

## ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TỤY RĂNG SỮA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN

Tác giả:

Nhóm Nghiên cứu lâm sàng  
Future Biomed

Gan có khả năng tái tạo khá nổi bật trong cả tình huống sinh lý và bệnh lý. Tuy nhiên, khả năng tái tạo này vẫn không đủ để bù đắp cho các chức năng của xơ gan giai đoạn cuối và suy gan cấp tiên lượng của những bệnh này là rất kém. Ghép gan hiện là cách duy nhất để cứu bệnh nhân trong những tình huống nguy kịch này; tuy nhiên, tình trạng thiếu người hiến, các biến chứng nghiêm trọng sau phẫu thuật, hiệu quả chi phí và các vấn đề đạo đức luôn hạn chế ứng dụng của nó [1]. Suy gan cấp là một bệnh dai dẳng nếu không được điều trị bằng ghép gan tình trạng có thể diễn biến rất xấu.

Người ta luôn kỳ vọng rằng khả năng tái tạo vượt trội của các tế bào gốc sẽ được sử dụng để điều trị các bệnh nan y và cải thiện tiên lượng của chúng. Tế bào gốc trung mô (MSC) là những tế bào đa năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào. Đặc biệt, MSC từ tủy răng (MSC-DP) đã thu hút sự chú ý lâm sàng vì chúng dễ dàng thu được từ răng sữa đã nhổ hoặc thậm chí từ răng sữa của trẻ em [2]. Điều này trái ngược với việc thu thập các MSC trong tủy xương, MSC-DP có khả năng tăng sinh rõ rệt và có thể được truyền đi nhiều lần mà không làm mất đi các đặc tính tế bào gốc của chúng [3]. Do đó, nguồn tế bào này được coi là một nguồn tế bào đầy hứa hẹn cho y học tái tạo có thể áp dụng cho nhiều cơ quan bị suy yếu, bao gồm cả gan bị bệnh [4]. Một điểm đáng được đề cập đặc biệt là tủy răng có thể được lấy từ răng sữa trong thời thơ ấu và sau đó có thể được lấy ra khi cần thiết sau thời gian lưu trữ ở ngân hàng tế bào gốc. MSC không chỉ có khả năng tái tạo mà còn hoạt động theo cách chống viêm thông qua cơ chế cận tiết [2].

### Bệnh gan và tế bào gốc tủy răng

Gan là một cơ quan nằm ngay dưới lồng xương sườn của bạn ở bên phải bụng. Gan rất cần thiết cho việc tiêu hóa thức ăn và loại bỏ các chất độc hại khỏi cơ thể bạn. Bệnh gan có thể do di truyền.

Các vấn đề về gan cũng có thể do nhiều yếu tố gây hại cho gan, chẳng hạn như vi-rút, sử dụng rượu và béo phì. Theo thời gian, các tình trạng làm tổn thương gan có thể dẫn đến sẹo (xơ gan), có thể dẫn đến suy gan, một tình trạng đe dọa tính mạng. Nhưng điều trị sớm có thể giúp gan có thời gian để chữa lành. Bệnh gan không phải lúc nào cũng gây ra các dấu hiệu và triệu chứng đáng chú ý. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan xảy ra, có thể gồm: da và mắt có màu vàng (vàng da), sưng ở chân và mắt cá chân, màu nước tiểu đậm [5]. Nếu như không được can thiệp y tế các bệnh về gan có thể dẫn đến biến chứng khó lường và ảnh hưởng đến cuộc sống người bệnh. Các biến chứng của bệnh gan rất đa dạng, tùy thuộc vào nguyên nhân gây ra các vấn đề về gan của bạn [4]. Bệnh gan không được điều trị có thể tiến triển thành suy gan, một tình trạng đe dọa tính mạng.

Những phát triển gần đây trong y học tái tạo sử dụng tế bào gốc là rất nổi bật. Ứng dụng tế bào gốc mô tự thân để điều trị các cơ quan bị tổn thương là phương pháp lý tưởng của y học tái tạo bởi vì, không giống như việc sử dụng tế bào iPSC, các phương pháp này không yêu cầu tạo ra gen hoặc protein ngoại lai, điều này có thể làm giảm nguy cơ phát sinh khối u. Ngoài ra, nó không liên quan đến các vấn đề đạo đức nghiêm trọng như những vấn đề gặp phải với liệu pháp tế bào gốc phôi (tế bào ES) [6]. Các tế bào gốc của cơ quan cư trú trong hầu hết các mô và có khả năng tự đổi mới và biệt hóa đa dòng. Chúng bao gồm tế bào gốc tạo máu (HSC), MSC, tế bào gốc thần kinh, tế bào gốc da và ruột. Những tế bào này tương đối dễ dàng thu được bằng các thủ thuật ít xâm lấn như chọc hút tủy xương, bằng cách sử dụng vật liệu phẫu thuật hoặc thậm chí bằng cách tái sử dụng các mô bị loại bỏ như dây rốn hoặc răng.

