

Tế bào gốc từ tủy xương: Đặc điểm, tiềm năng và ứng dụng trong điều trị biến chứng bệnh tiểu đường

Nguyễn Ngọc Hiếu^{1*}, Nguyễn Chí Trường², Nguyễn Chí Toàn¹, Nguyễn Văn Hương³,
Ngô Thị Minh Thu¹, Lâm Phạm Phước Hùng⁴

¹Trường Đại học Duy Tân, 254 Nguyễn Văn Linh, phường Thạc Gián, quận Thanh Khê, TP Đà Nẵng, Việt Nam

²Bệnh viện Đa khoa Quảng Ngãi, Lê Hữu Trác, phường Nghĩa Lộ, TP Quảng Ngãi, tỉnh Quảng Ngãi, Việt Nam

³Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, 300A Nguyễn Tất Thành, phường 13, quận 4, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

⁴Bệnh viện Đa liễu TP Hồ Chí Minh, 2 Nguyễn Thông, phường Võ Thị Sáu, quận 3, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 3/3/2021; ngày chuyển phản biện 8/3/2021; ngày nhận phản biện 5/4/2021; ngày chấp nhận đăng 9/4/2021

Tóm tắt:

Tiểu đường (Diabetes mellitus - DM) là một bệnh mạn tính không lây, đang gia tăng nhanh chóng, nhất là ở những nước đang phát triển và trở thành gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Điều làm cho bệnh DM trở nên nghiêm trọng chính là các biến chứng của nó. Trong y học tái tạo, liệu pháp tế bào gốc được đánh giá là một phương pháp mới điều trị hiệu quả các biến chứng của DM. Tế bào gốc có nguồn gốc từ tủy xương (Bone marrow - BM) được xem là một ứng cử viên sáng giá trong liệu pháp này. Tuy nhiên, bản thân BM cũng bị ảnh hưởng bởi bệnh lý DM vì nó có thể phát triển một bệnh lý vi mạch và bệnh thần kinh tương tự như các mô khác của cơ thể. Bài báo tổng quan này cung cấp một số thông tin về đặc điểm của các loại tế bào gốc từ BM và vai trò của chúng ở bệnh DM: chúng bị ảnh hưởng như thế nào bởi sự toàn vẹn của BM, tiềm năng và ứng dụng của tế bào gốc từ BM trong điều trị các biến chứng của DM. Trên cơ sở đó, nhóm tác giả đề xuất một số phương pháp mới để tối ưu hóa liệu pháp tế bào gốc.

Từ khóa: biến chứng tiểu đường, tế bào gốc, tiểu đường, tủy xương.

Chỉ số phân loại: 3.5

1. Đặt vấn đề

DM là một rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi đường huyết cao. Tăng đường huyết mạn tính gây ra các biến chứng khó lường, có tỷ lệ tử vong cao, bệnh DM được coi là một trong những căn bệnh nguy hiểm nhất hiện nay. Trên toàn thế giới hiện có khoảng 387 triệu người mắc bệnh DM, dự kiến năm 2030 tỷ lệ tử vong do căn bệnh này sẽ đứng thứ 7 trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, 10 năm trở lại đây, bệnh nhân DM tăng khoảng 5,54% và ngày càng trẻ hóa [1].

Tăng đường huyết mạn tính gây ra các biến chứng như tim mạch, động mạch ngoại biên, loét, suy thận mạn... làm tăng tỷ lệ tử vong cũng như gánh nặng bệnh tật. Hiện nay, với sự phát triển của nền y học hiện đại, đã có nhiều phương pháp mới được nghiên cứu trong điều trị các biến chứng DM nhưng vẫn chưa mang lại hiệu quả cao. Liệu pháp dựa trên tế bào gốc có nhiều hứa hẹn trong việc điều trị các biến chứng DM. Gần đây, trên thế giới có nhiều công trình công bố tiềm năng của tế bào gốc có nguồn gốc từ BM trong điều trị một số biến chứng DM và mang lại hiệu quả đáng kể [2].

Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm tắt ngắn gọn về đặc điểm của tế bào gốc từ BM và những thành tựu ứng dụng tế bào gốc có nguồn gốc từ BM trong điều trị các biến chứng DM. Chúng tôi cũng thảo luận về những ưu và nhược điểm của liệu pháp tế bào gốc từ BM, đặc biệt là những

phát hiện mới về các biến chứng thường gặp của DM cũng ảnh hưởng đến BM và gây ra những hạn chế trong việc huy động tế bào trong quá trình điều trị. Cuối cùng, chúng tôi đề xuất một số giải pháp khả thi để cải thiện phương pháp trị liệu bằng tế bào hiện tại.

2. Tế bào gốc có nguồn gốc từ BM và các ổ (niches) tế bào gốc

BM là nguồn chứa tế bào gốc đa tiềm năng của con người (HPSCs) trong cơ thể người trưởng thành, cung cấp một vi môi trường cụ thể để duy trì trạng thái “gốc” của tế bào. Ở đây, chúng tôi cung cấp cái nhìn tổng quan ngắn gọn về quần thể tế bào và tổ chức của chúng trong các ổ của BM.

