

ĐIỀU TRỊ TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO BẰNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Tai biến mạch máu não (hay đột quy) gây suy nhược cơ thể con người và ảnh hưởng tiêu cực đến xã hội, có thể dẫn đến tử vong hoặc bị thương tật vĩnh viễn. Làm suy giảm khả năng vận động và nhận thức dẫn tới ngăn cản bệnh nhân tái hòa nhập xã hội, do đó tiếp tục gây thêm gánh nặng chăm sóc sức khỏe tốn kém do đột quy [1].

Các biện pháp can thiệp ban đầu như phẫu thuật và sử dụng thuốc đặc trị đã có những hiệu quả nhất định trong việc níu kéo sự sống, tuy nhiên có thể vẫn phải can thiệp lâu dài và thời gian điều trị kéo dài, hiệu quả sau phẫu vẫn cần được cải thiện giúp bệnh nhân cải thiện khả năng ghi nhớ và vận động.

Một trong những biện pháp cải thiện sức khỏe cho bệnh nhân là sử dụng tế bào gốc trung mô thông qua các cơ chế bảo vệ thần kinh và khả năng làm giảm viêm sau đột quy [2]. Tuy vẫn đang trong quá trình phát triển và cải tiến, liệu pháp tế bào gốc vẫn được coi là phương pháp điều trị mới cho bệnh đột quy có thể cải thiện sự phục hồi thần kinh.

Can thiệp trong quá trình điều trị bệnh tai biến mạch máu não (hay đột quy)

Đột quy là hiện tượng các tế bào não bị chết đột ngột ở một khu vực cụ thể do dòng máu bị gián đoạn, là một trong những nguyên nhân tử vong phổ biến nhất, sau ung thư và nhồi máu cơ tim, và chủ yếu xảy ra ở nhóm dân số già với nguy cơ cao hơn ở nam giới.

Chức năng bình thường của não sẽ kết thúc nếu tình trạng thiếu oxy vượt quá 60-90 giây và mô não bị chết trong vòng 3 giờ sau khi thiếu oxy dẫn đến nhồi máu não [3]. Do đó, việc can thiệp ngay là yếu tố quan trọng để duy trì sự sống.

Cách thông thường trong điều trị như sử dụng các loại thuốc đặc biệt (thuốc chống đông, thuốc chống vón cục tiểu cầu) hoặc phẫu thuật (phẫu thuật lại bỏ cục máu đông, phẫu thuật giảm áp) [4].

Thực hiện phẫu thuật có thể được sử dụng để loại bỏ cục máu đông hoặc tăng cường cung cấp chất hoạt hóa mô nhằm phân hủy cục máu đông. Cả việc sử dụng chất hoạt hóa mô và can thiệp phẫu thuật đều có một khoảng thời gian nhất định nhằm đem lại hiệu quả và tác dụng để ngăn ngừa tổn thương, góp phần vào sự phục hồi thần kinh [5].

Xuất huyết máu não hiện nay bị hạn chế bởi khoảng thời gian hẹp và thiếu các lợi ích phục hồi, nên cần có các phương pháp điều trị đột quy mới để khắc phục những trở ngại này [5,6]. Liệu pháp tế bào gốc là một trong những phương pháp đem lại khả năng phục hồi tốt cho bệnh nhân đột quy.

Ứng dụng của tế bào gốc trong điều trị tai biến mạch máu não

Các liệu pháp dựa trên tế bào gốc nhằm mục đích thúc đẩy sự hình thành thần kinh và thay thế hoặc phục hồi các tế bào thần kinh bị mất hoặc bảo vệ các tế bào thần kinh còn sống sót nhằm cải thiện khả năng phục hồi thần kinh. Cơ chế mà các phương pháp điều trị tế bào gốc làm trung gian cho hiệu quả điều trị của chúng phần lớn phụ thuộc vào loại tế bào gốc và đường truyền.

Tế bào gốc trung mô (MSC) là tế bào gốc đa năng có khả năng tự đổi mới, có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau. MSC phổ biến ở nhiều mô ngoài tủy xương, bao gồm mô mỡ, mô phổi, và nội mạc tử cung [7]. Hiện nay, MSC được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu lâm sàng chủ yếu có nguồn gốc từ tủy xương, mô mỡ và máu dây rốn. Tế bào gốc được cấy ghép trong giai đoạn cấp tính, bán cấp tính hoặc mãn tính của đột quy do thiếu máu cục bộ.

