

## MSC CM ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ BỆNH PARKINSON

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng  
Future Biomed

Bệnh Parkinson là một rối loạn thần kinh tiến triển chậm, khiến cho các tế bào thần kinh trong não chết dần, dẫn đến các triệu chứng như run tay, chân, cứng cổ và khó khăn trong việc đi lại. Trên thế giới, tình trạng tàn tật và tử vong do bệnh parkinson đang gia tăng nhanh hơn bất kỳ chứng rối loạn thần kinh nào khác, tăng nhanh gấp đôi trong 25 năm qua. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019, có đến hơn 8,5 triệu người mắc bệnh Parkinson. Trong số những người mắc bệnh, có tới 5,8 triệu người đang sống rơi vào tình trạng khuyết tật, tăng 81% kể từ năm 2000 và gây ra 329.000 ca tử vong, tăng hơn 100% kể từ năm 2000 [1].

### Nguyên nhân gây bệnh Parkinson

Các cơ chế cơ bản của Parkinson vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên, cả yếu tố môi trường và di truyền đều tham gia vào cơ chế bệnh sinh [2, 3]. Ban đầu, các đột biến liên kết với Parkinson liên quan đến  $\alpha$ -synuclein; sau đó, nhiều đột biến gen khác nhau đã được xác định, phổ biến nhất là PINK1, DJ-1, LRRK2 và Parkin [4]. Nguyên nhân chính của bệnh Parkinson là do mất tế bào thần kinh dopaminergic trong hệ thống thần kinh trung ương, đây là nguyên nhân chính gây ra các triệu chứng vận động.

Chuyển hóa dopamine, viêm dây thần kinh, rối loạn chức năng ty thể, stress oxy hóa và tổn thương thoái hóa protein có liên quan đến các tế bào thần kinh dopaminergic dần mất đi. Ngoài ra, trên thực tế, hệ thống miễn dịch có liên quan đến não và dịch não tủy của bệnh nhân Parkinson sau khi chết, các cytokine tiền viêm, bao gồm IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 và IL-1 $\beta$ , được phát hiện là thay đổi [5]. Hay yếu tố môi trường như nhiễm độc chì, các chấn thương đầu và hút thuốc lá là yếu tố có thể tăng nguy cơ mắc bệnh.

Ngoài ra, còn có một số yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh như tuổi tác, giới tính và yếu tố văn hoá. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu để có được cái nhìn toàn diện về nguyên nhân gây bệnh Parkinson.

### Tiềm năng sử dụng liệu pháp MSC-CM trong điều trị Parkinson

Với sự gia tăng nhanh số ca mắc gần đây đã gây nhiều mối lo ngại cho những người đang bị bệnh và cộng đồng khi mà chưa có một phương thuốc hiệu quả điều trị bệnh. Hiện nay liệu pháp tế bào gốc là một phương pháp điều trị mới được cho là có tác dụng giảm viêm thần kinh, điều chỉnh hệ thống miễn dịch và thay thế hoặc sửa chữa các tế bào sản xuất dopamine bị mất hoặc bị hư hỏng trong não của bệnh nhân Parkinson [6]. Đây là một phương pháp điều trị với nhiều hứa hẹn đầy tiềm năng, dễ dàng tiếp cận cho người bệnh. Tuy nhiên, các nhà khoa học chỉ ra rằng, cơ chế điều trị bệnh của tế bào gốc lại thông qua hệ tiết. Điều này nghĩa là chúng ta có thể nuôi tế bào gốc trong phòng thí nghiệm để tế bào tiết ra môi trường điều hoà (CM) các chất hoà tan hoặc đóng gói trong thể tiết ngoại bào. Môi trường điều hoà từ nuôi cấy tế bào gốc trung mô (MSC-CM) có chứa nhiều yếu tố khác nhau như yếu tố tăng trưởng, cytokine và các phân tử tín hiệu khác có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào [7].

