thiện sự sản xuất insulin của tuyến tụy. Sự đề kháng insulin hiện nay được xem có quan hệ chặt chẽ với tình trạng viêm mức độ thấp toàn thân. Cytokines và các chất hoá hướng động như tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β) được sản xuất bởi đại thực bào tại mô mỡ trong pha M1 tiền viêm được xem như là các yếu tố chủ yếu để khởi động quá trình viêm và khuếch đại sự đề kháng insulin. Phân tử kháng viêm từ đại thực

bào gọi là M2 được chứng minh có tác dụng giảm sự đề kháng insulin. MSC có khả năng biểu hiện hiệu quả kháng viêm bằng cách chuyển phân cực đại thực bào từ M1 sang M2.

Thay lời kết

Trên thế giới, MSC đã được chứng minh có hiệu quả trong việc ổn định đường huyết bằng cách khôi phục chức năng tuyến tụy và giảm sự đề kháng insulin trên mô hình động vật. Các kết quả từ nghiên cứu trên mô hình này đang được chuyển dịch thành các thử nghiệm lâm sàng. Có khoảng hơn 200 thử nghiệm lâm sàng liên quan sử dụng MSC trong điều trị ĐTĐ được đăng ký trên trang <http://www.clinicaltrials.gov>. Trong số đó, có khoảng hơn 80 thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành và báo cáo.

Việc nghiên cứu và ứng dụng MSC trong điều trị bệnh ĐTĐ được xem như là một bước đột phá lớn và mở ra niềm hy vọng cho bệnh nhân ĐTĐ. Hy vọng rằng, trong tương lai, bên cạnh những phương pháp điều trị hiện hữu, liệu pháp tế bào gốc sẽ trở thành giải pháp đặc lực trong điều trị ĐTĐ type 2 nói riêng và nhiều bệnh lý khác nói chung ✍