Trong các nghiên cứu, MSC của người hiến tặng có nguồn gốc từ mỡ được truyền qua đường tĩnh mạch 14 ngày sau

đột quy do thiếu máu cục bộ cho một nhóm 400 bệnh nhân. Chức năng thần kinh được cải thiện sau cấy ghép tế bào gốc không có tác dụng phụ [8,9]. Liệu dùng tế bào gốc giao động từ 2 đến 20 triệu tế bào/kg cân nặng được cấy ghép thông qua tiêm nội tủy vào bán cầu não của bệnh nhân từ 6 đến 60 tháng sau đột quy do thiếu máu cục bộ và được theo dõi trong 2 năm sau khi điều trị đã đem lại hiệu quả tích cực cho bệnh nhân [10].

Ứng dụng của tế bào gốc trung mô cường rón trong điều trị chấn thương não và tai biến mạch máu não

Tế bào gốc trung mô (MSC) cường rón (UC-MSC) không chỉ có các tính năng giống các MSC nguồn khác như biệt hóa đa dòng, chức năng nội tiết và đặc tính điều hòa miễn dịch, chúng còn có những lợi thế khác, chẳng hạn như không cần chọc hút tủy xương và khả năng tự tái tạo cao hơn. UC-MSC làm giảm quá trình chết của tế bào thần kinh bằng cách tăng sự biểu hiện của yếu tố dưỡng thần kinh đệm và giảm số lượng đại thực bào, do đó tạo ra hiệu ứng bảo vệ thần kinh [11].

Các phương pháp cung cấp UC-MSC cho chấn thương não bao gồm chọc dò thất lưng, truyền động mạch và tĩnh mạch, tiêm trực tiếp vào não và cấy ghép trên vật liệu sinh học. Việc tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến các UC-MSC bị mắc kẹt trong phổi và không thể di chuyển đến não hoặc các cơ quan khác do đó lượng tế bào cần được tối ưu khi truyền. Truyền động mạch cung cấp sự phân bố tương đối rộng hơn trong cơ thể so với truyền tĩnh mạch.

Tuy nhiên, truyền tĩnh mạch có một số ưu điểm độc đáo hơn. Truyền tĩnh mạch đơn giản và ít xâm lấn, và ít có tác dụng phụ. Hạn chế được rủi ro phẫu thuật và gây mê, vì rất khó để đưa ra các biện pháp kiểm soát để tiêm tế bào gốc vào các vị trí mong muốn. Hiệu quả điều trị của việc kết hợp UC-MSC với các loại thuốc khác hoặc liệu pháp hỗ trợ tạo ra kết quả tốt hơn so với một liệu pháp đơn lẻ. Ví dụ, cấy ghép UC-MSC kết hợp với chọc hút máu xâm lấn tối thiểu cho xuất huyết não, hoặc kết hợp với thuốc dẫn cho chấn

thương não do bức xạ, cho kết quả cho thấy hiệu quả điều trị vượt trội so với liệu pháp chỉ sử dụng UC-MSC [12].

Để đem lại hiệu quả cao nhất trong điều trị tai biến mạch máu não, một số thông tin cần chú ý như quá trình tăng sinh và phân phối tế bào, phương thức phân phối, và kết hợp với việc tế bào được tiêm hay truyền theo cách nào, và cách các tế bào được tiêm di chuyển đến các vị trí bị ảnh hưởng một cách hiệu quả. Tiêu chí đưa ra sản phẩm tế bào cho ứng dụng thương mại và lâm sàng của tế bào gốc với các quy trình bảo quản lạnh phù hợp để lưu trữ lâu dài, đảm bảo được đặc tính của tế bào gốc. Thời gian tăng sinh và quá trình nuôi cấy tế bào bao gồm cơ chất và thuốc thử lâm sàng có thể tạo ra các MSC khác nhau về đặc tính điều hòa miễn dịch của chúng, do đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của tế bào.

Triển vọng liệu pháp tế bào gốc trong tương lai trong việc điều trị bệnh tai biến mạch máu não.

