

**SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP-HCM  
TRUNG TÂM THÔNG TIN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ**

**Chuyên đề:**

**TẾ BÀO GỐC VÀ TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG**



***Biên soạn:*** Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP. HCM

***Với sự cộng tác của:***

- ThS. Phan Kim Ngọc - Trưởng Phòng Thí nghiệm NC và UD Tế bào gốc Trường ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐH Quốc Gia TP.HCM.
- Ông Nguyễn Thanh Quang - Phòng Nghiên cứu và Phát triển sản phẩm Công ty TNHH Thế Giới Gen (GENEWORLD Co., LTD., )
- ThS.BS. Lê Thị Bích Phượng - Đơn vị Tế bào gốc Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh TP. Hồ Chí Minh
- ThS. BS. Huỳnh Văn Mẫn- Phó trưởng Khoa Ghép Tế bào gốc Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP. Hồ Chí Minh.
- TS.BS. Mai Văn Điền  
Giám đốc Y khoa Ngân hàng Tế bào gốc MekoStem.

***TP.Hồ Chí Minh, 08/2013***

# MỤC LỤC

<b>I. NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRÊN THẾ GIỚI.....</b>	<b>3</b>
1. Tạo tế bào gốc phôi người bằng cloning.....	5
2. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên sử dụng liệu pháp tế bào gốc vạn năng cảm ứng .....	5
3. Thị trường liệu pháp tế bào gốc .....	6
<b>II. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC Ở VIỆT NAM.....</b>	<b>7</b>
<b>III.TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRONG Y HỌC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ.....</b>	<b>9</b>
1. Tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học theo thời gian. ....	11
2. Các quốc gia tập trung nhiều sáng chế đăng ký về ứng dụng tế bào gốc trong y học .....	12
3. Các hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều về ứng dụng tế bào gốc trong y học theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC.....	13
4. Một số các sáng chế thuộc các hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều về ứng dụng tế bào gốc trong y học .....	15
5. Nhận xét.....	16
<b>IV.NGIÊN CỨU PHÁT TRIỂN CÁC DÒNG SẢN PHẨM TẾ BÀO GỐC ỨNG DỤNG TRONG TRỊ BỆNH VÀ THẨM MỸ.....</b>	<b>17</b>
1. Công ty TNHH Thế Giới Gen (Geneworld co.,Ltd.) và định hướng sản phẩm .....	17
2. Các dòng sản phẩm .....	17
3. Bộ Kit tách chiết tế bào gốc từ mô mỡ (ADSC Extraction Kit) .....	18
4. Bộ Kit tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu (New PRP <sup>Pro</sup> Kit) .....	21
5. Các dòng sản phẩm mỹ phẩm .....	24
<b>V. SỬ DỤNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ (MSC) TỪ MÔ MỠ VÀ PRP TRONG ĐIỀU TRỊ ..</b>	<b>25</b>
1. Tìm hiểu về ADSC.....	25
2. Quy trình tách chiết ADSC từ mô mỡ .....	27
3. Cơ chế tác động giúp lành thương của PRP .....	34
4. Ghép tế bào gốc trung mô từ mô mỡ trong điều trị vết loét .....	34
5. Ghép tế bào gốc trung mô từ mô mỡ trong điều trị vết loét .....	39
<b>VI. NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC LẠNH TÍNH VÀ ÁC TÍNH .....</b>	<b>43</b>
1. Ngân hàng tế bào gốc.....	43
2. Ứng dụng trong điều trị các bệnh lý huyết học lạnh tính và ác tính.....	45
2.1. Đặt vấn đề .....	45

2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu .....	45
3. Kết quả.....	46
3.1. Số ca ghép mỗi năm.....	46
3.2. Quy trình ghép .....	47
3.3. Ghép tế bào gốc theo bệnh lý.....	47
3.4. Số lượng tế bào gốc .....	48
3.5. Thời gian mọc mảnh ghép .....	48
3.6. Biến chứng và độc tính thuốc .....	48
3.7. Thời gian sống .....	49
<b>VII. NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC MEKOSTEM.....</b>	<b>51</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>	<b>57</b>

# TẾ BÀO GỐC VÀ TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG

\*\*\*\*\*

## I. NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRÊN THẾ GIỚI

Thập niên đầu tiên của thế kỷ 21 được đánh dấu bằng sự bùng nổ của một hướng nghiên cứu non trẻ nhưng đầy tiềm năng, đó là công nghệ tế bào gốc (TBG), với khởi điểm là việc James Thomson phân lập được các TBG từ phôi người (1998). Từ một nhân tố sinh học tiềm ẩn, TBG lộ diện và biểu hiện sinh động khả năng cống hiến lớn lao của mình cho đời sống của con người, ảnh hưởng đáng kể đến nhiều mặt của cuộc sống. Có thể nói từ TBG cho tới công nghệ TBG là một bước tiến nhảy vọt trong y - sinh học hiện đại, và nó đã đạt được những thành tựu ứng dụng đáng được kỳ vọng.

Một trong các ứng dụng được coi là hấp dẫn nhất là điều trị dựa trên tế bào, có thể gọi đó là Y học tái tạo (*regenerative medicine*). Ứng dụng của y học tái tạo được thể hiện từ cấp độ phân tử, đến tế bào, mô và hơn thế - đến cấp độ cơ quan, chúng đem lại những hiệu quả triệt để và bất ngờ cho người bệnh. Hầu như các căn bệnh thông thường hiện nay đều có nhiều cơ may điều trị thành công, nhờ việc sử dụng TBG mà gần đây các nghiên cứu mới khám phá ra.

Trước khi cấy ghép vào cơ thể (thông qua giải phẫu hoặc con đường tuần hoàn máu), các TBG khác nhau có thể được nuôi cấy tăng trưởng (*in vitro*), hoặc được hoạt hóa ngay trong chính cơ thể (*in vivo*) để chúng có khả năng thay thế, các mô hay cơ quan hư hại.

Bên cạnh các phương thức điều trị truyền thống như điều trị bằng thuốc, phẫu thuật, thiết bị hỗ trợ, gần đây y học tái tạo được đặc biệt quan tâm phát triển. Nói rộng ra thì y học giúp cơ thể tái tạo những cấu trúc hoặc chức năng đã mất hoặc tổn thương (tái tạo phục hồi hoặc tái tạo sinh lý). Tuy nhiên khái niệm y học tái tạo được dùng gần đây mang ý nghĩa hẹp và cụ thể hơn. Y học tái tạo là một lĩnh vực mới chủ yếu dựa trên việc sử dụng mô công nghệ, tế bào gốc để bổ sung hoặc thay thế các cấu trúc khiếm khuyết, làm cải thiện và phục hồi các chức năng bình thường của mô, cơ quan.

Cho đến nay đã có khoảng hơn 200 chương trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sử dụng tế bào gốc có kết quả và hàng trăm thử nghiệm khác đang được thực hiện (theo [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)). Những loại bệnh đang được tập trung nghiên cứu hiện nay bao gồm: các bệnh về thoái hóa thần kinh (Parkinson, Alzheimer, chấn thương tủy sống, đột quỵ...), các bệnh di truyền của hệ máu và ung thư máu, y học tái tạo (gan, phổi, thận, da...), bệnh ung thư mô rắn (ung thư vú, phổi, gan...), bệnh mạn tính (tiểu đường). Nguồn tế bào gốc sử dụng chủ yếu là tế bào gốc trưởng thành, tế bào gốc máu cuống rốn. Các nghiên cứu này đều có những kết quả tích cực và đang được tiến hành trên các pha thử nghiệm lâm sàng tiếp theo trên nhiều đối tượng bệnh nhân hơn để có những

đánh giá chính xác hơn. Công trình công bố mới nhất là sử dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh Pelizaeus-Merzbacher (PMD) tại hội nghị thường niên của ISSCR (International Society for Stem Cell Research) năm 2013. Nhóm nghiên cứu của TS. Ann Tsukamoto tại công ty StemCells Inc (California, Hoa Kỳ) đã thông báo bước tiến của họ trong nghiên cứu điều trị thử nghiệm lâm sàng trên người với bệnh thoái hóa thần kinh di truyền dạng hiếm gặp Pelizaeus-Merzbacher (PMD). Đây là dạng bệnh rối loạn di truyền có khả năng gây tử vong cao gây ra bởi đột biến xảy ra ở gene PLP1, làm ức chế sự tăng trưởng bình thường của các tế bào myelin vì protein PLP1 là loại protein có số lượng nhiều và quan trọng nhất trong hệ thống thần kinh trung ương, dẫn đến mất các tín hiệu thần kinh rối loạn vận động. Hiện nay, chưa có biện pháp chẩn đoán và điều trị bệnh này dựa trên các xét nghiệm di truyền và chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI). Tiến sĩ Ann Tsukamoto cho rằng “nghiên cứu này sẽ tạo ra cơ hội lớn cho việc chẩn đoán và can thiệp sớm cho bệnh nhân PMD”.

Công ty StemCells đã tạo ra một ngân hàng lưu trữ các tế bào gốc thần kinh dạng thuần đã được phân lập từ mô thần kinh ở người lớn. Qua quá trình tiêm vào động vật thí nghiệm, các tế bào này cho thấy chúng không có khả năng gây khối u. Ngoài ra, các tế bào này còn có khả năng di cư đến khắp các vùng não và biệt hóa thành nhiều dạng tế bào thần kinh khác nhau (trong đó có myelin). TS Tsukamoto đã cho thấy các bằng chứng về việc di cư, thâm nhập của mảnh ghép và hình thành hệ thống myelin mới khi tiêm các tế bào gốc thần kinh này lên chuột.

Hiện nay, với việc hợp tác với Đại học California, San Francisco (UCSF), các nhà nghiên cứu đã tiến hành điều trị an toàn trên 4 bệnh nhân PMD. Các bệnh nhân này đã trải qua PMD trong vòng từ 6 tháng đến 5 năm. Mỗi bệnh nhân sẽ được ghép 75 triệu tế bào gốc thần kinh tại mỗi vị trí trong 4 khu vực khác nhau trong não. Đi kèm với liệu pháp này là các liệu pháp ức chế miễn dịch để cơ thể bệnh nhân không thải loại các tế bào ghép. Hiệu quả của nghiên cứu được đánh giá thông qua các tiêu chí sau: (1) sự xuất hiện của myelin từ tế bào ghép của người cho (được đánh giá qua chụp ảnh cộng hưởng từ); (2) những thay đổi lâm sàng về chức năng thần kinh thông qua các thử nghiệm về sự phát triển và khả năng nhận biết các vấn đề thuộc lĩnh vực tâm lý học liên quan đến thần kinh. Sau 18 tháng kể từ ngày tiêm tế bào, các nhà nghiên cứu sẽ sử dụng kỹ thuật chụp ảnh cộng hưởng từ và kết quả cho thấy có sự hình thành hệ thống myelin mới xung quanh các axon. Ngoài ra hệ vận động của bệnh nhân cũng cho thấy những cải thiện về chức năng. Tiến sĩ Tsukamoto cho biết khi liệu pháp này chứng tỏ được tính an toàn, bước tiếp theo sẽ là điều trị trên các bệnh khác như Alzheimer hay chứng liệt não.

## **1. Tạo tế bào gốc phôi người bằng cloning**

Tháng 5/2013, tạp chí Cell đã công bố công trình của TS.Shoukhrat Mitalipov và cộng sự tại Đại học Khoa học và Sức khỏe bang Oregon, Hoa Kỳ về việc tạo thành công tế bào gốc phôi chuyên biệt cho bệnh nhân bằng phương pháp cloning. Phương pháp này còn có tên gọi khác là chuyển nhân tế bào sinh dưỡng (SCNT) với thành công vang dội bắt đầu từ việc tạo ra cừu Dolly vào năm 1996. Tế bào sinh dưỡng từ mô của cơ thể được dung hợp với tế bào trứng bị loại nhân. Tế bào trứng này tái lập chương trình DNA của tế bào sinh dưỡng về lại giai đoạn phôi ban đầu. Tế bào này được thu nhận và nuôi cấy để trở thành dòng ổn định có đặc điểm vật liệu di truyền giống với tế bào sinh dưỡng ban đầu và có thể biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào trong cơ thể.

Từ trước đến nay đã có rất nhiều nhà khoa học cố gắng tạo dòng tế bào dùng SCNT nhưng nhóm nghiên cứu của TS.Mitalipov là những người đầu tiên tạo được dòng tế bào này với tế bào trứng ban đầu bị loại nhân. Tuy có một số lỗi nhỏ được phát hiện trong công bố trên nhưng tổng biên tập tạp chí Cell và tác giả chính Mitalipov đều khẳng định rằng những lỗi đó xảy ra vì sự gấp rút trong việc đẩy nhanh tiến trình công bố và không ảnh hưởng đến độ tin cậy của công trình này. Các nhà nghiên cứu tế bào gốc trên thế giới đều có những nhận định tích cực, ghi nhận thành quả và tâm huyết của Mitalipov trong nhiều năm vừa qua, đây là khởi đầu cho một tương lai không xa về điều trị các bệnh hiểm nghèo sử dụng liệu pháp tế bào gốc.

## **2. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên sử dụng liệu pháp tế bào gốc vạn năng cảm ứng**

Tế bào gốc vạn năng cảm ứng (induced Pluripotent Stem cells - iPSCs) đang trở thành mối quan tâm lớn của cộng đồng các nhà khoa học tế bào gốc hàng đầu. Giải Nobel về Y Sinh học năm 2012 đã vinh danh 2 nhà khoa học với công trình tạo ra tế bào iPS. Nghiên cứu sử dụng iPSC đang dần thay thế hoàn hảo nghiên cứu về tế bào gốc phôi cả về khía cạnh khoa học và đạo lý sinh học. Mới đây, Bộ Sức khỏe, Lao động và Bảo trợ xã hội của Nhật Bản đã phê chuẩn kế hoạch tiến hành điều trị thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp tế bào gốc vạn năng cảm ứng. Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên trên thế giới sử dụng loại tế bào gốc này. Dự kiến thử tục hoàn chỉnh cho thử nghiệm này sẽ hoàn tất vào đầu tháng 7/2013.

Nhà nghiên cứu Masayo Takahashi tại Trung tâm Sinh học phát triển (viện RIKEN, Kobe, Nhật Bản) đã công bố những tiến bộ trong nghiên cứu cận lâm sàng trong việc điều trị thoái hóa điểm vàng của mắt ở người cao tuổi (AMD – age-related macular degeneration). Với bệnh AMD, các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc mắt vốn có tác dụng hỗ trợ việc nhận biết ánh sáng sẽ bị giảm chức năng, ngoài ra còn có sự tăng trưởng bất thường các mạch máu nằm dưới võng mạc. Điều này làm cho khả năng nhìn của phần trung tâm của mắt sẽ suy giảm. Nhóm của tiến sĩ Takahashi đã đề xuất cách điều trị là sẽ

dùng phẫu thuật để loại bỏ những vùng mạch máu bất thường tại võng mạc, sau đó sử dụng phương pháp tái thiết lập chương trình tế bào (cellular reprogramming) để chuyển đổi tế bào da của bệnh nhân thành tế bào biểu mô sắc tố võng mạc mắt. Cuối cùng là quá trình cấy ghép các tế bào này vào vùng võng mạc đã được phẫu thuật. Việc sử dụng tế bào tự thân từ chính bệnh nhân sẽ giúp tránh hiện tượng thải loại miễn dịch.

Các tế bào mà nhóm nghiên cứu tạo ra cho thấy những đặc điểm cấu trúc và biểu hiện gene giống với tế bào biểu mô sắc tố võng mạc của người. Khi tiêm các tế bào này lên chuột, nhóm nhận thấy không có hiện tượng hình thành khối u. Khi được tiêm vào khỉ thì thời gian sống của các tế bào này là 6 tháng. Nhóm nghiên cứu chưa tiến hành kiểm tra liệu việc cấy ghép có cải thiện khả năng thị giác của khỉ hay không, tuy nhiên tiến sĩ Takahashi khẳng định rằng một vài bệnh nhân khi được chuyển tế bào biểu mô sắc tố từ vùng ngoại vi sang vùng trung tâm của mắt thì khả năng thị giác của họ được cải thiện. TS. Fiona Watt tại viện nghiên cứu Cambridge ở Anh và TS. George Daley tại Trường Y Harvard đánh giá rất cao những kết quả tích cực của nghiên cứu này, xem đó là công trình sẽ “tạo đà và thúc đẩy” cho những nghiên cứu tiếp theo.

### 3. Thị trường liệu pháp tế bào gốc

Hầu hết các sản phẩm của liệu pháp TBG hiện nay đang tiến hành trên tế bào gốc trung mô (MSCs). Nổi bật trong số đó là các sản phẩm Osteocel (NuVasive), Trinity (Orthofix), LiquidGen (Skye Orthobiologics) sử dụng MSC là thành phần chất nền cho cấy ghép đồng loại giúp tăng cường quá trình hình thành xương và giảm hiện tượng viêm. Cấy ghép TBG trong điều trị bệnh về xương đang phát triển nhanh với doanh số khoảng 600 triệu USD vào năm 2015.

Vào tháng 5/2012, sản phẩm Prochymal (Công ty Osiris) với thành phần gồm MSC đồng loại đã được phê chuẩn ở Canada để chữa trị hiện tượng thải loại miễn dịch giữa vật chủ và mảnh ghép. Sự phê chuẩn này cho sản phẩm này dựa trên những dữ liệu tích cực thu được trên các bệnh nhân được thử nghiệm lâm sàng.



*Prochymal – sản phẩm với thành phần gồm MSC*

Ngoài ra, trên thế giới hiện nay đang có rất nhiều sản phẩm MSC của nhiều công ty khác nhau đang tiến dần đến những bước thử nghiệm lâm sàng cuối cùng để được cho phép trở thành liệu pháp chữa trị, có thể kể đến như: Ixmylocel-T chữa trị bệnh thiếu máu chi cục bộ (Aastrom Biosciences),

StemEx chữa trị các bệnh rối loạn về máu (Gamida Cell), MyoCell và C-Cure chữa trị suy tim (Bioheart và Cardio3 Sciences)...

Theo số liệu từ Visiongan, năm 2011, giá trị của các liệu pháp tế bào gốc đạt 2.7 tỉ USD, ngoài ra các sản phẩm lưu trữ trong ngân hàng tế bào gốc cũng đạt 2.6 tỉ USD. Liệu pháp này đang phát triển nhanh chóng trên mọi phương diện, và theo ước tính sẽ đạt ngưỡng 8.8 tỉ USD vào năm 2016 (tốc độ tăng trưởng là 10.6% trong giai đoạn 2011-2016).

