

Trị liệu tế bào gốc:

NHỮNG DIỄN TIẾN VÀ NHẬN ĐỊNH

TS Nguyễn Đức Thái

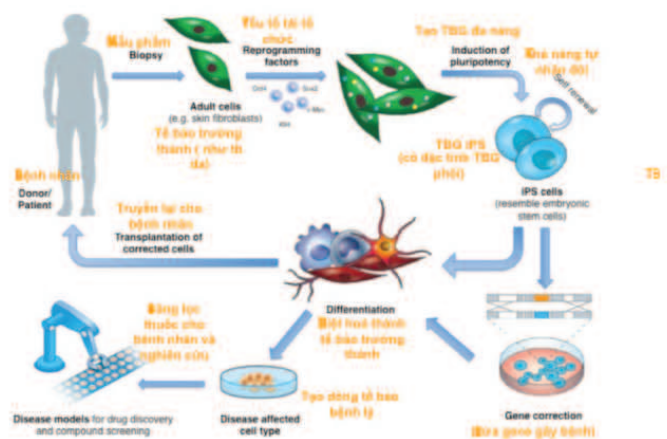
Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc

Tế bào gốc (TBG) hiện là công nghệ y học tiên tiến nhất, song cũng đang gây nên những tranh luận và chia rẽ sâu rộng trong ứng dụng trị liệu. Bài báo phân tích về các xu hướng phát triển của trị liệu TBG, từ đó đề xuất định hướng phát triển nghiên cứu và ứng dụng TBG ở Việt Nam.

Xu thế phát triển của trị liệu TBG

TBG là mầm của sự sống và là một tập thể đa dạng hiện diện ngay từ khi phôi được hình thành (gồm TBG phôi, TBG thai nhi), trong tiến trình sinh sản (TBG cuống rốn) và ở mọi cơ quan khi trưởng thành (TBG tuỷ, răng, da, tim, tụy, thần kinh...). Giá trị trị liệu của TBG dựa vào tính biệt hoá nhiều hay ít của các loại tế bào. Theo đó, TBG toàn năng và đa năng lấy từ các tế bào đầu tiên của phôi và có thể biệt hoá thành tất cả trên 200 loại tế bào của cơ thể; TBG đơn năng lấy từ các cơ quan chỉ có thể biệt hoá thành loại tế bào của cơ quan đó. Tuy nhiên, với kỹ thuật hiện đại, các TBG đơn năng cũng có thể được biệt hoá thành rất nhiều loại tế bào khác; chẳng hạn, TBG trung mô (TBG-TM) ngoài khả năng biệt hoá thành tế bào sụn, xương, cũng có thể được biệt hoá thành tế bào thần kinh, tim.

Gần đây, nghiên cứu TBG đã có bước tiến đột phá khi chuyển thành công các gene đặc hiệu (Oct4, Sox2, cMyc và Klf4) vào tế bào da để biệt hoá thành TBG toàn năng hay đa năng (iPS) trong phòng thí nghiệm trong thời gian ngắn (4 tuần), có tiềm năng ứng dụng rất rộng lớn trong y học (hình 1). Thành quả này đã được tặng Giải Nobel y học năm 2012. Tương tự, có thể dùng gene để chuyển đổi tế bào da thành các tế bào có chức năng phức tạp hơn như mạch máu hay thần kinh. Ước tính sẽ có thêm nhiều loại TBG được khám phá, chẳng hạn như TBG rất nhỏ giống tế bào phôi hay tế bào biệt hoá vạn năng được tìm thấy từ nhũ mô. Đặc điểm của các tế bào này là có tính toàn năng như TBG phôi, nhưng không tăng sinh vô hạn giúp giảm thiểu khả năng gây ung thư.



