

TẾ BÀO TỦY RĂNG SỮA ĐIỀU TRỊ BỆNH RỐI LOẠN THẦN KINH

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Các rối loạn thần kinh được định nghĩa là các rối loạn ảnh hưởng đến não cũng như các dây thần kinh được tìm thấy trên khắp cơ thể và tủy sống. Các bất thường về cấu trúc, hóa sinh hoặc điện não đồ, tủy sống hoặc các dây thần kinh khác có thể dẫn đến một loạt các triệu chứng. Ví dụ về các triệu chứng bao gồm tê liệt, yếu cơ, phối hợp đa cơ quan kém, mất cảm giác, co giật, hay quên, đau đớn và mất ý thức theo mức độ [1].

Trong số các tế bào gốc, tế bào gốc tủy răng (DPSCs) là một quần thể tế bào mang khả năng tăng sinh cao và đa biệt hóa. Đã có một số báo cáo cho rằng việc cấy ghép DPSC có tác dụng bảo vệ chống lại các mô hình bệnh thoái hóa thần kinh [2]. Các tác dụng bảo vệ không chỉ thông qua sự biệt hóa thành loại tế bào đích đối với bệnh mà còn liên quan đến các yếu tố dinh dưỡng được giải phóng từ DPSCs. Gần đây, đã có báo cáo rằng chất nổi trên bề mặt nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh của tế bào gốc tủy răng chứa nhiều yếu tố có lợi và các cytokine có hiệu quả đối với các mô hình bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer (AD), Bệnh Parkinson (PD) và Bệnh xơ cứng teo cơ bên trái (ALS) [2].

Đặc điểm của bệnh rối loạn thần kinh và tế bào gốc tủy răng sữa

Tái tạo thần kinh nhằm điều trị các bệnh liên quan đến rối loạn thần kinh là một lĩnh vực thú vị, đang được chú ý do sự phổ biến của các chứng rối loạn chấn thương khác nhau [3]. Các nguyên nhân cụ thể của các vấn đề về thần kinh thường có nguyên nhân khác nhau, nhưng có thể bao gồm rối loạn di truyền, bất thường hoặc rối loạn bẩm sinh, nhiễm trùng, lối sống hoặc môi trường bao gồm suy dinh dưỡng và chấn thương não, chấn thương tủy sống hoặc chấn thương dây thần kinh. Có nhiều rối loạn thần kinh được công nhận, một số tương đối phổ biến, nhưng nhiều trường hợp hiếm gặp. Mặt khác, rối loạn tâm thần là "bệnh tâm thần" hoặc các

bệnh xuất hiện chủ yếu dưới dạng bất thường về suy nghĩ, cảm giác hoặc hành vi, gây ra tình trạng đau khổ hoặc suy giảm chức năng. Theo Thư viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ, có hơn 600 bệnh thần kinh [1].

Các tình trạng khác có thể do khối u, thoái hóa, chấn thương, nhiễm trùng hoặc khiếm khuyết cấu trúc gây ra. Bất kể nguyên nhân là gì, tất cả các khuyết tật về thần kinh đều do hệ thần kinh bị tổn thương. Tùy thuộc vào nơi xảy ra, xác định mức độ ảnh hưởng đến giao tiếp, thị giác, thính giác, chuyển động và nhận thức, chấn thương dây thần kinh ngoại biên, chấn thương tủy sống, đột quỵ và cả các rối loạn thoái hóa như bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson [3]. Điều trị thông thường, các liệu pháp y tế và phẫu thuật có khả năng tái tạo tế bào thần kinh khá nhiều hạn chế [2]. Các liệu pháp mới, chẳng hạn như tế bào gốc, có thể đóng một vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh liên quan đến rối loạn thần kinh. Đây sẽ là lựa chọn tự nhiên và lý tưởng cho ứng dụng trong các rối loạn thần kinh vì chúng có thể dễ dàng biệt hóa thành nhiều tế bào thần kinh, chẳng hạn như tế bào thần kinh, oligodendrocytes và tế bào thần kinh tế bào Schwann.