Để có được thành công đó, các tổ chức, chính phủ các nước đã có những sự đầu tư rất lớn cho các công trình nghiên cứu về tế bào gốc:

<b>Tổ chức</b>	<b>Công trình</b>	<b>Số tiền</b>
NIH (Mỹ)	Nghiên cứu TBG từ năm 2005	607 triệu USD
Bang California	Nghiên cứu TBG từ năm 2005	3 tỷ USD
Chính phủ Mỹ	Nghiên cứu điều trị ARS 2010	170 triệu USD
Bộ công nghiệp và thương mại Nga	Nghiên cứu kỹ thuật kích thích tăng sinh và huy động tế bào gốc máu (2012)	4 triệu USD
Công ty Histogenics	Nghiên cứu sản phẩm Neocart, mô sụn tự thân (2012)	40 triệu USD
Công ty Cellcure Neuroscience (Israel)	Công nghệ điều trị thoái hóa cơ	1,33 triệu USD
Viện nghiên cứu Y học tái tạo California	Nghiên cứu trị bệnh Alzheimer	20 triệu USD
Bộ khoa học công nghệ Nhật Bản	Nghiên cứu IPS của giáo sư Yakanama trong 10 năm	383 triệu USD

## **II. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC Ở VIỆT NAM**

Nghiên cứu TBG ở Việt Nam chỉ mới thật sự được quan tâm trong vòng vài năm gần đây. Trần Văn Bé và cộng sự ở bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP.HCM là những người đầu tiên bước vào lĩnh vực TBG máu dây rốn (năm 2000). Những bệnh nhân bị bệnh máu ác tính được điều trị bằng ghép TBG cũng được thực hiện đầu tiên tại bệnh viện Truyền máu – Huyết học. Hiện nay một số nhóm nghiên cứu TBG đã được hình thành ở TP.HCM và Hà Nội, đã và đang thực hiện một số đề tài khoa học, chủ yếu tập trung ứng dụng TBG vào điều trị một số bệnh như các bệnh lý giác mạc, bệnh cơ tim, vết thương da, đái tháo đường.



Tính đến tháng 4/2013, cả nước đã thực hiện được 212 ca ghép tế bào gốc cho bệnh máu, trong đó có 124 ca ghép tự thân và 88 ca ghép đồng loại cho kết quả tốt (thông tin từ Hội nghị khoa học về tế bào gốc toàn quốc lần thứ II, tháng 4/2013).

Ở Việt Nam, nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh từ những năm 1990 và thực hiện sớm nhất trong lĩnh vực huyết học-truyền máu. Năm 1995, Việt Nam đã ghép tế bào gốc tủy xương cho một bệnh nhân 26 tuổi bị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính. Hiện nay, hoạt động nghiên cứu, ứng dụng việc ghép tế bào gốc trong điều trị bệnh phát triển ở nhiều cơ sở y tế như Bệnh viện Trung ương Huế, Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện 108, Bệnh viện 19/8...

Ngày 27/5/2013, Bệnh viện Truyền máu và huyết học TP.HCM đã tổ chức họp báo công bố ca ghép tế bào gốc tạo máu phù hợp một nửa gen với bệnh nhân đầu tiên thành công tại Việt Nam. Bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và người cho mảnh ghép tế bào gốc là chị ruột của bệnh nhân, nhưng không hội đủ điều kiện tương hợp HLA với bệnh nhân. Các bác sĩ đã thực hiện thu thập, xử lý tế bào gốc ngoại vi của người cho và bảo quản đúng tiêu chuẩn trong 20 ngày. Sau đó, ngày 25/4, bệnh viện đã tiến hành giải đông mẫu tế bào gốc trong điều kiện vô trùng tuyệt đối và truyền ghép cho bệnh nhân qua đường tĩnh mạch trung tâm.

Bệnh viện Truyền máu - huyết học cho biết trong suốt cuộc ghép bệnh nhân không phải sử dụng kháng sinh tĩnh mạch. Sau hơn một tháng theo dõi, hiện sức khỏe của bệnh nhân dần ổn định, mảnh ghép tế bào gốc đã mọc và phát triển tốt trong cơ thể. Các bác sĩ cho biết hiện nay khả năng tìm người cho tế bào gốc hoàn toàn phù hợp với bệnh nhân ở thời điểm ghép là rất khó, nên phương pháp này sẽ mở hướng điều trị mới cho những bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính.

**Bảng: Phân bố các trường hợp ghép tế bào gốc cho bệnh máu theo các cơ sở tháng 1/2013**

STT	Cơ sở thực hiện(từ năm)	Ghép tự thân	Ghép đồng loại	Tổng số
1	Viện Huyết học – Truyền máu TW (từ 2006 đến nay)	44	21	65
2	Bv. Truyền máu – Huyết học Tp. HCM (từ 1995 đến nay)	66	55	121
3	Bệnh viện 108 (từ 2004 đến nay)	06	00	06
4	Bệnh viện TW Huế (từ 2003 đến nay)	05	00	05
5	Bệnh viện Nhi TW (từ 2006 đến nay)	00	12	12
6	Bệnh viện 198 (từ 2010 đến nay)	02	00	02
7	Bệnh viện Bạch mai (từ 2012 đến nay)	01	0	01
<b>TỔNG</b>		<b>123</b>	<b>87</b>	<b>212</b>

Bộ KH&CN, Bộ Y tế, Sở KHCN TP.HCM đang rất quan tâm và hỗ trợ cho các nhà khoa học trong nghiên cứu và ứng dụng TBG. Tuy vậy, nghiên cứu ứng dụng TBG ở Việt Nam chưa có những sản phẩm có giá trị. Lực lượng nghiên cứu còn ít, mặc dù đã tiếp cận tốt với thành tựu trên thế giới nhưng do cơ sở vật chất và điều kiện nghiên cứu còn hạn chế, trình độ và tư duy công nghệ chưa cao nên các nghiên cứu chỉ mới dừng ở ứng dụng kỹ thuật, xây dựng mô hình.

Nghiên cứu ứng dụng TBG ở Việt Nam nói chung và ở TP.HCM nói riêng cần được định hướng chiến lược đúng đắn, tập trung nhân lực, tăng cường đầu tư nhiều hơn và nhanh hơn để tạo thuận lợi cho những nghiên cứu bứt phá, đem lại những hiệu quả thực sự. Nếu có những giải pháp tổ chức sáng tạo hơn chúng ta hoàn toàn có thể hy vọng trong 5, 10 năm sau các nhà khoa học về TBG ở Việt Nam sẽ có những sản phẩm khoa học có giá trị, ngang tầm với các nước trong khu vực và trên thế giới.



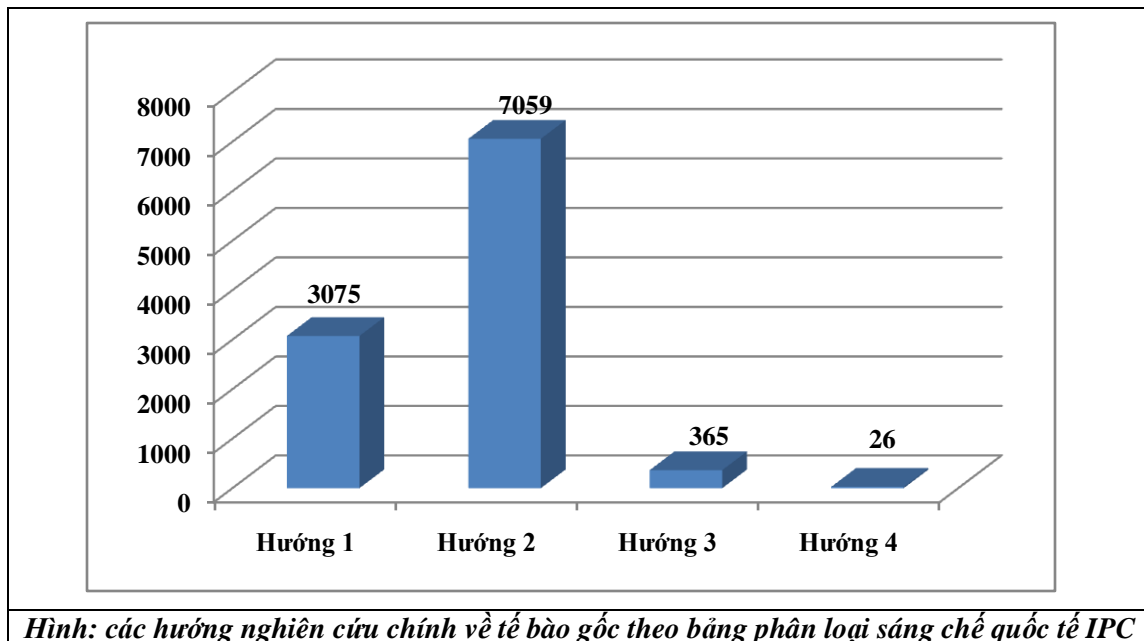
*Hình: Bệnh viện Truyền máu huyết học – Đơn vị đầu tiên ở Việt Nam ứng dụng Công nghệ tế bào gốc thành công*

### **III. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRONG Y HỌC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ**

Theo nguồn thông tin tiếp cận được từ cơ sở dữ liệu Wipsglobal (WIPS), lượng sáng chế đăng ký về nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc có khoảng 10525 sáng chế. Trong đó, chia làm 4 hướng nghiên cứu chính (theo bảng phân loại sáng chế quốc tế International Patent Classification - IPC):

- ✓ Hướng 1: nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong y học (3075 sáng chế)
- ✓ Hướng 2: nghiên cứu các đặc điểm sinh học, kỹ thuật phân lập, nuôi cấy tế bào gốc (7059 sáng chế)

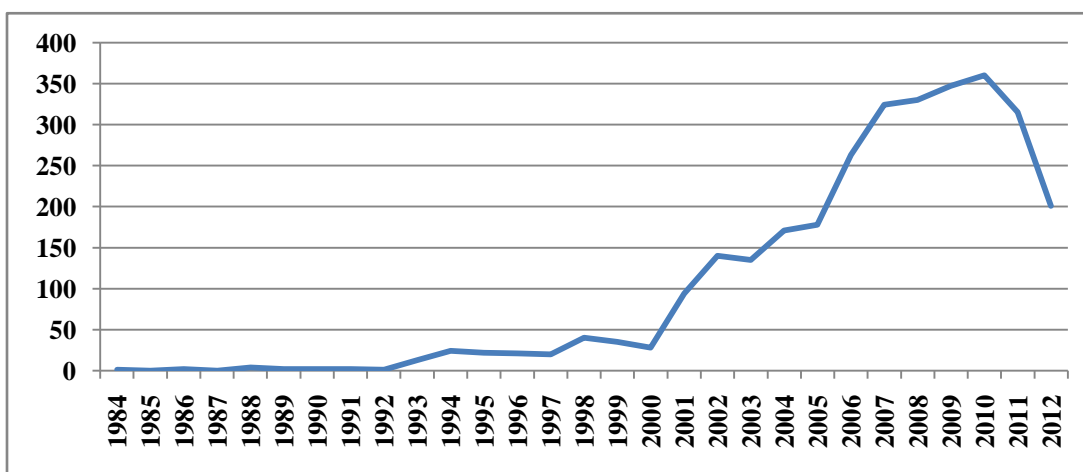
- ✓ Hướng 3: nghiên cứu, phân tích đặc điểm tế bào gốc thông qua các tính chất hóa tính, lý tính (365 sáng chế)
- ✓ Hướng 4: nghiên cứu các công cụ, thiết bị hỗ trợ trong việc nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc (26 sáng chế)



Trong bài phân tích này, sẽ tập trung đi vào tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học, với 3075 sáng chế.

### **1. Tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học theo thời gian.**

Theo nguồn cơ sở dữ liệu Wipsglobal, từ năm 1979 đã có sáng chế đăng ký về nghiên cứu kỹ thuật phân lập, nuôi cấy, nhân rộng tế bào gốc. Đến năm 1984, mới bắt đầu có sáng chế đăng ký về ứng dụng tế bào gốc trong y học. Sáng chế đầu tiên này đề cập tới việc ứng dụng tế bào gốc trong việc tạo máu hỗ trợ điều trị bệnh thiếu máu do tuổi già hoặc rối loạn chức năng tạo máu (Số sáng chế: JP 1986-012622 A / tác giả: Takaku Fumimaro, Urabe Akio, Shimamura Michiya, Mizuno Masao ). Từ đó đến nay có khoảng 3075 sáng chế đăng ký về vấn đề này. Tình hình đăng ký sáng chế được biểu hiện ở đồ thị sau:



*Hình: Tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học theo thời gian (nguồn Wipsglobal)*

Những năm thập niên 80, 90: tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học chưa nhiều, có 189 sáng chế, trung bình mỗi năm có khoảng 12 sáng chế đăng ký.

Từ năm 2000 trở đi, lượng sáng chế bắt đầu tăng cao:

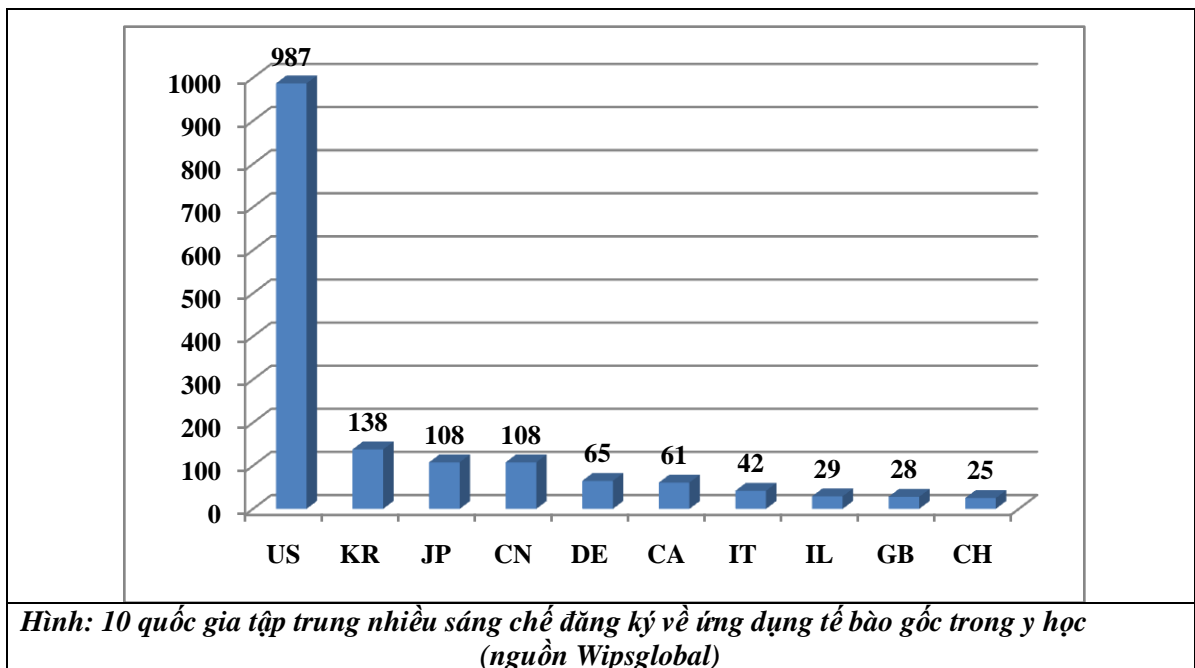
- ✓ Từ 2000-2012: có 2886 sáng chế, trung bình mỗi năm có khoảng 249 sáng chế đăng ký.
- ✓ Tình hình đăng ký sáng chế có xu hướng tăng dần theo thời gian, tập trung nhiều vào năm 2010 ( 360 sáng chế)

Trong 3075 sáng chế đăng ký từ năm 1984 đến nay:

- ✓ Lượng sáng chế được cấp bằng chiếm tỷ lệ 10.48%
- ✓ Lượng sáng chế được chấp nhận dưới dạng giải pháp hữu ích chiếm tỷ lệ 0.76%
- ✓ Lượng sáng chế đang xem xét chiếm tỷ lệ 88.76%

## **2. Các quốc gia tập trung nhiều sáng chế đăng ký về ứng dụng tế bào gốc trong y học**

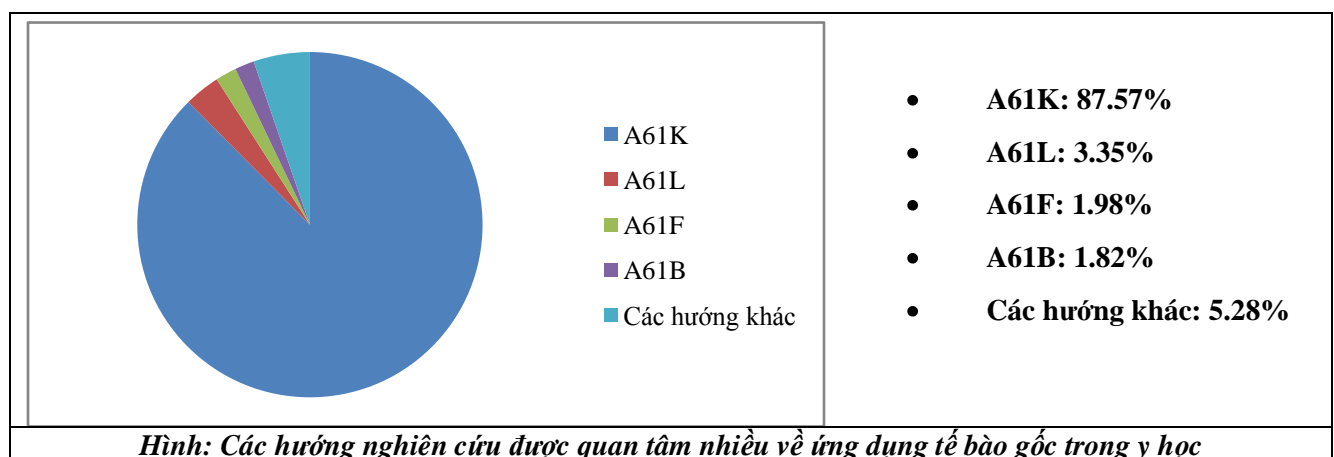
Hiện nay, sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học được đăng ký ở hơn 38 quốc gia. Trong đó, 10 quốc gia tập trung nhiều sáng chế nhất: Mỹ (US), Hàn Quốc (KR), Nhật Bản (JP), Trung Quốc (CN), Đức (DE), Canada (CA), Ý (IT), Israel(IL), Anh (GB), Thụy Sĩ (CH).



Theo đồ thị biểu diễn: Mỹ là quốc gia tập trung nhiều sáng chế đăng ký nhất về nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong y học và lượng sáng chế đăng ký tại Mỹ nhiều hơn hẳn so với các quốc gia còn lại.