Năm 2000, lấy cảm hứng từ việc chiết xuất tế bào mô đệm tủy xương người (BMSCs), tế bào gốc tủy răng (DPSCs) lần đầu tiên được phân lập từ tủy răng người trưởng thành. DPSC cho thấy hình thái tế bào giống nguyên bào sợi trong môi trường Eagle và hoạt động hình thành khuẩn lạc cao dưới dạng nguyên bào sợi đơn vị hình thành khuẩn lạc (CFU-F).

DPSC được sử dụng rộng rãi trong các ứng dụng lâm sàng khác nhau của y học tái tạo bao gồm tái tạo ngà răng, điều trị thoái hóa võng mạc, các bệnh tổn thương gan, chấn thương tủy sống, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, thiếu máu não, nhồi máu cơ tim, loạn dưỡng cơ, bệnh tiểu đường và các bệnh miễn dịch [7-10].

Tủy răng được bao bọc bởi ngà răng và có khả năng sửa chữa răng bị mòn hoặc sâu. Tủy răng là một mô trung mô có nguồn gốc từ nhũ răng. Các tế bào tủy răng đã được báo cáo để biểu hiện các dấu hiệu xương tương tự như các dấu hiệu được biểu hiện bởi các nguyên bào xương [11]. Gronthos và cộng sự [12] là những người đầu tiên báo cáo về sự hiện diện của MSC-DP. Họ đã chỉ ra rằng các tế bào gốc tủy răng trưởng thành tăng sinh nhanh chóng trong điều kiện nuôi cấy. Họ cũng chỉ ra rằng MSC-DP cũng thể hiện khả năng đa dòng, biệt hóa thành tế bào mỡ và tế bào thần kinh, dường như không liên quan đến chức năng của răng [13]. Các nghiên cứu biểu hiện gen của MSC-DP được chứng minh là tương tự như nguyên bào xương hoặc tế bào gốc mô đệm tủy xương [14].

### Tế bào gốc tủy răng trong điều trị bệnh gan

Các thông tin trên gợi ý rằng MSC-DP có thể là một nguồn tế bào đầy hứa hẹn cho y học tái tạo cho các cơ quan khác nhau. Ishkitiev và cộng sự là những người đầu tiên báo cáo rằng MSC-DP đã biệt hóa thành các tế bào giống như tế bào gan [15]. Họ đã nuôi cấy tế bào gốc từ răng đã rụng (SHED) với sự có mặt của HGF, dexamethasone và oncostatin, và phát hiện ra rằng chúng biến đổi thành hình dạng giống như tế bào gan và sản xuất IGF-1 và albumin. Họ cũng xác định được sự hiện diện của ure trong môi trường nuôi cấy, điều này cho thấy khả năng chu trình ure đang hoạt động trong các tế bào này. Họ đã tinh chế các tế bào dương tính với CD117 từ MSC-DP bằng cách sử dụng phân loại tế bào tự tính và đã thành công trong việc tạo ra sự biệt hóa ở gan của các tế bào này trong môi trường không có huyết thanh với độ đặc hiệu cao [16].

Hiệu quả của MSC-DP trong việc biệt hóa thành tế bào gan cao ngang với hiệu quả của MSC-tủy xương. Khi được ủ với hydro sunfua, MSC-DP thu được nhiều đặc điểm đặc trưng hơn của tế bào gan, cho thấy chuyển hóa urê và tổng hợp glycogen cao hơn [2]. Các tế bào gan được biệt hóa từ MSC-DP đã tái sản xuất gan bị xơ của chuột và được chứng minh là cải thiện chức năng gan và khả năng sống sót của động vật. Yamaza và cộng sự [17] đã báo cáo rằng SHED được cấy ghép đã cải thiện rối loạn chức năng gan và cải thiện tình trạng viêm và xơ hóa ở chuột mô hình xơ hóa gan do carbon tetrachloride gây ra.

Đã có những nghiên cứu chỉ ra rằng môi trường nuôi cấy MSC có điều kiện đã tạo ra tác dụng điều hòa miễn dịch thông qua các cơ chế cận tiết, được trung gian bởi các túi ngoại bào như exosome được tạo ra bởi các tế bào nuôi cấy này. Hơn nữa, MSC được báo cáo là cải thiện mức độ tổn thương gan và làm giảm xơ hóa ở mô hình động vật [2]. Những tác dụng sửa chữa mô này của MSC-DP xảy ra thông qua các cơ chế paracrine qua trung gian MSC-DP nên được làm sáng tỏ song song với các nghiên cứu để làm rõ khả năng của các tế bào gan có nguồn gốc từ MSC-DP như một nguồn tái tạo tế bào gan cho các bệnh gan.

