

MSC CM ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ BỆNH SUY THẬN

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019, các bệnh mãn tính là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Trong số đó, bệnh thận mãn tính chiếm tỷ lệ từ 11 đến 13% được thống kê trên toàn cầu. Bệnh suy thận là tình trạng khi chức năng thận suy giảm dần theo thời gian, không thể hoàn toàn phục hồi trở lại. Nguyên nhân chính của bệnh suy thận có thể do các bệnh lý khác nhau, chẳng hạn như tiểu đường, huyết áp cao, viêm thận, tắc nghẽn đường tiết niệu, sử dụng thuốc hoặc chất độc gây hại cho thận. Dựa vào tính chất của bệnh, người ta chia bệnh thận ra làm ba loại là tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận mãn tính (CKD) và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD).

Phương pháp điều trị bệnh suy thận phổ biến hiện nay

Hiện nay, bệnh thận đang là vấn đề nan giải của toàn cầu, người bệnh thường phải chạy thận hàng tuần với chi phí khoảng rất cao, đến khoảng 80.000 USD hàng năm, trong khi đó cũng có một danh sách bệnh nhân dài đang chờ để được cấy ghép thận.

Nhiều người bệnh không thể đáp ứng được việc chữa bệnh do tài chính hạn hẹp dẫn đến ảnh hưởng đến tâm lý và chất lượng cuộc sống. Bên cạnh các biện pháp điều trị đắt đỏ hiện nay, liệu pháp tế bào gốc đã và đang phát triển hứa hẹn đây niềm năng là một phương pháp trị liệu hiệu quả và dễ dàng tiếp cận cho điều trị các tình trạng bệnh lý khác nhau, cả bệnh thận cấp tính và mãn tính (1).

Cơ chế MSC-CM trong việc hỗ trợ điều trị bệnh thận

Ngày nay, các liệu pháp dựa trên tế bào gốc trung mô (MSC) là liệu pháp tiên tiến nhất về mặt thử nghiệm lâm sàng.

Thứ nhất, MSC có thể dễ dàng nhân rộng trong môi trường nuôi cấy, tạo ra một số lượng lớn liệu điều trị. Các bằng chứng tích lũy đã chỉ ra tiềm năng điều trị to lớn của MSC trong các bệnh thận. Mặc dù chưa phát hiện ra một cơ chế thống nhất điều chỉnh liệu pháp dựa trên MSC, nhưng dữ liệu hiện có đã tiết lộ một số mô hình hoạt động thúc đẩy việc sử dụng chúng (Hình 1) (2). Cơ chế hoạt động của MSC thường dựa vào các nhân tố được tiết ra môi trường trong quá trình tăng sinh tế bào. Môi trường điều hòa (conditioned media) từ nuôi cấy tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cells – MSC) có chứa nhiều yếu tố khác nhau như yếu tố tăng trưởng, cytokine, thể tiết ngoại bào, và các phân tử tín hiệu khác có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào.

Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng, MSC-CM đã cải thiện khả năng sống sót của các tế bào thận của con người trong in vitro và in vivo (3-6). Giờ đây, ngày càng có nhiều sự đồng thuận rằng tác dụng bảo vệ thận của MSC chủ yếu được phát huy nhờ chức năng cận tiết của chúng hơn là do cấy ghép trực tiếp. Trong bối cảnh bệnh thận, môi trường điều hòa đã được nghiên cứu về khả năng cải thiện chức năng thận và giảm sự tiến triển của bệnh (3). Một số nghiên cứu đã điều tra tác động của môi trường có điều kiện đối với bệnh thận, đặc biệt là bệnh thận mãn tính (CKD) và tổn thương thận cấp tính (AKI) (7). Một số tác dụng của MSC-CM lên các quá trình của bệnh thận đã được báo cáo như sau:

•Tái tạo các tế bào thận bị tổn thương: CM thúc đẩy quá trình tái tạo các tế bào thận bị tổn thương trong các mô hình AKI ở động vật. Bên cạnh đó, MSC-CM đã ức chế quá trình tái cấu trúc ma trận ngoại bào cảm ứng bởi TGF- β 1 và quá trình chuyển đổi từ biểu mô sang trung mô ở các tế bào NRK-52E (8). Hiệu ứng này được cho là do sự hiện diện của các yếu tố tăng trưởng và các yếu tố khác kích thích sự phát triển và phân chia tế bào (9).