### 3. Các hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều về ứng dụng tế bào gốc trong y học theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC

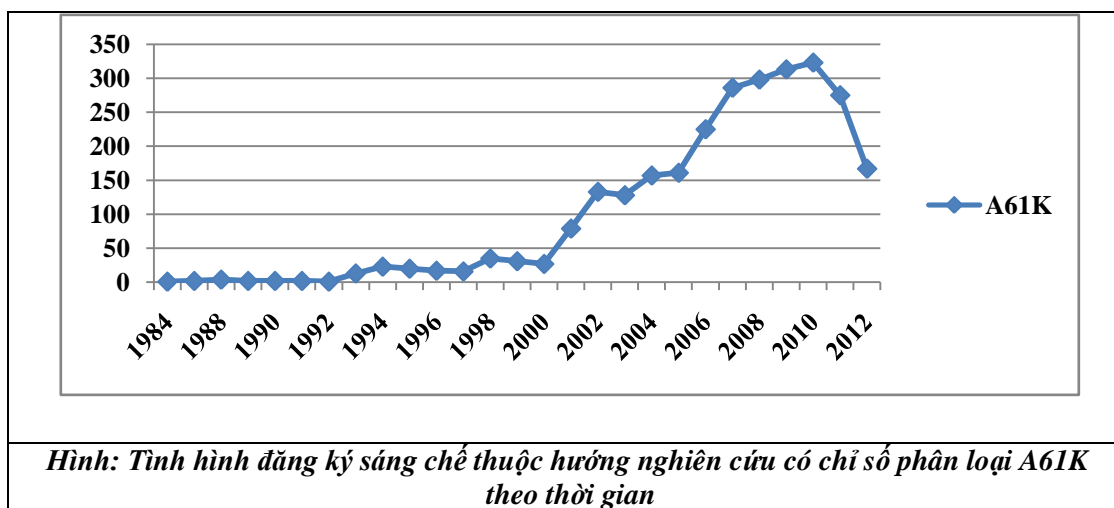
Từ 3075 sáng chế đăng ký thu thập được từ cơ sở dữ liệu Wipsglobal, khi đưa vào phân tích theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC (International Patent Classification), nhận thấy một số hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều như sau:



❖ **Hướng nghiên cứu 1:** nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong sản xuất dược phẩm (chỉ số phân loại A61K), chiếm tỷ lệ 87.57% / tổng các sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học.

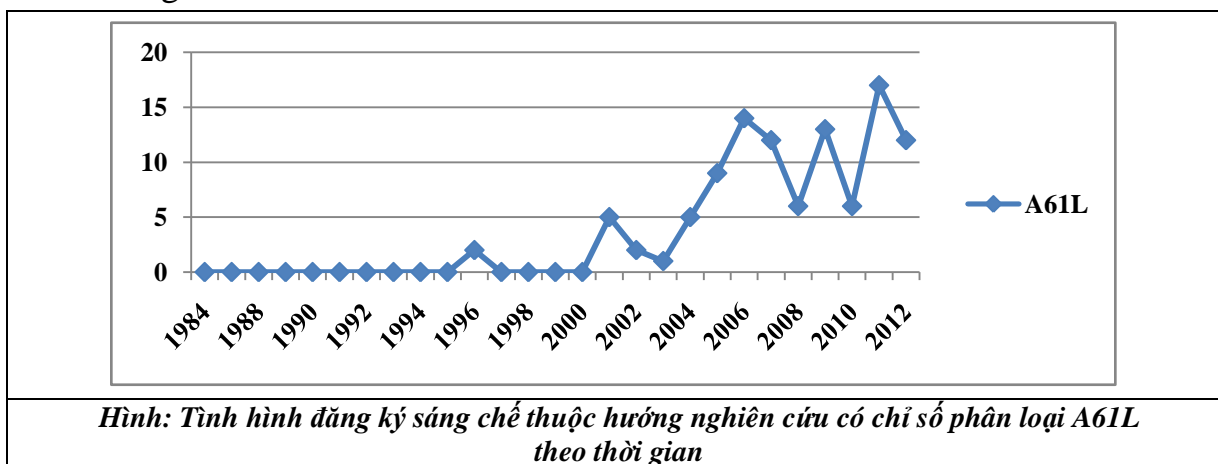
- ✓ Dược phẩm có chứa peptide
- ✓ Dược phẩm có chứa hoạt chất hữu cơ
- ✓ Dược phẩm có chứa vật liệu di truyền
- ✓ Dược phẩm có chứa kháng nguyên, kháng thể

– Tình hình đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này có xu hướng tăng dần theo thời gian, đỉnh điểm là năm 2010 (323 sáng chế). Sau năm 2010, lượng sáng chế có xu hướng giảm dần



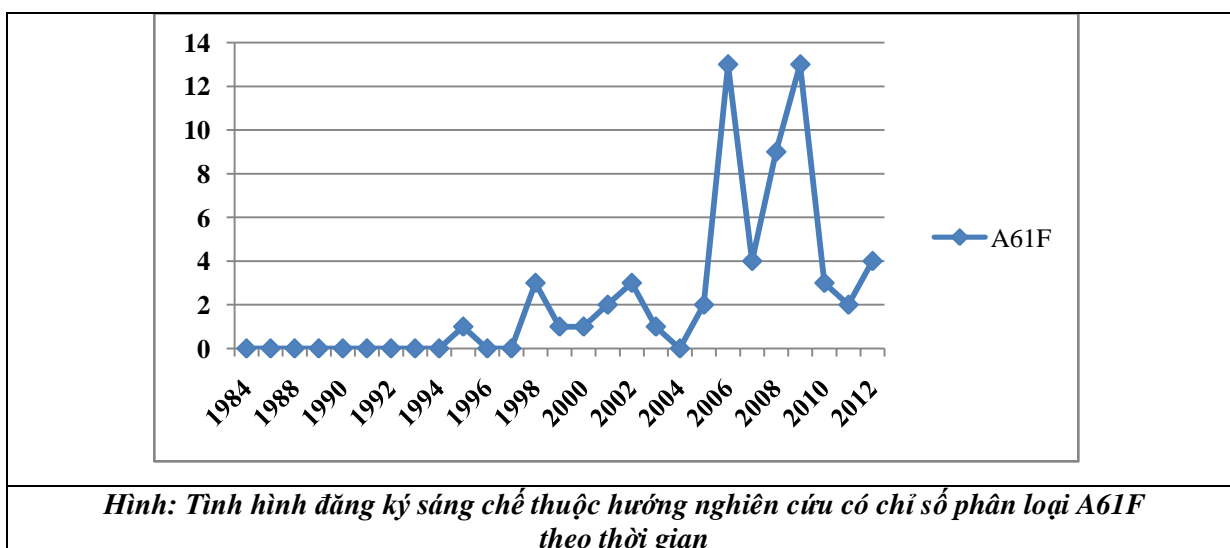
❖ **Hướng nghiên cứu 2:** nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong việc tạo ra các bộ phận nhân tạo đưa vào cơ thể con người (chỉ số phân loại A61L), chiếm tỷ lệ 3.35%/ tổng các sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học.

– Năm 1996 bắt đầu có sáng chế đăng ký thuộc hướng nghiên cứu này. Tình hình đăng ký sáng chế có xu hướng biến động theo biểu đồ hình sin nhưng nhìn chung tăng dần theo thời gian.



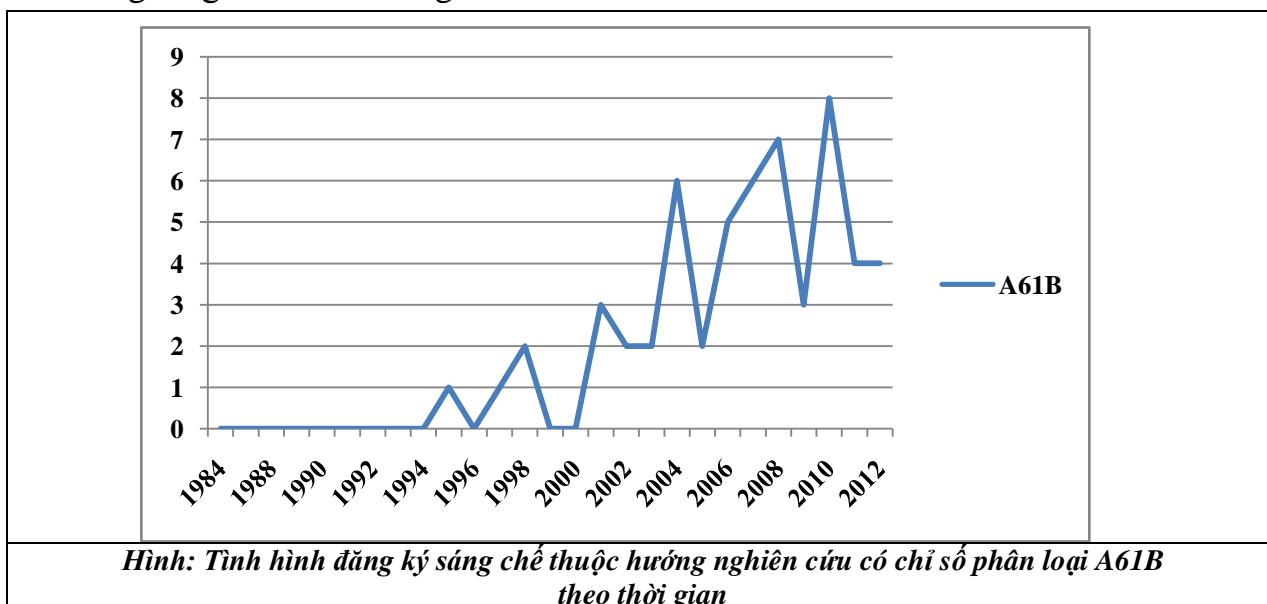
❖ **Hướng nghiên cứu 3:** nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc liên quan tới phẫu thuật, cấy ghép (chỉ số phân loại A61F), chiếm tỷ lệ 1.98%/ tổng các sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học.

Các sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này tập trung nhiều trong giai đoạn 2006-2009.



❖ **Hướng nghiên cứu 4:** nghiên cứu các công cụ dụng cụ, phương pháp cho phẫu thuật, chẩn đoán liên quan tới tế bào gốc (chỉ số phân loại A61B), chiếm tỷ lệ 1.82% / tổng các sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học.

– Tình hình đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu có nhiều biến động nhưng nhìn chung tăng dần theo thời gian



➔ Trong 4 hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều về ứng dụng tế bào gốc trong y học:

- ✓ Hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong sản xuất dược phẩm là hướng nghiên cứu có nhiều sáng chế nhất. Tuy nhiên trong những năm gần đây, tình hình đăng ký sáng chế thuộc hướng nghiên cứu này có xu hướng giảm xuống.
- ✓ Các hướng nghiên cứu còn lại, ứng dụng tế bào gốc trong phẫu thuật, chẩn đoán, bộ phận nhân tạo có tình hình đăng ký sáng chế nhiều biến động nhưng nhìn chung xu hướng tăng dần trong những năm gần đây.

#### **4. Một số các sáng chế thuộc các hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều về ứng dụng tế bào gốc trong y học:**

a. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh có chứa tế bào gốc như một thành phần hoạt chất

Số sáng chế: KR 2013-0019356 A

Ngày nộp đơn: 14.08.2012

b. Ứng dụng tế bào gốc trung mô xương làm thuốc để điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp

Số sáng chế: CN 102793721 A

Ngày nộp đơn: 28.11.2012

c. Phương pháp tiêm tế bào gốc để điều trị bệnh tiểu đường

Số sáng chế: CN 102920735 A

Ngày nộp đơn: 14.11.2012

d. Ứng dụng tế bào gốc điều trị các bệnh về phổi

Số sáng chế: US 2012-0014929 A1

Ngày nộp đơn: 20.07.2011

e. Sản xuất vaccine từ tế bào gốc ung thư

Số sáng chế: US 2010-0247623 A1

Ngày nộp đơn: 24.02.2010

f. Da nhân tạo có chứa tế bào gốc trung mô tủy xương

Số sáng chế: CN 001212160 C

Ngày nộp đơn: 30.12.2002

g. Phương pháp sử dụng tế bào gốc hỗ trợ cho việc chẩn đoán

Số sáng chế: US 2012-0027678 A

Ngày nộp đơn: 18.02.2011

h. Chỉ khâu phẫu thuật kết hợp với tế bào gốc và các hoạt tính sinh học khác

Số sáng chế: CN 102076280 A



Ngày nộp đơn: 23.06.2009

i. Phương pháp và thiết bị để phát hiện các tế bào gốc trong cơ thể bằng cách sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ

Số sáng chế: KR 2007-0024206 A

Ngày nộp đơn: 26.08.2005

j. Hộp công cụ cho việc cấy ghép tế bào gốc

Số sáng chế: CN 202376238 U

Ngày nộp đơn: 21.09.2011

## **5. Nhận xét:**

Những năm thập niên 70 đã có sáng chế đăng ký về nghiên cứu tế bào gốc. Trong đó, những nghiên cứu về ứng dụng tế bào gốc trong y học bắt đầu có sáng chế vào đầu thập niên 80.

Mỹ là quốc gia tập trung nhiều sáng chế về ứng dụng tế bào gốc trong y học. Lượng sáng chế đăng ký ở Mỹ chiếm tỷ lệ 32% trên tổng lượng sáng chế đăng ký trên toàn thế giới.

Trong các hướng nghiên cứu về ứng dụng tế bào gốc trong y học, hướng nghiên cứu sản xuất dược phẩm từ tế bào gốc là hướng nghiên cứu được quan tâm nhiều nhất, lượng sáng chế đăng ký thuộc hướng nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 87% trên tổng lượng sáng chế đăng ký về ứng dụng tế bào gốc trong y học.

## **IV. NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN CÁC DÒNG SẢN PHẨM TẾ BÀO GỐC ỨNG DỤNG TRONG TRỊ BỆNH VÀ THẨM MỸ**

### **1. Công ty TNHH Thế Giới Gen (Geneworld co.,Ltd.) và định hướng sản phẩm**

Công ty TNHH Thế Giới Gen (Geneworld., Ltd.) là một trong những công ty đầu tiên của Việt Nam nghiên cứu và sản xuất các dòng sản phẩm công nghệ cao thuộc lĩnh vực Công nghệ sinh học và Y sinh học, ứng dụng công nghệ về gene, tế bào và tế bào gốc.

Công ty đặt tại Khu Công nghệ cao TP. Hồ Chí Minh, được thành lập năm 2009 với chứng nhận đầu tư được cấp bởi Bộ Kế hoạch đầu tư và Ban Quản lý Khu Công nghệ cao TP. HCM. Chất lượng nhà máy đạt chuẩn GMP – WHO, ISO 13485:2012, kiểm soát chặt chẽ tất cả các khâu từ nhập nguyên liệu, sản xuất, kiểm nghiệm, đến khâu đưa sản phẩm ra thị trường. Công ty sử dụng các thiết bị hiện đại phù hợp với hoạt động nghiên cứu, sản xuất, thỏa mãn các tiêu chuẩn chất lượng trong nước về dược – mỹ phẩm. Tất cả các nguyên liệu, hóa chất được nhập khẩu từ các hãng hóa chất có uy tín

trên Thế Giới như Sigma – Aldrich, Lonza, Gibco – Invitrogen, Merk... đảm bảo mang sản phẩm đến tay khách hàng với chất lượng tốt nhất.

Hiện tại công ty đang là đối tác kinh tế với các đơn vị nghiên cứu, trường viện như Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Phòng thí nghiệm Nghiên cứu và Ứng dụng Tế bào gốc (ĐH Khoa học Tự nhiên – ĐH Quốc gia TPHCM), Viện chăm sóc da FB, công ty TNHH World-nets Việt Nam, Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh, Bệnh viện Nhân Dân 115, Bệnh viện Đại học y Dược và nhiều đơn vị khác.

Với độ ngũ nghiên cứu phát triển là tập hợp các chuyên gia uy tín trong lĩnh vực, giỏi chuyên môn, vững nghiệp vụ, hăng say và không ngừng đổi mới. Thêm vào đó là sự ủng hộ nhiệt tình từ các nhà nghiên cứu tại các Trường, Viện nghiên cứu có uy tín trong và ngoài nước, công ty mong muốn trở thành doanh nghiệp dẫn đầu trong nghiên cứu và sản xuất các dòng sản phẩm Mỹ phẩm, Kit y tế ứng dụng công nghệ hiện đại về gene, tế bào và tế bào gốc.

Với phương châm “***Đầu tư chất lượng – Cải tiến không ngừng***”, lãnh đạo công ty cam kết giữ tâm đức trong mọi hoạt động của doanh nghiệp, ân cần chu đáo lắng nghe và cải tiến công nghệ để đáp ứng tốt nhất nhu cầu của khách hàng.

## **2. Các dòng sản phẩm**

Theo định hướng chủ đạo của công ty, các dòng sản phẩm công ty hướng đến đều dựa trên công nghệ về gene, tế bào và tế bào gốc. Sản phẩm công ty tập trung phát triển theo hai hướng: trị liệu và chăm sóc sắc đẹp.

Dây chuyền sản xuất các dòng sản phẩm ứng dụng trong trị liệu đạt các tiêu chuẩn quốc tế WHO – GMP, GLP, GSP; ISO 13485:2012 gồm 2 sản phẩm chính:

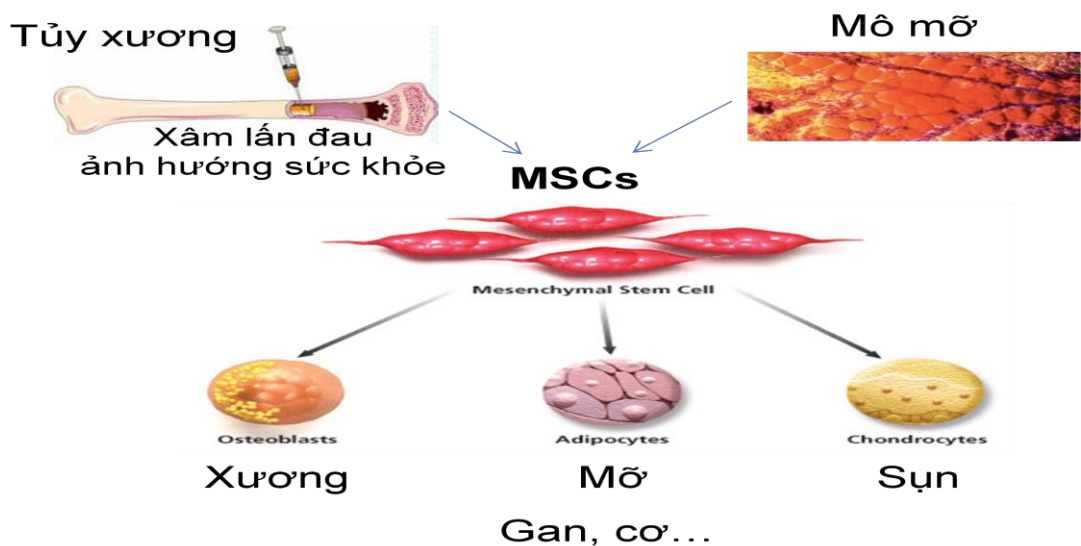
- ADSC Extraction Kit: bộ Kit tách chiết tế bào gốc từ mô mỡ
- New PRP<sup>Pro</sup> Kit: bộ Kit tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu.

