

## TẾ BÀO GỐC TỤY RĂNG SỮA LÀ GÌ?

**Tác giả:**

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng  
Future Biomed*

Vào những năm 60, các nhà nghiên cứu phát hiện ra rằng tủy xương chứa ít nhất hai loại tế bào gốc [1]. Một quần thể, được gọi là tế bào gốc tạo máu, tạo thành tất cả các loại tế bào máu trong cơ thể. Một quần thể thứ hai, được gọi là tế bào mô đệm tủy xương, được phát hiện vài năm sau đó. Các tế bào mô đệm là một quần thể gồm các tế bào tiền thân tạo ra mô liên kết xương, sụn, mỡ và sợi [2,3]. Ngày nay, sinh học tế bào gốc là một trong những lĩnh vực khoa học hấp dẫn nhất.

### **Giới thiệu về tế bào gốc tủy răng sữa**

Các tế bào gốc đã được phân lập từ nhiều loại mô bao gồm tủy xương, não, da, và tủy răng. Những tế bào này được cho là có tiềm năng trị liệu to lớn trong việc sửa chữa các mô bị tổn thương và/hoặc khiếm khuyết [3]. Những tế bào gốc trong hệ thống hàm mặt không được nghiên cứu cho đến đầu những năm 2000 khi chúng lần đầu tiên được tìm thấy trong tủy răng và được gọi là tế bào gốc tủy răng (DPSCs) [4]. Răng sữa là bộ răng đầu tiên trong quá trình phát triển ở người và động vật có vú, có vai trò quan trọng trong các hoạt động như ăn, nói hay tác động về mặt thẩm mỹ cuối cùng là tạo chỗ cho răng vĩnh viễn mọc sau này [5]. Hầu hết trẻ bắt đầu có răng sữa lung lay trong độ tuổi 5-6 (có thể sớm hơn hoặc muộn hơn) và đến 11-12 tuổi thì đã hoàn thành việc thay 20 chiếc răng sữa bằng răng vĩnh viễn. DPSCs đại diện cho một quần thể tế bào gốc có khả năng tăng sinh rộng rãi và biệt hóa đa tiềm năng [1]. Răng sữa có thể là nguồn tế bào gốc sau khi sinh lý tương để tái tạo cấu trúc răng và xương, đồng thời có thể điều trị tổn thương mô thần kinh hoặc các bệnh thoái hóa.

Thông thường, răng bị mất sẽ bị loại bỏ, những tế bào gốc có thể được chiết xuất từ tủy răng của nó [4]. Các tế bào gốc chưa biệt hóa này có khả năng tăng sinh và hình thành các loại tế bào chuyên biệt tốt hơn so với nguồn trưởng thành [4].

Sau khi bảo quản lạnh trong thời gian dài, chúng vẫn giữ được các đặc tính sinh học ban đầu, vì vậy chúng có thể được lưu trữ để sử dụng trong tương lai. Giống như tế bào gốc được lấy từ tế bào gốc từ dây rốn, mô mỡ hay tủy xương, tế bào gốc từ tủy răng sữa có tiềm năng rất lớn trong y học tái tạo để điều trị các bệnh lý thần kinh (Alzheimer, Parkinson, chấn thương cột sống), bệnh tự miễn (tiểu đường, lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp), bệnh tim mạch, ung thư. Vì vậy, việc lưu trữ tế bào gốc răng sữa là điều nên làm [6].

### **Tiềm năng và ứng dụng của tế bào gốc tủy răng sữa**

Các đặc điểm sinh học của DPSCs và tiềm năng biệt hóa đa hướng và chức năng điều hòa miễn dịch của chúng tương tự như các tế bào gốc trung mô tủy xương (BMMSCs) [7]. Tuy nhiên, DPSCs có hoạt tính ALP axit photphoric đáng kể hơn so với BMMSCs. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng các DPSC được nuôi cấy *in-vitro* có dạng hạt và có thể biệt hóa thành nguyên bào xương, tế bào mỡ, tế bào nang lông, tế bào biểu mô giác mạc, tế bào thần kinh trong điều kiện thích hợp [8].

### **Tiềm năng ứng dụng trong mô, xương của tế bào tủy răng sữa**

Mặc dù cả tế bào gốc tủy và BMMSC đều có thể biệt hóa thành xương, sụn, cơ, mỡ và thần kinh, nhưng DPSCs cho thấy khả năng biệt hóa cao hơn và tốc độ tăng sinh của chúng gấp 30-50 lần so với BMMSC. Điều này gợi ý rằng DPSCs sẽ cung cấp một hướng phát triển mới cho y học tái tạo và sửa chữa mô [9].