Cơ chế tác động của MSC-CM mang đến hiệu quả điều trị bệnh Parkinson đã được nghiên cứu và đem lại hiệu quả khả quan. Đáng chú ý đầu tiên, các nghiên cứu đã mô tả các tác động tích cực của MSC-CM trong Parkinson. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng hoạt động bảo vệ thần kinh của các chất có nguồn gốc từ MSC và tế bào gốc tủy răng sửa, trong các tế bào SH-SY5Y được xử lý bằng 6-hydroxydopamine (6-OHDA-là một chất độc thần kinh được sử dụng rộng rãi để tạo ra các mô hình bệnh Parkinson) và các tế bào gốc thần kinh biệt hóa ở chuột [8]. Một nhóm nghiên cứu khác đã nghiên cứu khả năng tồn tại của các tế bào dopaminergic từ các nguồn khác nhau khi điều trị bằng MSC-CM có nguồn gốc từ

tủy xương chuột, cho thấy rằng các thụ thể prostaglandin E2 đại diện cho yếu tố chính của các sự kiện bảo vệ thần kinh [9].

Một nghiên cứu thú vị khác đã đánh giá tác dụng bảo vệ thần kinh của tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ mỡ (ASC-CM) đối với sự biểu hiện gen của tế bào nuôi dưỡng thần kinh và mật độ tế bào TH<sup>+</sup> ở chuột bị tổn thương bởi 6-OHDA. ASC tiết ra nhiều yếu tố dinh dưỡng thần kinh và cytokine trong CM, giúp bảo vệ tế bào thần kinh bằng các tác dụng chống oxy hóa và dinh dưỡng. ASC-CM bảo vệ tế bào thần kinh dopaminergic bằng cách bảo vệ tế bào thần kinh TH<sup>+</sup> và bằng cách tăng biểu hiện của BDNF (Protein BDNF đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của các khớp thần kinh giữa các tế bào thần kinh) và neurotrophin-3 [10]. Yếu tố dinh dưỡng thần kinh BDNF rất quan trọng đối với sự sống sót của tế bào thần kinh ở vùng thần kinh trung ương [11]. Khả năng của MSC-CM để giảm  $\alpha$ -synuclein ngoại bào cả trong ống nghiệm và trong cơ thể sống cũng đã được báo cáo, chủ yếu qua trung gian bởi metalloproteinase-2 [12]. Một nghiên cứu thú vị trên mô hình chuột Parkinson đã so sánh cấy ghép có nguồn gốc từ tủy xương (hBMSCs) của người với hBMSC-CM. hBMSC-CM có thể bảo vệ các tế bào thần kinh dopaminergic khi so sánh với chỉ hBMSC và cải thiện các hoạt động của chuột. Hơn nữa, hBMSC-CM có tác động nhiều hơn đến sự biệt hóa và sống sót của tế bào thần kinh trong mô hình *in vivo*. Nghiên cứu này cung cấp những hiểu biết cần thiết về việc sử dụng tiềm năng của hBMSC-CM như một công cụ trị liệu cho Parkinson [13].

Gần đây hơn, một nhóm nghiên cứu khác đã so sánh hiệu quả điều trị của tế bào gốc với môi trường được điều hoà của chúng trong mô hình chuột bị Parkinson do rotenone gây ra. Đặc biệt, họ đã sử dụng tế bào gốc trung mô tủy xương (BMSCs). Các thông số sinh hóa, mô học và hóa mô miễn dịch đã được cải thiện đáng kể ở cả nhóm BMSC và nhóm được điều trị bằng BMSC-CM.

Thật thú vị, kết quả khi BMSC-CM rõ ràng hơn, gần như thiết lập lại cấu trúc mô học bình thường của thần kinh trung ương [14].

Tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy răng của người MSC-CM cho thấy tiềm năng đầy hứa hẹn trong y học tái tạo. Cụ thể, Chen và cộng sự đã nghiên cứu hiệu quả điều trị của MSC-CM có nguồn gốc từ tủy răng trong mô hình chuột Parkinson do rotenone gây ra. Đáng chú ý, CM có nguồn gốc từ tủy răng có thể cải thiện hiệu quả vận động ở chuột Parkinson, giảm viêm thần kinh, tăng lượng TH<sup>+</sup> và giảm mức độ  $\alpha$ -synuclein ở thần kinh trung ương [14]. Như vậy, phương pháp điều trị bằng MSC-CM đối với Parkinson là một trong những phương pháp thay thế hiệu quả liệu pháp sử dụng tế bào [15, 16]. Yao và cộng sự đã báo cáo rằng việc sử dụng MSC-CM cho điều trị bệnh Parkinson trên mô hình chuột đã đạt được hiệu quả bởi khả năng vận động và nhận thức của chuột được cải thiện, do có liên quan đến việc tăng khả năng sống sót của tế bào và sự biệt hóa của các tế bào thần kinh dopaminergic ở màng não thất chuột [17].

