

Một số hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trên thế giới và vấn đề đặt ra cho Việt Nam

TS Phạm Văn Phúc

Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và Ứng dụng tế bào gốc

Hơn 10 năm qua, các nghiên cứu về công nghệ tế bào gốc (TBG) đã có những bước tiến ngoạn mục, làm thay đổi quan điểm, nhận thức về y học hiện đại trên thế giới. Trong khuôn khổ bài viết này, tác giả giới thiệu một số hướng nghiên cứu, ứng dụng công nghệ TBG hiện nay và gợi mở những vấn đề đặt ra cho Việt Nam.

TBG là gì?

TBG là tế bào còn non trẻ, có khả năng tự thay mới mình và biệt hóa thành các tế bào chuyên biệt khác để tạo nên các mô, cơ quan khác nhau của cơ thể. TBG được chia thành 2 loại: TBG phôi và TBG trưởng thành. TBG phôi có tính chất “toàn năng” hoặc “vạn năng”, có khả năng phát triển thành tất cả các loại tế bào của cơ thể; TBG toàn năng rất ít, chỉ có 2 đến 4 tế bào, còn TBG vạn năng nhiều hơn nhưng cũng chỉ có vài chục tế bào trong cơ thể người. TBG trưởng thành, có tính chất “đa năng” hoặc “đơn năng”, ít linh hoạt hơn, khó để nhận diện, phân lập và tinh luyện, bao gồm TBG tạo máu, TBG nhu mô, TBG thần kinh, TBG biểu mô ống tiêu hóa, TBG da.

Các nghiên cứu về TBG đã đạt được rất nhiều thành tựu, thể hiện qua các mốc thời gian sau: năm 1945: phát hiện ra TBG tạo máu; những năm 60 của thế kỷ XX: khám phá trong não trưởng thành có chứa các TBG có thể biệt hóa thành tế bào thần kinh; năm 1981: phân lập được TBG phôi từ khối tế bào bên trong của túi phôi chuột; 1995: phân lập *in vitro* TBG phôi linh trưởng từ khối tế bào trong của túi phôi; 1996: nhân bản vô tính cừu Dolly; 1998: tạo ra dòng TBG phôi người đầu tiên từ khối tế bào trong của phôi túi; 1999: khẳng định khả năng chuyên biệt hóa hay

tính mềm dẻo của TBG trưởng thành; 2001: tìm ra phương pháp định hướng TBG biệt hóa *in vitro* tạo ra các mô có thể dùng cho ghép mô; 2003: tạo được noãn bào từ TBG phôi chuột, gợi ý rằng TBG phôi có thể có tính toàn năng; 2005: phát triển kỹ thuật mới cho phép tách chiết TBG phôi mà không làm tổn thương phôi; 2007: tìm ra phương pháp tạo TBG vạn năng từ TBG người trưởng thành, trong năm này, các nhà khoa học Evans, Mario Capecchi và Oliver Smithies được trao tặng Giải thưởng Nobel về công trình tạo chuột chuyển gen bằng công cụ TBG phôi; 2009: Tổng thống Mỹ Obama gỡ bỏ các hạn chế về nghiên cứu TBG phôi ở Mỹ; 2010: bệnh nhân đầu tiên được điều trị bằng TBG phôi cho bệnh tổn thương cột sống được tiến hành bởi Tập đoàn Geron; 2012: Giải thưởng Nobel được trao cho 2 nhà khoa học Yamanaka và John Gurdon về công trình tạo TBG vạn năng cảm ứng, sản phẩm thuốc TBG (stem cell drug) đầu tiên trên thế giới được cấp phép lưu hành tại Canada; 2013: Shoukhrat Mitalipov (Trung tâm Nghiên cứu linh trưởng quốc gia Oregon) và cộng sự đã tạo thành công TBG phôi người từ tế bào thai bằng công nghệ tạo dòng liệu pháp, bánh mì kẹp thịt đầu tiên thế giới sử dụng thịt bò được sản xuất bằng công nghệ TBG trong ống nghiệm được công bố; 2014: nhà khoa học Masayo Takahashi (Trung tâm Riken) đã tiến

hành thử nghiệm lâm sàng sử dụng tế bào vạn năng cảm ứng để điều trị bệnh mù; 2015: lần đầu tiên Cơ quan y tế châu Âu cấp phép sử dụng TBG rìa giác mạc cho sản phẩm HoloClar để điều trị bệnh lý về mắt.