Ngoài ra, các tế bào gốc tủy răng còn cho thấy sự điều hòa khả năng miễn dịch. Phôi tử Fas (FasL) là một protein xuyên màng cần thiết cho con đường apoptosis Fas hoạt động bình thường [7]. Việc loại bỏ FasL khỏi DPSCs bằng công nghệ siRNA làm giảm khả năng kích hoạt quá trình apoptosis tế bào T và hiệu quả chống viêm. Tuy nhiên, lượng biểu hiện FasL không ảnh hưởng đến tốc độ tăng sinh hoặc khả năng phân biệt của DPSC theo một số hướng nhất định [10].

DPSC có tác dụng ức chế đáng kể đối với các tế bào T trợ giúp (Th17) và đã được chứng minh là có thể chữa khỏi chứng rối loạn chức năng liên quan đến bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) sau khi cấy ghép [7]. Ngoài ra, DPSCs ngăn chặn sự tăng sinh tế bào lympho thông qua việc tiết ra yếu tố tăng trưởng biến đổi-1 (TGF-1) [11]. Tương tự như vậy, việc cấy ghép DPSC vào các mô hình chuột bị thiếu máu cục bộ và thiếu oxy đã được chứng minh là tạo ra phản ứng chống viêm và tạo điều kiện cho quá trình lành mô.

Tương tự, LPS có thể làm tăng đáng kể biểu hiện interleukin-8 (IL-8) trong DPSCs [7]. IL-8 là một cytokine chemokine có đặc tính hóa hướng động đối với bạch cầu trung tính, đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát phản ứng viêm. Nếu các DPSC biệt hóa giữ được khả năng điều hòa miễn dịch giống như các DPSC không biệt hóa, thì chúng có thể được sử dụng như một nguồn tế bào gốc để điều trị các rối loạn miễn dịch bằng cách điều chỉnh các đặc tính miễn dịch [11].

### **Khả năng cận tiết của tế bào tủy răng sữa**

Chức năng cận tiết trong tế bào gốc tủy răng cũng có được đề cập tới. DPSC có thể tạo ra nhiều loại cytokine theo cách cận tiết, bao gồm yếu tố có nguồn gốc từ tế bào mô đệm chemokine, yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não, yếu tố dinh dưỡng thần kinh, yếu tố tăng trưởng thần kinh, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt và tất cả các yếu tố tăng trưởng [7]. Chúng có thể kích thích sự hình thành mạch, ức chế quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và bảo tồn mô tái sinh [12]. Trong một mô hình động vật thiếu máu cục bộ, đã cho thấy DPSC có tác dụng bảo vệ tế bào tốt hơn đối với tế bào hình sao. Ngoài ra, DPSCs có thể tạo ra tiền mạch máu chức năng ở mô hình chuột bị thiếu máu cục bộ chi sau [13].

### **Tiềm năng tái tạo mô, nguyên bào xương thông qua chức năng cận tiết**

Ngoài việc biến đổi thành nguyên bào xương, DPSCs còn có thể thúc đẩy quá

trình tái tạo mô xương bằng cách giải phóng các chất cận tiết như các yếu tố tăng trưởng khác nhau, mà các tế bào này giải phóng trong môi trường nuôi cấy có điều kiện [14]. Tuy là một mô liên kết lỏng lẻo có khả năng sửa chữa và tái tạo. Tình trạng viêm nhẹ có thể kích thích các DPSC được giữ lại trong tủy di chuyển đến vị trí bị tổn thương và sau đó biệt hóa thành các tế bào tạo ngà và tham gia sửa chữa phức hợp ngà-tủy [15]. Do đó, thúc đẩy tái tạo mô tủy trong môi trường vì mô gây viêm đã trở thành một điểm nóng nghiên cứu [7].

#### **Ứng dụng lâm sàng của tế bào gốc tủy răng sữa**

Trong nghiên cứu lâm sàng thí điểm Nakashima và các cộng sự [16] thực hiện vào năm 2017, 5 bệnh nhân bị viêm tủy không hồi phục đã được ghép pDPSC được điều trị trước bằng *G-CSF*. Sau 24 tuần, 4 trong số 5 bệnh nhân có phản ứng tích cực với thử nghiệm điện tủy, một phương pháp được sử dụng rộng rãi tại các phòng khám để kiểm tra các phản ứng thần kinh, cho thấy sự phục hồi thần kinh trong quá trình tái tạo tủy [17]. Tuy nhiên, chỉ có 3 trong số 5 bệnh nhân chứng minh được sự hình thành ngà theo phương pháp chụp cắt lớp vi tính chùm tia hình nón, cho thấy kết quả tái tạo tủy không như mong đợi khi sử dụng pDPSCs tiền điều kiện *G-CSF*.