Hình 1: iPS có thể được tạo từ tế bào da của người bệnh để nghiên cứu bệnh lý và tìm thuốc mới cho điều trị

Công nghệ chuyển gene vào các TBG cũng đang tạo ra các dòng TBG mới với tiềm năng trị liệu cao và chuyên biệt. Trong đó có TBG chuyển gene thụ thể tế bào T (CAR-T) dùng trị bệnh ung thư, gene ANP trị nhồi máu cơ tim. Đặc biệt, với kỹ thuật can thiệp vào bộ gene CRISPR, các dòng TBG của nhiều loại bệnh liên quan đến di truyền, ung thư, tự nhiễm sẽ được tạo ra để dùng cho nghiên cứu và trị liệu. Hiện nay một số dòng TBG thuộc các bệnh di truyền do đơn gene như bệnh hồng cầu thalassemia do Hgb, thoái hoá cơ bắp do dystrophin, miễn nhiễm SCID do gene ADA đột biến... đang được nghiên cứu. Dự đoán có gần 100 loại bệnh từ thẩm mỹ, biến dưỡng, tự nhiễm và ung thư có thể được trị liệu dùng TBG. Trong xu hướng phát triển mạnh mẽ này, ứng

dùng trị liệu TBG đang được tạm chia thành 2 luồng “chính thống” và “không chính thống”.

Trị liệu dùng TBG “chính thống”

Hiện có hai cơ quan quốc tế chế tài các luật về TBG gồm Cơ quan thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) và Cơ quan y tế châu Âu (EMA). FDA và EMA còn quản lý tất cả các sản phẩm làm từ TBG hay tạng phủ người (HCT/PS).

Dù có rất nhiều tiềm năng ứng dụng, nhưng theo định nghĩa của FDA/EMA, các TBG được xếp vào tiêu chuẩn “dược phẩm”, cho nên mọi ứng dụng của TBG cần phải qua những nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng nghiêm ngặt. Việc nghiên cứu, ứng dụng TBG phức tạp và tốn kém hơn rất nhiều so với thuốc hoá dược, do những nguyên nhân chính sau:

- TBG rất khó kiểm soát, điều chỉnh liều lượng như các hoá chất, hay hợp chất sinh học như protein, kháng thể đơn dòng, gene trị liệu. Đặc biệt là trong khi thuốc, protein, gene sẽ bị đào thải, TBG có thể tồn tại trong cơ thể rất lâu và tham gia vào các hệ thống sinh học của cơ thể. Điều này có thể gây hiệu ứng bất lợi như phản ứng viêm mạn tính, đào thải hoặc có thể là ung thư trong một số trường hợp dùng TBG phôi. Kể cả iPS dù được coi là công nghệ đột phá của TBG hiện nay, vẫn có rất nhiều trở ngại cần được khắc phục.

- Trên lý thuyết, TBG có thể biệt hoá thành các tế bào chức năng dùng trong trị liệu của công nghệ tái tạo. Nhưng trong thực tế, đây là tiến trình phức tạp và rất tốn kém vì thường cần một số lượng tế bào khá lớn (vài chục hay trăm triệu) cho các lần trị liệu. Trong rất nhiều trường hợp, với số lượng lớn như vậy, tế bào biệt hoá không hoàn toàn, tạo thành quần thể tế bào không đồng dạng, đồng chức năng. Ngoài ra, TBG có thể còn lẫn lộn trong hỗn hợp tế bào biệt hoá, tạo ra những hệ quả khó lường, đặc biệt là trong trường hợp dùng TBG phôi.

- Dù các kết quả ly trích và biệt hoá TBG thành công, việc bảo quản, di chuyển, xử lý cho trị liệu còn cần được bảo đảm độ an toàn không lây nhiễm, chức năng tế bào không bị thay đổi, đòi hỏi những kỹ năng chuyên môn cao và tuân thủ các tiêu chuẩn của FDA hoặc EMA. Cho tới nay, đã có trên 5.000 thử nghiệm lâm sàng TBG trên thế giới, và phần lớn (trên 80%) những thử nghiệm này còn ở giai đoạn đầu (pha I và II).