Một số hướng nghiên cứu, ứng dụng TBG trên thế giới hiện nay

Ứng dụng trong lĩnh vực y tế

Thế giới đã và đang đẩy mạnh nghiên cứu ứng dụng TBG theo 2 hướng: liệu pháp tế bào và dược phẩm với nhiều kết quả khả quan. Thuật ngữ TBG được sử dụng trong y học từ năm 1968, khi việc cấy ghép tuỷ xương được thực hiện thành công. Đến nay, việc sử dụng TBG tạo máu từ tuỷ xương và máu ngoại vi đã rất phổ biến, với khoảng 60.000 ca ghép tuỷ xương được tiến hành mỗi năm (trong đó, 35.000 ca sử dụng TBG tạo máu tự thân, 25.000 ca ghép TBG tạo máu đồng loại). Ngoài cấy ghép tuỷ xương, việc sử dụng TBG trung mô (MSC) còn giúp ngành y tế điều trị gần 100 bệnh khác nhau, đặc biệt là TBG phôi và TBG vạn năng cảm ứng sẽ gặt hái nhiều thành công trong thời gian tới. Một số ví dụ tiêu biểu như:

TBG giúp điều trị các bệnh tim mạch, đi đầu là thử nghiệm lâm sàng Phase III của Baxter Healthcare thông qua sử dụng tế bào HSC từ máu ngoại vi tiêm vào vùng cơ tim nhằm làm giảm chứng đau thắt ngực

ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim mạn tính, cuộc thử nghiệm sẽ hoàn thành vào tháng 6.2016. Những kết quả ban đầu cho thấy rằng, sản phẩm có thể sửa chữa mô tim, làm tăng dòng máu, làm giảm tần suất đau thắt ngực và cho phép bệnh nhân tập luyện thể thao. Cạnh tranh trực tiếp với sản phẩm của Baxter là sản phẩm AMR-001 (Neostem), sử dụng HSC được làm giàu từ tủy xương để điều trị nhồi máu cơ tim. AMR-001 được tiêm vào động mạch liên quan đến vùng nhồi máu, hướng đến vị trí tổn thương thiếu máu, nơi mà các CXCR4 trên HSC sẽ gắn vào SDF1 của tế bào nền được cảm ứng bởi HIF ở mô thiếu máu. AMR-001 được thử nghiệm lâm sàng ở Phase II vào năm 2013, giúp sản phẩm dễ dàng được thông qua hơn so với sản phẩm của Baxter.

Một ứng viên khác trong điều trị bệnh tim mạch là sản phẩm Ixmyelocel-T của Aastrom chứa các tế bào ghép tự thân (bao gồm monocytes, macrophage và MSCs) nhằm kích thích điều biến miễn dịch, tăng sinh mạch và tái tạo mô. Sản phẩm đã hoàn thành thử nghiệm ở Phase III trong bệnh thiếu máu chi trầm trọng, ước tính sẽ hoàn thành thử nghiệm vào cuối năm 2015. Công ty Bioheart và Cytori có những ứng viên ở Phase II tương tự như C-Cure (Cadio3 Bioscience), là các MSC tự thân, được biệt hoá thông qua quá trình tạo cơ tim thành tế bào tim khi được tiêm vào tim. MSC từ mô mỡ của Công ty Cytori được sử dụng trong điều trị các bệnh nhồi máu cơ tim đã tiến hành ở Phase II/III.

