

TẾ BÀO GỐC: XU THẾ VÀ ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG

TS NGUYỄN ĐỨC THÁI

Từ các thành tựu to lớn về tế bào gốc (TBG), những năm gần đây đã hình thành một công nghệ mới trong y học với rất nhiều tiềm năng ứng dụng quan trọng và giá trị kinh tế lớn lao. Mặc dù đang có nhiều rào cản và hạn chế, song lợi tức từ công nghệ TBG vẫn được dự đoán là sẽ sánh ngang với các ngành điện tử, internet, công nghệ phần mềm, với doanh thu hàng trăm tỷ USD. Bài viết phân tích sự phát triển của công nghệ TBG, tiềm năng và giới hạn hiện tại của TBG, cùng những gợi ý về ứng dụng, phát triển công nghệ này tại Việt Nam.

Từ khóa: tế bào gốc.

STEM CELL: TREND AND ORIENTATION OF APPLICATION

Summary

Advances in stem cell research worldwide in the recent years have established a paradigm shift in medical research with a great potential of important applications as well as economic values. Although there remain various technical limitation and restricted regulation, the expected outcomes from stem cell applications are huge and comparable to other hi-tech industries including electronics, internet, softwares with the revenue of multibillion USDs. This article analyses the market potentials and recent progresses of stem cell research as well as its limitations; subsequently, the author suggests strategic plans for its development and application in Vietnam.

Keyword: stem cell.

TBG: trụ cột thứ 4 của y tế

Từ những ứng dụng khiêm tốn dùng TBG máu ngoại vi, cuống rốn và tủy xương trong những năm 60-70 của thế kỷ trước, sự hình thành và phát triển của công nghệ sinh học gồm tế bào học, sinh học phân tử, di truyền học đã thúc đẩy các nghiên cứu TBG đạt được các thành tựu ngoạn mục. TBG phôi đầu tiên của James Thompson đã được công bố năm 1998, và trước đó một năm, TBG ung thư đã được nhận diện. Tiếp theo là các TBG trưởng thành được nghiên cứu cho trị liệu bệnh tim mạch, tiểu đường, thần kinh (2000); TBG trung mô (mesenchymal stem cell - MSC) đã được thử nghiệm lâm sàng cho nhiều bệnh (2008); TBG cảm biến iPS (induced pluripotent stem cell) được khám phá năm 2006 và đoạt giải Nobel năm 2012 với tiềm năng trị liệu cá thể và nhiều ứng dụng quan trọng khác. Hàng loạt TBG mới cũng đã được phát hiện từ nhiều nguồn với tiềm năng trị các bệnh mạn tính hiểm nghèo. Trong công nghệ nuôi cấy tạng phủ, TBG đã được dùng tạo thành công quả tim người trong động vật (heo); công nghệ in 3D cũng được dùng tạo các dòng TBG thành tạng phủ như gan, võng mạc (2013). Các khám phá mới về TBG đang diễn biến liên tục hàng ngày và rất sinh động ở nhiều nơi trên thế giới.

Những tiến bộ nêu trên và tiềm năng ứng dụng trị liệu lớn lao của TBG đã tạo cho công nghệ này một vị thế rất đặc thù trong hệ thống y tế ngày nay. Theo các chuyên gia, trị liệu TBG trong tương lai sẽ là phần thiết yếu của ngành Tế bào trị liệu của nền y tế thế giới. Theo đó, TBG đang hình thành công nghệ trị liệu cột trụ thứ 4 và cũng là cột trụ cuối cùng, vì công nghệ TBG có khả năng bổ sung và hoàn thiện 3 công nghệ y tế nền tảng đó là: hoá dược, sinh dược và thiết bị y tế. Về kỹ thuật, công nghệ TBG sử dụng tế bào nên rất khác biệt với 3 công nghệ trên, kể cả công nghệ sinh dược mà nền tảng là sinh học phân tử. Mục tiêu của TBG đi xa hơn các trị liệu khác, phương pháp TBG nhằm trị liệu triệt để từ khả năng thay thế các tế bào hư hỏng

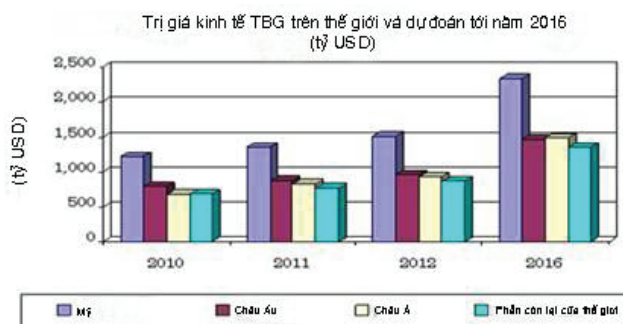
thay vì sửa chữa chúng trong những phương pháp trị liệu truyền thống.