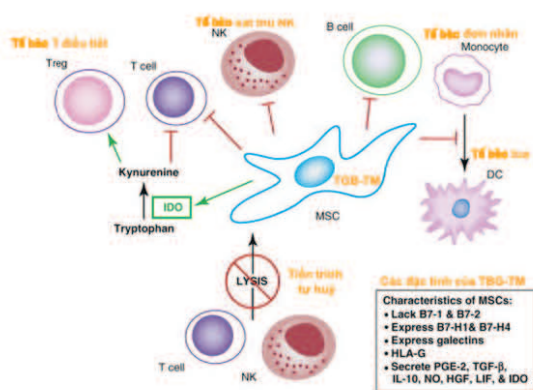
Bảng 1: danh sách 8 dòng TBG đạt tiêu chuẩn “dược phẩm” và được cấp phép trị liệu tại Hàn Quốc, Mỹ, Niudilân, châu Âu

Năm/Cơ quan	Tên thuốc	Quốc gia	Tên các bệnh	Loại TBG
2012 Health Canada New Zealand	Prochymal Oxiris	Columbia, MA, USA	Graft vs host disease in children who are refractory to steroid therapy post-BMT	Allogeneic mesenchymal stem cells from donor bone marrow
2012 Korean approval	Curisstem Medipost	Gyeonggi-do, South Korea	Traumatic and degenerative osteoarthritis	Allogeneic mesenchymal stem cells from donor umbilical cord blood
2012 Korean approval	Cupisstem Anterogen	Seoul, South Korea	Anal fistula in Crohn's disease	Autologous fat-derived “stem cells”
2011 US FDA approval	Hemacord	New York, NY, USA	Disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloblastic treatment	Allogeneic hematopoietic progenitor cell from cord blood
2012 US FDA approval	HPC, Cord Blood Cinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	Aurora, CO, USA	Disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloblastic treatment	Allogeneic hematopoietic progenitor cell from cord blood
2012 US FDA approval	Hematopoietic Progenitor Cell Ducord, HPC Cord Blood, Duke University School of Medicine	Durham, NC, USA	Disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloblastic treatment	Allogeneic hematopoietic progenitor cell from cord blood
2013 US FDA approval	HPC, Cord Blood BLA 125432 LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	Gainesville, FL, USA	Disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloblastic treatment	Allogeneic hematopoietic progenitor cell from cord blood
2013 US FDA approval	ALLOCORD SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	St Louis, MO, USA	Disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloblastic treatment	Allogeneic hematopoietic progenitor cell from cord blood
2015 EU EMA approval	Holoclar Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Parma, Italy	Cornel diseases	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells

Trị liệu dùng TBG “không chính thống”

Xin xác định “không chính thống” không có nghĩa là bất hợp pháp, mà chỉ là những ứng dụng TBG ở ngoài luồng giám sát và chứng nhận của FDA và EMA. Trên thực tế, việc sử dụng TBG trong trị liệu đã có từ rất lâu trước khi có công nghệ TBG phôi, mô mỡ hay iPS ra đời. Tuy nhiên, các ứng dụng chỉ giới hạn trong việc truyền TBG tuỷ sống, hoặc gián tiếp như máu hay máu cuống rốn. Các ứng dụng TBG này được coi là những “dịch vụ y tế” ở các bệnh viện và được phép thực hiện vì tuân theo quy định của FDA và nhiều cơ quan y tế thế giới cho phép đó là “thao tác tối thiểu và không làm thay đổi cấu trúc tế bào”.

Với đà phát triển nhanh, trong thời gian gần đây TBG dùng để trị liệu được chọn từ các nguồn khác nhau như mô mỡ, dây rốn, tủy, máu ngoại vi... thuộc dòng TBG-TM. Các nghiên cứu về TBG-TM gia tăng mạnh và có số lượng công bố nhiều nhất so với các loại TBG khác. Đặc điểm sinh học chính có thể tóm lược cho TBG-TM là: đa chức năng, an toàn, không tạo ung bướu và biểu hiện HLA rất thấp nên thường không gây phản ứng miễn dịch; tính kháng viêm rất mạnh (có khả năng ức chế các tế bào miễn dịch chủ yếu như tế bào T, B, tế bào tua, đại thực bào và tế bào sát thủ NK - hình 2); tính tăng trưởng tế bào, chống chu trình chết, chống lão hoá và nhiễm trùng. Như vậy, về bản chất, TBG-TM có những đặc tính trị liệu của một loại thuốc hơn là tế bào tái tạo. Vì đặc tính dược liệu này, TBG-TM đã được chuyên gia đầu ngành Arnold Caplan (Đại học Case Western, Mỹ) gọi là tế bào thuốc (Medicinal Signaling Cell).