Hỗ trợ điều trị các bệnh tự miễn, như viêm khớp dạng thấp hay bệnh Crohn... Sản phẩm Prochymal của Công ty Osiris Therapeutic dẫn đầu trong lĩnh vực này đã cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các bệnh tự miễn. Hướng ứng dụng TBG trong bệnh đái tháo đường type 1 cũng được quan tâm, các công ty Cellonis Biotechnology, Ixion

Biotechnology và ViaCyte đều có sản phẩm trong mảng này.

Điều trị các bệnh thần kinh, các công ty BrainStorm Therapeutics và NeuroGeneration đã đi đầu trong việc phát triển TBG để điều trị bệnh Parkinson, bằng cách sử dụng 2 tế bào: Neuralstem là tế bào thần kinh người phát triển từ mô thai với các tác động bảo vệ thần kinh; ReNeuron cũng là tế bào thần kinh thu từ thai đã có thử nghiệm lâm sàng của ReN001 trong bệnh đột quỵ. Một công ty khác cũng có sản phẩm thử nghiệm lâm sàng là StemCell Therapeutics, với sản phẩm NTx-265 tạo ra não chức năng sau đột quỵ, cùng một số liệu pháp điều trị bệnh Alzheimer, bệnh thoái hoá cơ liên quan đến tuổi; StemCells cũng thử nghiệm lâm sàng Phase I trong bệnh Batten sử dụng TBG thần kinh người.

TBG trong thử nghiệm lâm sàng, theo thống kê từ Clinicaltrial.gov, trên toàn cầu đến nay có 4.385 thử nghiệm lâm sàng về điều trị bằng TBG. Tuy nhiên, đây chỉ là số thử nghiệm lâm sàng được đăng ký trên Clinicaltrial.gov, nhiều thống kê ước tính số thử nghiệm lâm sàng TBG có

thể vượt con số 10.000 thử nghiệm. Trong đó, hơn 60% các thử nghiệm lâm sàng về TBG là triển khai ở Mỹ; số còn lại được chia ra cho châu Âu và các nước khác.

Các sản phẩm đã được đưa ra thị trường, hầu hết các sản phẩm hay liệu pháp TBG được đưa ra thị trường là MSC, có thể kể đến một số sản phẩm tiêu biểu được cấp phép lưu hành trong điều trị bệnh ở Hàn Quốc và Canada như: Hearticellgram-AMI (FCB-Pharmicell) là một quy trình tiêm vào mạch vành tự ghép MSC để điều trị bệnh nhồi máu cơ tim, được cấp phép ở Hàn Quốc từ năm 2011; sản phẩm tự ghép Cupistem (Anterogen) cho bệnh rò hậu môn, sản phẩm đồng ghép Cartistem (Medispot) điều trị viêm khớp và tổn thương sụn được cấp phép ở Hàn Quốc vào tháng 2.2012; đến tháng 5.2012, một MSC đồng ghép khác là Prochymal (Osiris Therapeutics) được cấp phép lưu hành ở Canada cho điều trị bệnh GvHD (Graft versus Host Disease). Đến nay, có khoảng 12 sản phẩm điều trị dựa vào TBG được cấp phép lưu hành ở nhiều quốc gia trên thế giới.