2.1. Tế bào gốc tạo máu (HSC)

HSC là một quần thể không đồng nhất, có thể tạo ra bất kỳ tế bào máu nào. Chúng được định nghĩa là tế bào gốc trưởng thành, đa tiềm năng và có khả năng tự đổi mới. Dựa trên khả năng khôi phục lại quần thể tế bào máu khi ghép vào động vật được chiếu xạ, 2 quần thể HSC khác nhau đã được xác định là HSC ngắn hạn short-term HSCs (ST-HSC) và HSC dài hạn long-term HSCs (LT-HSC) [3]. Ở người, CD34 là dấu ấn đặc trưng của HSCs và được sử dụng để chọn lọc quần thể HSCs cho các thử nghiệm liệu pháp tế bào lâm sàng. Việc chọn lọc tế bào máu có CD3⁺ và kháng nguyên Lin⁻ cho phép thu được lượng tế bào mang hoạt tính tiền thân hay tính gốc cao nhất. Hơn nữa, các quần thể thu

*Tác giả liên hệ: Email: ngochieu0707@gmail.com

Bone marrow-derived stem cells: Characters, potentials, and applications in the treatments of diabetic complications

Ngoc Hieu Nguyen^{1*}, Chi Truong Nguyen²,
Chi Toan Nguyen¹, Van Huong Nguyen³,
Thi Minh Thu Ngo¹, Pham Phuoc Hung Lam⁴

¹Duy Tan University,

254 Nguyen Van Linh Street, Thac Gian Ward, Thanh Khe District, Da Nang City, Vietnam

²Quang Ngai Provincial General Hospital,

Le Huu Trac Street, Nghia Lo ward, Quang Ngai city, Quang Ngai province, Vietnam

³Nguyen Tat Thanh University,

300A Nguyen Tat Thanh Street, Ward 13, District 4, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴Ho Chi Minh City Hospital of Dermato Venereology,

2 Nguyen Thong Street, Vo Thi Sau Ward, District 3, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 3 March 2021; revised 5 April 2021; accepted 9 April 2021

Abstract:

Diabetes mellitus (DM) has become one of the most prevalent non-communicable diseases affecting people around the world, growing rapidly, especially in developing countries, and becoming a global health and economic burden. The main complications of DM make it serious for patients. In regenerative medicine, stem cell therapy is highly regarded as a new method of effective treatment of complications of DM. Stem cells derived from bone marrow (BM) are considered to be a bright candidate for this therapy. However, BM itself is affected by diabetic pathologies, as affected BM could develop pathological micro-vessels and neuropathy similar to the tissues of the body. In this review, the authors provide information about the characteristics of BM stem cells, assessing the role of BM stem cells in DM: how they are affected by the integrity of the BM, potential, and how they can be used to treat these diabetic complications. Finally, the authors propose new methods for optimising stem cell therapies.

Keywords: bone marrow (BM), diabetes mellitus (DM), diabetic complications, stem cell.

Classification number: 3.5

được sau đó có thể được làm giàu hơn nữa bằng cách chọn lọc Thy1⁺ (một dấu ấn cơ bản của tế bào gốc). Bổ sung thêm chọn lọc CD38⁺, CD45⁺ và CD49⁺ để có thể giúp nhận dạng được LT-HSCs. A.P. Kusumbe và cs (2014) [4] đã chứng minh, BM HSCs tham gia trực tiếp vào quá trình tạo mạch mới, thay vì chuyển đổi một loại tế bào này sang loại tế bào khác, có mối liên hệ giữa các tế bào tạo máu và tế bào mạch máu.

2.2. Tế bào gốc trung mô (MSC)

MSC là một quần thể tế bào đa tiềm năng đặc trưng trong BM cũng như trong một số mô trưởng thành khác.

Chúng có hình dạng giống nguyên bào sợi, có khả năng tăng sinh cao, điều hòa miễn dịch và biệt hóa thành các dòng tế bào chuyên biệt như tế bào xương, sụn..., ngoài ra MSC còn có tiềm năng biệt hóa thành tế bào thần kinh và nội mô [3]. Chúng thường biểu hiện các dấu ấn của tế bào trung mô như CD44, CD90, CD49, CD54, CD105, CD73, âm tính với các dấu ấn tế bào tạo máu như CD45, CD14, CD11b và các dấu ấn tế bào nội mô như CD144, glycoprotein đa sắc tố (von Willebrand factor - vWf) và protein bám dính tế bào mạch máu 1 (Vascular cell adhesion molecule 1 - VCAM-1) [5]... Từ đó cho thấy MSC có nhiều tiềm năng ứng dụng trong y học tái tạo.

2.3. Tế bào tiền thân nội mô (EPC)

Các EPC là những tế bào tạo mạch, lần đầu tiên được phát hiện vào năm 1997. Xác định EPC là một tập hợp con của tế bào bạch cầu/đơn nhân có thể nhận biết với các marker nội mô, như CD31, KDR hoặc vWf [6]. Chúng được coi là một quần thể khác của các EPC trưởng thành (Endothelial colony forming cell - ECFC), không có nguồn gốc từ tủy và giống với các tế bào nội mô, có khả năng chúng bắt nguồn từ các tế bào tiền thân liên quan đến mạch máu. Vai trò của EPC chủ yếu là paracrine hơn là biệt hóa thành các tế bào tạo mạch [7]. EPC đã được nghiên cứu rộng rãi trên lâm sàng nhờ vai trò hỗ trợ của chúng trong quá trình tạo mạch.