Ứng dụng và giá trị kinh tế của công nghệ TBG

Với những tiến triển về khoa học kỹ thuật của TBG như đã nêu, hiện có rất nhiều hoạt động và hướng đầu tư. Trong đó có những hướng tiêu biểu sau: thay đổi hoàn toàn tế bào hư hỏng, mang lại điều trị toàn diện; bổ khuyết chức năng hư hỏng của tế bào để giảm thiểu bệnh lý; tạo cơ quan, tạng phủ; phòng và chống ung thư; sàng lọc và nghiên cứu thuốc; dịch vụ ngân hàng TBG; thẩm mỹ; bảo vệ cơ thể khỏi môi trường độc hại; miễn dịch trị liệu; chuyển tải gen cho trị liệu; cấy ghép đồng hoặc dị dạng; hỗ trợ sinh sản; nhân bản động vật; tạo động vật chuyển gen; dấu ấn sinh học.

Hiện tại, việc ứng dụng và kinh doanh TBG không đồng đều trên thế giới. Theo nghiên cứu của Transparency Market Research, thị trường TBG toàn cầu đạt khoảng 25 tỷ USD vào năm 2011 và sẽ tăng lên mức trên 100 tỷ USD vào năm 2018. Tốc độ tăng trưởng mạnh mẽ này chủ yếu xuất phát từ sự bùng nổ các dịch vụ trị bệnh bằng TBG tại địa phương hoặc qua các chương trình du lịch y tế (medical tourism) thường đặt trung tâm ở các quốc gia đang phát triển.

Tuy vậy, ở Mỹ và châu Âu, doanh thu từ các dịch vụ trị liệu TBG còn giới hạn do nhiều rào cản pháp lý. Phần lớn những sản phẩm kinh doanh TBG dành cho nghiên cứu như dấu ấn sinh học và một số dịch vụ tạo các dòng TBG cho nghiên cứu. Về trị liệu, lợi tức kinh doanh chính là từ các sản phẩm cho trị liệu ngoài da hoặc cho xương khớp. Ở châu Âu, con số này là trên 800 triệu USD năm 2011 và dự báo đạt 1,5 tỷ USD năm 2016; các sản phẩm tạo từ TBG ở châu Á và những nước khác cũng còn giới hạn và tương đương như châu Âu (hình 1).



Hình 1: trị giá kinh tế TBG trên thế giới và dự đoán tới năm 2016

Nghiên cứu thường không được coi là ngành kinh doanh, nhưng trong nhiều trường hợp, sự phát triển các công nghệ tiềm năng như TBG có thể mang lại những lợi nhuận đáng kể cho các trường đại học hoặc viện nghiên cứu. Trong số hơn 3 tỷ USD đầu tư cho nghiên cứu TBG ở tiểu bang California (Mỹ), Đại học California đã thu về hàng trăm triệu USD lợi nhuận, tiểu bang California cũng thu được một số tiền thuế lớn. Ở môi trường hẹp hơn, các phòng thí nghiệm TBG có thể nhận được những hợp đồng cho dịch vụ hoặc sản phẩm từ các hãng dược lớn, vì qua sự đầu tư này họ sẽ giảm thiểu được chi phí nghiên cứu.

Quan niệm về an toàn cho trị liệu TBG của các nước đang phát triển thường đơn giản và liệu pháp TBG được coi như tế bào máu, dịch tuỷ, hoặc tạng phủ có thể được truyền ghép từ người mạnh khỏe cho người bệnh. Truyền TBG có thể thực hiện qua dịch vụ y tế (medical service) ở các bệnh viện, và qua cách làm này họ đã tránh né được một số rào cản pháp lý. Phương pháp ghép TBG tự thân thông dụng ở những nước đang phát triển đã tạo ra công nghệ du lịch y tế hàng nhiều triệu USD. Nhiều bệnh viện và trung tâm y tế đầu tư vào các tiện nghi hạ tầng cơ sở và có khả năng thu hút bệnh nhân từ cả những nước phát triển. Vì phần lớn không có những nghiên cứu khoa học ở các trung tâm này, nên thường có nhiều tranh cãi về kết quả trị liệu; các tổ chức quốc tế như ISSCR (International Society for Stem Cell Research) là nguồn thông tin hữu ích để chúng ta đối chiếu.

Trái lại, Mỹ và các nước phát triển có một định nghĩa rất chặt chẽ về TBG và xếp vào danh mục “Dược phẩm” (Drug). Nhìn chung ở các nước này, ứng dụng trị liệu dùng TBG còn nhiều giới hạn; TBG cuống rốn và tuỷ xương từ nhiều năm nay vẫn là nguồn TBG chính cho các trị liệu ghép đồng dạng hay dị dạng. Trong các TBG trưởng thành, TBG trung mô (MSC) có rất nhiều tiềm năng, an toàn trong những thử nghiệm lâm sàng và một số được cấp phép sản xuất ứng dụng trên thị trường. Tiêu biểu là Prochymal của Osiris Therapeutics Inc., Mỹ. Đây là sản phẩm TBG đầu tiên trên thế giới được Cơ quan y tế quốc gia Canada và New Zealand cấp giấy phép dùng cho biến chứng trong trường hợp ghép tạng phủ (thường được gọi là GVHD), do khả năng ức chế miễn dịch, chống viêm. Các thử nghiệm cho khả năng tái tạo của Prochymal để chữa các bệnh như tim mạch, nghẽn hô hấp mạn tính (COPD), chưa đạt kết quả mong muốn. Prochymal đã được

Osiris chuyển giao cho hãng Mesoblast năm 2013 với trị giá 100 triệu USD. Một số sản phẩm TBG khác được cấp phép gồm: Hemacoid, LaViv (Mỹ), CartiStem, Cellgram, HeartiCellGram (Hàn Quốc).

