

TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ (MSC) ĐIỀU TRỊ BỆNH THIẾU MÁU CỤC BỘ CƠ TIM

Tác giả:

*Nhóm Nghiên cứu lâm sàng
Future Biomed*

Bệnh thiếu máu tế bào cơ tim (IHD), một bệnh tim đe dọa sinh mạng được đặc trưng bằng lưu lượng máu và oxy cấp cho tim thấp, là nguyên nhân chính của bệnh tim mạch (CVD), đôi khi dẫn đến suy tim và nhồi máu cơ tim (MI) [1]. Đây là yếu tố chính của bệnh tật tại các quốc gia công nghiệp hoá và đóng góp lớn vào gánh nặng bệnh tật tại các quốc gia đang phát triển [2].

Suy tim rất phổ biến, đặc biệt ở các nước công nghiệp hoá; nó ảnh hưởng từ 3% đến 5% dân số và đã phát triển thành một căn bệnh đang tiến triển với chi phí chẩn đoán cao [3]. Mặc dù đã có những tiến bộ to lớn trong điều trị thông thường đối với bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhưng nó vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong và tàn tật.

Phương pháp điều trị dựa trên tế bào nhằm lấy một phạm vi lâm sàng mới nhằm hồi phục toàn bộ tim. Khả năng của các tế bào gốc và tế bào tiền thân khác đối với khả năng thúc đẩy sự phát triển của tim đã được chứng minh, với hiệu quả đáng khích lệ trong nhiều nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng. Tế bào gốc nội mô đã được chứng minh là có khả năng tái sinh theo nhiều cách khác nhau, như sự biệt hoá các loại tế bào trung mô, khả năng ức chế hệ miễn dịch và phản ứng cận huyết.

Ngoài ra, sản có, khả năng mới cùng khả năng sản xuất các tế bào gốc mới đã làm chúng có triển vọng để chữa trị các chứng suy tim [4].

Đặc điểm bệnh thiếu máu tim cục bộ

Bệnh tim thiếu máu cục bộ đề cập đến tình trạng suy yếu của tim do lưu lượng máu đến tim giảm. Thông thường, lưu lượng máu giảm này là kết quả của bệnh động mạch vành, một tình trạng xảy ra khi động mạch vành bị thu hẹp. Để tim có thể sống sót và hoạt động tối ưu, cần có sự cân bằng giữa lượng oxy và nhu cầu oxy của cơ tim [5]. Thiếu máu cơ tim xảy ra khi ty thể không cung cấp đủ nhu cầu năng lượng do thiếu oxy cung cấp khi cơ tim chuyển sang quá trình đường phân kỵ khí để tạo ra năng lượng [6]. Do tình trạng oxy hoá, khả năng cơ tim cung cấp đầy đủ oxy nhằm thực hiện chuỗi quá trình tế bào cơ tim bị hạn chế. Ngược lại, thiếu hụt oxy dẫn đến suy giảm khả năng hấp thụ chất dinh dưỡng và đào thải không đầy đủ lượng sản phẩm chuyển hoá chất cuối. Quá trình oxy hoá gây ra loạt các thay đổi chức năng sinh lý và cấu tạo tim của tế bào cơ tim xảy ra trong tế bào biểu mô, thực bào sợi, tế bào cơ trơn mạch máu và bạch cầu. Đó là nguyên nhân chủ yếu xây đến tình trạng thiếu máu não bao gồm bệnh suy tim do thiếu máu não.

Khi tim hoạt động yếu đi, nó phải làm việc nhiều hơn để đưa máu đến phần còn lại của cơ thể. Điều này có thể làm gia tăng nguy cơ đông máu, bệnh cơ tim,

suy tim, nhịp tim nhanh (rối loạn nhịp tim) và các vấn đề khác [6]. Các phương pháp điều trị hiện tại bao gồm ức chế enzyme làm biến đổi angiotensin, aldosterone và nhịp tim hai thất [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ chết và tỷ lệ mắc bệnh khiến các phương pháp trên chỉ thành công ngắn hạn, yêu cầu các chiến lược điều trị mới nhằm ngăn ngừa và đảo ngược rối loạn chức năng tim [8].

Tế bào gốc trung mô (MSCs) trong điều trị bệnh thiếu máu tim

Liệu pháp dựa trên tế bào trở nên phổ biến vào những năm 1990 và được quảng bá như một lĩnh vực đầy hứa hẹn trong y học tái tạo để sửa chữa tổn thương tim [9]. Tế bào gốc trung mô (MSC) đã xuất hiện như một tiềm năng điều trị đột phá nhằm “tái tạo” các tế bào cơ tim bị mất và sửa chữa mô nội sinh bằng tín hiệu cận tiết và thể hiện các đặc tính điều hòa miễn dịch mới [10]. Việc sử dụng MSC trên lâm sàng bắt đầu từ năm 1995 đến năm 2000, đặc biệt là để điều trị ung thư và bệnh về xương/sụn [11]. Sau đó, các thử nghiệm lâm sàng cũng đã chứng minh được ưu điểm của MSC trong điều trị thiếu máu cơ tim cấp tính (AMI) [12]. Một số nghiên cứu cho thấy tác dụng tích cực của liệu pháp MSC nhờ nhiều yếu tố khác nhau, cả in vivo và in vitro đối với tế bào cơ tim. Các cơ chế khả thi bao gồm 1) cấy ghép và biệt hoá thành tế bào cơ tim mới hoặc các tế bào khác; 2) tín hiệu/chất trung gian cận tiết từ MSC cho thấy tác dụng