3. Hiệu quả điều trị các biến chứng DM bằng tế bào gốc có nguồn gốc từ BM

3.1. Bệnh võng mạc trong DM

Bệnh võng mạc trong DM (Diabetic retinopathy - DR) là nguyên nhân chính gây suy giảm thị lực ở người trưởng thành trong độ tuổi lao động ở các nước phương Tây. Cơ chế chính của DR có liên quan đến việc mất pericyte (một loại tế bào cung cấp môi trường chống viêm và ổn định cho các tế bào nội mô võng mạc của con người). Trong giai đoạn đầu, DM làm suy yếu khả năng tự làm mới của pericyte và sự tồn tại của tế bào nội mô, dẫn đến thiếu oxy ở vi môi trường võng mạc. Điều này kích hoạt sự di chuyển của yếu tố kích thích giảm oxy 1α (Hypoxia inducible factor - 1α - HIF-1α), từ đó dẫn đến biểu hiện của tăng yếu tố tăng trưởng nội mạch A (VEGF-A). Sản xuất VEGF-A kéo dài kích thích tân sinh mạch, hình thành sẹo nguyên bào sợi và gây rò rỉ thành mạch, dẫn đến bệnh võng mạc DM (PDR) [8].

Liệu pháp tế bào đã được đề xuất như một phương pháp mới để điều trị PDR cho DM, trong đó MSCs được coi như một trong những ứng cử viên sáng giá nhất. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra sự tương đương giữa các MSCs và pericyte, qua đó giúp MSC trở thành tế bào thay thế đầy tiềm năng. Hơn nữa, MSCs có nguồn gốc BM có khả năng biệt hóa thành các tế bào nhận kích thích ánh sáng và biểu mô sắc tố võng mạc trong *in vitro* và *in vivo*. Điều này được coi là quan trọng cho sự thoái hóa thần kinh, bao gồm phản ứng

tế bào thần kinh đệm, kích hoạt vi tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh chết theo chương trình, diễn ra ở giai đoạn đầu của DR. Giai đoạn đầu tiên I/II của thử nghiệm lâm sàng sử dụng MSCs trong điều trị viêm võng mạc sắc tố, L. Qu và cs (2017) [9] đã cho thấy, ghép MSC BM điều trị bệnh võng mạc sắc tố sau 6 tuần điều trị nhận thấy biệt hóa tế bào nhận kích thích ánh sáng tốt, kích hoạt microglia và gliosis của các tế bào Müller đã được ức chế. Trong nghiên cứu lâm sàng, R.C. Siqueira và cs (2015a) [10] đã chứng minh sự cải thiện tốt trong điều trị bệnh nhân, tuy nhiên chỉ trong một thời gian ngắn, vì sau 12 tháng điều trị chúng không còn hiệu quả.

Bên cạnh các MSC, CD34⁺ và HSC cũng được xem như một nhân tố thay thế lý tưởng. Ghép các tế bào CD34⁺ cho thấy tương tự như MSCs, khả năng phục hồi mạch máu võng mạc và tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh. Quan trọng hơn, ghép tế bào CD34⁺ có nguồn gốc BM là an toàn và dung nạp tốt về lâu dài [9]. S.S. Park và cs (2012) [11] đã cho thấy, tế bào CD34⁺ sau 8 tháng kể từ khi ghép không có dấu hiệu của khối u nội nhãn hoặc phát triển mô bất thường. E. Moisseiev và cs (2016) [12] ghép tế bào CD34⁺ HSC sau 4 tuần nhận thấy tế bào võng mạc phục hồi nhanh, ngoài ra họ còn nhận thấy có sự thay đổi biểu hiện hơn 300 gen, chủ yếu là những gen điều hòa chức năng của tế bào nhận kích thích ánh sáng và chết tế bào theo chương trình. Những cơ sở đó đã cho thấy tiềm năng thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân bị mù không hồi phục từ các bệnh lý võng mạc khác nhau, bao gồm cả DR. Trước đây, R.C. Siqueira và cs (2015b) [13] đã điều trị cho bệnh nhân bị phù điểm vàng của võng mạc liên quan đến thoái hóa điểm vàng võng mạc, quan sát thấy sự cải thiện trong biểu hiện thị giác của bệnh nhân.

3.2. Bệnh cơ tim trong DM (DCM)

DCM được đặc trưng bởi tăng khối lượng cơ và độ dày thành thất trái liên quan đến phì đại tế bào cơ tim. Tương tự như các biến chứng DM khác, DCM có thể bắt nguồn từ sự thay đổi chuyển hóa liên quan đến tăng đường huyết mạn tính. Kháng insulin dẫn đến sự chuyển đổi từ quá trình chuyển hóa oxy hóa glucose sang quá trình oxy hóa axit béo tự do, đòi hỏi nhiều oxy hơn. Những yếu tố này gây ra thiếu máu cơ tim chuyển hóa yếm khí, từ đó tạo ra nhiều chất chuyển hóa lactate và axit dẫn đến tích tụ lipid, thay đổi sự co bóp cơ tim và apoptosis [14]. Stress oxy hóa gia tăng và sự hình thành sản phẩm glycat hóa bền vững (AGE) góp phần gây xơ hóa và tế bào chết theo chương trình, trong khi sự xuất hiện của rối loạn chức năng nội mô biểu hiện là thay đổi tính thấm và tăng bạch cầu, dẫn đến phù và viêm cơ tim [14].