Vì TBG được định nghĩa là dược phẩm, nên sản xuất và sử dụng TBG phải tuân thủ theo quy định nghiêm ngặt của Cơ quan y tế và thực phẩm Mỹ (FDA), trước khi có thể thương mại hoá. Theo đó, các TBG cần qua ít nhất 3 giai đoạn thử nghiệm, gồm pha 1 (thử độ an toàn của thuốc trên số ít đối tượng - khoảng dưới 10 người), pha 2 (thử độ an toàn và hiệu năng trên đối tượng vài chục đến vài trăm) và pha 3 (thử nghiệm an toàn và hiệu năng trên số đối tượng bệnh nhân lớn và đa dạng, có thể vài nghìn người). Thời gian của các thử nghiệm này có thể từ 7-10 năm. Trên thực tế, TBG cần được kiểm tra chặt chẽ hơn các dược phẩm có nguồn gốc hoá học vì bản chất sinh học phức tạp của TBG và khả năng sinh tồn lâu dài trong cơ thể (không bị chuyển hoá và đào thải như hoá dược). Chính sự chưa hoàn toàn kiểm soát được bản tính phức tạp của TBG là nguyên nhân của sự thận trọng nêu trên.

Tuy nhiên, đang hình thành một số tổ chức đa quốc gia như International Cell Medicine Society (ICMS) tranh đấu cho một cơ chế pháp lý để có thể ứng dụng TBG cho một số trị liệu cần thiết. Gần đây nhất, tiểu bang Colorado ban hành luật “Cho dùng thuốc thử nghiệm” (Right to Try) đang mở ra một cánh cửa cho việc sử dụng TBG để trị liệu những bệnh nhân mắc các bệnh hiểm nghèo mà các trị liệu khác không hiệu nghiệm. Có thể trong tương lai các luật lệ y tế sẽ kiểm soát TBG theo những nguyên tắc linh động và đa dạng dựa trên đặc tính sinh học của tế bào, thay vì dựa trên mô hình thử nghiệm thuốc như hiện nay không đúng tiêu chuẩn cho TBG và gây sự trì hoãn.

Những giới hạn của TBG

Truyền thông thường “tung hô” về các kết quả “tốt đẹp” của TBG khi TBG được dùng trị liệu cho rất nhiều bệnh lý, từ đơn giản như thẩm mỹ ngoài da cho đến các bệnh hiểm nghèo như ung thư, tiểu đường, nghẽn hô hấp, thần kinh... (có khoảng 70 loại bệnh có thể được trị bằng TBG). Song các thông tin này cũng mang lại nhiều thắc mắc, vì trên thực tế những ứng dụng TBG thường không được cấp giấy phép, hoặc bị đình chỉ và cấm đoán. Những giới hạn ứng dụng của TBG tùy thuộc vào rất nhiều lý do, trong đó có các lý do chính:

- Thay đổi bản chất sinh học của TBG trong tiến

trình nuôi cấy và biệt hoá ở phòng thí nghiệm. Một số tế bào có thể sinh kháng nguyên kháng lại bệnh nhân, và quan trọng hơn là một số có đột biến gen với tiềm năng gây ung thư.

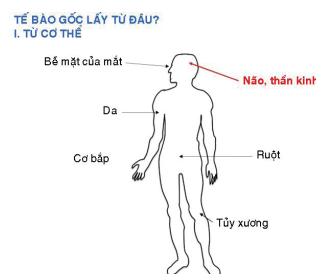
- Về mặt kỹ thuật, quần thể TBG khi được biệt hoá thường không đồng nhất. Trong trường hợp biệt hoá TBG phôi, sự lây nhiễm của TBG phôi có thể tạo ung bướu trong ký chủ.

- Bảo quản khó khăn vì độ bền của TBG hoặc tế bào biệt hoá thường thấp, ngoài ra khả năng lây nhiễm vi, siêu vi cao hơn các sản phẩm hoá hoặc sinh dược.

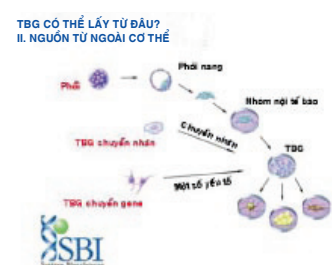
- Về mặt sản xuất TBG, đặc biệt TBG trưởng thành, có tổn phí rất cao và thường giới hạn trong việc tạo số lượng cần thiết cho nhiều loại bệnh.

- Về mặt sử dụng, khác với các loại thuốc, rất khó mang TBG đến đích trị liệu và theo dõi diễn biến, chuyển hoá chất.

Hiện có rất nhiều loại TBG khác nhau, được lấy trực tiếp từ các cơ quan của người. Ở mỗi cơ quan có vùng ổ (nitch) TBG và đó là TBG trưởng thành mang tên tạng phủ như TBG tim, tụy, thần kinh... Hoặc từ phòng thí nghiệm, TBG phôi được lấy từ phôi bào (blastocyte) nuôi cấy trong hỗ trợ sinh sản; với tiến bộ của khoa học, kỹ thuật TBG đã được tạo thành do chuyển nhân (SCNT), hoặc các gen biệt hoá để tạo TBG iPS (hình 2 và 3).