Hình 2: tính kháng viêm của TBG-TM

Các phương pháp dùng TBG không chính thống trên đang được thực hiện ở rất nhiều nơi trên thế giới, kể cả Mỹ (ước tính có gần 200 phòng mạch hay cơ sở dùng TBG trị liệu cho bệnh nhân ở nhiều tiểu bang). So với phương pháp truyền thống, đương nhiên các TBG này còn rất nhiều thiếu sót. Gần đây FDA đã xiết chặt hơn các tiêu chí về “thao tác tối thiểu” cho TBG và đã thêm nhiều giới hạn với những trung tâm trị liệu TBG không chính thống. Ngoài FDA, nhiều trung tâm TBG đầu ngành như ISSCR (International Society for Stem Cell Research), ISCT (the International Society for Cell Therapy), NCBI (National Center for Biotechnology Information) thường lên tiếng cảnh báo về độ an toàn và tai nạn của những trị liệu TBG ngoài luồng. Tuy nhiên, tiếng nói đấu tranh cho ứng dụng TBG cũng gia tăng với sự tham gia của các tổ chức uy tín như ARM (Alliance for Regenerative Medicine), AACT (Alliance for the Advanced Cellular Therapy)...

Trên thực tế có khoảng gần 1 triệu người Mỹ chọn trị liệu bằng TBG qua những chương trình du lịch y tế tới các nước Nam Mỹ như Mêhicô, Chilê, hay châu Á như Ấn Độ, Trung Quốc, Singapore, Malaysia, Thái Lan, Philippin. Ở nhiều quốc gia, du lịch y tế dùng TBG đang là một ngành kinh doanh có doanh thu hàng tỷ USD. Và nó càng trở nên hấp dẫn khi ngày càng có nhiều những nhân chứng xác thực về hiệu quả trị liệu như phép màu của TBG đối với những căn bệnh nan y. Một chi tiết đặc biệt cần được lưu ý là, đã có rất nhiều công nghệ y sinh tiên tiến được ứng dụng trong các thập niên vừa qua như kháng thể đơn dòng; trị liệu gene; vaccin trị ung thư; tế bào miễn dịch như tế bào tua, tế bào T, NK... nhưng chưa

có công nghệ nào được dùng trị liệu ngoài luồng phổ biến và nhiều nơi như TBG. Công bằng mà nói thì tất cả mọi loại thuốc và trị liệu đều có thể gây phản ứng phụ từ không nguy hiểm cho đến nguy hiểm. Trị liệu TBG tự thân thường được quảng bá là an toàn, do đó có thể tạo niềm tin là dùng trị liệu TBG nếu không khỏi bệnh thì cũng chẳng có phản ứng bất lợi nào đối với bệnh nhân. Đây là quan điểm sai lầm. Như trên đã phân tích, tự bản chất TBG rất phức tạp nên bất cứ một thao tác nào cũng có thể gây phản ứng với cơ thể và mang lại hậu quả khó lường. Tuy nhiên, với những gì đang diễn ra, chúng ta cần thẩm định TBG theo nhận định thực tiễn, và công bằng hơn là theo những phê phán kinh điển, thấp ngà để từ đó xây dựng nên những ứng dụng TBG an toàn, đem lại lợi ích thiết thực cho nhu cầu sức khỏe của đại chúng.

Việt Nam cần làm gì?

