

MSC CM VÀ EXOSOME TRONG ĐIỀU TRỊ PHỤC HỒI CHO NGƯỜI SAU ĐỘT QUY

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Bệnh đột quy (hay còn gọi là tai biến mạch máu não) là một tình trạng xảy ra khi có tác nhân nào đó chặn nguồn cung cấp máu cho một phần não hoặc khi một mạch máu trong não bị vỡ [1]. Trong cả hai trường hợp, các bộ phận của não bị hư hỏng hoặc chết. Đột quy có thể gây tổn thương não lâu dài, tàn tật lâu dài hoặc thậm chí tử vong.

Đột quy là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật trên toàn thế giới và là nguyên nhân thứ hai gây tử vong. Tờ Thông tin về đột quy Toàn cầu được phát hành vào năm 2022 cho thấy nguy cơ phát triển đột quy đã tăng 50% trong 17 năm qua và hiện nay, cứ 4 người thì có 1 người được ước tính sẽ bị đột quy trong đời. Từ năm 1990 đến 2019, tỷ lệ đột quy đã tăng 70%, tỷ lệ tử vong do đột quy tăng 43%, tỷ lệ đột quy tăng 102% và số năm sống điều chỉnh theo khuyết tật tăng 143% [2]. Đặc điểm nổi bật nhất là phần lớn gánh nặng đột quy toàn cầu, thường xảy ra ở các nước có thu nhập trung bình thấp và thấp. Gánh nặng không cân xứng này mà các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình thấp phải gánh chịu đã đặt ra một vấn đề chưa từng có đối với các gia đình.

Đặc điểm bệnh đột quy

Bộ não kiểm soát các hoạt động, lưu trữ ký ức và là nguồn gốc của những suy nghĩ, cảm xúc và ngôn ngữ của chúng ta. Bộ não cũng kiểm soát nhiều chức năng của cơ thể, như hô hấp và tiêu hóa [3]. **Để hoạt động bình thường, não cần oxy.** Các hệ mạch cung cấp máu giàu oxy đến tất cả các bộ phận của não. Nếu có điều gì đó xảy ra làm tắc nghẽn dòng máu, các tế bào não bắt đầu chết trong vòng vài phút, vì chúng không thể nhận được oxy [3]. Điều này gây ra đột quy. **Có hai loại đột quy: Đột quy do thiếu máu cục bộ, đột quy xuất huyết.** Ngoài ra, còn có cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) đôi khi được gọi là “cơn đột quy nhỏ”.

Nó khác với các dạng đột quy chính, bởi vì dòng máu lên não chỉ bị chặn trong một thời gian ngắn, thường không quá 5 phút [4].

Hầu hết các cơn đột quy là đột quy do thiếu máu cục bộ. Đột quy do thiếu máu cục bộ xảy ra khi cục máu đông hoặc các hạt khác chặn các mạch máu lên não. Chất béo lắng đọng được gọi là mảng bám cũng có thể gây tắc nghẽn bằng cách tích tụ trong mạch máu [4]. Đột quy xuất huyết xảy ra khi một động mạch trong não bị rò rỉ máu hoặc vỡ (vỡ ra). Máu bị rò rỉ gây quá nhiều áp lực lên các tế bào não, khiến chúng bị tổn thương.

Huyết áp cao và chứng phình động mạch là những ví dụ về tình trạng có thể gây ra đột quy xuất huyết. Cơn thiếu máu não thoáng qua hay TIA là một dấu hiệu cảnh báo của một cơn đột quy trong tương lai [3]. TIA là một trường hợp cấp cứu y tế, giống như một cơn đột quy nghiêm trọng. Đột quy và TIA cần được chăm sóc khẩn cấp. Không có cách nào biết từ đầu liệu các triệu chứng là do TIA hay do một loại đột quy nghiêm trọng.

Rối loạn tâm trạng sau đột quy rất phổ biến và có thể gây tàn tật nhiều hơn là biểu chứng vận động. Khoảng 18% bệnh nhân đột quy cảm thấy lo lắng [6] và 30–50% được chẩn đoán mắc bệnh trầm cảm [5].

Tương tự như vậy, một môi dẫn đến chất lượng cuộc sống kém hơn, và một tổng quan hệ thống gần đây đã chứng minh rằng 50% bệnh nhân đột quy báo cáo tình trạng mệt mỏi [7]. Bất chấp vấn đề lâm sàng rõ ràng này, có rất ít tài liệu đánh giá hiệu quả của các liệu pháp đối với các biểu chứng không do vận động trong các mô hình tiền lâm sàng của đột quy [8].