Hình 2: một số nguồn TBG từ người

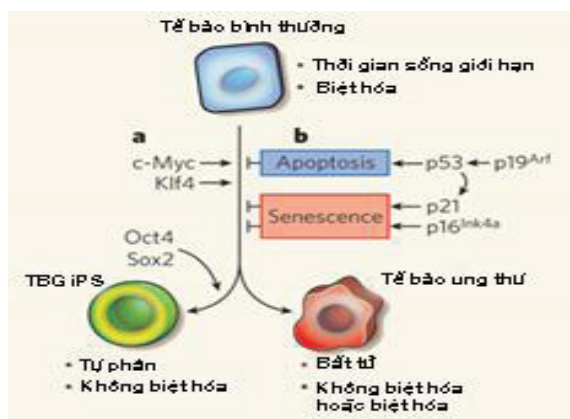


Hình 3: các nguồn TBG từ phòng thí nghiệm

TBG phôi: có tính vạn năng, tạo ra được mọi loại tế bào, nhưng đã có nhiều trở ngại trong việc ứng dụng trị liệu, gồm cả khía cạnh kỹ thuật và đạo đức. Geron là hãng đầu tiên ở Mỹ được phép dùng TBG phôi cho chấn thương cột sống năm 2009, nhưng đã bỏ cuộc 2 năm sau đó vì bản tính phức tạp của tế bào phôi. TBG phôi cũng thường được dùng để nghiên cứu chữa trị những bệnh của não bộ vì TBG thần kinh rất hiếm và khó phân lập, tuy nhiên ứng dụng TBG phôi có tỷ lệ gây ung thư cao (5% khi

được thử nghiệm ở chuột). Đã có trường hợp cậu bé người Israel được tiêm TBG phôi vào não năm 2001 để trị chứng bệnh di truyền, 4 năm sau, khi kiểm tra, các bác sĩ thuộc Trung tâm Y tế Sheba ở Tel Aviv đã phát hiện khối u trong não và trong tủy sống. Tuy nhiên vì tiềm năng lớn lao, TBG phôi hiện được nghiên cứu sâu rộng ở nhiều trung tâm đại học uy tín.

TBG cảm biến iPS: TBG cảm biến iPS (induced pluripotent stem cell) đang mở ra một hướng đi mới cho công nghệ TBG với nhiều kỳ vọng lớn lao. iPS được tạo từ các tế bào bình thường như da của người bệnh qua phương pháp chuyển gen nhằm trị liệu cá thể. Tuy nhiên, chưa thể tiên liệu được mức độ khả thi cho những ứng dụng của iPS vì còn nhiều vấn đề cần khắc phục, đặc biệt về tính an toàn và hiệu năng. iPS được biệt hoá bằng gen, trong đó hai gen cMyc và Klf4 có khả năng gây ung thư cho khoảng 20% số chuột thử nghiệm, ngoài ra các siêu vi dùng chuyển hoá gen cũng có khả năng làm thay đổi bộ gen của tế bào với những chức năng không lường được (hình 4). Một số nghiên cứu nhằm tránh tác động gây ung thư của iPS gồm: dùng protein tái tổ hợp để biệt hoá thay cho các virus hoặc không dùng cMyc, Klf4; iPS có thể được tạo thành bằng gen kháng ung thư FOXH1; iPS biệt hoá thành megakaryocyte (tạo tiểu cầu) không có khả năng gây ung thư vì các tế bào này không có nhân. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, iPS không thực sự có tính toàn năng như TBG phôi, khi so sánh tính methyl hoá bộ gen của iPS cho thấy iPS có khác biệt nhiều hơn so với TBG phôi. iPS hiệu quả hơn khi được tái biệt hoá thành tế bào nguyên thủy, thay vì các dòng tế bào khác. Ngoài ra, tế bào biệt hoá từ iPS có tuổi thọ thấp hơn tế bào bình thường.



Hình 4: quy trình tạo TBG iPS từ tế bào da (2 yếu tố c-Myc và Klf4 là chất tạo dòng tế bào ung thư)

Ngoài trị liệu cá thể, nhóm của Yamanaka kỳ vọng có thể tạo iPS có ứng dụng cho một số lớn bệnh nhân qua chọn lọc dòng tế bào có hệ biểu thị hệ kháng nguyên (HLA) thấp nhất nhằm tránh đào thải miễn dịch. Phương pháp tạo iPS cũng được nghiên cứu thành công tạo các tế bào máu thành tế bào cảm ứng máu (iHSC - induced hematopoietic stem cell), và sẽ mang lại ứng dụng rất quan trọng để đáp ứng nhu cầu thiếu nguồn tiếp liệu máu cho cấp cứu, các bệnh ung thư, thiếu máu do xạ trị và nhiều nguyên do khác. Nhật Bản và nhiều trung tâm nghiên cứu của thế giới đang đầu tư rất lớn (hàng trăm triệu USD) vào các chương trình nghiên cứu iPS với mục tiêu khắc phục những khó khăn và khai thác tiềm năng của iPS để nhanh chóng đưa vào ứng dụng, trị liệu.