Liệu pháp tế bào có thể sẽ mang lại lợi ích cho DCM thông qua các cơ chế tái tạo, pro-angiogen, chống xơ hóa và viêm. Trong *in vitro* và *in vivo*, MSC có khả năng biệt hóa thành tế bào cơ tim. Trong nghiên cứu ghép MSC ở chuột bị suy tim, MSC kích thích, tăng đáng kể mật độ mao mạch

và giảm collagen trong cơ tim, dẫn đến giảm áp lực cuối tâm trương thất trái. Ngoài ra, nghiên cứu này còn cho thấy, tình trạng xơ hóa đã giảm đáng kể, các chỉ số của tim được cải thiện. Bên cạnh đó, MSCs bảo vệ tế bào cơ tim khỏi bị apoptosis bằng cách điều hòa các protein 14-3-3 và p-Ask1 hay làm giảm tải nhiệm vụ tế bào miễn dịch [15]. Gần đây, tế bào BM từ các bệnh nhân bị nhồi máu đã chứng minh rằng di chuyển theo hướng SDF-1 làm phong phú thêm cho các tế bào với hoạt động chữa bệnh [16]. Ngoài ra, các EPC có nguồn gốc BM không chỉ thúc đẩy quá trình tân mạch mà còn chống xơ hóa cơ tim của bệnh nhân DM bằng cách ức chế paracrine của miR-155. Y. Cheng và cs (2012) [17] cho rằng, EPC cải thiện chức năng tim bệnh thông qua giảm collagen tuýp I, Bax, caspase-3 và p67phox, đồng thời làm tăng biểu hiện của Bcl-2 và mangan superoxide effutase (MnSOD). EPC làm giảm biểu hiện Caspase-3 và tăng biểu hiện của các gen Bcl2, VEGF và bFGF, từ đó sửa chữa cơ tim DM type 1 [18].

Cho đến nay, liệu pháp tế bào BM đã được thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy tim cấp tính hoặc mạn tính, cho các kết quả khác nhau. Tuy nhiên, vẫn chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được thực hiện với các tế bào BM để điều trị DCM.

3.3. Bệnh thận trong DM

Bệnh thận trong DM là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) trên toàn thế giới. Thận bị biến đổi do phì đại cầu thận, dày màng đáy, giãn nở nội mạc, teo ống, xơ hóa kẽ và dày thành động mạch. Những thay đổi hình thái là do tăng đường huyết mạn tính và tăng stress oxy hóa. Rối loạn chức năng của thận là yếu tố quan trọng gây ra bệnh lý.

Liệu pháp tế bào BM đã được thử nghiệm trên các mô hình động vật của bệnh thận DM với kết quả đầy hứa hẹn. Vào năm 2006, một nghiên cứu đã báo cáo rằng, ghép MSCs ở mô hình chuột T1DM giúp cải thiện kiểm soát trao đổi chất cũng như hình thái cầu thận, dày lên các mesangial và giảm thâm nhiễm đại thực bào. Các nghiên cứu trên lâm sàng cũng cho thấy hiệu quả của MSCs trong điều trị. Eirin và A. Lerman (2014) [19] chỉ ra rằng, ghép MSCs cải thiện vi mạch ở vùng vỏ và tủy thận bằng cách giảm xơ hóa vi mạch, tân tạo vi mạch mới. D.K. Packham và cs (2016) [20] cho thấy, ghép MSC vào bệnh nhân bị bệnh thận DM đã làm giảm tốc độ giảm mức lọc cầu thận của bệnh nhân và làm ổn định mức lọc cầu thận. Cơ chế của liệu pháp MSCs bao gồm ức chế stress oxy hóa thông qua cải thiện độ nhạy insulin dẫn đến kiểm soát trao đổi chất tốt hơn [21]. Hơn nữa, các MSCs có nguồn gốc từ BM làm giảm sự xâm nhập của đại thực bào bằng cách điều hòa các cytokine, như protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân (Monocyte chemotactic protein 1 - MCP-1), interleukin 1β (IL-1β), IL-6 và yếu tố hoại tử khối u alpha (Tumor necrosis factor α-TNF-α) [3]. Ngoài ra, VEGF và protein chống apoptotic bcl2, TGF-β và

yếu tố pro-apoptotic Bax được điều hòa. Ức chế trong con đường truyền tín hiệu TGF có liên quan đến giảm xơ hóa, cơ chế này có thể do osteogenic protein-1 được tiết ra [22]. Qua đó có thể thấy rằng, các tế bào BM có tiềm năng lớn trong điều trị bệnh thận do DM.

3.4. Bệnh thần kinh trong DM (DNP)

DNP là một biến chứng phổ biến của DM và gắn liền với các biến chứng mạch máu. Các nghiên cứu liệu pháp tế bào tiền lâm sàng cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong điều trị DNP. Trong một mô hình chuột T1DM, MSCs cải thiện tình trạng giảm trương lực và cải thiện tốc độ dẫn truyền thần kinh, lưu lượng máu thần kinh và tỷ lệ sợi cơ, mao mạch trong cơ bắp. MSCs tiết ra hàng loạt các cytokine chống viêm, điều hòa miễn dịch, cùng với các yếu tố NGF, VEGF và IGF-1 [3]. Trong mô hình chuột T1DM, ghép EPC đã tăng VEGF, bFGF và protein onco-gen thuộc họ gen onco-gen liên quan đến tăng sinh của tế bào Schwann và tế bào nội mô. Điều thú vị là các EPC được ghép có xu hướng colocalize gần vasa nervorum. Khác với các quần thể tế bào BM khác, các tế bào đơn nhân có nguồn gốc BM (MNC) đã tái tạo thần kinh ngoại biên ở mô hình chuột DNP. Về biến chứng, nhiều nghiên cứu *in vivo* cho thấy sự huy động tế bào nội mô như một phương pháp điều trị thay thế cho liệu pháp tế bào cổ điển. Trong một mô hình chuột của DNP, việc ghép G-CSF vào màng bụng đã cải thiện chức năng thần kinh, ngăn ngừa teo sợi trục và mô liên kết, chủ yếu là do sự kích hoạt tế bào gốc BM. Tuy nhiên, không có bằng chứng về biệt hóa tế bào BM thành tế bào thần kinh đã được quan sát, do đó paracrine tiết ra bởi các tế bào được ghép vào [23].