TBG là khoa học của thế kỷ và của tương lai. Việt Nam có thể dựa vào công nghệ TBG làm mũi nhọn nâng khoa học trong nước lên cao hơn trên trường quốc tế. Chiều hướng này đang được thực hiện ở một số cơ sở y tế và chương trình nghiên cứu ở trong nước như Bệnh viện Huyết học và Truyền máu TP Hồ Chí Minh, Bệnh viện Vạn Hạnh (TP Hồ Chí Minh), Trung tâm Vinmec (Hà Nội), Phòng thí nghiệm nghiên cứu và ứng dụng TBG (Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh)... Trong vòng hai năm gần đây, các bệnh viện và trung tâm khoa học lớn ở Việt Nam đều có hoặc đang xây dựng đơn vị TBG cho nghiên cứu và trị liệu. Mặc dù vậy, đánh giá chung cho thấy, số chuyên gia công nghệ TBG của Việt Nam rất thiếu so với nhu cầu, và các hoạt động nghiên cứu còn ở mức độ nhỏ lẻ. Nhìn về tương lai, Việt Nam cần quan tâm tới một số vấn đề sau:

1) TBG là một khoa học đa ngành nên cần một trung tâm đa khoa để có thể khai triển hữu hiệu và toàn diện công nghệ TBG. Trung tâm này cần có các nhóm giải trình tự gene/genome, phân tích protein/proteomic để xác định chức năng gene; nhóm sinh tin học để hiểu sâu rộng các thông tin về gene và tác động trên tế bào; nhóm miễn dịch học để thiết kế an toàn và đánh giá hiệu năng của TBG; nhóm vật liệu sinh học để tạo sản phẩm ứng dụng cho TBG; nhóm sinh lý động vật cho đánh giá chức năng TBG trên động vật. Nếu điều kiện chưa cho phép, kế hoạch mở rộng liên kết với nhiều trung tâm trong và ngoài nước là rất cần thiết. Nói chung, mục tiêu cuối cùng là chúng ta có khả năng phân loại các dòng TBG qua cấu trúc genome, giải thích chức năng của TBG bằng cơ chế phân tử, vì đó là

giải đáp chính xác và quan trọng cần có cho nghiên cứu TBG hiện đại.

2) Cần tổ chức và xây dựng công nghệ TBG thành một bộ phận thiết yếu của ngành y vì các bác sĩ và chuyên gia y tế chính là những người trực tiếp sử dụng TBG trên bệnh nhân và họ cũng chịu trách nhiệm trong công tác tổ chức, giải quyết hậu quả. Theo nghĩa này, chương trình chuyên ngành Translational medicine, với chức năng ứng dụng các kết quả nghiên cứu TBG ở các phòng thí nghiệm cho người bệnh của các trung tâm y tế là thiết yếu. Ở nhiều trường y khoa trên thế giới, ngoài những nghiên cứu cơ bản, đều có ngành Translational medicine để thực hiện mục đích này.

3) Tận dụng ưu thế bệnh lý, môi trường ở Việt Nam để tạo các dòng iPS sử dụng trong nghiên cứu và trị liệu. Thực tế chúng ta có thể tạo ngân hàng iPS cho rất nhiều bệnh lý từ các bệnh nhân và dùng đánh giá nguyên nhân gây bệnh, hiệu năng trị liệu hay tính kháng thuốc để từ đó tìm ra những phương thức trị liệu hữu hiệu và mới mẻ. Chẳng hạn ở Việt Nam đã có rất nhiều bệnh do phơi nhiễm chất độc da cam/dioxin, việc tạo dòng iPS của những bệnh nhân này sẽ giúp thực hiện nhiều nghiên cứu quan trọng, có giá trị kinh tế cao, vì nhiều hãng dược phẩm trên thế giới rất cần các nghiên cứu chuyên sâu để tìm hiểu vai trò của dioxin đối với chức năng và bệnh lý của hệ miễn dịch. Ngoài ra, các vấn đề môi trường ở Việt Nam hiện đang gây một số bệnh có tính kháng thuốc cao, iPS tạo từ những loại bệnh này sẽ có giá trị quan trọng cho nghiên cứu cơ chế và tìm thuốc mới không riêng cho các nhà nghiên cứu trong nước mà còn cho cả những chương trình quốc tế. Nghiên cứu các chủ đề y tế trên người Việt là một trách nhiệm tinh thần và khoa học. Trên thực tế, các chương trình như vậy còn có giá trị chiến lược để tránh các đề tài chung chung mà chúng ta lặp lại và dễ bị đánh giá thấp so với những nước tiên tiến.