Dây chuyền sản xuất các dòng sản phẩm chăm sóc sắc đẹp đạt tiêu chuẩn ASEAN – GMP gồm 3 mỹ phẩm:

- Mỹ phẩm 3RE: trẻ hóa, ngăn ngừa các dấu hiệu lão hóa da, chăm sóc và dưỡng da.
- Mỹ phẩm 4ANTI: ngăn ngừa các dấu hiệu lão hóa da, chăm sóc và dưỡng da.
- Mỹ phẩm SMOOTHER: giữ ẩm, làm sáng và mịn da.
- Ngoài ra công ty cũng cho ra đời các dòng sản phẩm khác trong thời gian tới: 1ZERO (mỹ phẩm khắc phục nám da), 2CLEAN (mỹ phẩm loại bỏ tế bào chết), ADIPOCUT (mỹ phẩm tan mỡ bụng).

## **3. Bộ Kit tách chiết tế bào gốc từ mô mỡ (ADSC Extraction Kit)**

Hiện nay, tế bào gốc trung mô (Mesenchymal Stem cell - MSC) đang được đẩy mạnh nghiên cứu và ứng dụng trong lĩnh vực y học phục hồi. MSC là tế bào gốc đa năng, có khả năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau với các tác nhân biệt hóa chuyên biệt, như tế bào xương, tế bào sụn, tế bào mỡ... và có khả năng chuyên biệt hóa thành tế bào cơ tim, tế bào gan... do đó MSC có tiềm năng ứng dụng rất lớn trong việc điều trị các bệnh liên quan đến các vấn đề dạng mô kể trên.



MSC có thể được thu nhận từ nhiều nguồn khác nhau, trong đó tủy xương và mô mỡ được sử dụng nhiều nhất. Quá trình thu nhận từ tủy xương có tính xâm lấn cao, gây đau đớn và ảnh hưởng đến sức khỏe của người bị lấy tủy, trong khi đó việc thu nhận từ mô mỡ có những ưu điểm vượt trội như: mô mỡ tồn tại với số lượng lớn trong cơ thể, dễ dàng thu nhận, không gây xâm lấn và có thể là nguồn tự ghép. Tế bào gốc thu từ mô mỡ (adipose derived stem cells – ADSC) mang các đặc điểm của tế bào gốc trung mô (MSC), do đó mô mỡ được xem là nguồn thu nhận tế bào gốc lý tưởng.

Với mục đích, giảm giá thành so với các bộ kit ngoại nhập cùng chức năng đồng thời đảm bảo chất lượng, công ty TNHH Thế giới gen đã cho ra đời sản phẩm Bộ Kit tách chiết tế bào gốc từ mô mỡ người, với 4 dạng đóng gói gồm: bộ nano (phân tách từ 5 – 20 gram mỡ); bộ micro (20-50 gram mỡ); bộ mini (50-100 gram) và bộ mega (100 -200 gram mỡ).

Quy trình thu nhận tế bào gốc của bộ kit hết sức đơn giản, chỉ cần phân cắt nhỏ mẫu mô mỡ, rửa với các dung dịch đệm, và cuối cùng là phân tách tế bào gốc bằng dung dịch enzyme collagenase nồng độ cao.



Phân cắt mẫu



Rửa mẫu bằng **WB1, WB2**



Ly tâm



Phân tách mẫu bằng **SE+WB2**



Ly tâm



Rửa tế bào bằng **WB3**



Hút bỏ dịch nổi, thu tế bào

**Cận tế bào**  
Xác định số lượng  
phần trăm sống / chết

Nuôi cấy tăng sinh

Cấy ghép

### Hiệu quả tách chiết

Số lượng tế bào thu được	$0,7-1,2.10^6/\text{gram mỡ}$
Tỉ lệ sống sau khi tách	75-95%
Phần trăm tế bào gốc	5,62%-10,21%
Lượng tế bào gốc thu được	Khoảng $107,37.10^3/\text{gram mỡ}$

*Quy trình sử dụng ADSC Extraction Kit để tách chiết  
tế bào gốc từ mô mỡ người*

Bộ Kit được đánh giá cao với hiệu quả thu nhận tế bào gốc được tóm tắt theo bảng bên dưới:

Khối lượng mỡ dung	4 dạng kit với khối lượng đến 200 g mỡ
Hoạt tính tách chiết	Collagenase, Trypsin và EDTA
Kiểu thu nhận sau tách chiết	Li tâm
Yêu cầu thiết bị kèm theo	Hệ thống mỡ
Số lượng tế bào thu được	0,7-1,2.10 <sup>6</sup> /gram mỡ
Tỉ lệ tế bào sống sau khi tách	Từ 75-95%
Phần trăm tế bào gốc	Từ 5,62%-10,21%
Lượng tế bào gốc thu được	Khoảng 107,37 .10 <sup>3</sup> /gam mỡ

Bộ Kit ADSC Extraction Kit của công ty TNHH Thế Giới Gen đã được đánh giá về độ an toàn, hiệu quả điều trị *in vivo* và lâm sàng với kết quả rất tốt. Tế bào thu nhận từ bộ Kit không gây khối u trên chuột NOD/SCID khi tiêm liều tế bào gấp 10 lần liều sử dụng cấy ghép, đồng thời không biểu hiện bất kỳ các gene nào liên quan đến sinh ung thư như Oct-3/4, Nanog. Thêm vào đó, các kết quả điều trị *in vivo* cũng cho kết quả rất khả quan, mô sụn được hình thành nhanh chóng trên mô hình chuột tổn thương sụn khớp, sự thay đổi tích cực về nếp nhăn da, độ lõm lồi và hàm lượng Collagen trên mô hình chuột lão hóa da.



#### Mỗi bộ Kit gồm:

- 1 chai Washing buffer 1
- 1 chai Washing buffer 2
- 1 chai Washing buffer 3
- 1 chai Super Extract

#### 4. Bộ Kit tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu (New PRP<sup>Pro</sup> Kit)

New PRP<sup>Pro</sup> Kit là bộ sản phẩm được sử dụng để chế tạo cùng lúc 2 chế phẩm PRP và PPP từ máu ngoại vi. PRP là viết tắt của từ “Platelet Rich Plasma” nghĩa là huyết tương giàu tiểu cầu và PPP là viết tắt của từ “Platelet Poor Plasma” nghĩa là huyết tương

nghèo tiểu cầu. Cả 2 chế phẩm PRP và PPP được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khác nhau như điều trị da thẩm mỹ, điều trị thoái hóa khớp, sụn, nha khoa...

Hình thức sản phẩm New PRP<sup>Pro</sup> Kit hết sức đơn giản. Bộ kit chỉ gồm 1 ống PRP và 1 ống PPP đi kèm với 1 số vật liệu hỗ trợ như kim cánh bướm, alcohol pad, ống lấy máu, pipette Pasteur vô trùng. Các đơn vị sử dụng bộ New PRP<sup>Pro</sup> Kit của công ty Thế giới Gen chỉ cần trang bị thêm 1 giá đỡ ống nghiệm và 1 máy ly tâm (EBA-20, Hettich hoặc Allegra X-20, X-20R, Beckman-Counter,...).



Hầu hết các bộ Kit sử dụng để chế tạo PRP hiện nay trên thị trường sẽ chế tạo PRP ở dạng chưa hoạt hóa: nghĩa là các tiểu cầu vẫn còn chưa được kích hoạt để giải phóng các yếu tố tăng trưởng ra ngoài. New PRP<sup>Pro</sup> Kit là sản phẩm sử dụng để chế tạo PRP đã hoạt hóa để giải phóng các thành phần có trong tiểu cầu ra ngoài. Do đó sử dụng sản phẩm New PRP<sup>Pro</sup> Kit sẽ có được rất nhiều ưu việt của công nghệ PRP đã hoạt hóa:

- Phát huy tác dụng của hầu hết các thành phần yếu tố tăng trưởng có trong tiểu cầu.
- Hạn chế đông máu sau khi tiêm: nồng độ cao tiểu cầu trong PRP dễ dàng hình thành các cục máu đông dưới da hay các mô tiêm PRP. New PRP<sup>Pro</sup> Kit sử dụng công nghệ PRP đã hoạt hóa, tức là tiểu cầu đã bị phá vỡ giải phóng các yếu tố tăng trưởng ra ngoài, do đó sẽ hạn chế quá trình đông máu khi tiêm.
- Giảm tác dụng viêm tại vị trí tiêm: New PRP<sup>Pro</sup> Kit làm giảm thời gian viêm vì dung dịch tiêm chỉ chứa hỗn hợp các yếu tố tăng trưởng mà không có tiểu cầu, do đó tác dụng viêm chỉ xảy ra trong khoảng 1 ngày.

Đặc điểm kỹ thuật nổi bật của New PRP<sup>Pro</sup> Kit:

- Lượng máu sử dụng: khoảng 20ml
- Thời gian xử lý: 35 phút
- Sản phẩm: PRP (3-4ml), PPP (8-9ml)
- Số lượng tiểu cầu có trong chế phẩm trước khi hoạt hóa: cao gấp 6-8 lần so với máu bình thường.

Quy trình sử dụng bộ New PRP<sup>Pro</sup> Kit rất đơn giản, máu thu được sẽ được qua thao tác ly tâm để thu plasma, cho lượng plasma và 2 ống chế phẩm PRP và PPP và thu được sản phẩm huyết tương giàu tiểu cầu PRP và huyết tương nghèo tiểu cầu PPP.

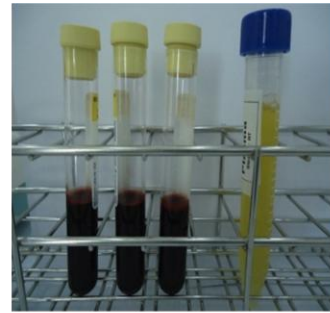
**Quy trình sử dụng bộ Kit tách chiết huyết tương giàu tiểu cầu  
(New PRP<sup>Pro</sup> Kit)**



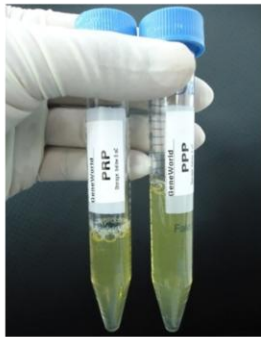
Lấy 3 ống máu



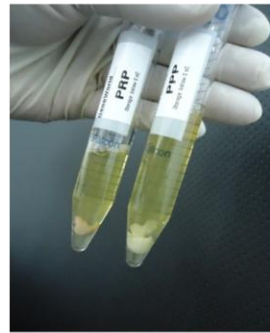
Ly tâm 3 ống máu



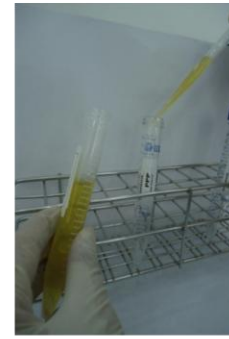
Hút nhẹ nhàng lớp dịch vàng  
cho vào ống Plasma



Sản phẩm thu được  
- Ống PRP 3ml  
- Ống PPP 12ml



Huyền phù và loại bỏ  
khối đông đặc trong 2 ống



Ly tâm ống Plasma  
hút dịch ly tâm cho vào  
2 ống PRP và PPP

**Các đánh giá về hiệu quả điều trị**



Không điều trị



Điều trị bằng PRP



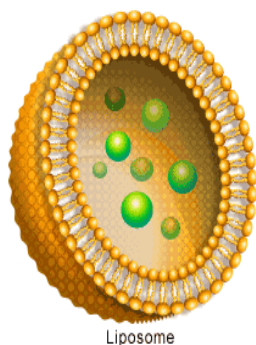
## 5. Các dòng sản phẩm mỹ phẩm

Mỹ phẩm thế hệ mới Geneworld là các dòng sinh mỹ phẩm sử dụng các dưỡng chất sinh học (protein quý giá từ tế bào gốc), không sử dụng bất kỳ thành phần nào gây kích ứng da, dây chuyền sản xuất đạt chuẩn GMP-ASEAN nên đảm bảo tính an toàn cho người sử dụng.

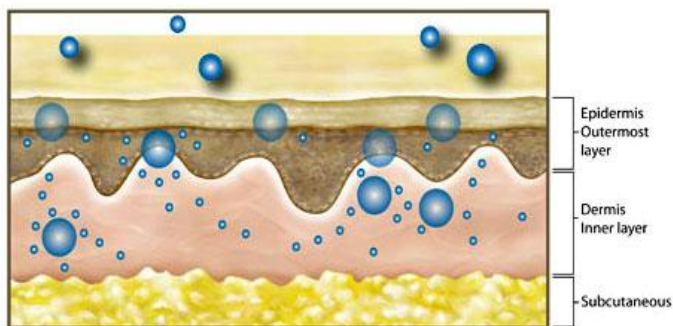
**3RE** là mỹ phẩm được sản xuất theo công nghệ Tế bào và Tế bào Gốc. Mỹ phẩm **3RE** được thiết kế đặc biệt với các thành phần protein có nguồn gốc tự nhiên từ nhung hươu và cá ngừ đại dương vây vàng. Sản phẩm có tác dụng ngăn ngừa các dấu hiệu của sự lão hóa da, đặc biệt nhăn da, nám da, đồng thời giúp tăng cường sự tươi trẻ cho làn da.



Bằng công nghệ Liposome, các thành phần của **3RE** sẽ được tăng cường thẩm thấu vào da, giúp bổ sung các hoạt chất làm tươi trẻ làn da. Do đó khách hàng sẽ cảm nhận được sự thay đổi về độ mịn da, sự mờ đi các vết nhăn xung quanh mắt, miệng, giảm độ đậm các vùng nám sau một thời gian ngắn sử dụng. **3RE** phù hợp cho khách hàng có dấu hiệu lão hóa da, đặc biệt sau tuổi 35.



Liposome



Liposomes entering the layers of the dermis

### *Công nghệ Liposome đưa các dưỡng chất vào da với các hạt siêu nhỏ bằng Lipid*

**4ANTI** là mỹ phẩm được sản xuất theo công nghệ Tế bào và Tế bào Gốc. Mỹ phẩm **4ANTI** được thiết kế đặc biệt, bổ sung các protein và peptide có nguồn gốc tự nhiên, đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích tế bào da, ngăn ngừa quá trình lão hóa của da. Đặc biệt sản phẩm có tác dụng tăng cường độ săn chắc của da, hạn chế sự xuất hiện của các vết đồi mồi, vết nhăn da và giảm sự hình thành mụn. **4ANTI** phù hợp với khách hàng sau 18 tuổi hoặc khi da bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu của sự lão hóa.



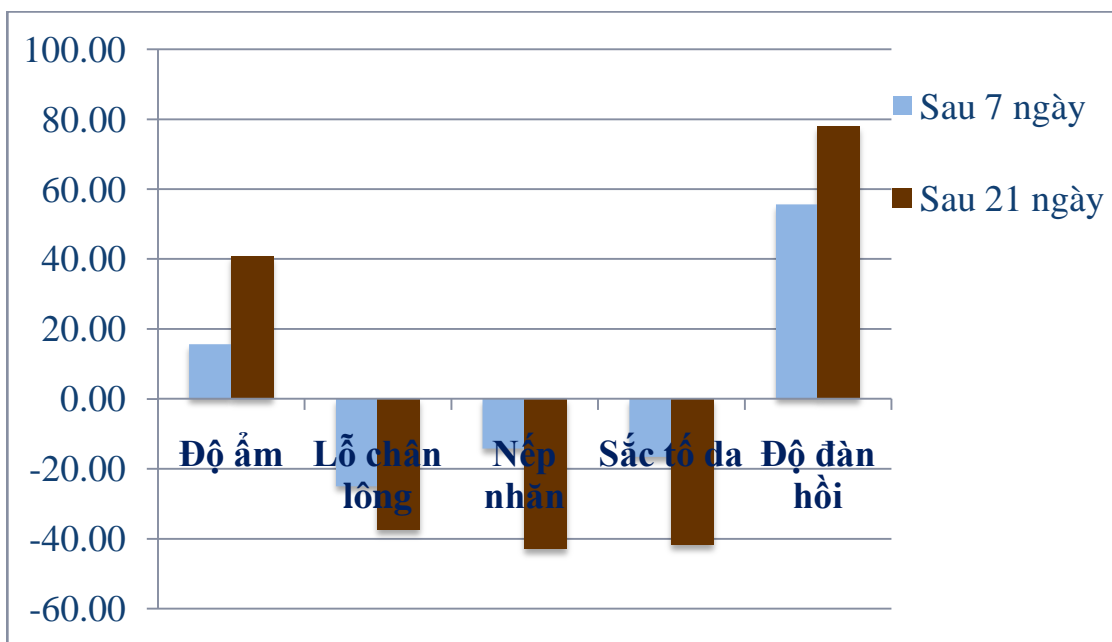


**SMOOTHER** là mỹ phẩm được thiết kế đặc biệt với công thức giàu Collagen và Hyaluronic Acid có vai trò tích cực trong việc duy trì sự tươi trẻ cho làn da. Với công thức vượt trội, **Smooother** phát huy tối đa tính năng giữ ẩm, mịn da và se khít lỗ chân lông. Đặc biệt sản phẩm còn góp phần làm giảm sự xuất hiện của các vết đồi mồi. Sử dụng sản phẩm **Smooother**, khách hàng sẽ sở hữu một làn da khỏe mạnh cùng với những thay đổi tích cực về độ mịn và sáng da.



Với phương châm “Đầu tư chất lượng – Cải tiến không ngừng”, công ty GeneWorld luôn luôn lắng nghe ý kiến khách hàng, đầu tư chất lượng và không ngừng cải tiến sản phẩm để phục vụ khách hàng tốt nhất.