Tế bào gốc trung mô (MSC) trong điều trị đột quy

Tế bào gốc trung mô (MSC) có tiềm năng lớn như một liệu pháp điều trị đột quy và trước đây đã được chứng minh là thúc đẩy quá trình phục hồi trong các mô hình thiếu máu não tiền lâm sàng [8]. **Trong quá trình nuôi cấy in vitro, MSC tiết ra một hỗn hợp các protein hòa tan bao**

gồm exosomes, thể tiết ngoại bào (Extracellular vesicles - EVs), cytokines, chemokines và các yếu tố tăng trưởng. Hỗn hợp phức tạp này được gọi là môi trường điều hòa (Conditioned medium - CM) [9].

Có rất nhiều bằng chứng cho thấy rằng các tế bào gốc trung mô (MSC) cải thiện kết quả chức năng trong các mô hình thiếu máu não ở loài gặm nhấm [10]. Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II, MSC đã được đề xuất là một liệu pháp an toàn và khả thi cho đột quy do thiếu máu cục bộ. Gần đây hơn, sự quan tâm đã chuyển sang các chất cận tiết của MSC.

Bộ gen của MSC liên quan đến việc thúc đẩy phục hồi bằng cách ngăn chặn quá trình chết theo chương trình của tế bào, điều chỉnh phản ứng viêm và tăng cường các cơ chế sửa chữa nội sinh cũng như sự hình thành thần kinh và sự hình thành mạch [8]. Để chứng minh điều này, thể tiết ngoại bào có nguồn gốc từ MSC [11] và môi trường điều hòa (CM) [8] đã được chứng minh là cải thiện khả năng phục hồi ở các mô hình thiếu máu não ở loài gặm nhấm.

Ứng dụng lâm sàng của các phương pháp tiếp cận này đang thu hút được nhiều sự quan tâm vì các liệu pháp tái tạo tiềm năng khi chúng tránh được nguy cơ đào thải miễn dịch và phát sinh khối u liên quan đến cấy ghép tế bào [12]. Một nghiên cứu của Cunningham và các cộng sự đã chỉ ra rằng việc tiêm dưới da CM (α CM) có nguồn gốc từ MSC tại thời điểm tái tưới máu có tác dụng bảo vệ thần kinh đáng kể và mang lại những cải thiện ở mô hình chuột của thiếu máu não cục bộ và nhìn chung chỉ ra rằng bộ gen MSC do IL-1 tác động có thể là một liệu pháp tế bào mới hữu ích cho bệnh đột quy.

Các thử nghiệm lâm sàng trước đây đã chỉ ra rằng các MSC được phân lập từ các mô khác nhau đã cho thấy hiệu quả cao trong điều trị đột quy [13]. Năm 2005, cấy ghép MSC tự thân lần đầu tiên được thực hiện qua đường tĩnh mạch ở 5 bệnh nhân bị đột quy thiếu máu cục bộ cấp tính và không có phản ứng bất lợi nào được báo cáo [14].

Mặc dù nhiều nghiên cứu trên động vật và thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp điều trị đột quy dựa trên MSC CM đã thu được kết quả đầy hứa hẹn, nhưng vẫn còn nhiều thách thức phải vượt qua trước khi MSC có thể được áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh đột quy [8].

Exosome trong điều trị đột quy

Bằng chứng mới nổi cho thấy exosome làm trung gian giao tiếp giữa các tế bào trong cả điều kiện sinh lý và bệnh lý [15]. **Exosome đã nhận được sự quan tâm rộng rãi để điều trị sau đột quy, vì những đặc điểm độc đáo của chúng, chẳng hạn như khả năng vượt qua hàng rào máu não, khả năng miễn dịch thấp và độc tính thấp** [15]. Ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng phục hồi thần kinh tích cực của liệu pháp dựa trên exosome, phần lớn được trung gian bởi microRNA. Exosome cung cấp một chiến lược điều trị khả thi và có triển vọng cho bệnh nhân đột quy do thiếu máu cục bộ.