Bảng 1: các sản phẩm điều trị bằng TBG được cấp phép lưu hành ở một số quốc gia

Tên sản phẩm	Thành phần	Chỉ định điều trị	Kiểu cấy ghép	Công ty	Quốc gia
Cartistem	TBG trung mô từ máu cuống rốn	Thoái hoá khớp	Ghép đồng loài	Medipost	Hàn Quốc
MPC	TBG trung mô	N/A	Ghép đồng loài	Mesoblast	Úc
Cupistem	TBG trung mô từ mô mỡ	Bệnh rò hậu môn	Ghép tự thân	Anterogen	Hàn Quốc
Prochymal	TBG trung mô từ tủy xương	Mảnh ghép chống kỳ chủ	Ghép đồng loài	Osiris Therapeutics	Canada
AlloStem	TBG trung mô từ tủy xương	Xương khớp	Ghép đồng loài	AlloSource	Mỹ
HeartiCellGram-AMI	TBG trung mô từ tủy xương	Sau nhồi máu cơ tim	Ghép tự thân	FCB Pharmicell	Hàn Quốc
Osteocel Plus	TBG trung mô từ tủy xương	Xương khớp	Ghép đồng loài	NuVasive	Mỹ
Trinity Evolution	TBG trung mô từ tủy xương	Xương khớp	Ghép đồng loài	Orthofix	Mỹ
CardioRel	TBG trung mô từ tủy xương	Sau nhồi máu cơ tim	Ghép tự thân	Reliance Life Science	Ấn Độ
HoloClar	TBG rìa giác mạc	Tổn thương giác mạc	Ghép tự thân	HoloStem	châu Âu
HemaCord	TBG tạo máu	N/A	Ghép đồng loài	NewYork Blood Center	Mỹ
DuCord	TBG tạo máu	N/A	Ghép đồng loài	Đại học Duke và Ngân hàng máu Carolinas	Mỹ

N/A: Không chỉ định cụ thể

Trở thành công cụ mới cho ngành dược

Vào tháng 6.2004, AstraZeneca đã giới thiệu thuốc chống đông máu Exanta, là kết quả của hơn 20 năm nghiên cứu và phát triển, tuy nhiên sau đó phải dừng thương mại hóa sản phẩm này, vì dữ liệu lâm sàng đã chỉ ra rằng Exanta có thể gây ra tổn thương gan. Với kinh nghiệm từ Exanta, AstraZeneca cùng 2 công ty dược khác là GlaxoSmithKline và Roche tham gia cùng với 5 cơ quan thuộc Chính phủ Anh khởi động Chương trình TBG cho thuốc an toàn (SC4SM). Cấu trúc như một công ty độc lập, sứ mệnh của SC4SM là sử dụng tế bào gốc phôi (Embryonic stem cells) để đánh giá tính an toàn của thuốc. Người ta hy vọng rằng các công nghệ phát triển này sẽ cứu hàng triệu động vật khỏi bị chết do các thử nghiệm tiền lâm sàng và tạo ra một công cụ mới trong ngành dược.

Đến nay, hàng trăm báo cáo đã sử dụng TBG như là một mô hình trong sàng lọc thuốc. Theo đó, TBG được sử dụng theo 2 hướng: các chất ức chế TBG ung thư dùng để làm thuốc trị ung thư và các chất kích thích TBG thường sẽ làm thuốc điều trị các bệnh suy thoái hay mạn tính. Bằng cách này, một số ứng viên cho thuốc điều trị trúng đích TBG ung thư đã được phát triển và đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng như BNC101, VS5584...

Trở thành một ngành đào tạo và công nghiệp

Hiện nay, nhiều trường đại học lớn trên thế giới đều có các trung tâm hay viện nghiên cứu về TBG; bên cạnh việc đầu tư lớn cho các hoạt động nghiên cứu, đào tạo sau đại học là nhiệm vụ quan trọng của các viện này. Nhờ đó, TBG đã và đang phát triển thành một ngành đào tạo ở nhiều trường đại học lớn như: Đại học Stanford với chương

trình đào tạo tiến sĩ sinh học TBG và y học tái tạo; Đại học Harvard với chương trình đào tạo tiến sĩ sinh học tái tạo và phát triển...