3.5. Các biến chứng mạch máu lớn

Thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (CLI) giai đoạn cuối của bệnh động mạch ngoại biên (PAD) gây ra bởi sự tắc nghẽn nghiêm trọng của mạch máu làm giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng chi dẫn đến hoại tử và nguy cơ cắt cụt chi cao. Phẫu thuật bắc cầu hoặc thông mạch qua da là tiêu chuẩn vàng để điều trị CLI, nhưng chỉ giảm triệu chứng tạm thời. Hơn nữa, khoảng 1/3 số bệnh nhân mắc CLI không thể được tái thông mạch do bệnh đa mạch hoặc do tắc nghẽn mạch máu cỡ nhỏ [24]. Do đó, liệu pháp gen và tế bào đã được đề xuất như là một phương pháp bổ sung hoặc thay thế có thể cho phẫu thuật nong mạch.

Các thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng khác nhau đã được thực hiện trong những năm gần đây, chủ yếu sử dụng các MNC hoặc EPC có nguồn gốc BM. Tổng hợp đánh giá hiệu quả về các thử nghiệm lâm sàng gần đây bằng MNC có nguồn gốc BM ở bệnh nhân CLI mang đến những hiệu quả nhất định trong điều trị. Mặt khác, các nghiên cứu sử dụng ghép tự thân các tế bào gốc có nguồn gốc BM cho thấy, các tế bào BM được dung nạp tốt và cải thiện các triệu chứng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân mắc bệnh DM, kéo dài thời gian sống, không cắt cụt và tiến hành chữa lành

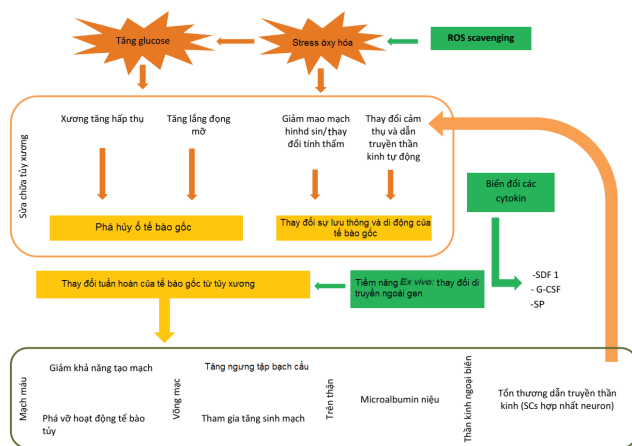
vết thương hoàn toàn [25]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, pha I/II gần đây cho thấy, các MSC cải thiện chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân - cánh tay (ABPI) ở bệnh nhân mắc CLI [26].

Các tế bào gốc có nguồn gốc BM cũng đã được nghiên cứu kỹ lưỡng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị đột quỵ hoặc điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI). Mặc dù có sự khác biệt về thời gian ghép tế bào sau khi khởi phát đột quỵ, theo dõi ngắn hạn và điều kiện nuôi cấy tế bào, tất cả các nghiên cứu đã cho thấy sự cải thiện chức năng của mạch máu đáng kể, không có tác dụng phụ [27]. Tuy nhiên, số lượng người tham gia vào các nghiên cứu này hạn chế, liên quan đến khả năng sinh học của tế bào gốc BM ở người bị DM, do vậy cần nghiên cứu thêm để đưa ra kết luận chuyên sâu hơn [28]. Trong điều trị AMI, phần lớn các thử nghiệm lâm sàng đã sử dụng BM MNCs, kết quả thu được đã chứng minh BM MNCs an toàn về lâu dài và cải thiện mạch máu được đánh giá cao [29].

4. Phục hồi chức năng BM để cải thiện liệu pháp tế bào gốc của các biến chứng DM

BM cũng bị ảnh hưởng bởi các biến chứng của DM. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đã chỉ ra DM gây suy giảm cả về số lượng và chất lượng các tế bào gốc trong BM. Tuy nhiên, các tổn thương ban đầu ở cấp độ mô gốc, trước khi các tế bào được huy động vào tuần hoàn ngoại vi là do quá trình sửa chữa đặc biệt của tất cả các thành phần trong ổ - tuỷ xương [30]. Những thay đổi này dẫn đến sự gián đoạn của cân bằng nội môi tế bào gốc, cung cấp một cơ chế và giải thích các biến chứng ngoại biên.