Tai biến mạch máu não vẫn là lý do tử vong phổ biến nhất liên quan tới bệnh về não ở các nước phát triển, do đó đòi hỏi sự quan tâm nghiêm túc thông qua việc tiến hành các nghiên cứu tiền lâm sàng ở cả giai đoạn cấp tính và mãn tính. Đột quy do thiếu máu cục bộ, gây ra chứng viêm thần kinh cấp tính có thể làm trầm trọng thêm chấn thương não ban đầu. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng hiện nay nhằm mục đích đo lường tính an toàn và tính khả thi của việc sử dụng các tế bào gốc người lớn khác nhau ở người bệnh ở bệnh nhân đột quy và nhằm xác định liều lượng tối đa cho phép. MSC đã được chứng minh tương tự là an toàn nhưng cho thấy những cải thiện hạn chế cho bệnh nhân. Mặc dù vẫn còn cần thăm dò, các phương pháp điều trị bằng tế bào gốc cho đột quy có thể cung cấp các cách để bảo vệ tế bào thần kinh thay thế nhằm cải thiện kết quả cho bệnh nhân đột quy. Các nhà nghiên cứu vẫn đang miệt mài trong việc tìm ra một bộ tiêu chuẩn chung mà có thể áp dụng trên toàn thế giới cho việc điều trị bệnh tai biến mạch máu não bằng tế bào gốc nói chung và tế bào gốc máu cuống rốn nói riêng.

Tài liệu tham khảo:

1.Cramer, Steven C. "Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery." *Annals of neurology* 63, no. 3 (2008): 272-287.

2.Boncoraglio, Giorgio B., Michela Ranieri, Anna Bersano, Eugenio A. Parati, and Cinzia Del Giovane. "Stem Cell Transplantation for Ischemic Stroke." *Stroke* 51, no. 1 (2020): e1-e2.

3.Reis, Cesar, Michael Wilkinson, Haley Reis, Onat Akyol, Vadim Gospodarev, Camila Araujo, Sheng Chen, and John H. Zhang. "A look into stem cell therapy: exploring the options for treatment of ischemic stroke." *Stem cells international* 2017 (2017).

4.Liu, Xinfeng. "Beyond the time window of intravenous thrombolysis: standing by or by stenting?." *Interventional neurology* 1, no. 1 (2012): 3-15.

5.Doberstein, Cody A., Radmehr Torabi, Sandra C. Yan, Ryan McTaggart, Curtis Doberstein, and Mahesh Jayaraman. "Current strategies in the surgical management of ischemic stroke." *Rhode Island medical journal* 100, no. 6 (2017): 25.

6.Hemphill III, J. Claude, Steven M. Greenberg, Craig S. Anderson, Kyra Becker, Bernard R. Bendok, Mary Cushman, Gordon L. Fung et al. "Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 46, no. 7 (2015): 2032-2060.

7.Jiang, Yuehua, Balkrishna N. Jahagirdar, R. Lee Reinhardt, Robert E. Schwartz, C. Dirk Keene, Xilma R. Ortiz-Gonzalez, Morayma Reyes et al. "Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow." *Nature* 418, no. 6893 (2002): 41-49.

8.Díez-Tejedor, Exuperio, María Gutiérrez-Fernández, Patricia Martínez-Sánchez, Berta Rodríguez-Frutos, Gerardo Ruiz-Ares, Manuel Lara Lara, and Blanca Fuentes Gimeno. "Reparative therapy for acute ischemic stroke with allogeneic mesenchymal stem cells from adipose tissue: a safety assessment: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, pilot clinical trial." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23, no. 10 (2014): 2694-2700.

9.Jiang, Yongjun, Wusheng Zhu, Yuehua Zhu, Li Wu, Gelin Xu, and Xinfeng Liu. "Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery." *Cell Transplantation* 22, no. 12 (2013): 2291-2298.

10.Kalladka, Dheeraj, John Sinden, Kenneth Pollock, Caroline Haig, John McLean, Wilma Smith, Alex McConnachie et al. "Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study." *The Lancet* 388, no. 10046 (2016): 787-796.

11.Lin, Willie, Yogi Chang-Yo Hsuan, Mao-Tsun Lin, Ting-Wei Kuo, Cheng-Hsien Lin, Yu-Chin Su, Ko-Chi Niu, Ching-Ping Chang, and Hung-Jung Lin. "Human umbilical cord mesenchymal stem cells preserve adult newborn neurons and reduce neurological injury after cerebral ischemia by reducing the number of hypertrophic microglia/macrophages." *Cell Transplantation* 26, no. 11 (2017): 1798-1810.

12.Wang, Gui-Hua, Yang Liu, Xiao-Bing Wu, Ying Lu, Jin Liu, Ya-Ru Qin, Tong Li, and Hai-Feng Duan. "Neuroprotective effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells combined with nimodipine against radiation-induced brain injury through inhibition of apoptosis." *Cytotherapy* 18, no. 1 (2016): 53-64.

Future Clinic & Lab