Sự phát triển mạnh mẽ của TBG trong thời gian qua là nhờ những đóng góp từ các công ty hoạt động nghiên cứu phát triển và thương mại hoá sản phẩm TBG. Bên cạnh sự tăng trưởng nhanh các đơn vị học thuật, năm 2013 có sự tăng đáng kể các công ty đầu tư vào các nghiên cứu lâm sàng, đã góp phần thúc đẩy hoạt động nghiên cứu và thương mại TBG. Gần đây, có khoảng 31% số công ty hoạt động trong lĩnh vực này có sản phẩm TBG được thương mại hoá, 21% các công ty hoạt động theo kiểu dịch vụ (ví dụ ngân hàng TBG), còn lại 30% các công ty đang ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng các sản phẩm. Báo cáo phân tích của Technavio cho rằng, tăng trưởng của thị trường ngân hàng TBG sẽ tăng ở tốc độ 15,13% trong giai đoạn 2014-2019, trong khi đó, báo cáo của Công ty Nghiên cứu thị trường TMR (Mỹ) cho rằng, tốc độ tăng trưởng chung của TBG toàn cầu là 24,2% từ năm 2012 đến 2018. Cũng theo TMR, thị trường toàn cầu về TBG đạt 26,23 tỷ USD vào năm 2012 và sẽ đạt 119,52 tỷ USD vào cuối năm 2018.

Vấn đề đặt ra cho Việt Nam

Về nền tảng cho hoạt động nghiên cứu và ứng dụng TBG: trước đây ở nước ta, việc đầu tư cho các nghiên cứu cơ bản, đặc biệt nghiên cứu sinh học cơ bản còn chưa được ưu tiên, nên nền tảng trong nghiên cứu sinh học hay khoa học sự sống còn yếu. Các phòng thí nghiệm nghiên cứu chuyên sâu về tế bào học, cơ chế và các hoạt động sinh lý, sinh hoá của tế bào mới chỉ được đầu tư xây dựng trong vài năm trở lại đây, khiến việc tiếp cận các nghiên cứu về TBG còn rất khó khăn, số lượng người nghiên cứu về TBG còn khiêm tốn.

Về nguồn lực đầu tư cho nghiên cứu, ứng dụng: ở nước ta, việc đầu tư cho nghiên cứu về TBG còn nhiều hạn chế và chưa đồng bộ, trên cả nước mới chỉ có một phòng thí nghiệm TBG được đầu tư với tổng số vốn là 40 tỷ đồng. Trong nhiều năm qua, kinh phí từ trung ương đến địa phương đầu tư cho lĩnh vực nghiên cứu đầy tiềm năng này mới dừng lại ở mức 100 tỷ đồng. Điều đó giải thích vì sao việc nghiên cứu về TBG ở nước ta chưa mang lại hiệu quả như mong muốn, bởi với nguồn lực đầu tư còn thấp, cơ sở vật chất, trang thiết bị phục vụ cho nghiên cứu còn thiếu đồng bộ, thì khó có thể kỳ vọng sẽ tạo ra được những sản phẩm khoa học mang tính đột phá.

Về cơ chế, chính sách: những ứng dụng của TBG đang từng ngày, từng giờ làm thay đổi y - sinh học trên toàn thế giới. Tuy nhiên, ở nước ta, nhiều luồng thông tin thiếu chính xác làm người dân hoang mang và ngày càng suy nghĩ sai lệch về TBG. Do đó, chưa tạo được niềm tin cho các cấp lãnh đạo về tiềm năng ứng dụng và sự phát triển của lĩnh vực TBG, dẫn đến sự thiếu mạnh dạn trong đầu tư cho lĩnh vực này. Đến nay, chúng ta vẫn chưa có hành lang pháp lý rõ ràng, khiến các công ty tư nhân không dám mạo hiểm đầu tư, là nguyên nhân chính hạn chế sự phát triển trong nghiên cứu và ứng dụng TBG.

Như vậy, các hướng nghiên cứu, ứng dụng TBG trên thế giới đòi hỏi chúng ta phải xây dựng chiến lược phát triển phù hợp với thực tiễn của Việt Nam: xác định đúng định hướng cần ưu tiên phát triển, đầu tư tới hạn để nghiên cứu, hoàn thiện cơ chế quản lý, giám sát và đánh giá hiệu quả các nghiên cứu ✍