

MSC CM ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed

Alzheimer là một bệnh lý về thoái hóa thần kinh và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ tám ở Hoa Kỳ. Alzheimer ảnh hưởng đến khoảng 6,2 triệu người, trong khi chi phí chăm sóc sức khỏe hàng năm chiếm khoảng 305 tỷ USD [1]. Bệnh được đặc trưng bởi sự tổng hợp protein bất thường dẫn đến viêm dây thần kinh và tổn thương các tế bào thần kinh. Kết quả gây ra trở ngại về trí nhớ, nhận thức và hành vi do sự thiếu hụt tế bào thần kinh và sự rối loạn chức năng của synapse thần kinh [2].

Bệnh Alzheimer và các liệu pháp điều trị Alzheimer truyền thống

Hiện nay, một số thuốc đã được FDA chấp nhận trong điều trị bệnh Alzheimer, bao gồm chất ức chế cholinesterase (với ba loại thuốc chính là: donepezil, rivastigmine, và galantamine) và memantine [3]. Bệnh nhân sử dụng các loại thuốc này cho thấy sự cải thiện nhẹ về chức năng nhận thức trong ba tháng đầu tiên, nhưng 3-9 tháng sau đó, khả năng ức chế suy giảm nhận thức của thuốc đã giảm dần. Lý do các thuốc này không thể chữa khỏi bệnh rất phức tạp, chủ yếu liên quan đến cơ chế sinh bệnh phức tạp và chưa được làm rõ của Alzheimer. Quan trọng nhất là thuốc điều trị không có khả năng kích thích tái tạo tế bào thần kinh vốn đã bị tổn thương. Ngoài ra, khi tình trạng bệnh trở nên nghiêm trọng, sự suy giảm hoạt động của các tế bào trong cơ thể cũng ức chế sự vận chuyển của các phân tử thuốc [4].

Do đó, phương pháp điều trị bằng thuốc còn gặp nhiều hạn chế về hiệu quả cũng như tính chính xác. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, liệu pháp tế bào gốc trung mô được phát triển mạnh và

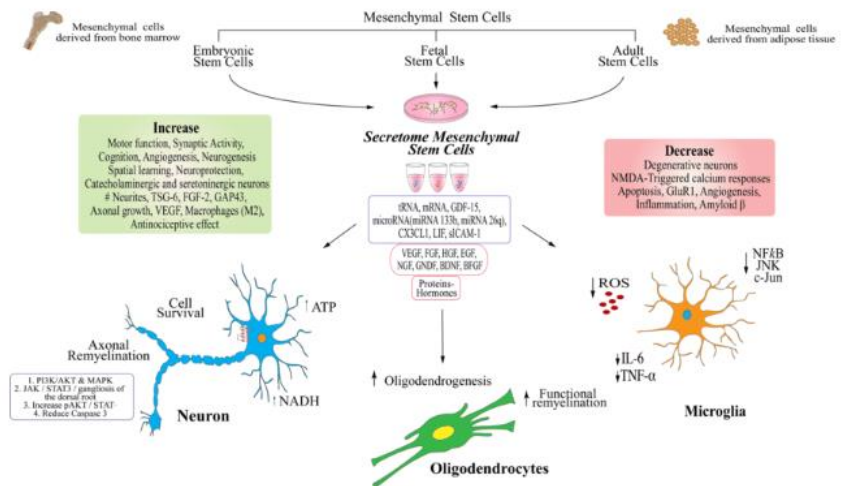
mang lại hy vọng điều trị Alzheimer tốt hơn bằng cách tăng cường mức độ hồi phục chức năng và tái tạo các tế bào thần kinh đã bị tổn thương [5].

Liệu pháp sử dụng MSC-CM trong điều trị bệnh Alzheimer

Tế bào gốc trung mô (MSC) là loại tế bào gốc được nghiên cứu nhiều nhất trong điều trị Alzheimer. MSC thực hiện chức năng bằng cách tiết ra các yếu tố tăng trưởng, protein chống viêm, thụ thể màng và microRNA trong môi trường điều hòa (CM). Các yếu tố này hạn chế sự mất tế bào thần kinh bằng cách ngăn cản quá trình chết theo chương trình và kích thích sự tăng sinh tế bào thần kinh, sự hình thành synap và sự hình thành mạch [6]. Ngoài ra, các yếu tố tăng trưởng thần kinh (BDNF) và các yếu tố bảo vệ thần kinh như enzyme chống oxy hóa superoxide dismutase 3 (SOD3) có trong môi trường điều hòa từ nuôi cấy MSC (MSC-CM) giúp bảo vệ tế bào thần kinh khỏi sự tiếp xúc với ROS, làm giảm sự tích tụ superoxide dư thừa và tăng cường khả năng sống sót của tế bào thần kinh [7, 8]. Tác dụng bảo vệ thần kinh của MSC-CM cũng được phát huy nhờ các túi ngoại bào (EV), chúng cung cấp các catalase chống oxy hóa và các yếu tố có nguồn gốc từ MSC khác như cytokines, protein, miRNA, thậm chí là các ty thể khỏe mạnh giúp bảo vệ và phục hồi hệ thần kinh