Exosome đại diện cho các túi ngoại bào (EV) với kích thước cấu trúc nằm trong khoảng từ 30 đến 150nm, được giải phóng từ hầu hết các tế bào trong tất cả các hệ thống sống. Chúng tồn tại trong nhiều loại dịch cơ thể, chẳng hạn như dịch não tủy, máu, nước bọt và nước tiểu [16]. Quá trình sinh học của exosome được điều chỉnh chặt chẽ bởi nhiều protein tế bào, bao gồm Alix, Rab27a, các thụ thể protein gắn yếu tố nhạy cảm N-ethylmaleimide hòa tan (SNAREs) và cortactin [17].

Trong hệ thống thần kinh trung ương, exosome có nguồn gốc từ tế bào não đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh quá trình sinh lý bình thường và phản ứng với chấn thương não cấp tính [15]. Các tế bào não giao tiếp với nhau thông qua exosome và exosomal để điều chỉnh các chức năng của não, từ chống oxy hóa đến duy trì tính toàn vẹn chức năng thần kinh [15]. Các exosome này lưu thông trong máu ngoại vi và dịch não tủy và có thể là dấu ấn sinh học không xâm lấn tuyệt vời để chẩn đoán và tiên lượng đột quy do thiếu máu cục bộ [15]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng liệu pháp dựa trên tế bào là một phương pháp tuyệt vời để thúc đẩy kết quả chức năng sau đột quy do thiếu máu cục bộ, đặc biệt nếu dựa trên tế bào gốc trung mô (MSC) [18]. Exosome đóng một vai trò quan trọng trong các hiệu ứng cận tiết của tế bào gốc [19].

Exosome từ tế bào gốc cho thấy tính sinh miễn dịch thấp, khả năng sinh khối u thấp, hiệu quả vận chuyển cao, tính ổn định bẩm sinh [20].

Chúng đã chứng minh tác dụng có lợi bằng cách cải thiện phục hồi chức năng sau đột quy do thiếu máu cục bộ, nhờ khả năng tăng cường độ dẻo của não [15]. Đánh giá lâm sàng về phương pháp điều trị exosome vẫn còn rất hạn chế, nhưng hiệu quả đầy hứa hẹn đã được quan sát thấy trong các mô hình đột quy do thiếu máu cục bộ ở động vật [21]. Các nghiên cứu cho thấy exosome từ MSC tùy xương làm giảm ức chế miễn dịch ngoại vi một cách hiệu quả, tăng cường tái tạo mạch máu thần kinh và cải thiện chức năng vận động 4 tuần sau thiếu máu cục bộ [15]. Chuột MCAO (tắc động mạch não giữa) đạt được kết quả tốt hơn sau khi truyền tinh mạch exosome ở bàn chân và mức độ nghiêm trọng ở thần kinh được cải thiện, so với nhóm đối chứng [15]. Điều trị bằng exosome sau đột quy đã thúc đẩy quá trình sửa chữa tế bào thần kinh, tạo mạch và sinh thần kinh [15].

Liệu pháp dựa trên exosome từ MSC có nguồn gốc từ mô mỡ (ADMSC) có thể làm giảm vùng nhồi máu não, cải thiện khả năng phục hồi chức năng thần kinh, tăng cường tính toàn vẹn của sợi và sửa chữa chất trắng ở chuột sau đột quy [22]. Ngoài các exosome có nguồn gốc từ MSC, các exosome được giải phóng từ các loại tế bào khác, bao gồm tế bào hình sao và tế bào nội mô não, cũng góp phần vào tác dụng bảo vệ thần kinh sau đột quy [22]. Các exosome được giải phóng từ các tế bào gốc thần kinh làm giảm thể tích vùng nhồi máu và cải thiện kết quả chức năng sau đột quy [15]. **Nhiều nghiên cứu đã minh họa rằng exosome điều chỉnh các tế bào nhận và quá trình phục hồi chức năng sau đột quy chủ yếu thông qua microRNA.**

Phục hồi não sau đột quy do thiếu máu cục bộ bao gồm một loạt các quá trình tương tác cao, bao gồm tạo mạch, tạo thần kinh, tạo ít nhánh, chống chết theo chương trình và đáp ứng miễn dịch, cùng nhau đẩy nhanh quá trình tái tạo các đơn vị mạch máu thần kinh và phục hồi thần kinh [15].

Ngày càng có nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng chỉ ra rằng các exosome từ tế bào gốc làm trung gian cho các tác động có lợi trong quá trình sửa chữa thiếu máu cục bộ bằng cách khuếch đại các quá trình sửa chữa não nội sinh [23].