Tủy răng nằm ở trung tâm của răng và là một mô liên kết dạng sợi lấp đầy khoang tủy bên trong răng [4]. Nó nằm ở trung tâm của răng và được bao quanh bởi ngà răng. Ngoài ra, nó hỗ trợ sức sống của răng và đóng vai trò chính trong việc duy trì răng. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng tủy răng chứa một quần thể tế bào có khả năng tự đổi mới và tăng sinh tế bào cao trong *in-vitro* và có thể thiết lập các tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPS) hiệu quả hơn so với nguyên bào sợi da [5]. Khả năng tái tạo của tế bào tủy răng (DPC) có thể bắt nguồn từ những tế bào gốc này, được gọi là tế bào gốc tủy răng (DPSC). DPSC lần đầu tiên được phân lập từ DPC vào năm 2000 [5]. Chúng được đặc trưng bởi khả năng tạo dòng vô tính cao, hình thái giống như nguyên bào sợi và tốc độ tăng sinh cao. Ngoài ra, Nestin, vimentin, OCT-4 và SOX-2, tất cả đều là các dấu hiệu cụ thể của tế bào gốc phôi chưa biệt hóa, được thể hiện [6].

Gần đây, các DPSC đã thu hút sự chú ý trong lĩnh vực y học tái tạo, đặc biệt là liên quan đến các bệnh rối loạn thần kinh. Người ta đã chứng minh rằng các DPSC có thể được biệt hóa thành các tế bào thần kinh hoạt động chức năng trong các điều kiện biệt hóa tế bào thần kinh [7]. Theo các báo cáo trước đây, các tế bào thần kinh biệt hóa này có các kênh natri phụ thuộc vào điện áp đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra các điện thế hoạt động. Các nhóm nghiên cứu khác đã phát hiện ra rằng có thể phân biệt DPSC thành các loại cụ thể khác, chẳng hạn như tế bào thần kinh dopaminergic [8]. Hơn nữa, những tế bào gốc này đã được chứng minh là có liên quan đến các quá trình liên quan đến nhiều loại tế bào bao gồm tạo xương, tạo sụn, tạo cơ, tạo mỡ và biệt hóa thành các dòng thần kinh [9]. Do đó, việc áp dụng DPSCs trong y học tái tạo đã được mong đợi rộng rãi.

Tế bào gốc tủy răng trong điều trị rối loạn thần kinh

Vì môi trường đóng một vai trò quan trọng trong sự tồn tại của tế bào thần kinh và sự tái tạo của nó. Các tế bào thần kinh của hệ thần kinh trung ương (CNS) tạo thành các tế bào chức năng, có mạng lưới thần kinh liên kết với nhau thông qua các sợi trục, truyền thông tin qua các khớp thần kinh. Các tế bào thần kinh hình thành tương tác giữa tế bào với tế bào và tương tác giữa ECM với tế bào, đây là chìa khóa cho hoạt động của tế bào thần kinh [10].

CNS bao gồm não và tủy sống, điều khiển tất cả các chức năng cảm giác và vận động của cơ thể. Một khi bị rối loạn, việc tái tạo các mô này tốt nhất có thể đạt được nhờ các tế bào gốc thần kinh. DPSC có các yếu tố thần kinh và cũng được chứng minh là một trong những nguồn tốt nhất để tái tạo các mô thần kinh DPSC đã cho thấy tác dụng bảo vệ thần kinh trong bệnh thoái hóa như bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer [11]. Cây ghép DPSC trong mô hình động vật gặm nhấm thiếu máu cục bộ não cho thấy sự cải thiện đáng kể về chức năng cảm biến vận động [12].

DPSC tạo ra một lượng lớn NTF mRNA so với tế bào gốc trung mô tủy xương (BMSCs), điều này chứng tỏ khả năng phát sinh thần kinh vốn có của nó. DPSC được cấy ghép vào vùng nhồi máu não do tắc động mạch có thể cho thấy sự tái sinh thông qua các tế bào giống như tế bào hình sao [13]. Cải thiện hành vi chức năng đạt được trong mô hình động vật bằng cách cấy ghép DPSCs vào tâm thất của não [14]. Nó cũng tăng sinh loại tế bào giống tế bào thần kinh sau khi cấy ghép vào mesencephalon của phôi gia cầm [15]. DPSC được biệt hóa trước với axit retinoic, yếu tố tăng trưởng tế bào hồng cầu và bFGF tạo ra các yếu tố thần kinh khi nó được cấy ghép vào dịch não tủy của động vật bị tổn thương não hoàn toàn. Sự di chuyển của các tế bào có nguồn gốc từ DPSC đã được quan sát thấy ở các vùng CNS khác nhau thể hiện qua Na⁺/K⁺ [13]. Điều này chứng tỏ rằng các DPSC có thể di chuyển và tái tạo vị trí bị tổn thương CNS bằng cách biệt hóa trước hoặc bằng hiệu ứng cận tiết [3].