Mặc dù, đã có các thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành và đang triển khai thử nghiệm về ghép tế bào gốc từ nhiều nguồn khác nhau để điều trị Parkinson (NCT02611167;NCT02780895;NCT05152394;NCT01446614;NCT03684122). Tuy nhiên chưa thấy có đăng ký thử nghiệm nào đánh giá tính an toàn và hiệu quả của MSC-CM lên bệnh nhân Parkinson. Nhìn chung, tác dụng của MSC-CM đối với bệnh Parkinson từ các nghiên cứu tiền lâm sàng là rõ ràng đã gợi ý rất nhiều cho khả năng phát triển hướng nghiên cứu, thử nghiệm và tiềm năng ứng dụng thực tế của MSC-CM. Liệu pháp tế bào gốc cho bệnh Parkinson vẫn được coi là thử nghiệm và cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định hiệu quả lâu dài của nó.

#### Tài liệu tham khảo:

1. WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>. 2022.

2. Castelli, V., et al., *Neuronal Cells Rearrangement During Aging and Neurodegenerative Disease: Metabolism, Oxidative Stress and Organelles Dynamic*. Front Mol Neurosci, 2019. **12**: p. 132.

3. Kouli, A., K.M. Torsney, and W.L. Kuan, *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*, in *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, T.B. Stoker and J.C.

Greenland, Editors. 2018: Brisbane (AU).

4. Polymeropoulos, M.H., et al., *Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. Science, 1997. **276**(5321): p. 2045-7.

5. Chung, C.Y., et al., *Dynamic changes in presynaptic and axonal transport proteins combined with striatal neuroinflammation precede dopaminergic neuronal loss in a rat model of AAV alpha-synucleinopathy*. J Neurosci, 2009. **29**(11): p. 3365-73.

6. Politis, M. and O. Lindvall, *Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease*. BMC Med, 2012. **10**: p. 1.

7. Hofer, H.R. and R.S. Tuan, *Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies*. Stem Cell Res Ther, 2016. **7**(1): p. 131.

8. Yalvac, M.E., et al., *Characterization of the secretome of human tooth germ stem cells (hTGSCs) reveals neuroprotection by fine-tuning micro-environment*. Brain Behav Immun, 2013. **32**: p. 122-30.

9. Parga, J.A., et al., *Prostaglandin EP2 Receptors Mediate Mesenchymal Stromal Cell-Neuroprotective Effects on Dopaminergic Neurons*. Mol Neurobiol, 2018. **55**(6): p. 4763-4776.

10. Nakhacifard, M., et al., *Conditioned Medium Protects Dopaminergic Neurons in Parkinsonian Rats*. Cell J, 2018. **20**(3): p. 348-354.

11. Mercado, N.M., et al., *BDNF in the Aged Brain: Translational Implications for Parkinson's Disease*. Austin Neurol Neurosci, 2017. **2**(2).

12. Oh, S.H., et al., *The Cleavage Effect of Mesenchymal Stem Cell and Its Derived Matrix Metalloproteinase-2 on Extracellular alpha-Synuclein Aggregates in Parkinsonian Models*. Stem Cells Transl Med, 2017. **6**(3): p. 949-961.

13. Mendes-Pinheiro, B., et al., *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells' Secretome Exerts Neuroprotective Effects in a Parkinson's Disease Rat Model*. Front Bioeng Biotechnol, 2019. **7**: p. 294.

14. Chen, Y.R., et al., *Improvement of Impaired Motor Functions by Human Dental Exfoliated Deciduous Teeth Stem Cell-Derived Factors in a Rat Model of Parkinson's Disease*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(11).

15. Shintani, A., et al., *Protection of dopamine neurons by bone marrow stromal cells*. Brain Res, 2007. **1186**: p. 48-55.

16. Marques, C.R., et al., *Cell secretome based approaches in Parkinson's disease regenerative medicine*. Expert Opin Biol Ther, 2018. **18**(12): p. 1235-1245.

17. Yao, Y., et al., *Combined MSC-Secreted Factors and Neural Stem Cell Transplantation Promote Functional Recovery of PD Rats*. Cell Transplant, 2016. **25**(6): p. 1101-13.