**Hiệu quả sử dụng Mỹ phẩm thế hệ mới GeneWorld**

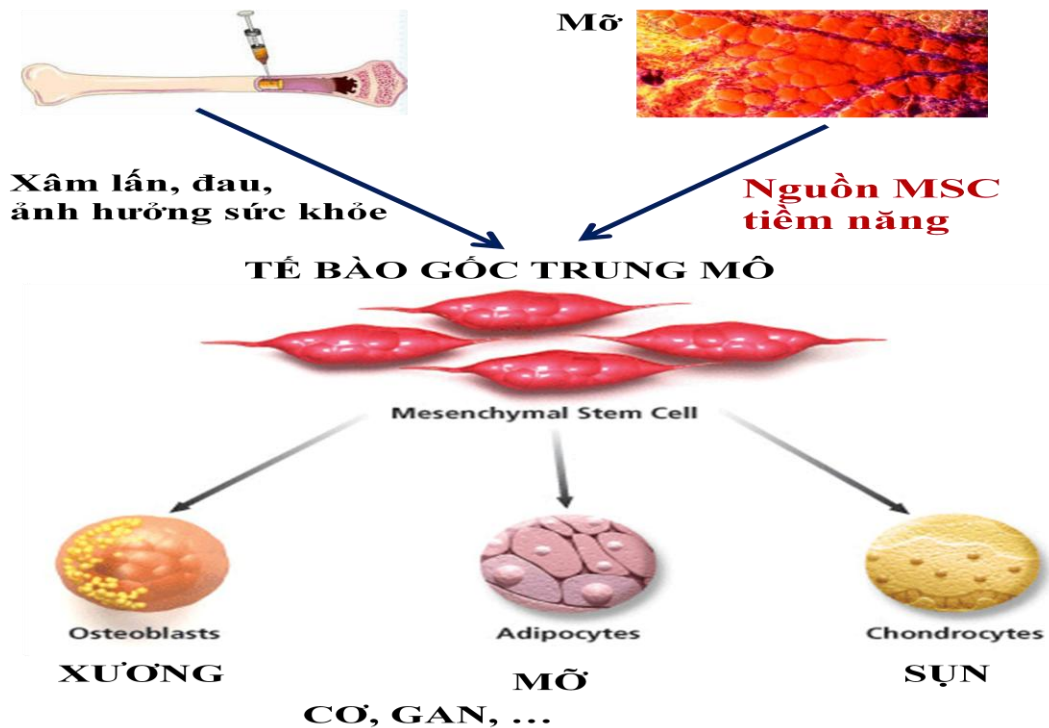


- Hiệu quả lâm sàng:**
- 80% đáp ứng tốt
  - 20% đáp ứng vừa
  - 100% không bị dị ứng

## V. SỬ DỤNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ (MSC) TỪ MÔ MỠ VÀ PRP TRONG ĐIỀU TRỊ

### 1. Tìm hiểu về ADSC

Tế bào gốc trung mô (MSC) là 1 trong 5 loại tế bào sử dụng nhiều nhất trong cấy ghép



ADSC là 1 trong 5 loại MSC sử dụng nhiều nhất:

- MSC máu cuống rốn
- MSC nhau thai, dây rốn
- MSC tủy xương
- MSC tủy răng
- MSC mô mỡ → ADSC.

ADSC có nhiều thuận lợi:

- Thu nhận xâm lấn tối thiểu
- Nguồn thu nhận sạch
- Sẵn có bất ở kì lứa tuổi nào
- Tế bào dễ nuôi và tăng sinh nhanh
- Tiềm năng biệt hóa đa dạng

Lượng ADSC trong mô mỡ:

- De Ugarte et al (2003): ADSC từ PLA người  $\geq$  ADSC từ tủy xương. Cụ thể:  $4 \times 10^7$  tế bào /  $100 \text{ cm}^3$  (chọc hút mỡ).  $1 \times 10^5$  tế bào /  $30 \text{ cm}^3$  (chọc hút tủy xương).
- Halvorsen et al (2000) tiềm năng tăng sinh của các ADSC có thể lên tới hơn 100 lần phân chia.
- ADSC thiếu sự biểu hiện của HLA-DR và đặc tính ức chế miễn dịch, ADSC trở thành những tế bào thích hợp cho ghép đồng loại (allogenic transplantation) giảm nguy cơ thải loại mô ghép.

Marker của ADSC: ủy ban tế bào gốc Liên Hiệp Quốc đã đề xuất một tập hợp bốn tiêu chuẩn

- MSC phải có tính bám dính vật liệu khi nuôi cấy dưới những điều kiện chuẩn.
- MSC phải có khả năng biệt hóa tạo xương, tạo mỡ và tạo sụn.
- MSC phải biểu hiện CD73, CD90, và CD105.
- MSC phải thiếu sự biểu hiện của marker e-kit, CD14, CD1b, CD34, CD45, CD19, CD79 $\alpha$  của tế bào dòng tạo máu, và kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-DR.

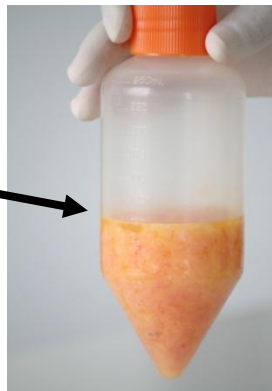
Khả năng biệt hóa của ADSC:

	<b>Ứng dụng</b>
Mỡ	Tái cấu trúc mô mềm của phổi sau khi phẫu thuật khối u, khiếm khuyết mô mềm dưới da, bỏng
Sụn	Sửa chữa sụn ở khớp, khiếm khuyết đĩa đệm cột sống, khiếm khuyết sụn ở tai và mũi
Xương	Phục hồi xương bị khiếm khuyết do di truyền hay bệnh lý
Cơ tim	Phục hồi cơ tim sau nhồi máu, suy tim
Mạch máu	Tân tạo mạch trong các bệnh lý thuyên tắc mạch
Thần kinh	Tổn thương não, tổn thương thần kinh ngoại biên do bệnh lý hay chấn thương, chấn thương cột sống có liệt tủy
Tuyến tụy	Đái tháo đường
Gan	Viêm gan mạn, xơ gan

## 2. Quy trình tách chiết ADSC từ mô mỡ

### **Bước 1:** Xử lý bộ mẫu

- ❖ Nếu mỡ hút, cho trực tiếp vào bình dạng phễu



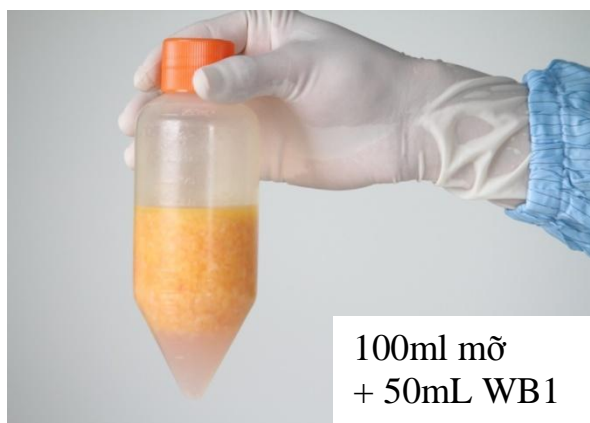
100ml mỡ

- ❖ Nếu dạng khối mỡ nguyên thì phải cắt nhuyễn rồi cho vào bình dạng phễu



### **Bước 2:** Rửa mẫu bằng WB1 (2 lần)

- ❖ Thêm 50mL WB1



100ml mỡ  
+ 50mL WB1

- ❖ Ly tâm 400g trong 5 phút



❖ Hút bỏ dung dịch rửa ở pha dưới

**Trước ly tâm**



**Sau ly tâm**



**Loại bỏ dịch rửa**



**Bước 3:** Rửa mẫu bằng WB2 (2 lần)

❖ Thêm 50mL WB2

**Ủ 5 phút ở nhiệt độ phòng**



**100ml mỡ + 50ml WB2**



❖ Ly tâm 400g trong 5 phút



❖ Hút bỏ dung dịch rửa ở pha dưới

**Trước ly tâm**



**Sau ly tâm**



**Loại bỏ dịch rửa**



#### **Bước 4: Phân tách mẫu**

- ❖ Thêm 20mL WB3 vào lọ Super extract



**Tổng thể tích 30mL: 10 SE + 20mL WB3**

- ❖ Cho toàn bộ 30mL (SE+WB3) vào, ủ ở 37<sup>0</sup> C, 30 phút. Lắc đều sau mỗi 5 phút



**Trước khi ủ**



**Sau khi ủ**



**Bước 5:** Thu nhận tế bào

❖ Thêm 50mL WB3



❖ Ly tâm 800g trong 10 phút



**Trước ly tâm**



**Sau ly tâm**



Phần mỡ vàng ống  
chiếm > 70%

❖ Loại bỏ dịch nổi và mô mỡ thừa, thu cận tế bào



Thu cận tế bào

Loại bỏ dịch nổi và  
mô mỡ thừa



**Bước 6:** Rửa tế bào với WB3

- ❖ Thêm 30mL WB3 vào, lắc đều.

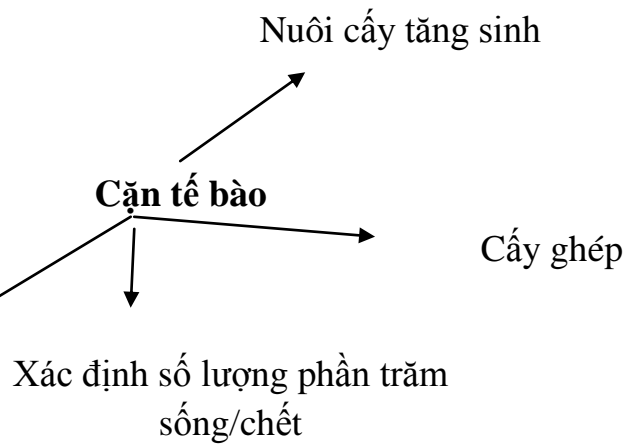


- ❖ Ly tâm 800g 5 phút, loại dịch nổi, thu cặn tế bào

**Sau ly tâm**



**Cặn tế bào**



### 3. Cơ chế tác động giúp lành thương của PRP

- PDGF - Phát triển tế bào, kích thích mạch máu tăng sinh, sản xuất collagen
- VEGF - Phát triển và tân tạo tế bào nội mô mạch máu
- TGF  $\beta$  - phát triển và tân tạo TB BM và nội mô mm, kích thích lành vết thương
- EGF - Kích thích tế bào biểu mô phát triển, hình thành mạch máu, kích thích lành xương
- FGF – Sửa chữa mô, phát triển tế bào, hình thành Collagen

Quy trình tách chiết PRP gồm 3 bước:

- Lấy máu: lấy 30-60 ml máu
- Quay ly tâm
- Thu PRP: thu được 3-6ml PRP

### 4. Ghép tế bào gốc trung mô từ mô mỡ trong điều trị vết loét

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) thường được gọi là tiểu đường. Bệnh tàn phá cơ thể rất thâm lạng, lâu dài và gây ra nhiều biến chứng. Trong các biến chứng lâu dài thì biến dạng bàn chân, loét bàn chân, hoại tử ngón chân... là biến chứng thường gặp và rất khó lành. Một số lớn trường hợp phải phẫu thuật cắt bỏ một phần chân, gây nhiều đau đớn về thể chất và tinh thần. Trong nhóm phẫu thuật cắt cụt chân không phải do chấn thương ở các nước phát triển, tổn thương chân do tiểu đường là nguyên nhân phổ biến nhất.

Loét bàn chân ở người bệnh ĐTĐ là hậu quả của nhiều yếu tố phối hợp.

Bệnh làm hẹp các mạch máu ở bàn chân, gây cản trở dòng máu đến nuôi chân, lưu thông máu bị trì trệ tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng.

Bệnh ĐTĐ làm thoái hóa các dây thần kinh ở chân, giảm hoặc mất cảm giác tại chỗ. Do đó, người bệnh sẽ không cảm thấy đau khi có vết cắt hay vết xước ở bàn chân cho đến khi chúng trở nên nhiễm trùng, loét và hoại tử. Loét chân là một trong các nguyên nhân hàng đầu khiến người bệnh ĐTĐ phải nhập viện.

Đại đa số các tổn thương bàn chân dẫn đến cắt cụt chân đều do ổ loét. Trên toàn thế giới thì cứ 30 giây lại có một người bệnh ĐTĐ bị cắt cụt chân dẫn tới tàn tật. Tuy nhiên, nếu loét bàn chân được phát hiện sớm, điều trị kịp thời có thể ngăn ngừa được 49% đến 85% các trường hợp bị cắt cụt

Hiện nay, các bệnh viện ở nước ta đang áp dụng rất nhiều phương pháp chữa bệnh nhằm bảo tồn và giảm tỷ lệ cắt cụt chân của người bệnh. Các phương pháp này gồm:

- Nâng cao chân để tránh tỳ đè lên vết loét
- Chăm sóc y tế vết thương thật kỹ
- Dùng thuốc kháng sinh để chống nhiễm trùng
- Giữ ổn định lượng đường trong máu bằng cách chế độ ăn kiêng hợp lý và dùng thuốc điều trị tiểu đường

- Oxy cao áp
- Thuốc giúp tăng trưởng, giãn mạch máu.

Một số phẫu thuật hỗ trợ bao gồm:

- Cắt bỏ, làm sạch tổ chức hoại tử quanh vết loét.
- Phẫu thuật bắc cầu mạch máu, đưa dòng máu vòng qua chỗ tắc để tới nuôi vùng chân bị bệnh.
- Ghép da giúp mau lành vết loét lớn.

Cuối cùng, khi các phương pháp trên đều không hiệu quả sẽ phải làm phẫu thuật cắt cụt khi tình trạng nhiễm trùng vết thương nặng lên, khi nhiễm trùng lan vào máu gọi là nhiễm trùng huyết, nguy cơ tử vong cao. Thực tế, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định tháo khớp hoặc cắt cụt chân còn khá cao.

Trong thập niên vừa qua, các nhà khoa học đã nỗ lực nghiên cứu nhằm tìm ra những kỹ thuật điều trị mới có tác động đến quá trình lành vết thương, hạn chế các biến chứng và giảm tỷ lệ cắt cụt chân của người bệnh tiểu đường. Phương pháp điều trị mới này có thể áp dụng độc lập hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị đang áp dụng hiện nay.

Trong các phương pháp đó, ***Liệu pháp ghép tế bào gốc tự thân*** (tế bào gốc được lấy ra từ mỡ của người bệnh và cấy vào cho chính người bệnh đó) là phương pháp tỏ ra có nhiều ưu điểm. Việc đưa các tế bào gốc vào vết loét tạo ra một nguồn cung ứng phong phú trong việc hình thành các tế bào mới để thay thế số đã bị hư hại hoặc chết tại vết loét. Tế bào gốc giúp phát triển các mạch máu, tế bào trên nền vết thương giúp vết thương được lành nhanh, che phủ sớm, rút ngắn thời gian lành vết thương.

Có thể cấy tế bào gốc đơn thuần hay hỗn hợp tế bào gốc và huyết tương giàu tiểu cầu (HTGTC).

Huyết tương giàu tiểu cầu đã được chứng minh là thật sự hiệu quả khi đưa vào điều trị trong các lĩnh vực : xương khớp, nha khoa, thẩm mỹ, tim mạch và đặc biệt là điều trị các vết thương mạn tính.

- **Huyết tương giàu tiểu cầu:** là sản phẩm sau một số các thao tác lấy bỏ các tế bào máu. Việc tách chiết tiểu cầu nhằm thu được các *yếu tố tăng trưởng* với nồng độ cao gấp 5 đến 7 lần bình thường và cấy “nguồn dinh dưỡng” này vào vị trí vết loét. Các yếu tố này thúc đẩy tăng trưởng mạch máu, biểu bì, phân chia, tăng sinh...là các yếu tố quan trọng trong quá trình lành vết thương. Ngoài ra, các yếu tố này tăng cường hoạt động hệ thống miễn dịch của cơ thể để ngăn chặn nhiễm trùng.
- **Hỗn hợp tế bào gốc và huyết tương giàu tiểu cầu:** là phương pháp mới hơn đã được ứng dụng tại nhiều nước tiên tiến trên thế giới. Hỗn hợp này kéo dài tác động của các yếu tố tăng trưởng trên nền vết loét.

Đối với các vết loét lớn thì việc tách chiết và bơm tế bào gốc vào vết loét phải được thực hiện nhiều lần .

Hiện nay, tế bào gốc được phát hiện có trong mỡ của người. Bằng những phương pháp tách chiết hiện đại, các nhà y học đã thu được tế bào gốc từ mỡ trong thời gian khoảng 1 đến 2 giờ. Sau đó, các tế bào này được cấy ghép trở lại cho chính người bệnh đó (gọi là ghép tự thân). Như vậy, phương pháp này tránh được phản ứng miễn dịch thải ghép của cơ thể đối với mô ghép và sự lây nhiễm mầm bệnh từ người này sang người khác.

#### Nghiên cứu trên động vật

<b>Vết loét</b>	<b>Kiểu tế bào gốc trung mô</b>	<b>Dạng áp dụng</b>	<b>Kết quả</b>	<b>Cơ chế</b>	<b>Tài liệu tham khảo</b>
Loét đài tháo đường trên chuột	BM-MSC chuyển với HGF	Tiêm vào nền ghép	Giảm thời gian hàn gắn	Tăng mạch máu, giảm tổng hợp collagen	Ha et al., 2010
Loét đài tháo đường trên chuột	Ghép đồng loại BM- MSC	Tiêm vào mép vết loét	Tăng cường biểu mô, tăng sinh mạch	MSC biệt hoá thành keratinocyte, tăng tạo mạch	Wu et al., 2007
Loét đài tháo đường trên chuột	ADSC biểu hiện vượt mức SDF-1	Đặt tế bào vào vị trí vết thương	Tăng quá trình tăng sinh tế bào	Biệt hoá và tác động cận tiết lên tế bào vết thương	Di Rocco et al., 2010
Loét đài tháo đường trên chuột	MSC	Đặt MSC vào vết loét và tiêm vào biểu bì	Tăng quá trình biểu mô hoá	Tăng sinh mạch máu bởi vì tác động cận tiết	Tian et al., 2011
Loét đài tháo đường trên chuột	UCB- MSC	Tiêm vào vị trí loét và truyền toàn thân	Giảm kích thước vết loét	Do tác động cận tiết TGF-beta	Tark et al., 2010

Loét đài tháo đường trên chuột	Ghép tự thân ADSC	Ghép trên vị trí ghép cùng collagen	Tăng biểu mô hoá, tăng mạch	Cận tiết	Nambu et al., 2009
Loét đài tháo đường trên chuột	Đồng ghép BM-MSC	Cấy lên nền ghép	Tăng biểu mô, tăng mạch máu	Cận tiết	Javazon et al., 2007

### Nghiên cứu trên người

Vết loét	Kiểu tế bào gốc trung mô	Dạng áp dụng	Kết quả	Cơ chế	Tài liệu tham khảo
Loét mãn tính trên người	Ghép tự thân ADSC và PRP	Cấy vào nền ghép	Cải thiện ở 100% sau 3 tuần, lành hoàn toàn sau 3 tháng 57% bệnh nhân	N/A	Cerverlli et al., 2010
Loét tiêu đường, loét mãn tính ở chuột và người	Ghép tự thân BM- MSC	Trong Fibrin, PRP, phun	Cải thiện, đóng vết thương chuột và người. Không tác dụng phụ	Tăng sợi elastin	Falanga et al., 2007
Loét mạn tính ở người	Ghép tự thân BM- MSC	Trong collagen cùng film silicone	18/20 bệnh nhân lành hoá	Tăng mơ sợi, mô mỡ và mạch máu	Yoshikaw et al., 2008
Loét mạn tính ở người	Ghép tự thân BM- MSC	MSC ghép vào nền ghép cùng collagen	Kích thích vết loét giảm, đóng vết loét và lành hoá	N/A	Vojtassak et al., 2006
Loét mãn tính ở người	Ghép tự thân BM- MSC	MSC tiêm vào trong và quanh vị trí loét	Giảm kích thước sau 12 tuần	Tăng tế bào viêm, tăng mạch máu	Dash et al., 2009

## Nghiên cứu trên động vật tại Việt Nam

### Thí nghiệm 1

Thí nghiệm 1	Diện tích trung bình vết thương (cm <sup>2</sup> ) Theo thời gian (ngày)							LSP
	Ngày	1	4	6	8	11	13	
Đối chứng	1,000 ± 0,016	0,911 ± 0,019	0,763 ± 0,029	0,630 ± 0,047	0,381 ± 0,051	0,188 ± 0,054	0,073 ± 0,033	0,110
Đắp ADSC	1,000 ± 0,016	0,837 ± 0,042	0,601 ± 0,048	0,344 ± 0,038	0,147 ± 0,046	0,026 ± 0,014	0,000 ± 0,000	0,099

Thí nghiệm 1	Tỷ lệ lành (%)						
	Ngày	1	4	6	8	11	13
Đối chứng	0	8,9	23,7	37,2	61,9	81,2	92,7
Đắp ADSC	0	16,3	39,9	65,6	85,3	97,4	100

### Thí nghiệm 2

Thí nghiệm 2	Diện tích trung bình vết thương (cm <sup>2</sup> ) Theo thời gian (ngày)								LSP
	Ngày	1	4	6	8	11	13	15	
Đối chứng	1,624 ± 0,020	1,587 ± 0,016	1,501 ± 0,043	1,369 ± 0,034	1,234 ± 0,051	1,032 ± 0,078	0,574 ± 0,045	0,263 ± 0,079	0,146
Đắp ADSC	1,626 ± 0,029	1,451 ± 0,022	1,188 ± 0,057	0,970 ± 0,041	0,548 ± 0,076	0,251 ± 0,043	0,048 ± 0,018	0,000 ± 0,000	0,123

Thí nghiệm 2	Tỷ lệ lành (%)							
	1	4	6	8	11	13	15	18
Ngày								
Đối chứng	0	2,3	7,6	15,7	24,0	36,5	64,7	83,8
Đắp ADSC	0	10,1	26,9	40,3	66,3	84,6	97,0	100

Hiện nay, bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh đang tiến hành ứng dụng ghép tế bào gốc trong chữa trị một số bệnh nhân đái tháo đường có loét chân nặng và đã thu được những kết quả tốt. Liệu pháp tế bào gốc sẽ đem lại lợi ích, an toàn, hiệu quả và nguồn hy vọng to lớn đối với người bệnh đái tháo đường.