[Hình 1] [9]. Amyloid-beta ($A\beta$) được quan sát thấy trong não của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (AD). Khi áp dụng MSC-CM trong thử nghiệm cho thấy giảm sự biểu hiện của $A\beta$ gây ra bởi oligomer ở cả chuột và tế bào ARPE-19. Đề khám phá vai trò tiềm năng của các peptide được tiết ra từ MSC, những nhà nghiên cứu đã so sánh cấu hình peptidomics của MSC-CM. Sau đó phân tích tin sinh học cho thấy rằng 3-8 trong số 155–163 protein trong MSC-CM có thể được liên kết với SIRT1/pAKT/pGSK3 β / β -catenin, protein liên kết chặt chẽ và con đường tự hủy. Đặc biệt, thông tin về MSC-CM có thể hữu ích cho việc phòng ngừa và điều trị bệnh Alzheimer thông qua làm giảm lượng $A\beta$.

Tác dụng của MSC-CM lên các tế bào thần kinh. MSC-CM chứa các phân tử có hoạt tính sinh học và các yếu tố dinh dưỡng như VEGF-FGF-HGF-EGF với đặc tính ức chế quá trình chết theo chương trình, giảm thoái hóa thần kinh, tăng số lượng tế bào thần kinh và tạo mạch, thúc đẩy quá trình phục hồi của tùy sống, tăng mức độ ATP-NADH cũng như kích hoạt các con đường tín hiệu khác nhau ở cấp độ tế bào thần kinh, chẳng hạn như quá trình phosphoryl hóa AKT, JAK/STAT3 [13].



Một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột bị tổn thương tủy sống cho thấy rằng miRNA-21 có nguồn gốc từ exosome do MSC tiết ra có khả năng ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào thần kinh bằng cách giảm biểu hiện của PTEN và PDCD4 [10]. Trong một nghiên cứu khác, miR-29b biểu hiện quá mức trong các exosome tiết ra từ MSC đã làm giảm sự chết của tế bào thần kinh trong mô hình chuột mắc bệnh Alzheimer, đồng thời cho thấy sự cải thiện về trí nhớ và khả năng học tập [11]. Zaldivar và cộng sự (năm 2019) cũng cho thấy kết quả khả quan khi tiêm MSC-exosome vào chuột mắc bệnh Alzheimer [12]. Họ chứng minh rằng exosome có trong MSC-CM đã kích thích sự hình thành tế bào thần kinh ở vùng bán cầu não, làm tăng tính linh hoạt của hệ thần kinh và cải thiện tình trạng suy giảm nhận thức. Nhìn chung, các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng này đều cho thấy rằng MSC-CM cung cấp một liệu pháp không có tế bào đầy hứa hẹn trong điều trị bệnh Alzheimer.

Việc sử dụng MSC-CM trong điều trị Alzheimer đem lại nhiều ưu điểm hơn so với MSC vì không gây ra đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ cũng như nguy cơ phát triển thành khối u, do đó an toàn với người bệnh. Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng MSC-CM trên chuột mắc bệnh Alzheimer hầu hết đều đem lại kết quả tốt, tuy nhiên còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng trên người. Do đó, liệu pháp này cần được nghiên cứu sâu hơn về cơ chế và tiến hành thêm các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai để có thể thay thế các liệu pháp truyền thống nhằm cải thiện đáng kể tình trạng bệnh Alzheimer, cũng như các bệnh thoái hóa thần kinh khác.

Tài liệu tham khảo

1. Zhang, Z., et al., Mesenchymal stem cell-conditioned medium improves mitochondrial dysfunction and suppresses apoptosis in okadaic acid-treated SH-SY5Y cells by extracellular vesicle mitochondrial transfer. 2020. 78(3): p. 1161-1176.
2. Regmi, S., et al., Mesenchymal stromal cells for the treatment of Alzheimer's disease: Strategies and limitations. 2022.
3. Yiannopoulou, K.G. and S.G.J.T.a.i.n.d. Papageorgiou, Current and future treatments for Alzheimer's disease. 2013. 6(1): p. 19-33.
4. Kabir, M.T., et al., Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. 2020. 21(9): p. 3272.
5. Duncan, T., M.J.S.c.r. Valenzuela, and therapy, Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. 2017. 8: p. 1-9.
6. Nooshabadi, V.T., et al., The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. 2018. 119(10): p. 8048-8073.
7. Wilkins, A., et al., Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro. 2009. 3(1): p. 63-70.
8. Kemp, K., et al., Inflammatory cytokine induced regulation of superoxide dismutase 3 expression by human mesenchymal stem cells. 2010. 6: p. 548-559.
9. de Godoy, M.A., et al., Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- β oligomers. 2018. 293(6): p. 1957-1975.
10. Kang, J., et al., MiR-21 derived from the exosomes of MSCs regulates the death and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury. 2019. 26(12): p. 491-503.
11. Jahangard, Y., et al., Therapeutic effects of transplanted exosomes containing miR-29b to a rat model of Alzheimer's disease. 2020. 14: p. 564.
12. Reza-Zaldivar, E.E., et al., Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease. 2019. 14(9): p. 1626.
13. Baez-Jurado, E., et al., Secretome of mesenchymal stem cells and its potential protective effects on brain pathologies. 2019. 56: p. 6902-6927.