phụ đối với quá trình sửa chữa tim; 3) MSC kích thích tế bào gốc tim nội sinh (CSC) tăng sinh và sửa chữa các mô bị tổn thương; cũng như kích thích tân mạch và điều hòa miễn dịch.

Khi sử dụng kết hợp các cơ chế được nêu ở trên việc MSC được tiêm vào vùng biên của vùng nhồi máu và mô tim có thể áp dụng được trong môi trường thử nghiệm lâm sàng và tiền lâm sàng [4]. Nó mang lại tác dụng chống xơ hóa, giảm kích thước sẹo, thúc đẩy tái tạo mô nội sinh, giảm viêm, kích thích tăng trưởng tế bào, tăng sinh và cải thiện các mạch máu được tưới máu và khả thi để đảo ngược tổn thương tim. Cơ chế nội sinh được tăng cường cho thấy khả năng co bóp của cơ tim được cải thiện hơn với sự cấy ghép của MSC [13].

Mặc dù MSC có thể hoạt động thông qua các cơ chế khác nhau, hoạt động cận tiết của MSC vẫn là trọng tâm của tác dụng điều trị trong các nghiên cứu gần đây. Interleukin-1 (IL-1) và -6 (IL-6) thúc đẩy sự hình thành mạch và cảm ứng VEGF để huy động tế bào tiền thân của tim, yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF- β) 1 hoạt động như một chất điều hòa xơ hóa, và yếu tố tăng trưởng nhau thai (PLGF) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) có tác dụng ngăn ngừa sự chết tế bào cơ tim và tế bào nội mô [14]. Sự tiết angiogenin được cho là có chức năng tái cấu trúc thông qua quá trình tạo mạch. Một loại protein mới được tiết ra được điều chỉnh tăng, Akt-MS-C, nhằm thúc đẩy sự sống sót của tế bào cơ tim với việc giảm kích thước vùng nhồi máu và giảm apoptosis [10].

Trong cơ tim, sự tiết ra các yếu tố cận tiết có tác dụng như cải thiện sự hình thành mạch cục bộ, giảm tử vong tế bào cơ tim, kích hoạt nguyên bào sợi thấp, kích thích tế bào gốc tim và giảm xơ hóa cơ tim,

tương ứng với đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào [15]. Nhiều mô hình nghiên cứu tiền lâm sàng khác nhau đã cho thấy sự tiết ra các yếu tố hòa tan của MSC trong các mô hình khác nhau.

Nakanishi và đồng nghiệp đã báo cáo rằng sự biểu hiện tăng cường của các gen tiền thân của tim, cụ thể là chuỗi nặng myosin và peptide natriuretic nhĩ (ANP), trong môi trường điều hòa có nguồn gốc từ MSC. Sự kích hoạt paracrine này đã tăng cường sự di chuyển và biệt hóa của các tế bào tiền thân tim (CPC) [16].

Năm 2001, một nghiên cứu đã tiết lộ rằng các tế bào có nguồn gốc từ tủy xương (BM) từ mô hình chuột được truyền vào cơ tim đã cải thiện chức năng tim mạch sau nhồi máu cơ tim (MI) (48%). Sau đó, vào năm 2004, Chen et al. (2004) đã chứng minh phương pháp truyền nội mạch vành ở các MSC có nguồn gốc từ BM tự thân đã cải thiện chức năng tâm thất trái (LV) [4]. Đặc tính quan trọng của MSC là chúng thiếu các dấu hiệu phức hợp tương hợp mô chính II (MHC-II), nghĩa là chúng tránh được sự đào thải của hệ thống miễn dịch [17].

Theo đó, trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, việc tiêm cả MSC có nguồn gốc từ đồng loại và tự thân ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ đã mang lại phản ứng thuận lợi trong các phản ứng miễn dịch, cải thiện sức sống và tái cấu trúc tâm thất [18]. Một số nhà khoa học đã nghiên cứu bệnh nhân bị suy tim do thiếu máu cục bộ nghiêm trọng trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược. Sau một nghiên cứu kéo dài sáu tháng, các bệnh nhân được điều trị bằng MSC cho thấy sự sụt giảm đáng kể về thể tích cuối tâm thu và sự gia tăng nhồi máu [4].