Chỉ định tại bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh:

- Bệnh nhân đái tháo đường type 1 hay 2
- Loét chân mãn tính, mức độ trầm trọng <5 (Wagner), kéo dài hơn 6 tuần chưa lành, không viêm nhiễm cấp tính
- Diện tích vết loét từ 1-30 cm<sup>2</sup>
- Tuổi từ 18-80
- HbA1C từ 6-12%
- Huyết học: leukocyte >2,000/uL; neutrophil >1,500/uL, tiểu cầu >140,000/uL
- Chức năng gan: AST/ALT <2,5 x ngưỡng chuẩn
- Chức năng thận: creatinine <2,5 mg/dL

Chống chỉ định:

- Mức độ thiếu máu trầm trọng
- Các vết loét không do tiểu đường như loét do xạ trị, loét do tự miễn...
- Các bệnh ảnh hưởng đến lành hoá vết thương cũng loại trừ như bệnh gan, thiếu máu, xơ cứng bì, các bệnh ung thư, đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch hay steroid, suy tim, đột quỵ hay phẫu thuật lớn trong 6 tháng, nghiện thuốc lá.
- Vị trí điều trị là vị trí đã hay đang bị loạn sản tế bào, ung thư.
- Người béo phì nặng >160 kg
- Suy thận nặng (creatinine clearance <50 mL/min)
- Glucose máu >350

Quy trình thực hiện:

- Khám đánh giá vết loét và tổng trạng bệnh nhân
- Làm các xét nghiệm cận lâm sàng

- Hút mỡ/máu. Xử lý mỡ và máu → huyền dịch
- Cắt lọc vết loét và cấy tế bào gốc
- Theo dõi bệnh nhân

**Một số kết quả điều trị tại bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh:**

TH1: Bệnh nhân T, 75 T, tiểu đường type 2 trên 5 năm, ĐH ổn định với insulin ngoại sinh. Vết loét 2 cm, cắt lọc + KS 10 ngày không có dấu hiệu tiến triển.



Sau điều trị với PRP 7 ngày

TH2: Bệnh nhân N, 79 T, đái tháo đường 3 năm. Bệnh nhân có tắc hẹp ĐM khoeo 50%, ĐM mu chân 70%, vết thương (như hình), da sạm đen xung quang vết thương.



Sau 2 ngày điều trị bằng  
ADSC + PRP

Sau 7 tuần

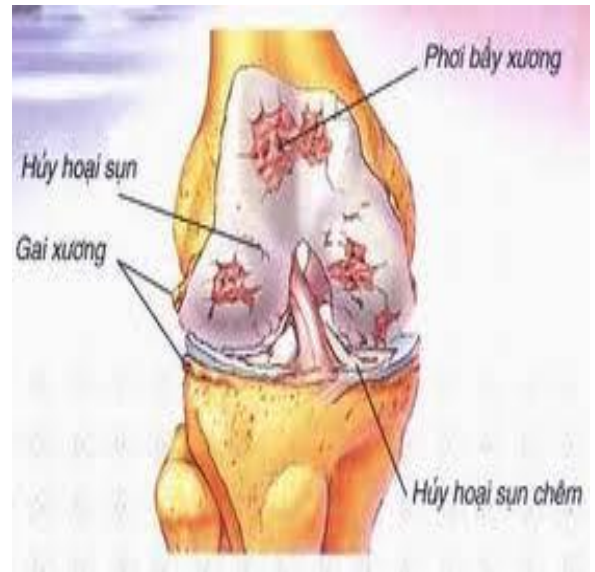
**5. Ghép tế bào gốc trung mô từ mô mỡ trong điều trị vết loét**

Thoái hóa khớp gối là tổn thương của toàn bộ khớp, trong đó tổn thương sụn là chủ yếu. Thoái hoá khớp là bệnh gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến hệ vận động của bệnh nhân, thường gặp nhất ở người cao tuổi. Tuổi càng cao thì tỉ lệ mắc bệnh thoái hóa khớp



càng tăng. Ở nước ta, cứ khoảng 100 bệnh nhân đến khám và điều trị thì có 10 người đến vì bệnh thoái hóa khớp trong đó thoái hóa khớp gối là 2 người.

Lớp sụn khớp có chức năng chịu lực và làm trơn láng bề mặt khớp khi di chuyển. Theo thời gian, mặt khớp hay chính xác hơn là sụn khớp bị va đập và tổn thương, lớp sụn này rất khó tự phục hồi do vùng này mạch máu tới nuôi rất ít, sụn khớp ngày càng mỏng đi để trợ lại lớp xương ở bên dưới, đồng thời sụn khớp không còn tiết ra đủ dịch bôi trơn khớp làm hẹp khe khớp. Khi đi lại, lớp xương cọ vào nhau, gây ra tiếng lạo xạo khớp, làm viêm khớp và đau khớp. Bệnh nhân tiếp tục đi lại trên bề mặt sụn tổn thương, bề mặt sụn này không còn lớp bảo vệ sẽ chịu toàn bộ trọng lượng cơ thể, dần làm biến dạng mặt khớp, sinh ra gai xương và vẹo trục, làm giới hạn hoạt động và sinh hoạt của người bệnh. Bệnh tiến triển ngày càng nặng, dẫn đến tàn phế.



### **Biểu hiện thoái hóa khớp:**

Theo nguyên nhân, có thể phân biệt hai loại thoái hóa khớp: nguyên phát và thứ phát. Trong đó, thoái hóa khớp nguyên phát là do sự lão hóa, bệnh thường xuất hiện muộn, bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi, xảy ra ở nhiều vị trí, tiến triển chậm và tăng dần theo tuổi. Còn thoái hóa khớp thứ phát thường do chấn thương khớp gây ra, ngoài ra còn do biến dạng khớp bẩm sinh và béo phì, bệnh gặp ở người dưới 40 tuổi, có ở một vị trí nặng và phát triển nhanh.

Đau khớp gối là dấu hiệu than phiền chủ yếu của bệnh nhân, đặc biệt khi đi đứng và khi ngồi xổm đứng dậy, khi ngồi nghỉ thì ít đau hơn. Có những bệnh nhân không đau mà chỉ có sưng. Sưng gây cảm giác căng tức, khó chịu, đôi khi gây hạn chế tầm vận động của khớp gối, thường là động tác gấp gối. Bệnh tiến triển dần làm gối bị co rút dần theo kiểu gối gấp nếu bệnh kéo dài. Người bệnh không thể duỗi thẳng gối được.

Để chẩn đoán xác định, bệnh nhân cần được chụp X-quang khớp gối. Trên phim X-quang xuất hiện hình ảnh gai xương, hẹp khe khớp và khi đến giai đoạn nặng thì trục khớp sẽ bị lệch.

### **Phương pháp chữa trị thoái hóa khớp:**

Phương pháp chữa bệnh tùy thuộc vào độ nặng của bệnh. Độ 1 nhẹ nhất, bệnh nhân chưa đau nhiều thì dùng thuốc uống.

Bệnh nhân thoái hóa mức độ 4 thì khớp gối đã bị biến dạng, phải mổ thay khớp thì mới có thể cải thiện các triệu chứng đau và ảnh hưởng tới sinh hoạt, nhưng khớp gối nhân tạo chỉ có tuổi thọ là 15-20 năm, tỉ lệ biến chứng cao, chi phí lớn nên không phải bệnh nhân nào cũng có khả năng chấp nhận phẫu thuật. Vì thế, nhiều người đành chịu tàn phế hoặc sống chung với thuốc. Trong khi bệnh nhân thoái hóa khớp ngày càng trẻ (do béo phì, tai nạn thể thao, sinh hoạt hằng ngày), nhiều khi phải mổ thay khớp lần 2.

Thoái hóa khớp gối độ 2 và 3 chiếm phần lớn số lượng người bệnh tới khám. Giai đoạn này bệnh nhân đã đau nhiều, ảnh hưởng tới sinh hoạt, đây là giai đoạn bệnh nhân cần được chăm sóc tích cực để làm chậm thời gian tiến tới kết cục phải thay khớp gối. Trước đây, phương pháp điều trị là dùng vật lý trị liệu, có hoặc không dùng thuốc (giảm đau và kháng viêm). Khi bệnh ngày càng nặng thì bệnh nhân được tiêm thuốc vào khớp gối (steroids hay acid hyaluronic). Mặc dù một số bệnh nhân có giảm triệu chứng đau nhưng phương pháp này không giải quyết được tận gốc của bệnh.

Nguyên nhân chính của bệnh là tổn thương lớp sụn khớp, các phương pháp điều trị trước đây chỉ giúp làm giảm triệu chứng, nhưng không giúp phục hồi được lớp tế bào sụn khớp đã bị tổn thương. Hiện nay, tại các nước tiên tiến trên thế giới điều trị thoái hóa khớp gối bằng phẫu thuật nội soi khớp. Gần đây cấy ghép tế bào gốc (Người Lao Động số ra ngày 10/1/2013) sau khi phẫu thuật đã được áp dụng rộng rãi và đem lại nhiều kết quả tích cực.

Phẫu thuật nội soi giúp lấy bỏ những tế bào hư trong khớp, đồng thời tạo vị trí cho những tế bào gốc cấy ghép có chỗ bám và phát triển thành tế bào sụn khớp mới. Chính lớp tế bào mới này giúp che phủ vùng sụn bị tổn thương, làm giảm các triệu chứng bệnh.

Bệnh viện Vạn Hạnh đã sử dụng tế bào gốc từ mỡ của chính người bệnh điều trị thoái hóa khớp gối độ 2-3. Tế bào gốc từ mỡ là loại tế bào gốc rất thích hợp trong điều trị thoái hóa khớp do khả năng phát triển tự nhiên thành tế bào sụn khi được cấy vào dịch khớp, giúp phục hồi lớp tế bào sụn khớp của bệnh nhân.

Quy trình thực hiện tại bệnh viện Vạn Hạnh:

- Khám , sàng lọc bệnh nhân
- Thu mỡ và máu ngoại vi của bệnh nhân
- Nội soi cắt hoạt mạc viêm, rửa sạch ổ khớp
- Thu ADSC và PRP
- Tiêm hỗn hợp ADSC-PRP và theo dõi bệnh nhân

## **VI. NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC LẠNH TÍNH VÀ ÁC TÍNH**

### **1. Ngân hàng tế bào gốc**

Từ những năm 2000, với tầm nhìn chiến lược về lợi ích và tiềm năng của nguồn tế bào gốc (TBG) trong máu cuống rốn (MCR) của trẻ sơ sinh, lãnh đạo Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV.TMHH) đã xúc tiến gửi cán bộ có trình độ chuyên môn sang Đại học Tokyo – Nhật Bản và bệnh viện Đài Bắc – Đài Loan (Trung Quốc) tham dự các khóa đào tạo về thực hành thu thập, xử lý chiết tách, lưu trữ TBG MCR cũng như ghép lâm sàng TBG MCR, song song với việc xây dựng cơ sở vật chất cho ngân hàng MCR để đưa vào hoạt động.

Năm 2001, Ngân hàng MCR – BVTMHH được chính thức thành lập trực thuộc Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học – Sở Y Tế TP.HCM.

Đến tháng 3 năm 2004, sau khi được thẩm định với những tiêu chuẩn đánh giá nghiêm ngặt về chất lượng, Ngân hàng MCR – BV TMHH đã xứng đáng trở thành thành viên chính thức của Hiệp Hội Ngân Hàng MCR Châu Á – AsiaCord.

Vào ngày 11/4/2012, Ủy ban Nhân dân TP.HCM ra quyết định số 1898/QĐ – UBND thành lập Ngân hàng Tế bào gốc – BV TMHH trên cơ sở tổ chức lại Ngân hàng Máu cuống rốn. Ngân hàng Tế bào gốc – BV TMHH sẽ hoạt động theo chức năng và nhiệm vụ của Ngân hàng mô được quy định tại Điều 35 của Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người hiến, lấy xác và Nghị định số 56/2008 NĐ – CP ngày 29/4/2008 của Chính phủ quy định về tổ chức, hoạt động của Ngân hàng mô và trung tâm điều phối quốc gia và ghép bộ phận cơ thể người.

Vào ngày 5/7/2012, Bộ Y tế ra quyết định số 2352/QĐ-BYT về việc công nhận đủ điều kiện và cho phép hoạt động đối với Ngân hàng Tế bào gốc trực thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh.

Như thế, tính đến nay đã hơn 10 năm hoạt động, Ngân hàng Tế bào gốc – BV TMHH đã xây dựng được cơ sở vật chất, trang thiết bị y tế, các quy trình chuẩn, hệ thống quản lý chất lượng đạt chuẩn quốc tế với đội ngũ các cán bộ có trình độ chuyên môn cao từ khâu tuyển chọn, thu thập, xử lý, kiểm tra chất lượng, lưu trữ, cấp phát và ghép lâm sàng được đào tạo tại Nhật Bản, Singapore, Đài Loan, Bỉ, ...

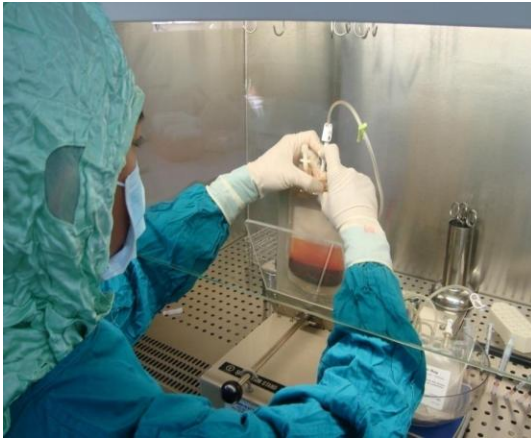
Ngân hàng Tế bào gốc – BVTMHH thực hiện việc tuyển chọn, thu thập, xử lý, chiết tách và bảo quản lâu dài tế bào gốc (TBG) tạo máu từ những nguồn TBG khác nhau: TBG máu cuống rốn, TBG máu ngoại vi, ...

Ngân hàng MCR-BV TMHH tiếp nhận TBG MCR từ 2 nguồn:

- Hiến tặng tự nguyện: không kèm theo phí

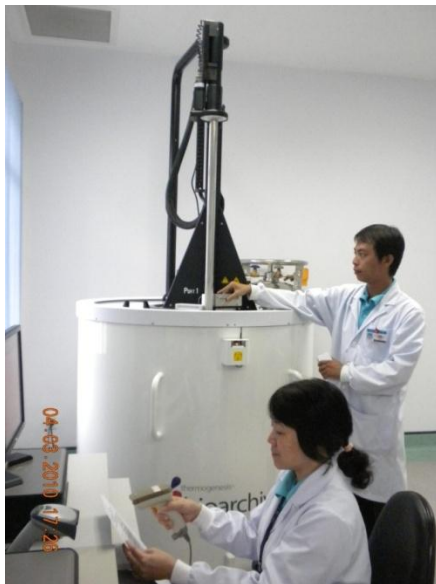
- Theo yêu cầu của sản phụ: có kèm theo phí

Sản phẩm TBG MCR được Ngân hàng MCR – BV TMHH tuyển chọn, xử lý, chiết tách theo công nghệ được chuyển giao từ Ngân hàng MCR Tokyo – Nhật Bản.



*Xử lý và kiểm tra chất lượng tế bào gốc máu cuống rốn*

Sản phẩm TBG MCR được lưu trữ bởi hệ thống lưu trữ lạnh ni-tơ tự động tiên tiến nhất của Mỹ - Hệ thống Bioarchive của hãng Thermogenesis. Với hệ thống lưu trữ này, sản phẩm TBG MCR được quản lý lưu trữ bằng mã vạch, chương trình lưu trữ kiểm soát tốc độ hạ nhiệt tối ưu được điều khiển bằng phần mềm vi tính giúp cho chất lượng các TBG được duy trì khi lưu trữ trong môi trường ni-tơ lỏng kéo dài. Tính đến nay, Ngân hàng MCR đã xử lý lưu trữ được hơn 2000 đơn vị MCR, sẵn sàng cho sự do tìm sự tương hợp HLA đối với những bệnh nhân có nhu cầu ghép TBG MCR.



*Hệ thống lưu trữ lạnh tự động Bioarchive*

Ngân hàng tế bào gốc – BVTMHH hoạt động theo những tiêu chuẩn chất lượng quốc tế được quy định bởi NetCord, AsiaCord. Vì thế, xét về mặt chất lượng, sản phẩm TBG MCR của ngân hàng MCR – BVTMHH có thể so sánh được với Ngân hàng MCR của các nước tiên tiến khác.



*Khu vực xét nghiệm đánh giá chất lượng tế bào gốc*

Ngân hàng tế bào gốc đã kết hợp với khoa ghép TBG – BV TMHH thực hiện ghép TBG cho hơn 100 bệnh nhân với các bệnh lý: ung thư máu, lymphoma, đa u tủy, thalassemie, suy tủy, ... Sau ghép tủy, tế bào mọc tốt, tỷ lệ thành công rất đáng khích lệ.