Ngoài ra, DPSC còn được chứng minh có vai trò trong việc tái tạo thần kinh ngoại vi. DPSC là lựa chọn lý tưởng để tái tạo dây thần kinh bị ảnh hưởng bởi bệnh trong quá trình phẫu thuật và chấn thương. Các yếu tố dinh dưỡng có nguồn gốc từ DPSC đã được chứng minh là làm trung gian hướng sợi trục trong dây thần kinh. Nhiều thí nghiệm đã chứng minh tiềm năng tái tạo thần kinh của chúng trong việc phát triển cả dây thần kinh cảm giác và vận động ở mô hình động vật. Các ống collagen chứa DPSC trong thí nghiệm đã cho thấy khả năng tái tạo tốt các dây thần kinh ngoại vi ở lợn. Điều này đã tạo động lực và lợi ích tuyệt vời để tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên mô hình người, vì lợn gần giống với sinh lý của con người để phản ứng với tổn thương thần kinh [16].

DPSC chứa số lượng lớn tế bào Schwann, có vai trò tối quan trọng trong việc tái tạo dây thần kinh ngoại vi. Bại liệt mặt, ảnh hưởng đến chất lượng và thẩm mỹ cá nhân và cũng gây ra sự bất đối xứng trên khuôn mặt, đã được điều trị bằng các ca phẫu thuật tái tạo phức tạp. Các khiếm khuyết dây thần kinh trên khuôn mặt đã được tái tạo chức năng bằng cách lập bảng collagen bằng DPSC. Sợi thần kinh sau tái tạo hoạt động bằng cách sử dụng điện sinh lý, cho thấy sự dẫn truyền thần kinh tích cực. Sự dẫn truyền thấp hơn với các dây thần kinh được ghép DPSC, được cho là do sự hình thành vỏ myelin chưa trưởng thành [3].

DPSC có lợi thế đáng kể so với các tế bào gốc khác trong tái tạo thần kinh. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu nâng cao hơn để hiểu cơ chế và sinh lý của chúng trong điều trị các bệnh thần kinh, đặc biệt là cơ chế hoạt động của tế bào gốc và các yếu tố nội tại của chúng trong việc sửa chữa các yếu tố thần kinh. Thách thức chính là thử nghiệm lâm sàng các DPSC ở các đối tượng là con người vì nhiều công trình nghiên cứu đã thực hiện trên các mô hình động vật.

Tài liệu tham khảo:

- [1] <https://dphhs.mt.gov/schoolhealth/chronic-health/neurologicaldisorders>
- [2] UEDA, Tomoyuki, et al. Characteristics and therapeutic potential of dental pulp stem cells on neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 407.
- [3] MOHAN, Sunil Paramel; RAMALINGAM, Murugan. Dental pulp stem cells in neuroregeneration. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2020, 12.Suppl 1: S60.
- [4] CHAI, Yang, et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*, 2000, 127.8: 1671-1679.
- [5] GRONTHOS, Stan, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, 97.25: 13625-13630.
- [6] KIRALY, Marianna, et al. Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons. *Neurochemistry international*, 2009, 55.5: 323-332.
- [7] ARTHUR, Agnes, et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem cells*, 2008, 26.7: 1787-1795.
- [8] KANAFI, Mohammad, et al. Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons. *Journal of Cellular Physiology*, 2014, 229.10: 1369-1377.
- [9] D'AQUINO, R., et al. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death & Differentiation*, 2007, 14.6: 1162-1171.
- [10] Nishiyama A, Komitova M, Suzuki R, Zhu X. Polydendrocytes (NG2 cells): multifunctional cells with lineage plasticity. *Nat Rev Neurosci*.

[11] AKKOUCH, Adil; ZHANG, Ze; ROUABHIA, Mahmoud. Engineering bone tissue using human dental pulp stem cells and an osteogenic collagen-hydroxyapatite-poly (l-lactide-co-ε-caprolactone) scaffold. *Journal of biomaterials applications*, 2014, 28.6: 922-936.

[12] LEONG, Wai Khay, et al. Human adult dental pulp stem cells enhance poststroke functional recovery through non-neural replacement mechanisms. *Stem cells translational medicine*, 2012, 1.3: 177-187.

[13] KIRÁLY, Marianna, et al. Integration of neuronally predifferentiated human dental pulp stem cells into rat brain in vivo. *Neurochemistry international*, 2011, 59.3: 371-381.

[14] FANG, Cheng-zhi, et al. Intraventricular injection of human dental pulp stem cells improves hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *PLoS One*, 2013, 8.6: e66748.

[15] ARTHUR, Agnes, et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem cells*, 2008, 26.7: 1787-1795.

[16] SPYRIDOPOULOS, Themistoklis, et al. Regenerated nerve defects with a nerve conduit containing dental pulp stem cells in pigs: an immunohistochemical and electrophysiological evaluation. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 2015, 516-526.