TBG tủy xương, TBG cuống rốn: cũng như TBG tủy xương, TBG cuống rốn có độ an toàn cao, việc đánh giá hệ kháng nguyên đơn giản hơn TBG tủy xương, nên là nguồn được ưa chuộng. Tuy nhiên, hiệu năng trị liệu của TBG cuống rốn giới hạn vì tính biệt hoá không cao, những bệnh di truyền của người cho chưa biểu hiện nên thường không được biết.

TBG trưởng thành: đã có nhiều kỳ vọng cho ứng dụng vì có độ an toàn hơn TBG phôi và đã có một số tiến bộ đáng kể. Biệt hoá TBG tim đã có được những thử nghiệm lâm sàng an toàn, hiệu năng cao cho việc hồi phục bệnh nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, còn rất nhiều trở ngại đối với TBG tụy cho bệnh đái tháo đường và TBG thần kinh cho các bệnh về tổn thương não bộ hoặc mất trí nhớ ở tuổi già. Phần lớn các TBG này khi biệt hoá không tạo được tập thể tế bào thuần chủng và có tính ổn định cao để dùng trị liệu như tiêu chuẩn của dược phẩm.

Các loại TBG khác như TBG mô mỡ (ADSC-adipocyte stem cell), TBG trung mô tỏ ra ít khuyết điểm hơn và đang được nghiên cứu ứng dụng rộng rãi (xem phần dưới). TBG ung thư (được xem là tế bào cốt lõi gây các bệnh ung thư và di căn, có tính kháng thuốc cao) hiện đang được nghiên cứu chuyên sâu để hiểu biết về ung thư và tìm kiếm các phương pháp trị liệu mới.

Tìm một hướng đi cho Việt Nam

Với tiềm năng ứng dụng lớn lao của TBG cho ngành y tế và công nghệ dược phẩm, các nước trên thế giới đã nhanh chóng lập những chiến lược mũi nhọn cho việc nghiên cứu và triển khai TBG. Ở Mỹ, tuy chính phủ liên bang còn những ràng buộc về luật lệ, nhưng đã dành cho các tiểu bang nhiều tự do triển khai TBG. Nhật Bản là nước thường mua

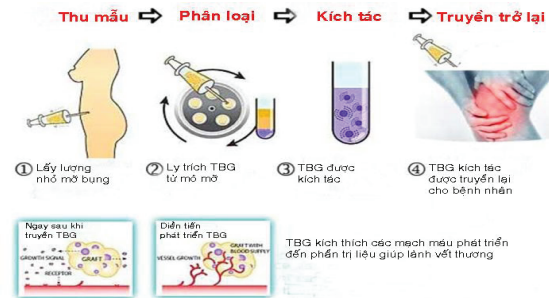
lại bản quyền hoặc liên kết đầu tư với Mỹ và châu Âu để phát triển các kết quả nghiên cứu thành sản phẩm thương mại, nhưng họ đã hoàn toàn thay đổi chiến lược cho TBG, khi Yamanaka tạo thành công TBG iPS. Chính phủ Nhật Bản đã đầu tư gần nửa tỷ USD xây dựng Trung tâm Nghiên cứu iPS nhằm thúc đẩy nhanh công nghệ này tới ứng dụng. Các nước Hàn Quốc, Trung Quốc cũng không bỏ lỡ cuộc đua nhiều lợi ích này.

Những diễn tiến sôi nổi về phát triển TBG đang tạo cho cộng đồng TBG Việt Nam nhiều cơ hội và những thử thách. Cho đến nay, hầu hết các dòng TBG không được sử dụng trị liệu mà chỉ được dùng rất giới hạn trong các thử nghiệm lâm sàng, đặc biệt là TBG phôi, TBG thuộc loại chuyển nhân (SCNT) hoặc chuyển gen (iPS). Các dòng TBG trưởng thành biệt hoá ở môi trường thí nghiệm cũng bị rất nhiều hạn chế. Tuy nhiên, từ một số sản phẩm TBG được cấp phép và trị liệu thành công gần đây, đã mang lại những cơ hội mới cho việc phát triển công nghệ TBG ở nhiều nơi. Ở Việt Nam, trong thời gian 2-3 năm qua, một số cơ sở nghiên cứu TBG đã thăm dò và từng bước triển khai các ứng dụng TBG cho trị liệu dựa theo công nghệ mới. Phòng thí nghiệm TBG thuộc Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh) đang tạo được một số kỹ thuật tiêu chuẩn như tạo dòng TBG trung mô, TBG mô mỡ cho các ứng dụng trị liệu và TBG ung thư cho nghiên cứu chuyên sâu. Ngoài ra, cũng đã có khuynh hướng các chuyên gia TBG trở về từ nước ngoài như TS Nguyễn Văn Thuận từ Hàn Quốc (hiện làm việc tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản - IVF, Đại học Tân Tạo). Từ lâu, ứng dụng TBG máu cuống rốn đã được triển khai rất sớm (vào những năm 90) tại nhiều cơ sở như Trung tâm huyết học, viện bỏng, viện nhi, bệnh viện nhãn khoa và quân y. Gần đây, song song với nghiên cứu và chuyển giao công nghệ, một số công ty TBG đã hình thành như Mekophar, GeneWorld, FBM (TP Hồ Chí Minh); Công ty Công nghệ sinh học Trí Phước (Hà Nội). Việc các nhóm chuyên gia TBG ở TP Hồ Chí Minh gần đây định kỳ tổ chức các buổi thảo luận về TBG là một sinh hoạt khoa học có ý nghĩa và cần được khuyến khích mở rộng.