## **2. Ứng dụng trong điều trị các bệnh lý huyết học lành tính và ác tính**

### **2.1. Đặt vấn đề**

Từ năm 1995, PGS. Trần Văn Bé và cộng sự của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV. TMHH) thực hiện thành công trường hợp ghép tế bào gốc từ tủy xương đầu tiên ở Việt Nam. Tiếp đó vào năm 1996, hai trường hợp bệnh nhân Beta Thalassemia thể nặng cũng được tiến hành ghép tủy xương của anh em cùng huyết thống. Ghép tế bào gốc (TBG) từ tủy xương là phương pháp điều trị triệt để nhất, là cơ hội duy nhất giúp cho bệnh nhân có thể khỏi bệnh và có cuộc sống bình thường. Tuy nhiên, những trở ngại của phương pháp này là: rất khó tìm người cho phù hợp HLA để ghép; điều kiện cho tủy xương và thực hiện cuộc ghép phức tạp làm cho việc thực hiện ghép TBG từ tủy xương bị hạn chế.

Đến năm 1998, nhóm nghiên cứu của PGS. Trần Văn Bé, PGS. Trần Văn Bình, PGS. TS. Nguyễn Tấn Bình và cộng sự đã thực hiện thành công phương pháp tự ghép tế bào gốc máu ngoại vi không giữ đông lạnh cho 27 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy. Từ năm 2002 đến nay, BV.TMHH đã thực hiện được 10 trường hợp ghép tế bào gốc MCR cho các bệnh nhân nhi được chẩn đoán bệnh bạch cầu và Thalassemia. Kết quả bước

đầu có 6 bệnh nhân còn sống, mở ra triển vọng tiếp tục nghiên cứu và ứng dụng kỹ thuật ghép tế bào gốc MCR.

Đến năm 2005, với nhu cầu điều trị ghép TBG ngày càng nhiều, mà nguồn cho còn hạn chế và phương pháp ghép TBG máu ngoại vi không giữ đông lạnh có điểm không thuận lợi là làm cho kế hoạch ghép không chủ động được, PGS.TS. Nguyễn Tấn Bình và cộng sự đã tổ chức và hoàn thiện quy trình “Ghép tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh”. Hiện nay, Ghép TBG máu ngoại vi giữ đông lạnh là phương pháp thực hiện chủ yếu tại BV. TMHH. Ngoài ra, BV.TMHH còn mở rộng mặt bệnh được điều trị bằng kỹ thuật ghép TBG là: suy tủy, lymphoma, đa u tủy...

## **2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Đối tượng:**

#### **❖ Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

Bệnh nhân được chẩn đoán: bạch cầu cấp, bạch cầu mãn, đa u tủy, u lympho, suy tủy, rối loạn sinh tủy, thalassemia.

Được ghép tế bào gốc tạo máu

#### **❖ Tiêu chuẩn loại trừ:**

Bệnh nhân không được ghép tế bào gốc vì tất cả các lý do.

### **2.2.2. Phương pháp:**

#### **❖ Huy động, thu thập và lưu trữ TBGMNV của người cho:**

Huy động tế bào gốc bằng G-CSF 5 – 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ , N1 – N3.

Thu thập tế bào gốc bằng máy chiết tách tự động (Presenius, Cobe spectra), xử lý khoảng 10 lít máu mỗi lần, thu thập 2 – 3 lần (N4, N5, N6) để đạt được:

- ✓ Số lượng tế bào đơn nhân khoảng  $9 \times 10^8/\text{kg}$ .
- ✓ Số lượng tế bào CD34+ khoảng  $7 \times 10^6/\text{kg}$ .

Bảo quản tế bào gốc ở  $-196^{\circ}\text{C}$  trong dung dịch DMSO 5 – 10% thể tích bằng máy đông lạnh tự động Bioarchive.

#### **❖ Huy động, thu thập và lưu trữ TBGMNV của bệnh nhân:**

Huy động tế bào gốc bằng Cyclophosphamide 1-2g/m<sup>2</sup>/ngày x 2 ngày, G-CSF 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$  hoặc G-CSF đơn thuần, N1 – N3.

- ✓ Số lượng tế bào đơn nhân khoảng 3-10x10<sup>8</sup>/kg.
- ✓ Số lượng tế bào CD34+ khoảng 2-10x10<sup>6</sup>/kg.

#### **❖ Điều kiện hóa diệt tủy trước ghép:**

Bạch cầu cấp, loạn sinh tủy, thalassemia: Bu/Cy (Busulfan 4mg/kg /day x 4 days; Cyclophosphamide 60mg/kg/day x 2 days).

Đa u tủy: Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>.

U lympho không Hodgkin: BEAC hoặc BEAM (BCNU, Etoposide, Aracytine, Cyclophosphamide/ Melphalan).

Suy tủy: ATG và Cyclophosphamide (ATG 30 mg/kg/ngày x 3 ngày; Cyclophosphamide (Cy) 50 mg/kg/ngày x 4 ngày).

Phòng ngừa nôn ói bằng Ondansetron và Dexamethasone.

Phòng ngừa phản ứng GVHD cấp:

- ✓ Cyclosporin A 3 mg/kg/ngày (từ N-1).
- ✓ Methotrexate 15 mg/kg/ngày (N1) và 10 mg/kg/ngày (N3, N6, N11).

❖ Điều trị nâng đỡ:

Cho bệnh nhân ăn chín, uống chín, vệ sinh răng miệng bằng dung dịch sát khuẩn như Betadin - Gargle and Mouth wash.

Truyền các chế phẩm máu (hồng cầu lắng, tiểu cầu đậm đặc) nhằm duy trì Hemoglobin  $\geq 90$  g/L, số lượng tiểu cầu  $\geq 20 \times 10^9/L$ .

Kháng sinh uống dự phòng.

Điều trị nhiễm trùng: kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm khi sốt nhiễm trùng.

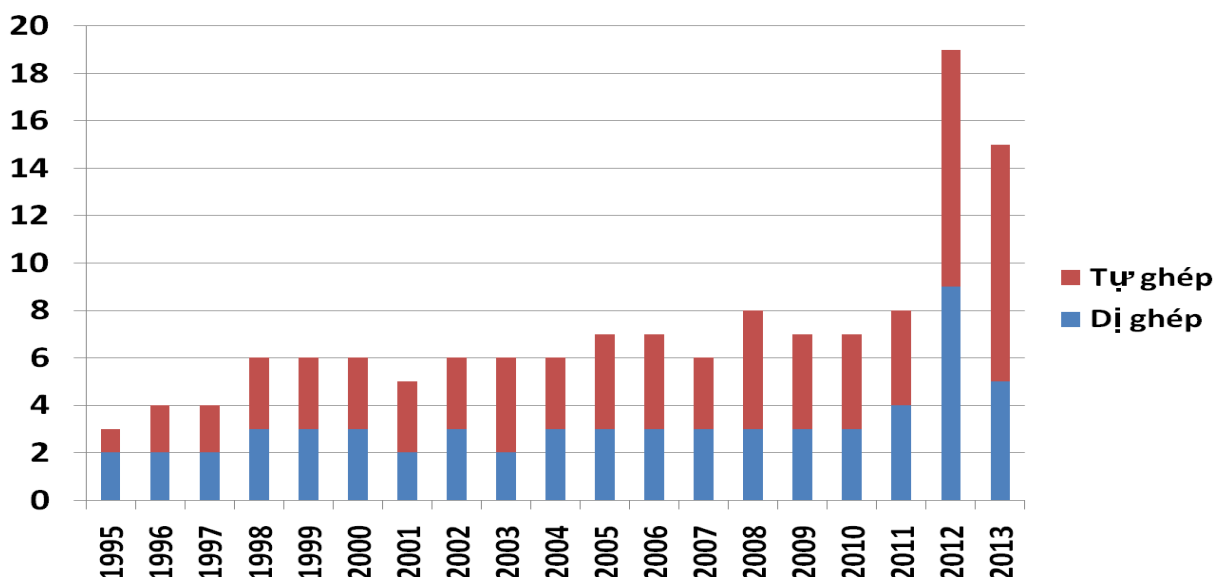
❖ Thời gian hồi phục:

Thời gian hồi phục bạch cầu được tính từ ngày ghép đến ngày số lượng bạch cầu hạt  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , tối thiểu 3 ngày liên tục.

Thời gian hồi phục tiểu cầu được tính từ ngày ghép đến ngày số lượng tiểu cầu  $\geq 20 \times 10^9/L$ , tối thiểu 3 ngày liên tục mà không cần truyền tiểu cầu.

### 3. Kết quả

**3.1. Số ca ghép mỗi năm:** tuổi trung bình 35 (3-57), tổng cộng 136 ca được ghép.



### 3.2. Quy trình ghép

Quy trình ghép	Số ca	Tỉ lệ (%)
<b><i>Dị ghép tế bào gốc tạo máu</i></b>	61	44.9
- Tủy xương	4	2.9
- Máu cuống rốn	10	7.4
- TBG máu ngoại vi	47	34.6
<b><i>Tự ghép TBG tạo máu</i></b>	75	55.1
- không qua dự trữ đông lạnh	30	22.0
- dự trữ đông lạnh (-196°C)	45	33.1
<b><i>Tổng cộng</i></b>	136	

Những năm đầu chủ yếu là ghép tủy xương: 4 ca, nhưng vì kỹ thuật thu thập tế bào gốc tủy xương khó khăn phức tạp, thực hiện ở phòng mổ và gây mê, hơn nữa thời gian mọc mảnh ghép chậm nên những năm sau và hiện tại chủ yếu là ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Hiện tại, máu cuống rốn đã ghép 10 ca. Trong tương lai, số ca ghép máu cuống rốn sẽ ngày càng tăng.

### 3.3. Ghép tế bào gốc theo bệnh lý

Bệnh lý	Số ca	Quy trình
BCC dòng tủy	71	4 máu CR, 38 tự ghép, 25 Dị ghép
BCC dòng lympho	7	1 máu CR, 3 tự ghép, 2 dị ghép
BCM dòng tủy	17	1 máu CR, 2 ghép tủy xương, 11 Tự ghép, 3 Dị ghép
NonHogkin Lymphoma	3	Tự ghép tbg máu ngoại vi
Đa u tủy	23	Tự ghép tbg máu ngoại vi
Loạn sinh tủy	2	Dị ghép tbg máu ngoại vi
Suy tủy	6	Dị ghép tbg máu ngoại vi
Thalassemia	7	4 máu CR, 2 tủy xương, 1 tbg máu ngoại vi



Bệnh lý được chỉ định ghép nhiều nhất là bạch cầu cấp dòng tủy. Số lượng bệnh nhân đa u tủy và lymphoma tự ghép không nhiều vì thuốc dùng để điều kiện hóa không có thường xuyên. Trong tương lai, khi ngân hàng tế bào gốc lớn mạnh thì số ca ghép máu cuống rốn sẽ tăng lên.

### 3.4. Số lượng tế bào gốc

Số lượng tế bào	Nguồn tế bào gốc tạo máu		
	Tủy xương	Máu ngoại vi	Máu cuống rốn
Tế bào đơn nhân ( $10^8$ /kg)	$2.8 \pm 0.6$ (n=4)	$8.2 \pm 1.2$ (n=122)	$0.26 \pm 0.03$ (n=10)
Tế bào CD34+ ( $10^6$ /kg)	$2.4 \pm 0.9$ (n=4)	$7.3 \pm 0.8$ (n=95)	$0.09 \pm 0.02$ (n=10)

Số lượng tế bào gốc phù hợp với y văn thế giới và đủ khả năng mọc mảnh ghép.

### 3.5. Thời gian mọc mảnh ghép

Mọc mảnh ghép	Quy trình ghép tế bào gốc (ngày)		
	Tủy xương	Máu ngoại vi	Máu cuống rốn
Neut.>500 /ul	$19.5 \pm 2.3$ (n=4)	$13.2 \pm 2.5$ (n=122)	$46.9 \pm 13.4$ (n=10)
Tiểu cầu >20K/ul	$65 \pm 7.8$ (n=4)	$21.6 \pm 4.5$ (n=122)	$72 \pm 12.3$ (n=10)

Thời gian mọc mảnh ghép dài nhất là máu cuống rốn, rồi đến tủy xương. Máu ngoại vi có thời gian mọc mảnh ghép nhanh nhất, tương tự các y văn thế giới.

### 3.6. Biến chứng và độc tính thuốc

Dị ghép tế bào gốc	Tủy xương (n=4)	Máu ngoại vi (n=42)	Máu cuống rốn (n=10)	Tổng cộng (n=56)
GVHD Cấp	2	10	2	14 (25%)
GVHD mạn	1	9	0	10 (18%)
Loét miệng	4	33	6	43 (77%)
Sốt	4	42	10	56 (100%)

NT huyết	3	17	3	23 (41%)
Nhiễm nấm	0	3	1	4 (7%)
VOD	0	9	0	9 (16%)
Tử vong trong ghép	0	0	2	2 (3,5%)

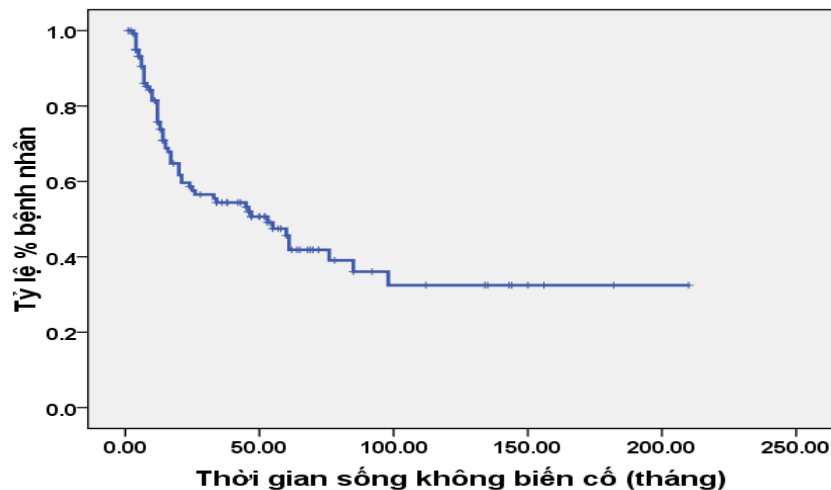
Tự ghép tế bào gốc	Không trừ đông lạnh (n=26)	Trừ đông lạnh (n=52)	Tổng (n=78)
Loét miệng	22	32	54 (83%)
Sốt	26	36	62 (95%)
NT huyết	7	12	19 (29%)
Nhiễm nấm	0	2	2 (3%)
VOD	4	4	8 (12%)
Tử vong trong ghép	0	2	2 (3%)

Các biến chứng cũng tương tự như các nghiên cứu nước ngoài và y văn.

### 3.7. Thời gian sống

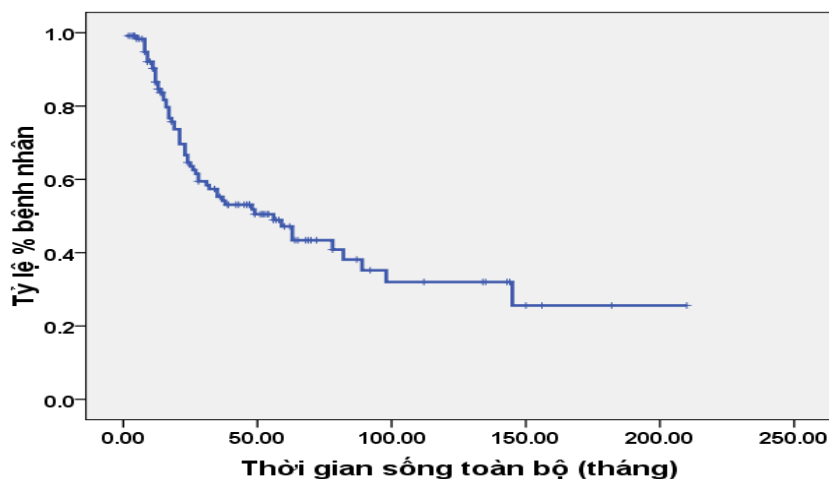
Thời gian sống không biến cố trung bình  $84 \pm 10$  tháng.

Thời gian sống không biến cố 5 năm là 45%



Thời gian sống toàn bộ trung bình  $87 \pm 10$  tháng

Thời gian sống toàn bộ 5 năm là 47%



Vì nghiên cứu này gộp chung tất cả các nhóm bệnh, tất cả phương pháp ghép và nguồn tế bào ghép nên không có so sánh với các nghiên cứu khác và y văn [15]. Tuy nhiên khi so sánh riêng từng nhóm bệnh và từng phương pháp ghép thì thời gian sống cũng không có sự khác biệt so với các báo cáo khác.

#### → **Kết luận:**

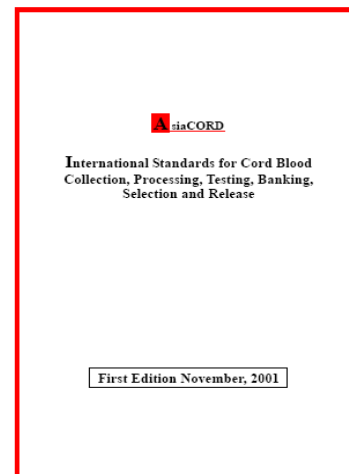
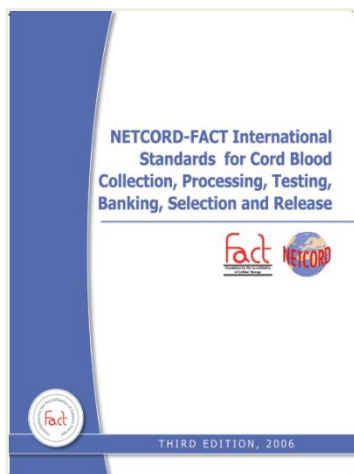
Tóm lại, trong 18 năm qua, với sự nỗ lực của Ban giám đốc và cán bộ nhân viên bệnh viện Truyền Máu Huyết Học đã xây dựng được ngân hàng tế bào gốc và thực hiện 136 trường hợp cấy ghép tế bào gốc để trị liệu các bệnh lý về máu với nhiều nguồn tế bào gốc khác nhau bao gồm tủy xương, tế bào gốc máu ngoại vi, tế bào gốc từ máu cuống rốn với kết quả rất khả quan đem lại niềm hy vọng cho bệnh nhân, nhất là nhóm bệnh lý máu ác tính. Ý nghĩa xã hội lớn nhất của phương pháp điều trị bằng ghép tế bào gốc của bệnh viện Truyền Máu Huyết Học là đã giúp cho nhiều gia đình có người thân mắc bệnh máu nan y trở thành người thật sự khỏe mạnh, có đời sống sinh hoạt bình thường, vẫn có thể tham gia lao động, cống hiến cho xã hội.