Sự thành công của những nghiên cứu hiệu quả này đã làm cho việc tái tạo tim bằng liệu pháp dựa trên tế bào thông qua tế bào gốc trung mô trở nên hấp dẫn hơn trong lĩnh vực nghiên cứu.

Hare và đồng nghiệp [19] đã công bố kết quả của thử nghiệm ngẫu nhiên POSEIDON. Ba mươi bệnh nhân rối loạn bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ (ICM), BM-MS-C tự thân và dị ghép với khoảng 150 triệu tế bào đã được chuyển qua đường tiêm. Cả hai loại tế bào đều có tác dụng tương tự sau 13 tháng theo dõi, chẳng hạn như EED (kích thước vùng nhồi máu) giảm trung bình khoảng 33,21%. Trong thử nghiệm PROMETHUS [20], sáu người bị thiếu máu cơ tim mãn tính dẫn đến CABG (ghép bắc cầu động mạch tim) đã được tiêm BM tự thân thông qua tiêm vào các vùng cơ tim. Sau 18 tháng, những bệnh nhân dùng MSC có phân suất tổng máu cao hơn ($+9,4 \pm 1,7\%$, $P = 0,0002$) và khối lượng sẹo thấp hơn ($-47,5 \pm 8,1\%$, $P < 0,0001$) với nhóm đối chứng. Họ cũng phát hiện ra rằng có sự hạn chế nhất quán về kích thước sẹo, tưới máu và tăng cường khả năng co bóp. Tuy nhiên, do số lượng người tham gia ít và nhóm giả dược được quản lý thiếu hụt nên mức độ chính xác và mức độ chính xác của những nghiên cứu này bị hạn chế.

Tế bào gốc trung mô được coi là một trong những tế bào có kết quả tốt nhất đối với bệnh thiếu máu cơ tim và đã được chứng minh là phương pháp điều trị hiệu quả cho nhiều loại bệnh tim mạch [21]. Tuy nhiên, liệu pháp sử dụng MSC vẫn gặp phải nhiều tranh cãi và thiếu tính an toàn để có thể áp dụng lâm sàng. Vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu chuyên sâu và đánh giá lâm sàng mới có thể sử dụng làm phương pháp chữa trị trong tương lai.

Tài liệu tham khảo:

- [1] Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. Erratum. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European society of cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997; 18(10): 1680–1. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015434
- [2] Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2010; 35(2): 72–115. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002
- [3] Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen HTJ. Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada. *Can J Cardiol*. 2005; 21(14): 1265–71.
- [4] POOMANI, Merlin Sobia, et al. Mesenchymal stem cell (MSCs) therapy for ischemic heart disease: a promising frontier. *Global Heart*, 2022, 17.1.
- [5] Giordano FJ, Giordano FJ. Review series Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005; 115(3): 500–8. DOI: 10.1172/JCI200524408
- [6] Frangogiannis C, Steenbergen N. Chapter 36: Ischemic Heart disease. Hill JA, Olson EN (eds.), *Muscle*. Academic press. 2012; 495–521. DOI: 10.1016/B978-0-12-381510-1.00036-3
- [7] McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 168–81. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.10.007
- [8] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
- [9] Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: Biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res*. 2011; 109(8): 923–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243147
- [10] Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*. 2014; 21(2): 216–25. DOI: 10.1038/cdd.2013.158
- [11] Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 1999; 5(3): 309–13. DOI: 10.1038/6529
- [12] Chen S, Fang W, Qian J, Ye F, Liu Y, Shan S, et al. Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J*. 2004; 117(10): 1443–8.
- [13] Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Fischer-nielsen A, Kofoed KF, et al. Interventional cardiology bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: A randomized placebo-controlled trial. *Eur. Heart. J*. 2015; 36(27): 1744–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv136
- [14] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004; 94(5): 678–85. DOI: 10.1161/01.RES.0000118601.37875.AC
- [15] Ward MR, Abadeh A, Connelly KA. Concise review: Rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018; 7(7): 543–50. DOI: 10.1002/sctm.17-0210
- [16] Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, et al. Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal

stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 374(1): 11–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.074

[17] Zimmet JM, Hare JM. FOCUSED ISSUE: Cardiac repair by stem cells emerging role for bone marrow derived mesenchymal stem cells in myocardial regenerative therapy. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 481: 471–81. DOI: 10.1007/s00395-005-0553-4

[18] Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Fischer-nielsen A, Kofoed KF, et al. Interventional cardiology bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: A randomized placebo-controlled trial. *Eur. Heart. J.* 2015; 36(27): 1744–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv136

[19] Hare JM, Fishman JE, Heldman AW. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(3): 549–62.

[20] Karantalis V, Difede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting – The PROMETHEUS Trial Vasileios. *Circ Res.* 2014; 114(8): 1302–10. DOI:

10.1161/CIRCRESAHA.114.303180

[21] Chugh AR, Zuba-Surma EK, Dawn B. Bone marrow-derived mesenchymal stems cells and cardiac repair. *Minerva Cardioangiol.* 2009; 57(2): 185–202.