DM đặt ra những thách thức lớn đối với các liệu pháp tế bào gốc. Vì vậy, các tác giả đề xuất một số định hướng để cải thiện những tồn tại sao cho phù hợp và hiệu quả trong điều trị (hình 1). Thực hiện một nghiên cứu như vậy sẽ phức tạp bởi sự cần thiết của xâm lấn để thu nhận BM. Ngoài ra, việc phân tích các tế bào lưu thông có thể được sử dụng như một điểm cuối thay thế. Nghiên cứu trên các mô hình thí nghiệm đã chỉ ra rằng, khi xảy ra thiếu máu cục bộ, việc loại bỏ p66^{Shc} giúp bảo vệ khỏi tổn thương tim do angiotensin II gây ra, cải thiện sự hình thành mạch máu thay thế, giảm apoptosis của cơ tim, bảo tồn sự tăng sinh tế bào xung quanh và biệt hóa trong *in vitro* của stress oxy hóa cao [31]. Quản lý con đường này bằng các chất ức chế đặc hiệu protein kinase C β (PKC β), enzyme chịu trách nhiệm cho quá trình phosphoryl hóa/kích hoạt p66^{Shc} đã được chứng minh là làm giảm rối loạn chức năng mạch máu ở động vật mắc bệnh DM, cung cấp một chiến lược mới trong điều trị biến chứng mạch máu [32]. Thật vậy, chất ức chế PKC β LY333531, còn được gọi là ruboxistaurin, đang được nghiên cứu nâng cao trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị DR (DM). Sẽ rất hấp dẫn khi nghiên cứu các chất ức chế PKC β có lợi trong việc ngăn chặn và phục hồi chức năng của tế bào gốc BM trong DM hay không.



Hình 1. Cơ chế chịu trách nhiệm tái tạo BM dưới sự tăng đường huyết mạn tính, stress oxy hóa và các ứng dụng điều trị tiềm năng [33].

Thiamine pyrophosphate là đồng phân của transketolase, enzyme giới hạn tỷ lệ chuyển glyceraldehyd 3-phosphate và fructose 6-phosphate từ glycolysis thành nhánh không bị oxy hóa của con đường pentose phosphate. Thiếu thiamine đã được báo cáo trong bệnh DM và khắc phục khiếm khuyết bằng cách bổ sung thiamine hoặc dẫn xuất của nó. Benfotiamine đã được chứng minh có tác dụng chống lại bệnh thận DM và bệnh lý vi mạch võng mạc [34]. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng đã chỉ ra rằng việc bổ sung benfotiamine đã ngăn ngừa bệnh lý của bệnh nhân DM. Hơn nữa, benfotiamine làm giảm căng thẳng oxy hóa và tổn thương oxy hóa DNA trong các tế bào BM. Điều quan trọng là những tác động này có liên quan đến việc ngăn ngừa sự suy giảm HSC cả về số lượng tuyệt đối và tỷ lệ tương đối so với tổng số tế bào BM và ức chế apoptosis. Do đó, các nghiên cứu lâm sàng sử dụng benfotiamine đang được mong đợi. Hơn nữa, các chiến lược tương tự có thể hữu ích để chống lại bệnh lý thần kinh và những bệnh liên quan đến kích thích chemokine.

Mobilopathy cũng có thể có lợi bằng cách sử dụng các cytokine khác thay thế G-CSF. Trong một nghiên cứu hồi cứu, G.P. Fadini và cs (2015) [35] quan sát thấy rằng, G-CSF không có khả năng huy động tế bào gốc ở bệnh nhân mắc DM đã bị loại bỏ khi được sử dụng cùng với pleraxifor, một chất đối kháng SDF-1/CXCR4.

Để mang lại hiệu quả trong việc điều trị, tế bào gốc được phân lập từ *ex vivo* có thể giúp khôi phục toàn bộ tiềm năng tái tạo của chúng. Liệu pháp gen có thể là một cách khả thi để giúp phục hồi chức năng của tế bào gốc. Ngoài ra, có thể điều hòa trước tế bào gốc từ BM để cải thiện tiềm năng tái tạo của chúng.

5. Vai trò của ty thể trong MSC đối với quá trình sửa chữa tổn thương mô

Ty thể có nhiều vai trò quan trọng, trong đó nổi bật nhất là sản xuất ATP cho tế bào. Hơn nữa, ty thể cũng tham gia

trung gian vào con đường tín hiệu của ROS, apoptosis, tín hiệu calcium, tổng hợp heme và steroid [36]. Chính vì vai trò quan trọng của ty thể trong chuyển hóa năng lượng tế bào nên các bất thường trong quá trình trên sẽ dẫn tới những biến đổi ở tế bào và cơ thể. Năm 1975, lần đầu tiên sự suy giảm chức năng của ty thể được đề cập ở bệnh nhân bất dung nạp glucose [37], tuy vậy vai trò thật sự của ty thể trong DM vẫn còn nhiều bàn cãi. Một số nghiên cứu trên người và động vật gặm nhấm chỉ ra rằng, giảm hoạt động chức năng enzyme ty thể xuất hiện ở bệnh nhân béo phì và những người đề kháng insulin [38]. Vì vậy, nhiều nghiên cứu được tiến hành theo nguyên lý vận chuyển ty thể của MSC vào mô tổn thương như một cách ghép MSC mới. BM-MSCTy thể của chúng cho tế bào biểu mô tổn thương ở phổi, từ đó gia tăng ATP trong các tế bào biểu mô. BM-MSCTy thể cho các tế bào cơ tim giúp ngăn chặn apoptosis hay giáng hóa ở mô cơ tim thiếu máu hay tái lập trình tế bào cơ tim thành tế bào giống tế bào tiền thân [39]. Đối với hệ thần kinh, ty thể truyền vào cũng bảo vệ tế bào vỏ não bị thiếu máu [40]. Từ đó cho thấy, ty thể trong MSC đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều trị, cần nghiên cứu thêm để làm sáng tỏ hơn vai trò của ty thể.