## **VII. NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC MEKOSTEM**

MekoStem là Ngân hàng tế bào gốc do Công ty Cổ phần hoá dược phẩm Mekophar xây dựng và vận hành, được thành lập theo quyết định số 4001/UBND-VX do Ủy ban Nhân dân Thành phố Hồ Chí Minh ban hành ngày 25/06/2008 và được Bộ Y tế cấp giấy phép hoạt động số 142/QĐ-BYT ngày 16/01/2009, hoạt động với mục đích **VÌ SỨC KHOẺ CỦA CON BẠN, GIA ĐÌNH BẠN VÀ CỘNG ĐỒNG.**

## Tiêu chuẩn xây dựng ngân hàng:

Theo tiêu chuẩn Quốc tế Netcord, AsiaCord và có kế thừa kết quả nghiên cứu của Ngân hàng máu dây rốn, Bệnh viện truyền máu-Huyết học Tp.HCM.



## Cơ sở vật chất và nhân lực tại MekoStem:

Với thế mạnh nền tảng của Công ty cổ phần hoá dược phẩm Mekophar, đơn vị sản xuất dược phẩm lớn đạt nhiều chứng chỉ GLP, GMP (WHO), GSP, cơ sở hạ tầng của MekoStem được xây dựng dựa theo tiêu chí GLP đã được nhiều chuyên gia trong và ngoài nước ca ngợi và sử dụng làm mô hình mẫu để xây dựng các phòng thí nghiệm tương tự. Hệ thống các thiết bị đồng bộ và công nghệ thuộc loại mới nhất và hiện đại nhất, được bảo hộ bởi các bằng sáng chế quốc tế theo phương thức mua trực tiếp từ nhà phát minh và nhà sản xuất. Để tách các tế bào gốc từ máu dây rốn, MekoStem sử dụng hệ thống tách tự động AXP do hãng Thermogenesis (Hoa Kỳ) sản xuất và cung cấp. Để tách các tế bào gốc từ màng dây rốn, MekoStem sử dụng công nghệ được chuyển giao trực tiếp và độc quyền từ nhà phát minh là Công ty CellResearch Corporation (Singapore). Bên cạnh đó MekoStem còn được trang bị hàng loạt thiết bị phân tích kiểm nghiệm hiện đại và đồng bộ phục vụ cho việc tuyển chọn, phân lập, bảo quản, biệt hoá và cung cấp các tế bào gốc khoẻ mạnh và an toàn nhất.

Với phương châm tập trung và thu hút nguồn chất xám và kỹ thuật cao, MekoStem có đội ngũ nhân viên lành nghề có nhiều năm kinh nghiệm từng làm việc tại các phòng thí nghiệm sinh y dược học và đã qua đào tạo chuyên sâu cả trong và ngoài nước về tế bào gốc dây rốn. Bên cạnh đó là đội ngũ các cố vấn khoa học gồm các Giáo sư đầu ngành trong cả nước về các chuyên ngành nội khoa, ngoại khoa, mô học, miễn dịch học như: các vị GS.TSKH Lê Thế Trung, GS.TSKH Phạm Mạnh Hùng, GS.TS Trương Đình Kiệt, GS.TS Đặng Vạn Phước. Hơn thế nữa MekoStem còn có sự hậu thuẫn kỹ thuật từ hai trường đại học y khoa lớn là Học viện Quân y và Đại học y dược Thành phố

Hồ Chí Minh. MekoStem có khả năng lưu trữ hàng chục nghìn mẫu tế bào gốc từ dây rốn trẻ sơ sinh và từ các nguồn khác.



### Tiêu chuẩn phòng thí nghiệm GCP/GMP

#### Chức năng của ngân hàng MekoStem:

Vận hành ngân hàng TBG dây rốn: TBG máu dây rốn và TBG màng dây rốn

Đối tượng phục vụ: - Người hiến dây rốn, ngân hàng TBG công

- Cất giữ theo yêu cầu - một hình thức “bảo hiểm sinh học”

Nghiên cứu: Biệt hoá tế bào gốc; Phát triển thuốc và mỹ phẩm từ tế bào gốc

#### Phần mềm quản lý ngân hàng Tế bào gốc:

Quản lý các mẫu tế bào gốc trong ngân hàng:

- ✓ Quản lý hồ sơ khách hàng, mã số và vị trí lưu trữ.
- ✓ Độ mẫu tế bào theo chỉ số HLA để tìm mẫu tế bào phù hợp theo yêu cầu bệnh nhân.

Cung cấp tế bào:

- ✓ Cung cấp tế bào cho điều trị
- ✓ Cung cấp tế bào cho nghiên cứu

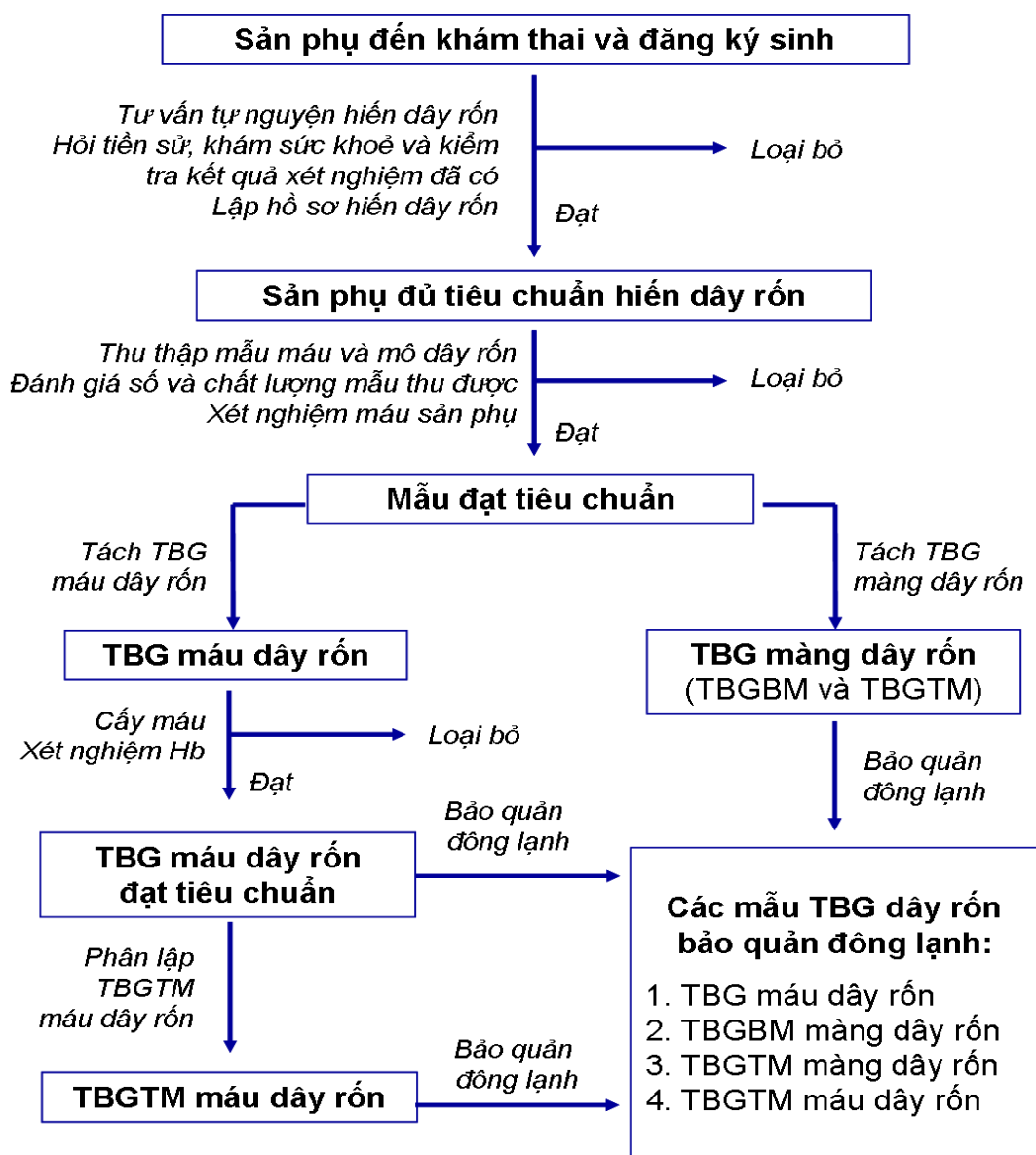
The screenshot shows a search form with the following fields:

- Id: [ ] Mã Khách hàng: [ ] Ngày sinh: [ ]
- Hợp đồng số: [ ] ngày: [ ] Nơi ở: [ ]
- Họ: [ ] Tên: [ ] Lá gí của bé: [ ]
- Cmnd: [ ] Ngày cấp: [ ] ngày cấp: [ ]
- Địa chỉ: [ ] Điện thoại: [ ]
- Người thân: [ ] Ngày sinh: [ ]
- Cmnd: [ ] Nơi ở: [ ]
- Địa chỉ: [ ] Điện thoại: [ ]
- Mã FIN: [ ] Mã Mẫu: [ ] Dịch vụ: [ ] Kết quả: [ ]
- Ngày KQ: [ ] Bệnh viện: [ ] Mã bệnh án: [ ] Ngày lấy mẫu: [ ]
- Bác sĩ: [ ] Người tiếp nhận: [ ]

The screenshot shows a table titled "Các mẫu tế bào phù hợp HLA" with the following columns: HLA, HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1. The table contains several rows of data representing different samples and their HLA profiles.

HLA	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1
270	24	0282	55 48 04 12
276	24/31	11/24	13 35 04 12
302	0282	11	54 15 04 12
346	11/01/24	11/04	13 15/06 04 12
352	01/11/24	01/11/24	52 EGF 350802 04 12

## Quy trình vận hành ngân hàng Tế bào gốc MekoStem



### Những kết quả cụ thể:

#### ❖ Thu thập, xử lý và lưu giữ TBG máu dây rốn:

Thu thập, xử lý và lưu giữ thành công được 1309 mẫu TBG máu dây rốn, trong đó: 153 mẫu công và 1156 mẫu dịch vụ. Đặc biệt, tỷ lệ thu hồi tế bào đạt trên 85% (cho cả TNC và MNC), tỷ lệ mọc CFU: 100%.

#### ❖ Thu thập, xử lý và lưu giữ TBG màng dây rốn:

Thu thập, xử lý và lưu giữ thành công được 1279 mẫu TBG màng dây rốn, trong đó: 153 mẫu công và 1126 mẫu dịch vụ. Tất cả các mẫu đều nuôi cấy được ra EC và MC.

Theo dõi đánh giá tất cả các mẫu được lưu giữ tại MekoStem trong 05 năm cho kết quả tốt sau khi giải đông lạnh ra và nuôi cấy tiếp:

- ✓ Đối với TBG từ máu dây rốn: Tất cả các mẫu đều có tỷ lệ tế bào sống/chết trên 95%, tỷ lệ mọc CFU 100%, tỷ lệ cấy khuẩn âm tính: 100%.
- ✓ Đối với TBG màng dây rốn: Tất cả các mẫu tế bào, mô tế bào sau khi được giải đông lạnh, nuôi cấy và cấy chuyên đều phát triển tốt (kể cả mẫu EC cũng như MC).

Loại TBG		Số mẫu	% Thu hồi tế bào	% CFU	Kết quả sau 5 năm		
					% Sống	% chết	% (-) VK
Máu dây rốn (1309)	Công	153	> 85	100	> 95	100	100
	Dịch vụ	1156	> 85	100	> 95	100	100
Màng dây rốn (1279)	Công	153	100% nuôi ra được EC & MC		100% EC, MC cấy chuyên phát triển tốt.		
	Dịch vụ	1156					

❖ **Thu thập, xử lý và lưu giữ TBG trung mô từ mô mỡ:**

Thực hiện việc nhận chuyển giao công nghệ thu thập, phân lập và hoạt hóa TBG trung mô từ mô mỡ từ Phòng Thí Nghiệm TBG – Trường Đại Học Khoa Học Tự Nhiên, TP. Hồ Chí Minh.

Tổ chức phối hợp với các cơ sở điều trị để bước đầu ứng dụng công nghệ thu thập, phân lập và hoạt hóa TBG trung mô từ mô mỡ tự thân trong điều trị các loét chân trên bệnh nhân đái tháo đường và thoái hóa khớp gối.

Hoàn chỉnh qui trình nuôi cấy, tăng sinh TBG trung mô theo công nghệ được chuyển giao độc quyền từ công ty CellResearch Corporation – Singapore.

Xây dựng các qui trình lưu giữ mô mỡ, và TBG trung mô từ mô mỡ ở nhiệt độ âm sâu.



Hình: Quy trình tách chiết và lưu giữ tế bào gốc từ mô mỡ

❖ **Thực hiện các đề tài nghiên cứu và hội thảo khoa học:**

Đề tài cấp nhà nước: “Nghiên cứu xây dựng ngân hàng TBG dây rốn khu vực miền nam và ứng dụng điều trị bệnh ở người (mã số: ĐTĐL 2001/03). Đã nghiệm thu đạt kết quả khá.

Đề tài cấp Bộ: “Nghiên cứu chế tạo và đánh giá hiệu quả mỹ phẩm từ tế bào gốc dây rốn”. Đã thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 tại Bệnh viện Da Liễu Trung Ương cho kết quả rất tốt. Đang tiến hành giai đoạn 2.

Tổ chức hội thảo khoa học “Tế bào gốc từ lý thuyết đến hiện thực” định kỳ 2 năm một lần nhằm cập nhật các tiến bộ khoa học trong nghiên cứu cơ bản cũng như ứng dụng điều trị lâm sàng bằng tế bào gốc. Đồng thời thường xuyên tham dự và báo cáo khoa học về tế bào gốc tại các hội thảo trong nước và quốc tế.

❖ **Trở thành thành viên chính thức của Hiệp hội các ngân hàng máu dây rốn Châu Á – Thái Bình Dương (AP CBBC) vào tháng 10/2010. Đồng thời đang đăng ký xây dựng thành thành viên của Hiệp hội ngân hàng máu Hoa Kỳ.**



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dennis Normile; *Stem Cells Move Into Prime Time, ScienceNow*; 6/2013.
2. Dennis Normile; *First Clinical Trial With Induced Pluripotent Stem Cells Grows Closer, ScienceNow*; 6/2013.
3. Basharut A. Syed và James B. Evans; *Stem cell therapy market, Nature Reviews Drug Discovery*; 2013.
4. David Cyranoski; *Human stem cells created by cloning, Nature News*; 2013.
5. Nguyễn Tấn Bình, Huỳnh Nghĩa, Trần Quốc Tuấn, Huỳnh Văn Mẫn, Bao Minh Hiền, Phù Chí Dũng, Trần Văn Bình, Trần Văn Bé; *Stem cell transplantation activity in Vietnam. 17<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT)*; 2012.
6. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi; *Haematopoietic stem cell transplantation, The EBMT handbook 6<sup>th</sup> edition*; 2012.
7. Trần Văn Bé, Nguyễn Tấn Bình; *Huy động TBGMNV để ghép tự thân bằng hóa trị liệu và thuốc tăng trưởng tế bào tạo máu, Y học Việt Nam, Tập 254, số 12*; 2000.
8. Nguyễn Tấn Bình; *Bước đầu nghiên cứu phương pháp ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi không giữ đông lạnh để điều trị trong bệnh máu ác tính. Luận án tiến sĩ y học. đại học y dược TP HCM*, 2002.
9. Trần Văn Bé; *Tình hình ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM. Y học Việt Nam, Tập 302, số đặc biệt*; 2004.
10. Trần Quốc Tuấn, Huỳnh Nghĩa, Nguyễn Tấn Bình; *Ghép TBG MNV giữ đông lạnh - 196OC tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM. Y học thực hành, Tập 545*; 2006.
11. Nguyễn Tấn Bình và CS; *Dị ghép và ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM, Báo cáo khoa học tại hội nghị ung bướu TP HCM*; 2006.
12. Trần Văn Bình; *Tế bào gốc và máu cuống rốn, Y học Việt Nam, Tập 344, số 2*; 2008.
13. Nguyễn Thị Hồng Hoa, Trần Quốc Tuấn, Nguyễn Tấn Bình; *Báo cáo 7 trường hợp dị ghép tế bào gốc máu ngoại vi tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM trong năm 2007, Y học Việt Nam, Tập 344, số 2*; 2008.
14. Trần Quốc Tuấn, Huỳnh Nghĩa, Nguyễn Tấn Bình; *Báo cáo các trường hợp ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM. Y học Việt Nam, Tập 344, số 2*; 2008.
15. Trần Quốc Tuấn, Huỳnh Nghĩa, Nguyễn Tấn Bình; *Ghép tế bào gốc máu ngoại vi trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM, Kỷ yếu hội thảo nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong y học*; 2010.

16. Bạch Quốc Khánh, Võ Thanh Bình, Nguyễn Anh Trí; *Ghép tế bào gốc tạo máu điều trị các bệnh máu ác tính tại viện Huyết học và Truyền máu TW, Kỷ yếu hội thảo nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong y học*; 2010.
17. Trần Quốc Tuấn, Nguyễn Tấn Bình; *Nghiên cứu ứng dụng ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh  $-196^{\circ}\text{C}$  trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM, Y học TP Hồ Chí Minh, Tập 15, số 4*; 2011.
18. Trần Quốc Tuấn, Nguyễn Tấn Bình; *Nghiên cứu ứng dụng dị ghép tế bào gốc máu ngoại vi giữ đông lạnh  $-196^{\circ}\text{C}$  trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM. Y học TP Hồ Chí Minh, Tập 15, số 4*; 2011.
19. Nguyễn Hạnh Thư, Huỳnh Văn Mẫn, Ngô Ngọc Ngân Linh, Nguyễn Tấn Bình; *Bước đầu đánh giá hiệu quả dị ghép tế bào gốc máu ngoại vi ở bệnh nhân suy tủy xương, Y học Việt Nam, Tập 396, số đặc biệt*; 2012.
20. Ông Nguyễn Thanh Quang; *Nghiên cứu phát triển các dòng sản phẩm tế bào gốc ứng dụng trong trị bệnh và thẩm mỹ*; 2013.
21. ThS.BS. Lê Thị Bích Phượng; *Sử dụng tế bào gốc trung mô (MSC) từ mô mỡ và PRP trong điều trị*, 2013.
22. TS.BS. Mai Văn Điền; *Giới thiệu ngân hàng tế bào gốc MekoStem*; 2013.
23. Trung tâm Thông tin Khoa học & Công nghệ; *Tình hình nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc trong y học trên cơ sở số liệu sáng chế quốc tế*, 2013.
24. Các báo cáo tại hội thảo quốc tế lần thứ nhất về việc ghép tế bào gốc tạo máu ở các nước đang phát triển tổ chức tại Hà Nội ngày 10/11-13/11/2011.
25. Hội nghị khoa học toàn quốc về tế bào gốc lần thứ II, tại Phú Quốc 25-27/4/2013.