•Giảm viêm: Nhiều nghiên cứu đã báo cáo rằng CM có thể làm giảm viêm ở thận, đây là yếu tố chính trong sự tiến

triển của CKD. Sau khi được điều trị bằng MSC-CM, hiện tượng viêm ở ống thận giảm đi và tăng biểu hiện của fractalkine và IL-1RA, đây là hai cytokine liên quan đến việc huy động các phản ứng viêm. Mặc dù cơ chế của hiện tượng này chưa được chứng minh trực tiếp, tuy nhiên người ta cho rằng hiệu ứng này có thể là do sự hiện diện của các cytokine chống viêm trong môi trường điều hòa (10).

•Giảm xơ hóa: Xơ hóa hoặc tích tụ mô sẹo ở thận là một đặc điểm chung của CKD. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng môi trường điều hòa có thể làm giảm xơ hóa ở thận, có thể bằng cách ức chế sản xuất protein nền ngoại bào góp phần gây xơ hóa (7, 11). Trong một nghiên cứu khác, MSC-CM làm giảm lắng đọng collagen type I và III ở ống thận (10).

•Bảo vệ chống lại stress oxy hóa: Môi trường có điều kiện đã được chứng minh là bảo vệ các tế bào thận chống lại stress oxy hóa, đây là đặc điểm chung của CKD và AKI. Hiệu ứng này được cho là do sự hiện diện của chất chống oxy hóa trong MSC-CM (1, 3).

Nhìn chung, tác dụng của MSC-CM đối với bệnh thận là đầy hứa hẹn, nhưng cần nhiều nghiên cứu hơn để hiểu đầy đủ về cơ chế hoạt động và phát triển các liệu pháp hiệu quả cho bệnh nhân. Tiếp đó, cần thiết phải có các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá hiệu quả của MSC-CM.

Tài liệu tham khảo:

1. Rovira J, Diekmann F, Campistol JM, Ramírez-Bajo MJ. Therapeutic application of extracellular vesicles in acute and chronic renal injury. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(2):126-37.
2. Liu D, Cheng F, Pan S, Liu Z. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):249.
3. Wang J, Lin Y, Chen X, Liu Y, Zhou T. Mesenchymal stem cells: A new therapeutic tool for chronic kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10.
4. Huang Y, Yang L. Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in therapy against kidney diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):219.
5. Wang S, Tong M, Hu S, Chen X. The Bioactive Substance Secreted by MSC Retards Mouse Aortic Vascular Smooth Muscle Cells Calcification. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6053567.
6. Liu B, Ding FX, Liu Y, Xiong G, Lin T, He DW, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells conditioned medium attenuate interstitial fibrosis and stimulate the repair of tubular epithelial cells in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(8):728-36.
7. Liu B, Ding FX, Liu Y, Xiong G, Lin T, He DW, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells conditioned medium attenuate interstitial fibrosis and stimulate the repair of tubular epithelial cells in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Nephrology*. 2018;23(8):728-36.
8. Park JH, Hwang I, Hwang SH, Han H, Ha H. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells prevent diabetic renal injury through paracrine action. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;98(3):465-73.
9. Sobh AL, Sobh MA. Mesenchymal stem cells versus their conditioned medium in the treatment of cisplatin-induced acute kidney injury: evaluation of efficacy and cellular side effects. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(12):23222-34.
10. van Koppen A, Joles JA, van Balkom BW, Lim SK, de Kleijn D, Giles RH, et al. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PloS one*. 2012;7(6):e38746.
11. Da Silva AF, Silva K, Reis LA, Teixeira VP, Schor N. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their conditioned medium attenuate fibrosis in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Cell transplantation*. 2015;24(12):2657-66.