Tóm lại, liệu pháp tế bào gốc từ BM cho thấy nhiều tiềm năng trong điều trị các biến chứng của DM. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn về cơ chế tái tạo của chúng, đặc biệt là nghiên cứu môi trường phục hồi tính toàn vẹn tế bào gốc từ BM ở bệnh nhân DM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H.D. Nguyen, N.T.M. Thu, V.T. Thom, et al. (2020), "O-YD03: A study of the prevalence of risk factors for diabetes in children in Binh Dinh, Vietnam", *Proceedings of 2020 Vietnam National Conference on Biotechnology*, 995pp.
- [2] G.P. Fadini, S. Ciciliot, M. Albiero (2017), "Concise review: Perspectives and clinical implications of bone marrow and circulating stem cell defects in diabetes", *Stem Cells*, **35**(1), pp.106-116, DOI: 10.1002/stem.2445.
- [3] S. Babovic, C.J. Eaves (2014), "Hierarchical organization of fetal and adult hematopoietic stem cells", *Exp. Cell Res.*, **329**(2), pp.185-191, DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.08.005.
- [4] A.P. Kusumbe, S.K. Ramasamy, R.H. Adams (2014), "Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone", *Nature*, **507**(7492), pp.323-328, DOI: 10.1038/nature13145.
- [5] M. Dominici, K.L. Blanc, I. Mueller, et al. (2006), "Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement", *Cytotherapy*, **8**(4), pp.315-317, DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [6] A. Desai, A. Glaser, D. Liu, et al. (2009), "Microarray-based characterization of a colony assay used to investigate endothelial progenitor cells and relevance to endothelial function in humans", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**(1), pp.121-127, DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.174573.
- [7] M. Zhang, J. Rehman, A.B. Malik (2014), "Endothelial progenitor cells and vascular repair", *Curr. Opin. Hematol.*, **21**(3), pp.224-228, DOI: 10.1097/MOH.0000000000000041.
- [8] F. Semeraro, A. Cancarini, R. dell'Omo, et al. (2015), "Diabetic retinopathy: Vascular and inflammatory disease", *J. Diabetes Res.*, **2015**, DOI: 10.1155/2015/582060.