Exosome có thể cải thiện quá trình tái tạo các đơn vị mạch máu thần kinh và phục hồi chức năng thông qua quá trình tạo mạch, tạo tế bào thần kinh, tạo ít nhánh, chống cơ chế - apoptotic, và quy định viêm sau đột quy [15].

Exosome là phương pháp hiệu quả để cải thiện quá trình chữa đột quy thông qua việc cung cấp các tác nhân được lý hoặc gen sau đột quy. Tuy nhiên, nghiên cứu về exosome vẫn còn ở giai đoạn ban đầu, đặc biệt là đối với đột quy do thiếu máu cục bộ; không có thông tin đầy đủ về chuyển đổi điều trị exosome vào thực hành lâm sàng. Hiểu rõ hơn về exosome sẽ có lợi cho chẩn đoán và điều trị đột quy. Liệu pháp exosome vẫn còn nhiều hạn chế và đặt ra nhiều thách thức vì vậy cần nghiên cứu nhiều hơn.

Tài liệu tham khảo:

- [1] American Heart Association/American Stroke Association. TIA (Transient Ischemic Attack) Accessed October 6, 2016.
- [2] World Stroke Campaign. WSD2022_Campaign_Toolkit_LR.pdf. <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/world-stroke-campaign>
- [3] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93–e621.
- [4] About Stroke (<https://www.cdc.gov/stroke/about.htm>)
- [5] FENG, Chao, et al. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014.
- [6] FERRO, Jose M.; CAEIRO, Lara; FIGUEIRA, Maria Luisa. Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12.5: 269-280.
- [7] CUMMING, Toby B., et al. The prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of stroke*, 2016, 11.9: 968-977.
- [8] CUNNINGHAM, Catriona J., et al. Systemic conditioned medium treatment from interleukin-1 primed mesenchymal stem cells promotes recovery after stroke. *Stem cell research & therapy*, 2020, 11: 1-12.
- [9] CHOUW, Angliana, et al. Potency of mesenchymal stem cell and its secretome in treating COVID-19. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2021, 1-12.
- [10] SATANI, Nikunj, et al. World-wide efficacy of bone marrow derived mesenchymal stromal cells in preclinical ischemic stroke models: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, 2019, 10: 405.

[11] DOEPPNER, Thorsten R., et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression. *Stem cells translational medicine*, 2015, 4.10: 1131-1143

[12] GOLDRING, Chris EP, et al. Assessing the safety of stem cell therapeutics. *Cell stem cell*, 2011, 8.6: 618-628.

[13] DETANTE, Olivier, et al. Controlled clinical trials of cell therapy in stroke: meta-analysis at six months after treatment. *International Journal of Stroke*, 2017, 12.7: 748-751.

[14] BANG, Oh Young, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2005, 57.6: 874-882.

[15] JIANG, Lingling, et al. Potential role of exosomes in ischemic stroke treatment. *Biomolecules*, 2022, 12.1: 115.

[16] TIAN, Yang, et al. Central nervous system cell-derived exosomes in neurodegenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021.

[17] FADER, Claudio Marcelo, et al. TI-VAMP/VAMP7 and VAMP3/cellubrevin: two v-SNARE proteins involved in specific steps of the autophagy/multivesicular body pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2009, 1793.12: 1901-1916.

[18] ZHANG, Gui-Long; ZHU, Zhi-Han; WANG, Ye-Zhong. Neural stem cell transplantation therapy for brain ischemic stroke: Review and perspectives. *World journal of stem cells*, 2019, 11.10: 817.

[19] QIU, Guanguan, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9: 1-9.

[20] CHEN, Claire C., et al. Elucidation of exosome migration across the blood-brain barrier model in vitro. *Cellular and molecular bioengineering*, 2016, 9: 509-529.

[21] HUANG, Mudan, et al. Effects of exosomes on neurological function recovery for ischemic stroke in pre-clinical studies: a meta-analysis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 593130.

[22] CHEN, Kuan-Hung, et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke. *Oncotarget*, 2016, 7.46: 74537.

[23] BANG, Oh Young; KIM, Eun Hee. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle therapy for stroke: challenges and progress. *Frontiers in neurology*, 2019, 211.

The logo for BioMed Clinic & Lab features the text "BioMed" in a large, light blue, sans-serif font, with "Clinic & Lab" in a smaller, similar font below it. A green curved line starts under the "i" in "BioMed" and sweeps upwards and to the right, ending under the "B" in "BioMed". A small green circle is positioned above the "i" in "BioMed".

BioMed
Clinic & Lab