Takebe và cộng sự [18] gần đây đã đề xuất khái niệm “chồi cơ quan” thay vì cấy ghép cơ quan và tế bào. Họ đã thu được chồi gan bằng cách đồng nuôi cấy tế bào gan có nguồn gốc từ tế bào iPSC với MSC và tế bào nội mô mạch máu. Nghiên cứu đó chỉ ra khả năng MSC có thể không phải là nhân tố trung tâm trong y học tái tạo, cung cấp chức năng gan đáng kể, mà thay vào đó có thể là nhân tố hỗ trợ trong việc phát triển cơ quan tái tạo.

Dựa trên khái niệm này, các nhà nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng MSC đã góp phần hình thành chồi cơ quan bằng cách cung cấp lực cơ bóp tế bào phụ thuộc vào MSC [19]. Những tác dụng này của MSC-DP đối với việc thúc đẩy sửa chữa mô gan bị tổn thương thông qua cơ chế cận tiết hoặc bằng một lực phụ trợ, cần được làm sáng tỏ trong các nghiên cứu trong tương lai.

Kể từ đầu thế kỷ 21, các tế bào gốc được phân lập từ răng liên tục được phát hiện và báo cáo [6]. Các tế bào gốc tủy răng thể hiện sự tái tạo tế bào gan nổi bật và các đặc tính cận tiết trong phục hồi các bệnh về gan. Mặc dù đã có những nghiên cứu và tác dụng tích cực của chúng trong điều trị bệnh về gan.

Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu chuyên sâu về tác động của chúng đối với các bệnh về gan cụ thể và cần có các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá một cách tổng quan về hiệu quả của tế bào gốc tủy răng trong chữa bệnh.

#### Tài liệu tham khảo:

[1] Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:434–440.

[2] OHKOSHI, Shogo, et al. Regenerative medicine using dental pulp stem cells for liver diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 8.1: 1.

[3] Liu H, Gronthos S, Shi S. Dental pulp stem cells. *Methods Enzymol*. 2006;419:99–113.

[4] Ishkitiev N, Yaegaki K, Imai T, Tanaka T, Fushimi N, Mitev V, Okada M, Tominaga N, Ono S, Ishikawa H. Novel management of acute or secondary biliary liver conditions using hepatically differentiated human dental pulp cells. *Tissue Eng Part A*. 2015;21:586–593.

[5] Mayo Clinic. Liver Disease. (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-problems/symptoms-causes/syc-20374502>)

[6] LEI, Tong; ZHANG, Xiaoshuang; DU, Hongwu. Characteristics, classification, and application of stem cells derived from human teeth. *Stem Cells International*, 2021, 2021: 1-11.

[7] Alsaeedi H. A., Lam C., Koh A. E.-H., et al. Looking into dental pulp stem cells in the therapy of photoreceptors and retinal degenerative disorders. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2020;203:p. 111727.

[8] Pisciotta A., Bertoni L., Vallarola A., Bertani G., Mecugni D., Carnevale G. Neural crest derived stem cells from dental pulp and tooth-associated stem cells for peripheral nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(3):373–381.

[9] Shi X., Mao J., Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2020;9(4):445–464.

[10] Yamada Y., Nakamura-Yamada S., Kusano K., Baba S. Clinical Potential and Current Progress of Dental Pulp Stem Cells for Various Systemic Diseases in Regenerative Medicine: A Concise Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5):p. 1132.

[11] Tsukamoto Y, Fukutani S, Shin-Ike T, Kubota T, Sato S, Suzuki Y, Mori M. Mineralized nodule formation by cultures of human dental pulp-derived fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 1992;37:1045–1055.

[12] Gronthos S, Mankani M, Brahmi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:13625–13630.

[13] Gronthos S, Brahmi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002;81:531–535.

[14] Shi S, Robey PG, Gronthos S. Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone*. 2001;29:532–539.

[15] Ishkitiev N, Yaegaki K, Calenic B, Nakahara T, Ishikawa H, Mitev V, Haapasalo M. Deciduous and permanent dental pulp mesenchymal cells acquire hepatic morphologic and functional features in vitro. *J Endod*. 2010;36:469–474.

[16] Ishkitiev N, Yaegaki K, Imai T, Tanaka T, Nakahara T, Ishikawa H, Mitev V, Haapasalo M. High-purity hepatic lineage differentiated from dental pulp stem cells in serum-free medium. *J Endod*. 2012;38:475–480.

[17] Yamaza T, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Ajijima R, et al. In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:171.

[18] Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*. 2013;499:481–484.

[19] Takebe T, Enomura M, Yoshizawa E, Kimura M, Koike H, Ueno Y, Matsuzaki T, Yamazaki T, Toyohara T, Osafune K, et al. Vascularized and Complex Organ Buds from Diverse Tissues via Mesenchymal Cell-Driven Condensation. *Cell Stem Cell*. 2015;16:556–565.