- [9] L. Qu, L. Gao, H. Xu, et al. (2017), "Combined transplantation of human mesenchymal stem cells and human retinal progenitor cells into the subretinal space of RCS rats", *Sci. Rep.*, **7**(1), DOI: 10.1038/s41598-017-00241-5.
- [10] R.C. Siqueira, A. Messias, K. Messias, et al. (2015a), "Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell-clinical trial)", *Stem Cell Res. Ther.*, **6**(1), DOI: 10.1186/s13287-015-0020-6.
- [11] S.S. Park, S. Caballero, G. Bauer, et al. (2012), "Long-term effects of intravitreal injection of GMP-grade bone-marrow-derived CD34⁺ cells in NOD-SCID mice with acute ischemia-reperfusion injury", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **53**(2), pp.986-994, DOI: 10.1167/iops.11-8833.
- [12] E. Moisseiev, Z. Smit-McBride, S. Oltjen, et al. (2016), "Intravitreal administration of human bone marrow CD34⁺ stem cells in a murine model of retinal degeneration", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **57**(10), pp.4125-4135, DOI: 10.1167/iops.16-19252.
- [13] R.C. Siqueira, A. Messias, V.P. Gurgel, et al. (2015b), "Improvement of ischaemic macular oedema after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived haematopoietic stem cells", *Acta Ophthalmol.*, **93**(2), pp.e174-e176, DOI: 10.1111/aos.12473.
- [14] H. Bugger, E.D. Abel (2014), "Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy", *Diabetologia*, **57**(4), pp.660-671, DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6.
- [15] X. Dong, F. Zhu, Q. Liu, et al. (2014), "Transplanted bone marrow mesenchymal stem cells protects myocardium by regulating 14-3-3 protein in a rat model of diabetic cardiomyopathy", *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **7**(7), pp.3714-3723.
- [16] R. Ascione, J. Rowlinson, E. Avolio, et al. (2015), "Migration towards SDF-1 selects angiogenic-expressing bone marrow monocytes endowed with cardiac reparative activity in patients with previous myocardial infarction", *Stem Cell Res. Ther.*, **6**(1), DOI: 10.1186/s13287-015-0028-y.
- [17] Y. Cheng, S. Guo, G. Liu, et al. (2012), "Transplantation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells attenuates myocardial interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats", *Int. J. Mol. Med.*, **30**(4), pp.870-876, DOI: 10.3892/ijmm.2012.1083.
- [18] M. Ali, A. Mehmood, M.S. Anjum, et al. (2015), "Diazoxide preconditioning of endothelial progenitor cells from streptozotocin-induced type 1 diabetic rats improves their ability to repair diabetic cardiomyopathy", *Mol. Cell Biochem.*, **410**(1-2), pp.267-279, DOI: 10.1007/s11010-015-2560-6.
- [19] A. Eirin, L.O. Lerman (2014), "Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure", *Stem Cell Res. Ther.*, **5**(4), pp.1-8, DOI: 10.1186/s13287-014-0028-y.
- [20] D.K. Packham, I.R. Fraser, P.G. Kerr, et al. (2016), "Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: A randomized, placebo-controlled, dose escalation study", *EBioMedicine*, **12**, pp.263-269, DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.09.011.
- [21] S. Lv, J. Cheng, A. Sun, et al. (2014a), "Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress", *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **104**(1), pp.143-154, DOI: 10.1016/j.diabres.2014.01.011.
- [22] S. Lv, G. Liu, A. Sun, et al. (2014b), "Mesenchymal stem cells ameliorate diabetic glomerular fibrosis *in vivo* and *in vitro* by inhibiting TGF- β signalling via secretion of bone morphogenetic protein 7", *Diab. Vasc. Dis. Res.*, **11**(4), pp.251-261, DOI: 10.1177/1479164114531300.
- [23] K.S. Kim, Y.S. Song, J. Jin, et al. (2015), "Granulocyte-colony stimulating factor as a treatment for diabetic neuropathy in rat", *Mol. Cell Endocrinol.*, **414**, pp.64-72, DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.014.
- [24] M.H. Criqui, V. Aboyans (2015), "Epidemiology of peripheral artery disease", *Circ. Res.*, **116**(9), pp.1509-1526, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- [25] R.J. Powell, W.A. Marston, S.A. Berceli, et al. (2012), "Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: The randomized, double-blind, placebo-controlled Restore-CLI trial", *Mol. Ther.*, **20**(6), pp.1280-1286, DOI: 10.1038/mt.2012.52.
- [26] P.K. Gupta, A. Chullikana, R. Parakh, et al. (2013), "A double blind randomized placebo controlled phase I/II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia", *J. Transl. Med.*, **11**, DOI: 10.1186/1479-5876-11-143.
- [27] H. Jeong, H.W. Yim, Y.S. Cho, et al. (2014), "Efficacy and safety of stem cell therapies for patients with stroke: A systematic review and single arm meta-analysis", *Int. J. Stem Cells*, **7**(2), pp.63-69, DOI: 10.15283/ijsc.2014.7.2.63.
- [28] K. Prasad, A. Sharma, A. Garg, et al. (2014), "Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: A multicentric, randomized trial", *Stroke*, **45**(12), pp.3618-3624, DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007028.
- [29] G. Spinetti, D. Cordella, O. Fortunato, et al. (2013), "Global remodeling of the vascular stem cell niche in bone marrow of diabetic patients: Implication of the microRNA-155/FOXO3a signaling pathway", *Circ. Res.*, **112**(3), pp.510-522, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300598.
- [30] A. Natalicchio, F. Tortosa, R. Labarbuta, et al. (2015), "The p66Shc redox adaptor protein is induced by saturated fatty acids and mediates lipotoxicity-induced apoptosis in pancreatic beta cells", *Diabetologia*, **58**(6), pp.1260-1271, DOI: 10.1007/s00125-015-3563-2.
- [31] L. Wei, Z. Yin, Y. Yuan, et al. (2010), "A PKC- β inhibitor treatment reverses cardiac microvascular barrier dysfunction in diabetic rats", *Microvasc. Res.*, **80**(1), pp.158-165, DOI: 10.1016/j.mvr.2010.01.003.
- [32] H.P. Hammes, X. Du, D. Edelstein, et al. (2003), "Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy", *Nat. Med.*, **9**(3), pp.294-299, DOI: 10.1038/nm834.
- [33] G. Mangialardi, P. Madeddu (2016), "Bone marrow-derived stem cells: A mixed blessing in the multifaceted world of diabetic complications", *Curr. Diab. Rep.*, **16**(5), DOI: 10.1007/s11892-016-0730-x.
- [34] A. Daiber, F.D. Lisa, M. Oelze, et al. (2017), "Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function", *Br. J. Pharmacol.*, **174**(12), pp.1670-1689, DOI: 10.1111/bph.13403.
- [35] G.P. Fadini, M. Fiala, R. Cappellari, et al. (2015), "Diabetes limits stem cell mobilization following G-CSF but not plerixafor", *Diabetes*, **64**(8), pp.2969-2977, DOI: 10.2337/db15-0077.
- [36] P.R. Angelova, A.Y. Abramov (2016), "Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology", *Free Radic. Biol.*, **100**, pp.81-85, DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.005.
- [37] E.O. Ansah, U. Banerjee (2009), "Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation", *Nature*, **461**, pp.537-541, DOI: 10.1038/nature08313.
- [38] M.N. Islam, S.R. Das, M.T. Emin, et al. (2012), "Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury", *Nature Medicine*, **18**(5), pp.759-765, DOI: 10.1038/nm.2736.
- [39] Y. Zhang, Z. Yu, D. Jiang, et al. (2016), "iPSC-MSCs with high intrinsic MIRO1 and sensitivity to TNF- α yield efficacious mitochondrial transfer to rescue anthracycline-induced cardiomyopathy", *Stem Cell Reports*, **7**(4), pp.749-763, DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.009.
- [40] V.A. Babenko, D.N. Silachev, L.D. Zorova, et al. (2015), "Improving the post-stroke therapeutic potency of mesenchymal multipotent stromal cells by cocultivation with cortical neurons: The role of crosstalk between cells", *Stem Cells Transl. Med.*, **4**(9), pp.1011-1020, DOI: 10.5966/sctm.2015-0010.