Vì nhiều vấn đề của TBG mà khoa học ngày nay chưa được hoàn toàn thông suốt, Việt Nam nên ưu tiên cho các ứng dụng có độ an toàn cao, có tính thực tiễn, tốn phí giới hạn, trong đó có các hướng sau:

Triển khai trị liệu TBG bằng phương pháp tự thân, trực tiếp và không can thiệp: phương pháp này dùng

TBG của bệnh nhân, truyền trực tiếp và không biệt hoá hay nuôi cấy trong phòng thí nghiệm, nên có độ an toàn cao. Phần lớn phương pháp TBG tự thân dùng TBG mô mỡ và những thao tác cơ bản nên chi phí thấp.



Hình 5: các giai đoạn trị liệu dùng TBG mô mỡ



Hình 6: SVF là sản phẩm TBG (phần chính là TBG trung mô - MSC) và tạp chất lấy từ mô mỡ bệnh nhân

Hình 5 và 6 mô tả các bước kỹ thuật thu nhận TBG từ mô mỡ dùng cho trị liệu. Tuy đơn giản, nhưng ứng dụng TBG mô mỡ đòi hỏi các phương pháp xử lý linh động và thận trọng. Theo đó, mỡ cần được loại bỏ hoàn toàn để tránh gây nghẽn mạch máu, hoặc nghẽn phổi do số lượng lớn TBG được truyền. Tuỳ trường hợp có thể dùng protein TBG (stem cell extract) thay cho TBG hoặc dùng TBG tăng sinh (stem cell expansion) để đạt kết quả tối ưu. Vì TBG có tính kích thích tăng trưởng mạnh các tế bào, bệnh nhân đang chữa trị ung thư cần được tư vấn đánh giá kỹ lưỡng trước khi thực hiện. Trên thực tế, hiệu năng của TBG mô mỡ thấp và tác dụng chậm, các thuốc cytokines kích thích và tác động vào hệ miễn dịch, chống viêm có thể giúp gia tăng hiệu năng của TBG. Ngoài ra, kết hợp với phương pháp chữa trị khác, kể cả Đông y, cũng được một số nơi ứng dụng và đạt hiệu quả trị liệu cao hơn. Hiện nay, phương pháp tự thân được dùng điều trị cho một số bệnh gồm khớp gối, nghẽn phổi mạn tính (COPD), viêm ruột, thoái hoá thần kinh.

Qua quan sát và đánh giá, chúng tôi nhận thấy phương pháp dùng TBG tự thân an toàn và đã có những kết quả khả quan giúp giảm thiểu bệnh hoặc có trường hợp lành bệnh. Vì chưa có tiêu chuẩn (như FDA) cho các trị liệu dùng TBG hiện nay, các kết quả sẽ thay đổi tùy theo phương pháp và kinh nghiệm thực hành của nhóm trị liệu. Cho nên trong kế hoạch thực hiện, việc hợp tác với những trung tâm có tiêu chuẩn khoa học cao và thành tích tốt là yếu tố rất quan trọng và cần thiết.

Ứng dụng TBG sàng lọc dược liệu (Drug Screening): ứng dụng TBG thử nghiệm tiền lâm sàng đang là một cơ hội mới cho kinh doanh. Thử nghiệm thuốc chiếm gần 70% chi tiêu nghiên cứu thuốc ở các công ty dược lớn. Ở Việt Nam, thử nghiệm độc tính và hiệu năng thuốc dùng TBG là một thị trường còn bỏ ngỏ và có tiềm năng lớn cho khoa học và kinh tế. Các dòng TBG phôi và iPS là nguồn quan trọng để chúng ta thực hiện các chương trình đánh giá tìm kiếm dược phẩm từ các nguồn trong nước hay làm dịch vụ từ các công ty đa quốc gia. Với nguồn dược thảo rất phong phú ở Việt Nam, TBG đang tạo một cơ hội để chúng ta đánh giá và tìm kiếm nhiều hoạt chất trị liệu giá trị. Trong đó, chúng ta cần có khả năng: nuôi cấy và duy trì một số lượng lớn TBG bằng cách khai triển công nghệ sản xuất các protein tăng sinh để giảm chi phí, vì các protein này có tổn phí rất cao theo giá ngoại nhập; tìm kiếm dược thảo có tác dụng tăng sinh TBG sẽ là một khám phá có giá trị lớn về trị liệu cũng như kinh tế; thiết lập hệ thống tự động có khả năng dò tìm và đánh giá tác dụng một số lượng lớn dược thảo hoặc hoá chất trên TBG. Tỷ lệ tìm được thuốc có tác dụng thường là rất thấp nên cần có hệ thống tự động để sàng lọc hàng ngàn dược chất và mẫu phẩm trong các thử nghiệm. Qua kinh nghiệm làm việc ở một số trung tâm nghiên cứu trong nước, chúng tôi nhận thấy điều này hoàn toàn khả thi, nếu chúng ta kết hợp các nhóm chuyên ngành về kỹ thuật cơ khí, tự động để cùng thực hiện.