4) Cần triển khai TBG chuyển gen trong các nghiên cứu trị liệu mới, tuy nhiên chúng ta sẽ khó đi sâu vào công nghệ này trong sản xuất vì việc tạo dòng, duy trì và sản xuất tốn kém hơn nhiều so với lấy từ bệnh nhân. Thay vào đó, chúng ta đầu tư cải tiến kỹ thuật cho các nguồn TBG đang được ứng dụng như TBG mô mỡ, các nguồn TBG cưỡng rốn, máu để thu hoạch TBG-TM chất lượng, nâng cấp các phương tiện bảo tồn, quản lý có tiêu chuẩn an toàn cao; ngoài ra các nguồn TBG có hiệu năng trị liệu cao cần được tạo thành dòng tế bào chủ, đánh giá và lưu giữ lâu dài để ứng dụng cho một tập thể rộng lớn.

5) Vì tinh túy khoa học TBG được phát triển ở các nước tiên tiến, chúng ta cần có một chiến lược hợp tác quốc tế trọng tâm, tạo điều kiện hợp tác qua các hội nghị chuyên ngành, phổ biến thành tựu với cơ quan nước ngoài. Đây là một thử thách không nhỏ vì sự cách biệt về khả năng khoa học và khác biệt về văn hoá. Do đó, việc thu hút các chuyên gia Việt Nam ở nước ngoài có tài và tâm huyết là một kế hoạch cần thiết để rút ngắn khoảng cách hiện đại hoá công nghệ quan trọng này.

6) Về điều hành, cần có sự liên hệ mật thiết hơn giữa các trung tâm nghiên cứu và chính quyền để giảm thiểu rào cản pháp lý cho những ứng dụng khả thi và quan trọng. Vì bản chất xã hội của TBG rất cao, việc thành lập các hiệp hội TBG cấp thành phố, tỉnh sẽ giúp tạo sự tham gia sáng suốt của những bệnh nhân và tránh sự phát triển thiếu tiêu chuẩn ở các địa phương.

7) Điểm cuối cùng và có lẽ quan trọng nhất là cần những kế hoạch mạnh mẽ đầu tư từ Chính phủ và tư nhân. Việc đầu tư một số chương trình trọng điểm, thay vì dàn trải, cho nghiên cứu TBG là rất cần thiết và hợp lý trong hoàn cảnh thiếu chuyên gia và nhân lực như Việt Nam. Ở nước ngoài, các nguồn tài trợ được phân bổ rất hợp lý. Các cơ quan tài trợ chính phủ như NIH (National Institute of Health), NSF (National Science Foundation), CDC (Center for Disease Control), DOD (Department of Defense) được dành cho phát triển nghiên cứu cơ bản. Các hãng dược thường tham gia vào các nghiên cứu tiềm năng ở các đại học. Khi có thành quả thì họ đầu tư kinh phí rất nhiều để đẩy mạnh và đi nhanh đến sản xuất. Các hãng dược cung cấp khoảng 60% kinh phí ở các đại học vì họ biết lợi nhuận thu lại sẽ là gấp bội. Họ có tầm nhìn và chiến lược rất hữu hiệu cho đầu tư công nghệ sinh học. Rất mong trong thời gian tới, các hãng dược trong nước sẽ đầu tư mạnh hơn vào công nghệ TBG.

Như vậy, nếu chúng ta phát triển mạnh mẽ nghiên cứu TBG ở các trường đại học, trung tâm nghiên cứu trong nước; áp dụng và xử lý tốt, an toàn ở các bệnh viện; tiếp cận rộng rãi các chương trình nghiên cứu hiện đại trên thế giới, thì chúng ta có thể chuyển đổi trị liệu TBG “không chính thống” thành “chính thống” và tiến tới những thành quả to lớn, quan trọng cho công nghệ TBG trong y tế và khoa học Việt Nam ✍