Kết quả tái tạo tủy thú vị hơn đã đạt được trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện bởi Xuan và cộng sự [17] trong năm 2013–2018, với tỷ lệ thành công cao hơn và bằng chứng thuyết phục bằng cách sử dụng tổng hợp dDPSC. Thử nghiệm lâm sàng này thu nhận 36 bệnh nhân bị hoại tử tủy trong 12 tháng theo dõi, trong đó 26 răng được sử dụng cấy ghép. Các đánh giá mô học đã chứng minh khả năng tái tạo thành công của toàn bộ mô tủy răng ba chiều bằng các tập hợp dDPSC, có chứa lớp nguyên bào tạo ngà, mô liên kết, mạch máu và thậm chí cả các dấu hiệu thần kinh. Sự hình thành mạch máu thần kinh chức năng được xác nhận thêm bằng xét nghiệm đo lưu lượng Doppler laser và xét nghiệm tủy điện. Ngạc nhiên hơn, chụp cắt lớp vi tính chùm tia hình nón đã phát hiện thấy chiều dài của chân răng tăng lên và chiều rộng của lỗ chóp bị giảm ở răng vĩnh viễn chưa trưởng thành của người nhận, chứng tỏ răng tủy răng được tái tạo có chức năng bình thường để duy trì sự phát triển chân răng liên tục [17].

Khi xem xét tất cả các bằng chứng và tầm nhìn hiện có, các DPSC đang trên đường trở thành các phác đồ điều trị được chấp nhận, điều này sẽ mang lại một triển vọng đổi mới và đầy hứa hẹn cho việc tái tạo

cơ quan trong những thập kỷ tới. Đồng thời, chúng ta đang phải đối mặt với một thực tế hai mặt vẫn còn cả những rào cản và thách thức. Một mặt, mặc dù những tiến bộ gần đây đã mô tả các DPSC *in vivo*, những kiến thức về chức năng các DPSC đóng góp vào các bệnh tủy phát triển, chấn thương và nhiễm trùng còn hạn chế. Hơn nữa, vẫn còn thiếu các phương pháp để nhắm mục tiêu DPSC để điều trị bệnh tủy.

#### **Tài liệu tham khảo:**

- [1] TELLES, Paloma Dias, et al. Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. *Journal of Applied Oral Science*, 2011, 19: 189-194
- [2] BABA, Otto, et al. Detection of dentin sialoprotein in rat periodontium. *European journal of oral sciences*, 2004, 112.2: 163-170
- [3] BALLINI, A., et al. In vitro stem cell cultures from human dental pulp and periodontal ligament: new prospects in dentistry. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2007, 20.1: 9-16.
- [4] SUI, Bingdong, et al. Dental pulp stem cells: from discovery to clinical application. *Journal of endodontics*, 2020, 46.9: S46-S55.
- [5] ZEITLIN, Benjamin D. Banking on teeth—Stem cells and the dental office. *biomedical journal*, 2020, 43.2: 124-133.
- [6] HILKENS, Petra, et al. Cryopreservation and banking of dental stem cells. *Biobanking and cryopreservation of stem cells*, 2016, 199-235.
- [7] LIU, Peng, et al. Application of dental pulp stem cells in oral maxillofacial tissue engineering. *International Journal of Medical Sciences*, 2022, 19.2: 310.
- [8] AGHAJANI, Farzaneh, et al. Comparative immunophenotypic characteristics, proliferative features, and osteogenic differentiation of stem cells isolated from human permanent and deciduous teeth with bone marrow. *Molecular biotechnology*, 2016, 58: 415-427.
- [9] BOTELHO, João, et al. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Annals of Medicine*, 2017, 49.8: 644-651.
- [10] MAKINO, Y., et al. Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth. *Journal of dental research*, 2013, 92.7: 609-615.
- [11] DING, Gang; NIU, Jianyi; LIU, Yi. Dental pulp stem cells suppress the proliferation of lymphocytes via transforming growth factor- $\beta$ 1. *Human Cell*, 2015, 28: 81-90.

[12] ZHU, Lifang; DISSANAYAKA, Waruna Lakmal; ZHANG, Chengfei. Dental pulp stem cells overexpressing stromal-derived factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in dental pulp regeneration. *Clinical Oral Investigations*, 2019, 23: 2497-2509.

[13] IOHARA, Koichiro, et al. A novel stem cell source for vasculogenesis in ischemia: subfraction of side population cells from dental pulp. *Stem cells*, 2008, 26.9: 2408-2418.

[14] HIRAKI, Tomoka, et al. Stem cell-derived conditioned media from human exfoliated deciduous teeth promote bone regeneration. *Oral Diseases*, 2020, 26.2: 381-390.

[15] GOLDBERG, Michel, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacological research*, 2008, 58.2: 137-147.

[16] NAKASHIMA, Misako, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem cell research & therapy*, 2017, 8: 1-13.

[17] XUAN, Kun, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Science translational medicine*, 2018, 10.455: eaaf3227.