Tạo tạng phủ (Tissue Engineering): năm 2012, TS Hiro Nakauchi của Đại học Tokyo đã công bố thành tựu tạo được quả tim người từ việc dùng TBG người được biệt hoá thành tim trong heo, mở ra một bước tiến đến việc sản xuất tim người và nhiều tạng phủ khác. Trước đó, việc tạo quả tim từ TBG có khả năng co bóp trên giá thể cũng là bước đột phá cho công nghệ TBG tạo tạng phủ. Công nghệ này đang được phát triển rất nhanh nhằm tạo được các cơ quan tạng phủ của người từ da, võng mạc, van tim, xương, sụn, bộ phận hô hấp, thần kinh... Các sản phẩm này sẽ là một lực lượng kinh tế quan trọng dựa trên công nghệ

TBG và đang được đầu tư mạnh mẽ vì có giá trị cao cho phương pháp y học tái tạo của thế giới trong thế kỷ XXI.

Về kỹ thuật, có những mức độ khác nhau tùy loại TBG và tạng phủ được tái tạo. Công nghệ tái tạo tạng phủ thường cần phối hợp của nhiều vật liệu và kỹ thuật khác nhau, gồm khoa học vật liệu giá thể, thiết kế mô hình, công nghệ gen và tế bào... Trên thực tế, những sản phẩm đơn thuần như da, võng mạc thuộc kỹ thuật 2D, dễ thành công hơn và có khả năng ứng dụng cao. Các sản phẩm này được tạo ra qua việc biệt hoá TBG và cấy mô trên giá thể hai chiều. Trong điều kiện này, các tế bào tăng trưởng và tác động với nhau tạo thành sản phẩm mỏng như da và võng mạc. Trong trường hợp như tim, thận, răng, sự phát triển và kết hợp của tế bào phức tạp và tế nhị hơn. Ngoài giá thể ba chiều (3D), còn cần những yếu tố cytokine chuyên biệt để biệt hoá và những xúc tác hướng dẫn tế bào (chemotaxin) di động trên giá thể tạo cấu trúc 3D cho tạng phủ. Gần đây, công nghệ in 3D đã giúp tạo được một số cơ quan như gan và thận. Một trở ngại lớn cho việc tạo tạng phủ trong phòng thí nghiệm là nguồn cung cấp máu để các tạng phủ có đủ oxygen và chất dinh dưỡng phát triển. Vì giới hạn kỹ thuật và chi phí, công nghệ 2D được coi là thích hợp với nhu cầu khai triển TBG trong mục tiêu tạo sản phẩm sinh học ở Việt Nam.

Tìm kiếm TBG mới: về bản chất, quần thể TBG trong chúng ta chính là những dược liệu rất phong phú và đa dạng có thể được ví như một rừng dược thảo. Những kỹ thuật kiểm định và đánh giá các nguồn TBG đó có thể giúp chúng ta khám phá ra những dòng TBG quý hiếm với chức năng trị liệu chuyên biệt. Các nhà nghiên cứu hiện luôn nỗ lực tìm kiếm những dòng TBG có tính an toàn và hữu hiệu hơn các dòng hiện tại. Từ cuống rốn, ngoài “TBG máu”, một số dòng TBG mới đã được tìm ra có ứng dụng đa năng như “TBG của màng cuống rốn” trị bỏng bởi TS Phan Toàn Thắng (Đại học Singapore, 2005); gần đây một loại TBG cuống rốn toàn năng được khám phá có thể được biệt hoá thành tế bào tạng có khả năng trị bệnh tiểu đường (2012). Từ tuỷ xương, một loại TBG mới, đa năng được gọi là “MultiStem” (Athersis Inc.), có khả năng nhân bản vô hạn và không bị hệ miễn dịch đào thải. Một khám phá khác tìm ra “TBG rất nhỏ với đặc tính giống TBG phôi” (very small like ES cell) là một dòng TBG có tiềm năng tạo nhiều loại tế bào trị liệu như TBG phôi. Mỗi dòng TBG mới này đều có bản quyền sở hữu trí tuệ và được các nhà kinh doanh lập hãng, nghiên cứu để mang lại những ứng dụng thiết thực. Tùy theo chức

năng các dòng TBG, trị giá của hãg có thể là hàng chục hoặc hàng trăm triệu USD.

Kết luận

Những tiến bộ nhanh chóng và sinh hoạt khoa học sôi nổi của nghiên cứu TBG trên thế giới hiện nay đang tạo cho Việt Nam những cơ hội phát triển công nghệ TBG và đồng thời cũng đặt ra những thử thách trong chọn lựa một hướng đi có tính khai phá, tiêu chuẩn và bền vững. Với kiến thức và kỹ thuật hiện đại, chúng ta có thể tham dự vào dòng tiến triển của thế giới qua những hợp tác để mang lại những ứng dụng quan trọng và thiết thực của TBG cho việc phục vụ y tế Việt Nam. Trên bình diện vĩ mô, để phát triển thành công nhiều sản phẩm kinh tế và chất lượng của công nghệ TBG, sự liên kết đa ngành và hợp tác chặt chẽ giữa các trung tâm nghiên cứu, kỹ nghệ trong nước rất cần được kế hoạch hoá và triển khai.

Nhìn xa hơn, ngoài cơ hội về ứng dụng và kinh tế mà những tiến bộ của TBG mang lại, theo ý kiến của chúng tôi, cơ hội về nghiên cứu sáng tạo cũng rất cần được lưu tâm và cổ vũ, đặc biệt là cho thế hệ các nhà khoa học trẻ. Nhiều khám phá quan trọng của thế giới đã hình thành từ tư duy sáng tạo của cá nhân. Về công nghệ sinh học, phương pháp nhân bản gen đã khai sinh kỷ nguyên Biotech do Herbert Boyer, UCSF, 1972; PCR của Kary Mullis, 1983; TBG iPS của Shinya Yamanaka, Kyoto, 2006. Những người này đã thành công từ tư duy sáng tạo, chứ không phải từ những máy móc hiện đại hay những tài khoản nghiên cứu lớn. Có khi họ đã làm việc trong điều kiện rất khó khăn và đi ngược dư luận, nhưng họ đã tự lần mò tìm ra những giải đáp mang tính cách mạng kỹ thuật cho thế giới. Ở nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới, những kết quả mới đang được thực hiện hàng ngày từ sự sáng tạo. Hiện nay, ở một số nơi trong nước, các phòng thí nghiệm không thiếu những thiết bị hiện đại, nhưng chúng ta thường không đặt vấn đề tư duy sáng tạo một cách đúng mức. Mong rằng ngoài những kế hoạch đầu tư ứng dụng trị liệu và kinh doanh sản xuất dựa trên công nghệ TBG, chúng ta sẽ đề cao và chú tâm cho nghiên cứu sáng tạo với mục tiêu đạt những tiến bộ đột phá cho công nghệ TBG ở Việt Nam ✍

Tài liệu tham khảo

1. Chris Mason, David A. Brindley, Emily J Culme-Seymour & Natasha L Davie Cell therapy industry: billion dollar global business

with unlimited potential. Regenerative Medicine, May 2011, Vol. 6, No. 3, Pages 265-272.

2. http://www.researchandmarkets.com/research/3fkh92/stem_cell_therapy.

3. Okano H., Yamanaka S., iPS cell technologies: significance and applications to CNS regeneration and disease. Mol Brain. 2014 Mar 31;7:22.

4. Riddell J1, Gazit R1, Garrison BS1, Guo G2, Saadatpour A3, Mandal PK1, Ebina W1, Volchkov P1, Yuan GC3, Orkin SH4, Rossi DJ5. Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. Cell. 2014 Apr 24;157(3):549-64.

5. Mavroudi M., Zarogoulidis P., Porpodis K., Kioumis I., Lampaki S., Yarmus L., Malecki R., Zarogoulidis K., Malecki M., Stem cells' guided gene therapy of cancer: New frontier in personalized and targeted therapy. J Cancer Res Ther (Manch). 2014;2(1):22-33.

6. Hong Ma, Robert Morey, Ryan C. O'Neil, Yupeng He, Brittany Daughtry, Matthew D. Schultz, Manoj Hariharan, Joseph R. Nery, Rosa Castanon, Karen Sabatini, Rathi D. Thiagarajan, Masahito Tachibana, Eunju Kang, Rebecca Tippner-Hedger, Riffat Ahmed, Nuria Marti Gutierrez, Crystal Van Dyken, Alim Polat, Atsushi Sugawara, Michelle Sparman, Sumita Gokhale, Paula Amato, Don P. Wolf, Joseph R. Ecker, Louise C. Laurent et al. Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms. Nature (2014) doi:10.1038/nature13551.

7. <http://www.isscr.org/visitor-types/public/stem-cell-faq>.

8. Chan T.M., Harn H.J., Lin H.P., Chiu S.C., Lin P.C., Wang H.I., Ho L.I., Chuu C.P., Chiou T.W., Hsieh A.C., Chen Y.W., Ho W.Y., Lin S.Z., The Use of ADSCs as a Treatment for Chronic Stroke. Cell Transplant. 2014;23(4):541-7.

9. Pham P.V., Vu N.B., Pham V.M., Truong N.H., Pham T.L., Dang L.T., Nguyen T.T., Bui A.N., Phan N.K., Good manufacturing practice-compliant isolation and culture of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. J Transl Med. 2014 Feb 24;12:56.

10. Kurzweil R., Grossman T., Fantastic voyage: live long enough to live forever. The science behind radical life extension questions and answers. Stud Health Technol Inform. 2009;149:187-94.

11. Matsunari H.1., Nagashima H., Watanabe M., Umeyama K., Nakano K., Nagaya M., Kobayashi T., Yamaguchi T., Sumazaki R., Herzenberg L.A., Nakauchi H., Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4557-62.

12. Sekino Y., Sato K., Kanda Y., Ishida S., Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. Developing and standardizing experimental protocols using human iPS-derived cells to predict adverse drug reactions in pre-clinical safety studies. Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. (Japanese) 2013;(131):25-34.

13. <http://www.nature.com/news/stem-cells-taking-a-stand-against-pseudoscience-1.15408>.

14. <http://www.stemcellpioneers.com/showthread.php?8124-Neuralstem-to-use-Colorado-s-Right-to-Try-Law-to-Treat-ALS-patients>.